



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E BIOTECNOLOGIA

GLEND A DA SILVA RODRIGUES DE OLIVEIRA

Estudo de associação de polimorfismos nos genes *GRID2* e
DLGAP1 e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e suas
características clínicas

Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Federal Fluminense visando à obtenção do grau de
Mestre em Ciências e Biotecnologia

Orientador: Cícero Brasileiro de Mello Neto
Coorientador: Fabiana Barzotto Kohlrausch



Niterói
2024

GLEND A DA SILVA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**Estudo de associação em polimorfismos nos genes
GRID2 e *DLGAP1* e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo
e suas características clínicas**

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Genética Humana do Departamento de
Biologia Geral do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências
e Biotecnologia, Universidade Federal Fluminense

Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Federal Fluminense
como requisito parcial visando à
obtenção do grau de Mestre em
Ciências e Biotecnologia

Orientador: Cícero Brasileiro de Mello Neto
Coorientador: Fabiana Barzotto Kohlrausch

Ficha catalográfica automática - SDC/BCV
Gerada com informações fornecidas pelo autor

D278e De Oliveira, Glenda da Silva Rodrigues
Estudo de associação de polimorfismos nos genes GRID2 e
DLGAP1 e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e suas
características clínicas / Glenda da Silva Rodrigues De
Oliveira. - 2024.
106 f.: il.

Orientador: Cícero Brasileiro De Mello Neto.
Coorientador: Fabiana Barzotto Kohlrausch.
Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,
Instituto de Biologia, Niterói, 2024.

1. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. 2. Polimorfismo. 3.
GRID2. 4. DLGAP1. 5. Produção intelectual. I. Brasileiro De
Mello Neto, Cícero, orientador. II. Barzotto Kohlrausch,
Fabiana, coorientadora. III. Universidade Federal Fluminense.
Instituto de Biologia. IV. Título.

CDD - XXX

GLEND A DA SILVA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**Estudo de associação entre polimorfismos nos genes
GRID2 e *DLGAP1* e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo
e suas características clínicas**

Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Federal Fluminense
como requisito parcial visando à
obtenção do grau de Mestre em
Ciências e Biotecnologia

Banca Examinadora:

**Dr. Gutemberg Alves - Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em
Ciências e Biotecnologia - Universidade Federal Fluminense (Presidente)**

**Dra. Ritiele Bastos de Souza – Instituto Oswaldo Cruz – Laboratório de
Genética Humana**

**Dra. Thalita Mázala de Oliveira - Instituto de Biologia - Universidade Federal
Fluminense**

**Dra. Caroline de Souza Barros - Instituto de Biologia, Programa de
Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia - Universidade Federal
Fluminense (suplente)**

**Dra. Verônica Marques Zembrzusi – Instituto Oswaldo Cruz – Laboratório
de Genética Humana (Suplente e Revisora)**

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus orientadores Cícero e Fabiana, que me deram a oportunidade de fazer parte de um projeto de pesquisa tão bonito e necessário, no qual eu aprendi mais do que poderia sequer imaginar.

Agradeço a minha irmã Giovana Valente, minha fiel escudeira, confidente e melhor amiga, apesar de me dar esporro de vez em quando. Que eu possa tê-la ao meu lado em cada conquista da minha vida, e possamos juntas desfrutar de nossas vitórias.

Agradeço a minha avó Rosely Pereira, que me acolheu nos momentos mais difíceis, compartilhando comigo sua fé e seu otimismo. Eu não poderia ter uma avó mais gentil e divertida do que ela.

Agradeço a minha gatinha Luna, que esteve ao meu lado no momento da seleção, assim como na maior parte da minha vida, e aos gatos da minha avó, Clarinha e Zoinho, que me fizeram companhia e trouxeram doçura aos meus dias.

Agradeço também aos meus colegas do PPBI, que tornaram meus dias mais leves. Sobretudo a Isabelle Soares, que foi para mim um exemplo de determinação, paixão pela ciência e autoconfiança, me mostrando que somos mais capazes do que pensamos.

Agradeço ao meu amigo Lucas Suzigan, por me lembrar diariamente tudo o que já fui capaz de superar, e por estar ao meu lado nos momentos bons e ruins.

Agradeço à Gabriela Costa, por sempre acreditar em mim e por tornar meus dias mais leves, e a todos do nosso grupo que me ofereceram palavras de carinho quando eu precisei.

Agradeço à Cynthia Damaceno, por confiar na minha capacidade mesmo diante das minhas inseguranças, e por torcer genuinamente por mim a cada etapa do mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	III
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	V
LISTA DE TABELAS.....	VI
RESUMO.....	VII
ABSTRACT	VIII
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Estudos de Neuroimagem.....	4
1.1.1 Córtex Cerebral	6
1.1.2 Estriado	7
1.1.3 Tálamo	7
1.2 Neuroquímica do TOC	8
1.2.1 Glutamato	8
1.2.2 Serotonina	9
1.2.3 Dopamina	10
1.2.4 Ocitocina	10
1.3 Genética do TOC	11
1.3.1 Estudos com Gêmeos e Estudos de Famílias	11
1.3.2 Estudos de Ligação	12
1.3.3 Estudos de Associação	12
1.3.3.1 Estudos relacionados à via glutamatérgica	13
1.3.3.2 <i>DLGAP1</i>	15
1.3.3.3 <i>GRID2</i>	17
2. OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo geral.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1 Aspectos éticos.....	21
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	21
3.3 Dados Clínicos	22
3.4. Extração de DNA.....	23
3.5 Quantificação de DNA	23

3.6 Genotipagem	23
3.7 Análises estatísticas.....	25
4. RESULTADOS	27
4.1 Dados Clínico Demográficos	27
4.2 Análise dos polimorfismos	28
4.2.1 Caso x Controle	28
4.2.2 Precoce x Tardio	31
4.2.3 Dimensão de Verificação	31
4.2.4 Dimensão de Coleccionismo	36
4.2.5 Dimensão de Neutralização	36
4.2.6 Dimensões de Obsessão, Ordenamento e Lavagem	41
5. DISCUSSÃO.....	48
5.1 Distribuição das Frequências Alélicas	48
5.2 Associação Entre Polimorfismos e TOC	49
5.3 Idade de Início	50
5.4 Verificação em Mulheres	51
5.5 Coleccionismo em Homens	52
5.6 Neutralização em Homens	54
5.7 Obsessão, Ordenamento e Lavagem	54
5.8 Mecanismos Neurobiológicos	56
5.9 Limitações	57
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
6.1 Conclusões	61
6.2 Perspectivas.....	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
8. APÊNDICES E ANEXOS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Córtex Anterior Cingulado
AMPA	Ácido Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico
AMS	Área Motora Suplementar
AN	Anorexia Nervosa
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
Cbln1	Cerebelina 1
CID 11	Classificação Internacional de Doenças 11 ^a Edição
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSTC	Circuito Córtico-estriado-tálamo-cortical
DL	Desequilíbrio de Ligação
DLG	<i>Discs Large</i>
DLGAP1	<i>Discs Large Homolog-Associated Protein 1</i>
DLPFC	Córtex Pré Frontal Dorsolateral
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5. ^a edição
EAAT3	<i>Excitatory Amino Acid Transporter 3</i>
EF	Esquizofrenia
FOCI	Inventário Florida de Obsessões e Compulsões
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GMV	Volume de Massa Cinzenta
GRID2	<i>Glutamate Ionotropic Receptor Delta Type Subunit 2</i>
GRIK2	<i>Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 2</i>
GRIN2B	<i>Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2B</i>
GWAS	Estudo de Associação Genética Ampla
GWLS	Estudo de Ligação Genética Ampla
IPUB	Instituto de Psiquiatria da UFRJ
IRSS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
LGI	Índice de Girificação
LTD	Depressão de Longo Prazo
LTP	Potenciação de Longo Prazo
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview

mGluR1	Receptor Metabotrópico de Glutamato Subtipo 1
NMDA	N-metil-D-aspartato
Nrx1	Neurexina
OCC	Córtex Occipital
OCI-R	Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado
OCRD	Transtornos Relacionados a Obsessão e Compulsão
OFC	Córtex Orbitofrontal
OLIG2	<i>Oligodendrocyte Transcription Factor 2</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
qPCR	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real
RIOSTOC	Associação de pessoas com TOC e S. Tourette RJ
SLC1A1	<i>Solute Carrier Family 1 Member 1</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
ST	Síndrome de Tourette
TA	Transtornos de Ansiedade
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TAc	Transtorno de Acumulação
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDC	Transtorno Dismórfico Corporal
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TEPT	Transtorno do Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TTM	Tricotilomania
VS	Estriado Ventral
WMV	Volume de Massa Branca
Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação das principais comorbidades que afetam indivíduos com TOC	4
Figura 2	Representação das regiões que compõem o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical	5
Figura 3	Representação das vias glutamatérgicas e os estudos de associação entre os genes que as envolvem e o TOC	16
Figura 4	Representação do complexo envolvendo a proteína GluD2	19
Figura 5	Representação da conexão entre os núcleos cerebelares, o tálamo e as demais regiões do cérebro	21
Figura 6	Condições para a PCR em tempo real	28
Figura 7	Ilustração dos genótipos	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Reação de amplificação para ensaios Taqman®	22
Tabela 2	Dados demográficos das amostras de pacientes incluídos no estudo.....	25
Tabela 3	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em casos e controles.....	27
Tabela 4	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes de surgimento precoce e tardio dos sintomas	30
Tabela 5	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de verificação	32
Tabela 6	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de colecionismo	35
Tabela 7	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de neutralização.....	37
Tabela 8	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de obsessão.....	39
Tabela 9	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de ordenamento.....	41
Tabela 10	Distribuição dos polimorfismos em <i>DLGAP1</i> e <i>GRID2</i> em pacientes com sintomas da dimensão de lavagem.....	43

RESUMO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é uma desordem psiquiátrica que consiste em pensamentos obsessivos e intrusivos, comportamentos compulsivos e repetitivos, ou ambos. Tais comportamentos costumam causar sensação de alívio do mal estar frequentemente sentido pelos indivíduos acometidos pelo TOC, que costumam ter comorbidades como transtornos de ansiedade, transtornos de humor, transtornos alimentares e outros. O Inventário de Compulsões e Obsessões Revisado (OCI-R) classifica as dimensões do TOC em seis categorias: checagem, lavagem, obsessões, organização, colecionismo e neutralização, cada uma representando diferentes padrões de sintomas. Essas dimensões apresentam diferentes padrões de pensamentos e compulsões, e podem ser associadas a diferentes fatores etiológicos do TOC.

Algumas pesquisas indicam que a fisiopatologia desse transtorno possivelmente envolve o sistema glutamatérgico, envolvido em diversas atividades sinápticas. A diferenciação de células do sistema nervoso também parece estar envolvida no transtorno. O presente estudo teve como objetivo investigar a relação entre polimorfismos nos genes *GRID2* (rs1030757) e *DLGAP1* (rs9952159 e rs11081062) e o TOC e suas características clínicas. Para isso, a pesquisa contou com um grupo de 200 pacientes diagnosticados com TOC, além de 203 pessoas sem o transtorno (grupo controle). A avaliação dos sinais clínicos foi realizada por meio do Inventário Florida de Obsessões e Compulsões (FOCI) e do Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado (OCIR). A análise dos polimorfismos foi realizada mediante a amplificação de fragmentos de interesse nas amostras de DNA dos participantes, utilizando ensaios Taqman® (Life Technologies do Brasil) para a realização da Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real (qPCR). Os resultados revelaram uma associação significativa entre o polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* e algumas dimensões do TOC. Os sintomas de colecionismo e neutralização em homens se mostraram associados a esse polimorfismo quando avaliado por um modelo de dominância do alelo variante (AC+CC *versus* AA; $p = 0,015$ e $0,044$; e OR = 3,059 e 2,429 respectivamente). Por outro lado, em um modelo overdominante, o genótipo heterozigoto mostrou um efeito protetor contra sintomas de verificação em mulheres ($p = 0,02$, OR = 0,185). Não foram encontradas associações significativas para os polimorfismos do gene *DLGAP1* e nenhuma das características clínicas do TOC. Esses achados sugerem que as vias glutamatérgicas podem influenciar de maneira específica a manifestação de sintomas de TOC de acordo com o sexo do paciente, reforçando a importância de considerar o sexo e a dimensão sintomática na análise da etiologia do transtorno. Estudos complementares são necessários para compreender os mecanismos moleculares que dão suporte aos resultados encontrados, avaliando sua aplicabilidade no âmbito clínico.

Palavras-chave: TOC, SNP, polimorfismo, *GRID2*, *DLGAP1*, sistema glutamatérgico.

ABSTRACT

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric condition that involves obsessive and unwelcome thoughts, compulsive and repeated behaviors or both. Those behaviors usually cause a relief front of the unpleasant feelings often experienced by the ones who have OCD, that commonly have anxiety disorders, mood disorders, eating disorders and others comorbidities. The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R) classifies OCD dimensions into six categories: checking, washing, obsessions, ordering, hoarding, and neutralizing, each representing different symptom patterns. These dimensions exhibit distinct patterns of thoughts and compulsions and may be associated with different etiological factors of OCD.

Researches show the physiopathology of this disease possibly includes the glutamatergic pathways, involved in many synaptic activities. The differentiation of nervous system cells also appears to be involved in the disorder. The present study aimed to investigate the relationship between polymorphisms in the *GRID2* (rs1030757) and *DLGAP1* (rs9952159 and rs11081062) genes and OCD and its clinical characteristics. For this purpose, the study included a group of 200 patients diagnosed with OCD, in addition to 203 individuals without the disorder (control group). Clinical symptom assessment was conducted using the Florida Obsessive-Compulsive Inventory (FOCI) and the Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCIR). The analysis of the polymorphisms was performed through the amplification of relevant DNA fragments from the participants' samples, using Taqman® assays (Life Technologies of Brazil) for real-time Polymerase Chain Reaction (qPCR). The results revealed a significant association between the rs1030757 polymorphism of the *GRID2* gene and certain dimensions of OCD. Hoarding and neutralization dimensions in men showed to be associated with this polymorphism when evaluated by a dominance model of the variant allele (AC+CC *versus* AA; $p = 0.015$ and 0.044 , and $OR = 3.059$ and 2.429 , respectively). On the other hand, in an overdominant model, the heterozygous genotype showed a protective effect against check symptoms in women ($p = 0,02$, $OR = 0,185$). No significant associations were found for *DLGAP1* gene polymorphisms and any of the clinical features of OCD. These findings suggest that genes in the glutamatergic pathways may specifically influence the manifestation of OCD symptoms according to patient gender, reinforcing the importance of considering gender and symptom dimension in analyzing the etiology of the disorder. Complementary studies are needed to understand the molecular mechanisms underlying these findings, assessing their applicability in clinical settings.

Keywords: OCD, SNP, polymorphism, GRID2, DLGAP1, glutamatergic pathway.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013) e a Classificação Internacional de Doenças (CID 11), o Transtorno Obsessivo-Compulsivo é caracterizado pela presença de obsessões, compulsões, ou ambas, que comprometem a rotina diária dos indivíduos. As obsessões consistem em pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes que surgem de forma intrusiva e causam perturbação, ansiedade e sofrimento. Já as compulsões são comportamentos ou atos mentais que seguem regras rígidas, às quais o indivíduo se sente compelido a obedecer. As compulsões visam a redução do estresse e da ansiedade vividos, e para serem considerados indícios de TOC precisam tomar um tempo significativo da rotina do sujeito.

A média de idade para a manifestação da doença é de cerca de 20 anos, contudo ela tende a aparecer mais precocemente em homens do que em mulheres. Há uma série de particularidades clínicas quanto à idade de início dos sintomas do TOC. Além do início precoce do transtorno ser mais prevalente entre os homens, ele também está associado a um maior grau de severidade, maior sobreposição de sintomas e maior probabilidade de comorbidades com transtornos relacionados ao TOC (Taylor, 2011). No entanto, o TOC de início precoce costuma ser mais responsivo ao tratamento nos seus estágios iniciais (Burchi & Pallanti, 2019; Mancebo *et al.*, 2014). Diferentemente do TOC de início tardio, a forma precoce do transtorno é considerada por alguns pesquisadores como um transtorno do neurodesenvolvimento (Mattina & Steiner, 2016). A alta prevalência de comorbidade do TOC com transtornos do neurodesenvolvimento em pacientes pediátricos é um dado que pode fortalecer essa hipótese, uma vez que tais comorbidades estão presentes com menor frequência em pacientes de início tardio dos sintomas (Abramovitch, Mittelman & Wilhelm, 2015; Selles, Storch & Lewin, 2014; Geller *et al.*, 2001).

Os casos de remissão dos sintomas sem tratamento médico são minoritários (20% dos pacientes). No geral, o transtorno tende a se agravar ao longo do tempo, de modo que a maioria dos diagnósticos é feita anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Para confirmar o quadro de TOC, é preciso descartar que os sinais clínicos sejam fruto de transtornos semelhantes, como

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno Dismórfico Corporal, Transtorno de Escoriação e outros (DSM-5).

Entre 2% e 3% das pessoas irão desenvolver o transtorno ao longo da vida, estando portanto entre as desordens mentais mais frequentes (Fontenelle, Mendlowicz & Versiani, 2006). Possui uma vasta multiplicidade de manifestação de sintomas, podendo envolver pensamentos reprováveis que causam auto repulsa, medo de contaminação que leva à compulsão por limpeza e até mesmo o temor de que uma tragédia aconteça caso a pessoa não cheque constantemente se trancou a porta, desligou o fogão ou fechou as janelas. Alguns indivíduos podem manifestar os primeiros sintomas abruptamente, após serem expostos a eventos traumáticos, sobretudo crianças, depois de serem acometidos por alguma infecção ou mesmo em decorrência do agravamento de outros transtornos psíquicos (DSM-5).

Devido à heterogeneidade de seus sintomas, o TOC costuma ser dividido em diferentes dimensões, que agrupam pacientes com características semelhantes entre si. Elas incluem a dimensão de verificação, na qual o indivíduo, motivado pelo intenso sentimento de dúvida, sente a necessidade de checar constantemente o ambiente, a fim de evitar catástrofes (Cervin *et al.*, 2020). A dimensão de contaminação e limpeza, caracterizada pelo medo exacerbado de sujeira que motiva um comportamento de limpeza desmoderado. A dimensão de simetria e ordenamento envolve a necessidade de simetria e precisão. A obsessão, por sua vez, consiste na presença de pensamentos intrusivos egodistônicos, ou seja, muitas vezes vão contra os valores e crenças do indivíduo, causando sofrimento. Eles podem ser de origem religiosa, sexual ou mesmo pensamentos agressivos. A dimensão de neutralização consiste em comportamentos mentais ou físicos que visem à anulação ou redução do impacto de pensamentos obsessivos, gerando diminuição temporária da ansiedade. A dimensão do colecionismo manifesta o temor do indivíduo pela perda dos objetos acumulados, levando a um acúmulo excessivo de objetos que atrapalha a rotina diária (Pushkarskaya *et al.*, 2017; DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

O DSM-5 e o CID 11 trouxeram um transtorno à parte com sintomas de colecionismo: O Transtorno de Acumulação. Contudo, é interessante notar que seus sintomas não divergem muito dos sintomas de TOC em crianças e

adolescentes, havendo uma mudança significativa no quadro clínico apenas a partir do início da idade adulta. Reconhecendo a grande semelhança entre os transtornos, o DSM-5 e o CID 11 os posicionam lado a lado, indicando assim que fazem parte de um mesmo cluster de doenças. Além disso, ambos os transtornos podem ser diferenciados quando considera-se no diagnóstico a motivação do acúmulo de objetos, a severidade e autoconsciência do transtorno e a resposta a tratamentos convencionais (Tolin, Witt & Stevens, 2014; Frost, Steketee & Tolin, 2011).

As comorbidades são bastante comuns em pacientes com TOC, ocorrendo em 50-60% deles ao longo de toda a vida. Entre as comorbidades mais frequentes estão a depressão (66%), fobias específicas (22%), transtorno de ansiedade social (18%), transtornos alimentares (17%), transtorno de dependência alcoólica (14%) e síndrome do pânico (12%) (Fineberg et al., 2007). A coocorrência de outros transtornos no espectro OCRD (Transtornos Relacionados a Obsessão e Compulsão) aparenta ser corriqueira, mas há uma carência no levantamento de dados que os incluam (Figura 1).

No DSM-4 e no CID 10, o TOC era classificado junto ao grupo de Transtornos de Ansiedade (TAs), no entanto o DSM-5 e o CID 11 trouxeram um novo cluster de desordens: Transtornos Relacionados à Obsessão e Compulsão (do inglês OCRD, *Obsessive-Compulsive and Related Disorders*). Essa mudança ocorreu devido ao fato de que a maior parte dos pacientes com transtornos de ansiedade não desenvolvem os sintomas de obsessão e compulsão, o que indica que tais sintomas não sofrem uma relação de causa e efeito, embora possam ocorrer em comorbidade. O novo cluster inclui o Transtorno de Escoriação, Transtorno de Dismorfia Corporal, Tricotilomania e Transtorno de Acumulação (Abramowitz & Jacoby, 2015). Apesar da mudança, o DSM-5 e o CID-11 ainda reconhecem a relação entre os OCRDs e os TAs, o que fica evidente pela proximidade entre os dois capítulos dos documentos (Reddy et al., 2018).

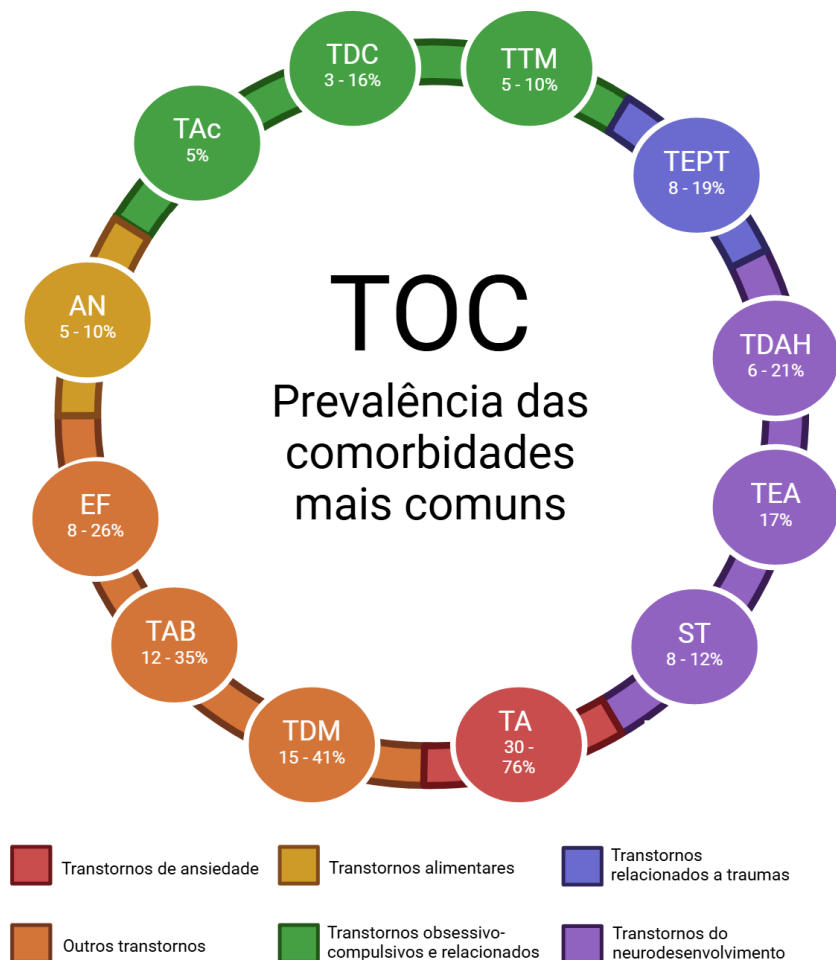


Figura 1: Comorbidades mais frequentes em pacientes com diagnóstico primário de TOC. Entre as comorbidades em maior destaque, encontram-se o Transtorno de Ansiedade (TA), com uma prevalência de 30% a 76%, seguido pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM), com 15% a 41%, e o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), que atinge de 12% a 35% dos indivíduos. A esquizofrenia (EF) afeta de 8% a 26% dos pacientes, enquanto a Anorexia Nervosa (AN) é observada em 5% a 10%. O Transtorno de Acumulação (TAc) ocorre em 5% dos casos, e o Transtorno Dismórfico Corporal (TDC) varia de 3% a 16%. A Tricotilomania (TTM) apresenta uma prevalência de 5% a 10%, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) está presente em 8% a 19% dos pacientes, e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é identificado em 6% a 21% dos casos. O Transtorno do Espectro Autista (TEA) possui uma prevalência de 17%, enquanto a Síndrome de Tourette (ST) ocorre em 8% a 12% dos indivíduos com TOC. Essas comorbidades refletem a complexidade do TOC e a frequência com que está associado a outros transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento. Adaptada de Strom *et al.*, 2021.

1.1 ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Diversos estudos se debruçam sobre as diferenças morfofisiológicas entre o cérebro de indivíduos com TOC e de indivíduos saudáveis. A maioria tem como foco principal as regiões do cérebro que fazem parte do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC; Figura 2), que está sabidamente relacionado à etiologia dos transtornos obsessivo-compulsivos. Um estudo testando a conectividade funcional em estado de repouso reportou que os pacientes analisados apresentaram menor conectividade entre os elementos do circuito CSTC no sistema límbico, resultado diferente do encontrado por estudos feitos com pacientes medicados (Posner *et al.*; 2014).

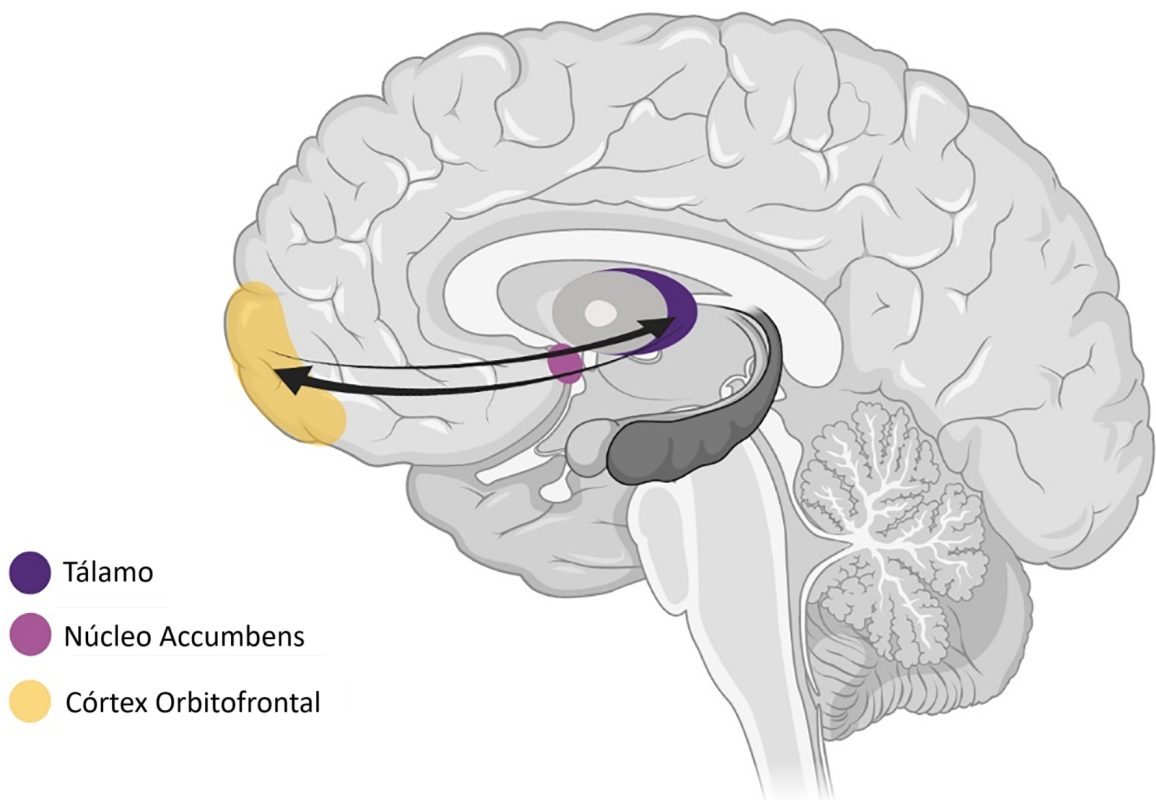


Figura 2: Representação das principais regiões do cérebro que compõem o circuito CSTC. O córtex orbitofrontal (OFC) está representado em amarelo, o núcleo accumbens (parte do estriado ventral) representado em magenta, e o tálamo na cor roxa. Retirado de Shephard *et al.*, 2021

Outro trabalho mais recente demonstrou que essa conectividade é de fato reduzida entre as regiões do CSTC e entre o córtex anterior cingulado (ACC) e o lobo límbico, contudo aparenta ser aumentada entre segmentos do CSTC e regiões do córtex parieto-occipital (Fajnerova *et al.*; 2020). Esses e diversos outros estudos anteriores a eles implicam numa maior atenção a regiões do CSTC por parte da comunidade científica em se tratando de pesquisas de neuroimagem de cérebros de indivíduos com TOC.

1.1.1 CÓRTEX CEREBRAL

Diferentes regiões do córtex cerebral têm sido implicadas na etiologia do TOC, sobretudo o córtex orbitofrontal (OFC), envolvido na tomada de decisões e no processamento sensorial. Estudos de neuroimagem que avaliam parâmetros como espessura cortical, área de superfície e volume de massa cinzenta (GMV) revelaram alterações morfológicas consideráveis no OFC de indivíduos com TOC. Uma pesquisa encontrou maior índice de girificação (LGI) no OFC direito de pacientes com TOC quando comparados a controles saudáveis, além de padrões atípicos de lateralidade entre os hemisférios cerebrais, característica observada também em outras doenças psiquiátricas (Bowen *et al.*, 2021). O índice de girificação é um parâmetro que mede as dobras do córtex cerebral, e é relevante para as pesquisas porque influencia diretamente a capacidade do tecido de armazenar neurônios e funcionar corretamente.

Outras pesquisas também indicam uma maior conectividade entre regiões como o OFC e o estriado ventral (VS), ao passo que áreas ligadas ao controle executivo, como o ACC, mostram conectividade reduzida em pacientes com TOC. Essas disfunções podem estar relacionadas a déficits no controle inibitório e no planejamento (Xu *et al.*, 2021). Além disso, o ACC, especialmente sua região rostral (rACC), demonstra hiperatividade em resposta a estímulos relacionados ao TOC, sugerindo um papel regulador em conflitos emocionais (Brennan *et al.*, 2015).

O córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) também é um importante alvo de estudos, especialmente em tratamentos de neuromodulação não invasiva. A

ativação do DLPFC durante tarefas provocadoras de sintomas de TOC está associada a uma menor resposta à TCC, tratamento padrão para TOC (Li *et al.*, 2020). Estudos de conectividade mostram que regiões como o OFC e o cerebelo podem ter tanto efeito inibitório quanto excitatório sobre o DLPFC de indivíduos com TOC, o que pode estar ligado à severidade dos sintomas (Li *et al.*, 2020).

1.1.2 ESTRIADO

O estriado, parte central do circuito CSTC, tem um papel crucial na regulação de funções motoras, cognitivas e emocionais, sendo amplamente estudado na etiologia do TOC. Pesquisadores recentemente analisaram diferentes regiões do estriado (caudado, putâmen e pallidum) em termos de massa cinzenta e girificação, observando que indivíduos com TOC apresentaram maior volume de massa cinzenta no putâmen bilateral e no pallidum esquerdo (Bowen *et al.*, 2021). Além disso, a lateralidade do putâmen, geralmente com dominância do lado esquerdo, se mostrou reduzida em pacientes com TOC, o que pode estar associado a comportamentos compulsivos e traços depressivos.

Outro estudo explorou os sistemas estriatais, como o *loop* associativo (caudado) e o *loop* motor (putâmen) (Peng *et al.*, 2022). Foi observada maior conectividade do caudado com diversas regiões do cérebro de pacientes com TOC, o que implicou em pior desempenho nas tarefas de flexibilidade cognitiva. Esse desequilíbrio entre os *loops* pode explicar a rigidez comportamental típica do transtorno, dificultando a adaptação a mudanças no ambiente.

1.1.3 TÁLAMO

O tálamo é a terceira região integrante do circuito CSTC, responsável pelo processamento de informações sensoriais e por sua integração, pela modulação da atenção e coordenação motora. A maioria dos estudos com pacientes com TOC costuma analisar o volume total do tálamo, no entanto, tais análises são consideradas insuficientes para detectar alterações que se limitam a núcleos específicos do tálamo (Jurng *et al.*, 2021; Kwon *et al.*, 2003).

O tálamo é constituído por uma rede complexa de núcleos com diferentes funções e conexões entre si e com outras áreas do cérebro, por isso análises subregionais podem ajudar a compreender as particularidades de cada sub região e entender o papel do tálamo na patofisiologia do TOC (Jurng *et al.*, 2021; Kong *et al.*, 2020; Stein *et al.*, 2019).

Um estudo analisando pacientes com TOC comparou dados desses participantes com os dados de controles saudáveis, analisando núcleos talâmicos de modo individualizado (Jurng *et al.*, 2021). O volume do núcleo posterior esquerdo foi menor em indivíduos com TOC. Houve ainda uma correlação negativa entre o volume do núcleo posterior esquerdo do tálamo e a idade de início dos sintomas quando os participantes com TOC foram comparados entre si (Jurng *et al.*, 2021).

Analisando separadamente as regiões do núcleo posterior esquerdo do tálamo em pacientes com TOC, observou-se deformidades no núcleo pulvinar (Shaw *et al.*, 2015; Kang *et al.*, 2008) e atividade funcional alterada (Viard *et al.*, 2005). O núcleo pulvinar desempenha função importante não só no processamento visual exploratório, codificação e modulação de transmissão de informações visuais, mas também está envolvido na atenção, que frequentemente apresenta defasagem em pessoas com TOC (Jurng *et al.*, 2021).

1.2 NEUROQUÍMICA DO TOC

1.2.1 GLUTAMATO

Alguns estudos mostram que a via glutamatérgica está associada ao TOC, visto que em muitos casos a medicação que atua nas vias serotoninérgicas e dopaminérgicas não traz resultados efetivos (Kariuki-Nyuthe, Gomez-Mancilla & Stein, 2014). O glutamato é o principal aminoácido que atua como neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central (SNC), funcionando como agonista de diversos neuroreceptores tais quais o NMDA (N-metil D-Aspartato) e o AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) (Niswender & Conn, 2010).

Já existem estudos indicando uma participação do sistema glutamatérgico em comportamentos repetitivos associados ao TOC (Wu *et al.*, 2013; McGrath *et al.*, 2000). Pesquisas de imagem mostraram que pacientes com TOC têm uma concentração elevada de glutamato no caudado. Curiosamente, tal concentração tende a se normalizar após 12 semanas de tratamento com paroxetina (Rosenberg *et al.*, 2000), indicando que o aumento de serotonina talvez iniba o aumento de atividade do glutamato no caudado. Ou seja, alterações induzidas por inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) no córtex frontal talvez impactem as projeções cortico-estriatais de glutamato no TOC (Wu *et al.*, 2013; McGrath *et al.*, 2000).

Enquanto o glutamato possui ação excitatória nas sinapses cerebrais, o GABA (ácido γ -aminobutírico) desempenha o papel oposto, visto que é o principal neurotransmissor inibitório e sua ação atenua a atividade glutamatérgica em certas situações. Por essa razão, muitos estudos focam de modo conjunto nesses dois neurotransmissores (Robbins, Banca & Belin, 2023).

Tanto a expressão exacerbada do glutamato quanto o desequilíbrio na razão Glu:GABA podem levar à hiperatividade de loops do CSTC envolvidos no comportamento de resposta a reforços, o que contribui para ações repetitivas que resultam de obsessões e compulsões, ações que são características de transtornos relacionados à obsessão e compulsão. Um estudo mostrou que a razão Glu:GABA no córtex anterior cingulado (ACC) está associada a comportamentos obsessivos em indivíduos com TOC. Por sua vez, a concentração total de glutamato parece influenciar a área motora suplementar (AMS) e o córtex occipital (OCC) no cérebro de pacientes com TOC, independente da concentração de GABA (Robbins, Banca & Belin, 2023).

1.2.2 SEROTONINA

A literatura apresenta algumas hipóteses para explicar o papel da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) no desenvolvimento do TOC, que se debruçam sobre os resultados positivos do uso ISRSs em pacientes com TOC. A serotonina parece desempenhar um papel na função orbitofrontal (Maia & Cano-Colino, 2015), estando portanto implicada na neuroplasticidade e habilidade de aprendizado reverso, especialmente na região do córtex orbitofrontal (OFC),

que é menos ativo em indivíduos com TOC e seus parentes de primeiro grau durante a execução de tarefas envolvendo tais habilidades (Chamberlain *et al.*, 2008).

Estudos recentes buscaram investigar o papel exato da serotonina na neuroplasticidade e aprendizado. Um deles mostrou evidências de que os receptores 5-HT_{2A} estão associados à resposta ao *feedback* positivo, ao passo que os 5-HT_{2C} modulam a resposta ao *feedback* negativo (Hevig *et al.*, 2024). Por outro lado, um grupo diferente de pesquisadores comparou os efeitos da serotonina em ratos e humanos, observando que a administração aguda de escitalopram pode reduzir a taxa de aprendizado, enquanto doses crônicas podem diminuir a sensibilidade a reforços (Luo *et al.*, 2023). Esses resultados evidenciam que a modulação de serotonina é complexa, mostrando que a dose administrada e o receptor de serotonina inibido influenciam de maneiras diversas no comportamento e aprendizado.

1.2.3 DOPAMINA

Estudos farmacológicos mostraram a associação entre vias dopaminérgicas e comportamentos obsessivos, uma vez que a combinação de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e antagonistas dopaminérgicos provou ser efetiva no tratamento de alguns casos refratários de TOC (Denys *et al.*, 2004). Contudo, pouco se sabe sobre o mecanismo por trás da influência da dopamina sobre esse transtorno.

Um estudo conduzido recentemente demonstrou que receptores de dopamina agem de formas diferentes na fisiopatologia do TOC. O receptor D1 quando expresso acima dos níveis basais parece aumentar o comportamento repetitivo de autolimpeza em ratos, que é reduzido em indivíduos *knockout* para D1R. Por outro lado, o bloqueio do receptor D2 piorou sintomas de obsessão e compulsão, efeito oposto ao do *knock out* do D1R (Xue, 2022).

1.2.4 OCITOCINA

Os estudos sobre a ligação da ocitocina com a etiologia do TOC ainda são escassos, e seu papel ainda é incerto. No entanto, alguns estudos já detectaram maior concentração de ocitocina no fluido cerebrospinal de pacientes com TOC, embora esses dados ainda sejam inconsistentes, indicando que pode haver alterações nas vias desse neurotransmissor associadas ao transtorno (Altemus, 1994; Leckman *et al.* 1994).

Uma pesquisa mais recente encontrou maiores concentrações de ocitocina no sangue de pacientes com TOC (Marazziti *et al.*, 2015), dado que fortalece a hipótese de que esse neurotransmissor desempenha papel na etiologia do TOC. Apesar disso, estudos de caso e de ensaio clínico têm tido dificuldades de descobrir se a administração de ocitocina exógena melhora o quadro dos pacientes com TOC. Um dos motivos pode ser a falta de padronização da concentração da molécula administrada e da duração do tratamento experimental (Epperson, McDougle & Price, 1996; Den Boer & Westenberg, 1992; Salzberg & Swedo, 1992; Charles *et al.*, 1989; Ansseau *et al.*, 1987). Embora as evidências presentes sejam animadoras, estudos mais aprofundados são necessários para averiguar o papel do neurotransmissor ocitocina na patofisiologia do TOC.

1.3 GENÉTICA DO TOC

1.3.1 ESTUDOS COM GÊMEOS E ESTUDOS DE FAMÍLIAS

A neurobiologia do TOC ainda não foi completamente desvendada, mas a proporção de diagnósticos concordantes em irmãos gêmeos monozigóticos é duas vezes maior do que em gêmeos dizigóticos, sendo um indício de que fatores genéticos devem estar envolvidos (Mataix-Cols *et al.*, 2024; van Grootheest *et al.*, 2005). Além disso, estudos de famílias constataram que a probabilidade de ser diagnosticado com TOC em algum momento da vida aumenta em parentes de primeiro grau de pessoas previamente diagnosticadas com o transtorno (Steinhausen *et al.*, 2013; Mataix-Cols *et al.*, 2013).

Um estudo feito com pacientes que apresentaram sintomas precoces do TOC encontrou uma incidência de 26% do transtorno em seus familiares de primeiro grau avaliados (irmãos e pais), além de uma porcentagem em torno de 6% de incidência de transtornos relacionados (Geller & Grossman, 2023). Até

mesmo familiares de maiores graus de parentesco com pessoas acometidas por TOC já foram tidas como mais propensas a compartilhar o mesmo diagnóstico, embora os parentes de primeiro grau sejam sim mais suscetíveis (Mataix-Cols *et al.*, 2013).

A herdabilidade calculada para o TOC varia de 46% a 53% (Taylor, 2011), sendo em média 50% quando considerados os estudos com gêmeos. Em pacientes com início precoce dos sintomas, a herdabilidade tende a ser superior (Grünblatt *et al.*, 2017). Os estudos de Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNPs, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*), no entanto, apresentam uma herdabilidade inferior, estando em torno de 30% (Mahjani *et al.*, 2021; International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) & OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS), 2018). SNPs são variações em um único nucleotídeo do DNA do indivíduo, que ocorrem em pelo menos 1% da população e podem influenciar características físicas ou comportamentais, susceptibilidade a doenças e resposta a tratamentos.

1.3.2 ESTUDOS DE LIGAÇÃO

Diversos estudos de ligação apontaram regiões cromossômicas ligadas ao TOC. Estudos de ligação por varredura genômica (do inglês, *Genome-Wide Linkage Study*, ou GWLS) são de grande utilidade para condições que possuem uma herdabilidade poligênica complexa, como é o caso do TOC. Realizando a varredura de diversas regiões distintas do genoma, é possível estimar quais genes estariam mais propensos a ter relação com a etiologia do transtorno, otimizando o trabalho dos pesquisadores que concentram seus esforços em marcadores específicos ao realizarem estudos de associação.

Um desses estudos encontrou evidências de *loci* de suscetibilidade em diversas regiões genômicas após analisar mais de 200 famílias, sendo eles as regiões cromossômicas 1q, 3q, 7p, 15q e 6q (Shugart *et al.*, 2006). Pesquisas posteriores de GWLS implicaram ainda as regiões 15q14 (Ross *et al.*, 2011) e 1p36 (Mathews *et al.*, 2012).

A região 9p24 também já foi associada ao TOC em dois diferentes estudos (Willour *et al.*, 2004; Hanna *et al.*, 2002). Há ainda regiões que se relacionam com

o transtorno de modo mais específico, como a região 11p15 que foi associada apenas a pacientes homens (Wang *et al.*, 2009), ou regiões do cromossomo 14 que foram associadas à dimensão de colecionismo (Liang *et al.*, 2008; Samuels *et al.*, 2007).

1.3.3 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO

O TOC é uma condição multifatorial, no qual ocorrem interações complexas entre inúmeros fatores genéticos e ambientais. Apesar das fortes evidências de influência de fatores genéticos sobre o TOC, há algumas particularidades desse transtorno que tornam as pesquisas desafiadoras. Os sintomas obsessivo-compulsivos são altamente heterogêneos, e cada um possui padrões diferentes de comorbidades, transmissão genética e resposta ao tratamento, além de indícios de bases neurobiológicas variáveis (Mataix-Cols *et al.*, 2005). Portanto, é essencial considerar cada dimensão do TOC como uma manifestação única desse transtorno, levando em consideração que cada uma possui traços distintos que podem refletir as bases genéticas dos sintomas.

Isso se torna mais evidente na análise de estudos de associação. Tais estudos podem ser divididos em duas categorias: estudos de associação de genes candidatos e estudos de ampla associação genômica (GWAS).

Os estudos de associação de genes candidatos focam em genes cuja função está reconhecidamente relacionada aos circuitos envolvidos na etiologia do TOC. Isso inclui genes do neurodesenvolvimento e de vias neuroquímicas, como genes que codificam receptores ou transportadores de diferentes moléculas neurotransmissoras. Fazendo um apanhado geral, é possível perceber que algumas dimensões do TOC estão associadas a vias específicas. O volume de massa cinzenta (GMV) e massa branca (WMV) varia em regiões diferentes de acordo com a dimensão do TOC analisada, por exemplo (Grazioplene *et al.*, 2022; Kodancha *et al.*, 2020; Hirose *et al.*, 2017; Alvarenga *et al.*, 2012).

Os principais alvos dos estudos de associação são os SNPs, variações comumente observadas na sequência de DNA em diferentes populações. Dentre os genes possivelmente envolvidos com a manifestação do TOC, aqueles que envolvem as vias serotoninérgicas costumavam ser mais estudados, uma vez que

o principal tratamento envolve tais vias neuroquímicas. Polimorfismos em genes envolvidos na via dopaminérgica também já foram associados ao TOC, evidenciando a complexidade desse transtorno (Blanco-Vieira *et al.*, 2023; Rajendram *et al.*, 2017; Camarena *et al.*, 2006). Entretanto, os genes associados às vias glutamatérgicas despertam um interesse especial em se tratando desse assunto (Rajendram *et al.*, 2017).

1.3.3.1 GENES RELACIONADOS À VIA GLUTAMATÉRGICA

Polimorfismos do gene *GRIN2B* já foram associados ao TOC (Kohlrausch *et al.*, 2016; Alonso *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2004). Esse gene codifica a subunidade NR2 dos receptores ionotrópicos de glutamato NMDA. Essa subunidade já foi relacionada a funções como memória, aprendizado e plasticidade sináptica, que desempenham papel crucial na etiologia do TOC (Loftis & Janowsky, 2003; Riedel, Platt & Micheau, 2003). Os receptores NMDA também já foram associados à extinção do medo (Davis, 2011), função que demonstra estar defasada em pessoas com TOC (Milad *et al.*, 2013).

Outro gene que teve SNPs associadas ao TOC foi o *GRIK2*, que codifica uma subunidade do receptor ionotrópico de glutamato de kainato (Sampaio *et al.*, 2010; Delorme *et al.*, 2004). Sua expressão se dá predominantemente no cerebelo, córtex e hipotálamo, sobretudo em neurônios inibitórios. Tais informações nos dão pistas sobre o mecanismo de ação através do qual o *GRIK2* poderia influenciar a etiologia do TOC, uma vez que os neurônios inibitórios são peças chave na regulação do circuito CSTC, diretamente envolvido na manifestação de sintomas obsessivo-compulsivos.

Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa encontraram, ainda, associação entre SNPs nos genes *SLC1A1* e *OLIG2* e uma maior chance de manifestar sintomas de TOC (de Salles Andrade *et al.*, 2019; Vieira-Fonseca, Fontenelle & Kohlrausch, 2019). Estudos anteriores já haviam encontrado indícios de associação entre SNPs presentes nesses genes e o TOC. Arnold e seus colaboradores (2006) encontraram associação entre dois SNPs e a transmissão do Transtorno Obsessivo-Compulsivo para descendentes do sexo masculino. Outro estudo encontrou resultados associando polimorfismos do gene *SLC1A1* ao

surgimento precoce de TOC em homens (Dickel *et al.*, 2006), e outras variantes genéticas já demonstraram ter influência sobre o início precoce ou tardio do transtorno (Dallaspezia *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2013; Shugart *et al.*, 2004; Veenstra-VanderWeele *et al.*, 2001). Já foram encontradas, ainda, alterações de volume em algumas regiões cerebrais de pacientes precoces com TOC possuindo polimorfismos específicos nos genes *SLC1A1* e *GRIN2B* (Arnold *et al.*, 2009). As associações encontradas na literatura entre esses genes e o TOC são inúmeras (Wu *et al.*, 2013; Samuels *et al.*, 2011; Wendland *et al.*, 2009; Shugart *et al.*, 2009; Stewart *et al.*, 2007). Estudos posteriores realizados com outras populações, investigando polimorfismos diferentes no gene *SLC1A1*, também encontraram associação entre variantes nesse gene e a presença do transtorno (Huang *et al.*, 2021; Shukla *et al.*, 2020). O gene *SLC1A1* está diretamente ligado ao transporte de glutamato no cérebro. Ele codifica a proteína EAAT3, que faz parte de uma família de transportadores de glutamato responsáveis por regular os níveis de glutamato na matriz extracelular. Embora sua expressão no cérebro seja inferior a de outras proteínas da mesma família (Holmseth *et al.*, 2012), a EAAT3 está especialmente presente no circuito CSTC, e camundongos com superexpressão desse transportador apresentam comportamentos repetitivos induzidos por anfetamínicos (Kopelman *et al.*, 2024; Escobar *et al.*, 2021).

Já o gene *OLIG2* possui uma ação indireta sobre as vias glutamatérgicas: seu produto atua como fator de transcrição das proteínas bHLH, que agem regulando a expressão de outros genes envolvidos no sistema nervoso e muscular. Curiosamente, o *OLIG2* é expresso no corpo caloso, hipocampo e matéria branca cerebelar, todas regiões que recebem glutamato das vias glutamatérgicas (Demchenko *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2000). Outros grupos de pesquisa também encontraram polimorfismos do *OLIG2* associados ao TOC (Zhang *et al.*, 2015; Stewart *et al.*, 2007) (Figura 3).

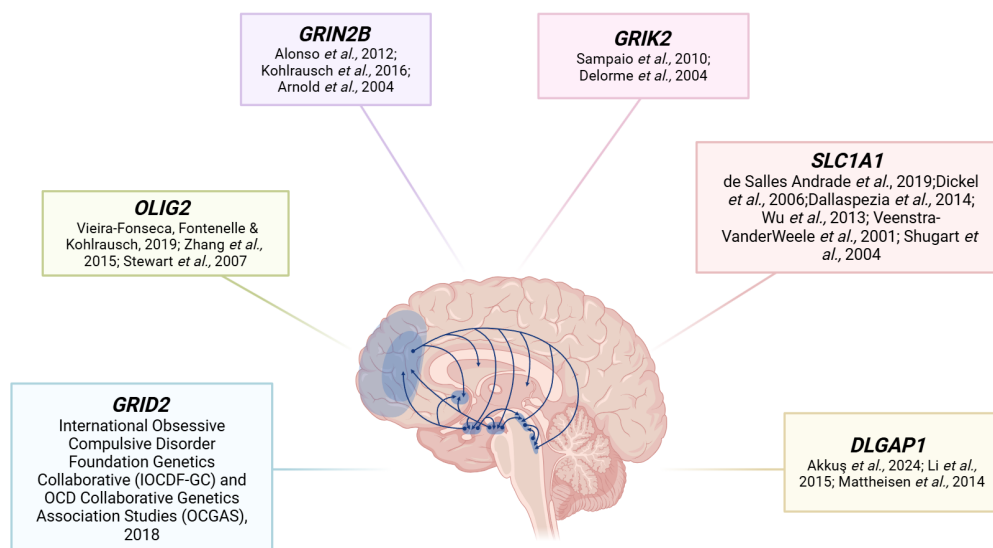


Figura 3: Ilustração da via glutamatérgica e seus respectivos genes que já encontraram associações entre polimorfismos neles presentes e o TOC. Imagem elaborada pela autora.

1.3.3.2 *DLGAP1*

A família de genes *DLGAP* (*disks large-associated protein*) está envolvida de outra maneira com as vias glutamatérgicas. Seus produtos são proteínas que atuam como *scaffold*, ou seja, se ligam a duas ou mais proteínas formando um complexo sem atividade enzimática, de modo a organizar as demais proteínas e potencializar a sinalização (O'Connor, Bariselli & Bellone, 2014). Nesse caso, elas se ligam aos principais receptores de glutamato: NMDA e AMPA, receptores ionotrópicos, e mGluRs do grupo I, receptores metabotrópicos. Além de atuarem na densidade pós sináptica, as proteínas da família DLGAP também atuam num processo chamado de *synaptic scaling*, no qual os receptores de glutamato são “desligados” após a sinapse, permitindo à célula ajustar a intensidade da transmissão sináptica (Shin *et al.*, 2012). Esse processo é essencial para a plasticidade sináptica.

As proteínas DLGAP também interagem com diversas outras famílias de proteínas *scaffold*, como por exemplo DLG, SHANK e HOMER, formando complexos que interagem com outras vias de sinalização como GABA

(Rasmussen, Rasmussen & Silahtaroglu, 2017). As proteínas discs-large (DLG) são uma subfamília das quinases guanilato associadas à membrana (MAGUK, do inglês *Membrane Associated Guanylate Kinase*), amplamente expressas no sistema nervoso, e são fundamentais para a organização do citoesqueleto e a formação de complexos sinápticos, atuando na regulação da excitabilidade e plasticidade neuronal. Já a família de proteínas SHANK, por exemplo, desempenha um papel crucial na organização da membrana pós-sináptica, atuando para a ancoragem de receptores de glutamato e outros componentes sinápticos, sendo essencial para a plasticidade sináptica. Já as proteínas HOMER conectam receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) a componentes intracelulares, modulando a sinalização e contribuindo para a organização das sinapses excitatórias. Desse modo, todas as proteínas envolvidas no ajuste da intensidade das sinapses são imprescindíveis para o balanço dos sinais excitatórios e inibitórios, regulados respectivamente pelas vias glutamatérgicas e gabaérgicas.

Um indício da relevância da família de proteínas DLGAP para a correta funcionalidade sináptica é que variantes genéticas de genes dessa família já foram associadas a diversos transtornos mentais, como esquizofrenia, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), tricotilomania, Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e também o próprio TOC (Kim *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2013; Chien *et al.*, 2013; Ryu *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2010; Chertkow-Deutsher *et al.*, 2009; Bienvenu *et al.*, 2009; Züchner *et al.*, 2009; Marshall *et al.*, 2008; Welch *et al.*, 2007; Kajimoto *et al.*, 2003).

Nessa família de proteínas, já foram encontradas evidências da associação de alguns polimorfismos no gene *DLGAP3* e o TOC (Boardman *et al.* 2011). Mutações raras nesse gene também já foram observadas em pacientes com o transtorno (Züchner *et al.*, 2009). O *DLGAP3* é o homólogo humano do *SAPAP3* em camundongos, e animais com *knockout* nesse gene têm sido usados como modelo de comportamento repetitivo semelhante ao observado no TOC.

O gene *DLGAP1* apresentou resultados promissores em estudos de GWAS e de associação feitos em pacientes com TOC, o que o torna um bom candidato para pesquisas mais aprofundadas (Akkuş *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2015; Mattheisen *et al.*, 2014). *DLGAP1* (*DLG associated protein 1*) está localizado em 18p11.31 e apresenta 21 exons. A expressão gênica do *DLGAP1* também o torna

um interessante alvo de pesquisa. Experimentos com camundongos mostraram uma alta concentração de mRNA do gene *DLGAP1* no córtex, hipocampo, corpo estriado, tálamo, bulbo olfatório e no cerebelo, na camada granular e células de Purkinje (Welch, Wang & Feng , 2004; Naisbitt S *et al*, 1997), muitas das quais regiões já associadas ao TOC.

Polimorfismos no gene *DLGAP1* já foram, ainda, associados a menor flexibilidade cognitiva e inibição de resposta em crianças com TDAH (Fan *et al.*, 2018), funções que também se mostram defasadas em indivíduos com TOC. Dois SNPs foram selecionados para investigação no presente estudo: rs9952159 (C>T) e rs11081062 (C>T), ambos intrônicos. Um estudo anterior já havia mostrado associação entre o SNP rs11081062 e sintomas de lavagem em pacientes com TOC (Li *et al.*, 2015). Anos depois, outro estudo associou o mesmo polimorfismo a sintomas de obsessão e simetria (Akkuş *et al.*, 2024). A variante rs9952159 ainda não foi estudada em associação ao TOC por nenhum grupo de pesquisa, mas por estar presente num gene candidato amplamente estudado, e devido a sua distribuição na população estudada, foi selecionada para esse estudo.

1.3.3.3 *GRID2*

O gene da subunidade 2 do receptor de glutamato do tipo delta (*GRID2*, *glutamate ionotropic receptor delta type subunit 2*) localiza-se na região cromossômica 4q22.1-q22.2 e apresenta 27 exons. Ele codifica a subunidade δ2 do canal receptor ionotrópico de glutamato, uma proteína transmembrana multicanal. Sua expressão se dá majoritariamente no cerebelo, especificamente nas células de Purkinje, que são os neurônios inibitórios gabaérgicos dessa região do cérebro (Takayama *et al.*, 1995). Uma expressão menor pode ser observada na retina, no epitélio pigmentar da retina e no córtex cerebral (Van Schil *et al*, 2015), este último estando envolvido no circuito CSTC, o qual já foi relacionado à etiologia do TOC.

Apesar de ser nomeado como um receptor de glutamato, sua ativação não se dá pela ligação direta com a molécula desse neurotransmissor ou de análogos a ele (Matsuda *et al.*, 2011; Kakegawa *et al.*, 2011; Uemura *et al.*, 2010).

Seu papel exato no sistema nervoso ainda é incerto, mas estudos indicam que a morfogênese mitocondrial, o desenvolvimento de dendritos e a formação de sinapses nas células de Purkinje é coordenada, entre outros fatores, por genes da família dos receptores ionotrópicos do glutamato, entre eles o *GRID2* (Liu *et al.*, 2008). No entanto, diferente de outros receptores ionotrópicos de glutamato, o GRID não é acionado puramente pela ligação de um agonista, mas requer a presença de proteínas acessórias que, unidas a ele, formam um complexo trans-sináptico que conecta o terminal pré-sináptico à densidade pós-sináptica, controlando o recrutamento de receptores pós-sinápticos tais como AMPA e NMDA através da subunidade $\delta 1$ (Carrillo *et al.*, 2021; Dai *et al.*, 2021; Tao *et al.*, 2018; Elegheert *et al.*, 2016; Uemura *et al.*, 2010).

As células de Purkinje são essenciais na conexão entre o cérebro e o cerebelo. Os neurônios granulares se conectam aos neurônios de Purkinje através das fibras paralelas, que são extensões de seus axônios. Na membrana pré sináptica, é possível encontrar uma proteína chamada neurexina 1 (NRX1), que se conecta ao receptor GLUD2, presente na membrana pós sináptica, através de uma proteína intermediária chamada cerebelina 1 (Cbln1). A estabilidade dessa conexão é crucial para a correta formação de sinapses, a qual depende de cada um dos agentes envolvidos (Uemura *et al.*, 2010). O domínio N terminal da GLUD2 está voltado para a porção extracelular dos neurônios de Purkinje, se ligando à Cbln1, ao passo que o domínio C terminal se conecta ao citoplasma dessas células no córtex cerebelar (Figura 4). Esse receptor também pode atuar como um canal iônico quando engajado em interações moleculares ainda não totalmente desvendadas (Carrillo *et al.*, 2021; Dadak *et al.*, 2017; Ady *et al.*, 2013). No entanto, um estudo recente questiona se essa seria de fato uma função canônica das proteínas GluD (Itoh *et al.*, 2024).

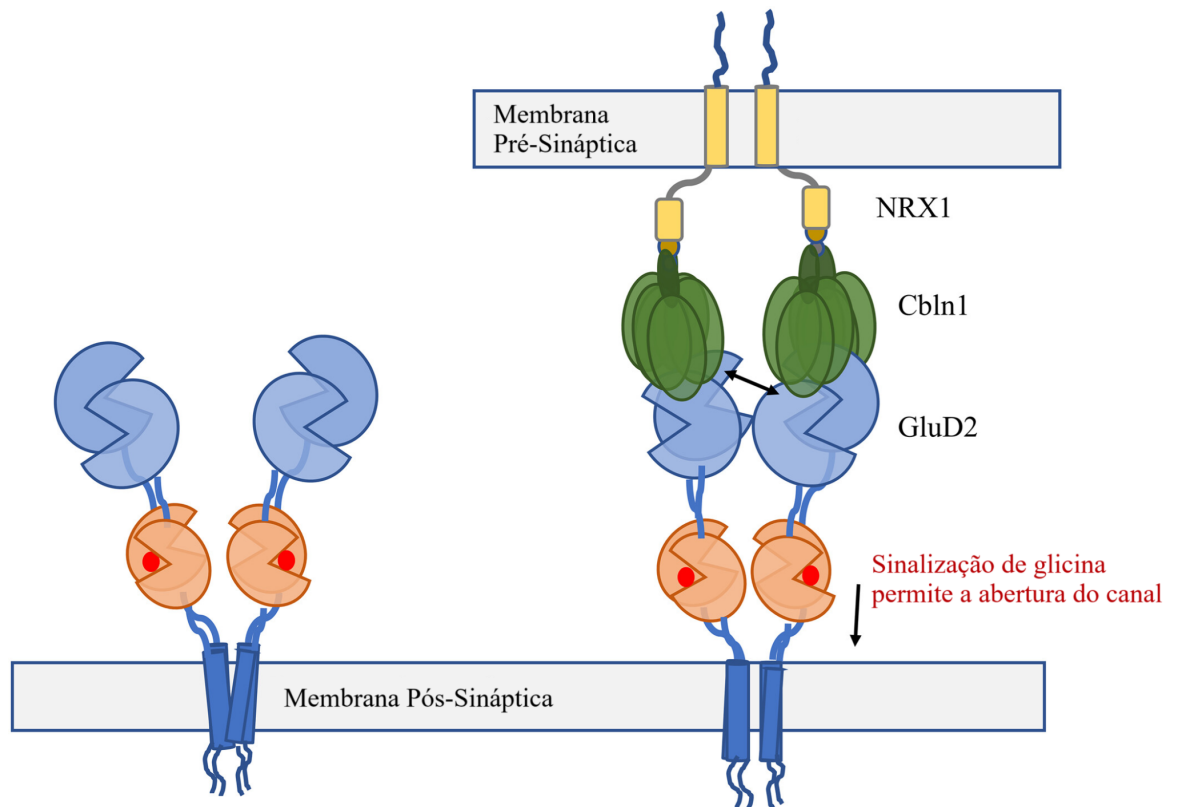


Figura 4: Representação do complexo sináptico envolvendo a Neurexina 1 (Nrx1), ancorada na membrana pré sináptica das fibras paralelas, a Cerebelina 1 (Cbln1) conectada a ela, e a GLUD2, ancorada na membrana pós sináptica das células de Purkinje. Adaptada de Carrillo *et al.*, 2021

O receptor GLUD2, expresso nas membranas pós-sinápticas das células de Purkinje, desempenha um papel importante não só na formação e estabilização de sinapses nessa região, como também no refinamento sináptico mediado pelos mecanismos de depressão de longo prazo (LTD) e potenciação de longo prazo (LTP), essenciais para a manutenção da plasticidade sináptica (Yamashita, Kawaguchi & Hirano, 2013; Kohda *et al.*, 2013; Yuzaki, 2013).

As células de Purkinje, ao receberem sinalização via glutamato, são estimuladas a liberar GABA nos núcleos profundos do cerebelo, inibindo sua atividade e, indiretamente, regulando a atividade de regiões conectadas, como o córtex infralímbico (Gauck & Jaeger, 2000). Estudos mais recentes demonstraram que danos neurotóxicos no córtex cerebelar posterior parecem influenciar a atividade e plasticidade sináptica do córtex infralímbico (Gil-Miravet *et al.*, 2018). Essa conexão é um indício de que o funcionamento inadequado de sinapses entre as células de Purkinje e os núcleos profundos cerebelares, mediadas pelo

GLUD2, podem ter impacto sobre a regulação da atividade do córtex infralímbico, contribuindo para os sintomas repetitivos característicos do TOC.

O cerebelo possui, ainda, uma importante conexão com o tálamo, através do qual desempenha um papel importante na modulação de diversas regiões do córtex cerebral. Essa via eferente é o único feixe de massa branca conectando o cerebelo ao tálamo, e anormalidades nela já foram associadas ao TOC (Lee *et al.*, 2023). O núcleo subtalâmico é um dos principais alvos de estudos para estimulação cerebral profunda visando ao tratamento do TOC refratário, pois é uma região associada ao controle motor inibitório, além de possuir conexões com diversas partes do cérebro (Kibleur *et al.*, 2016; Figura 5).

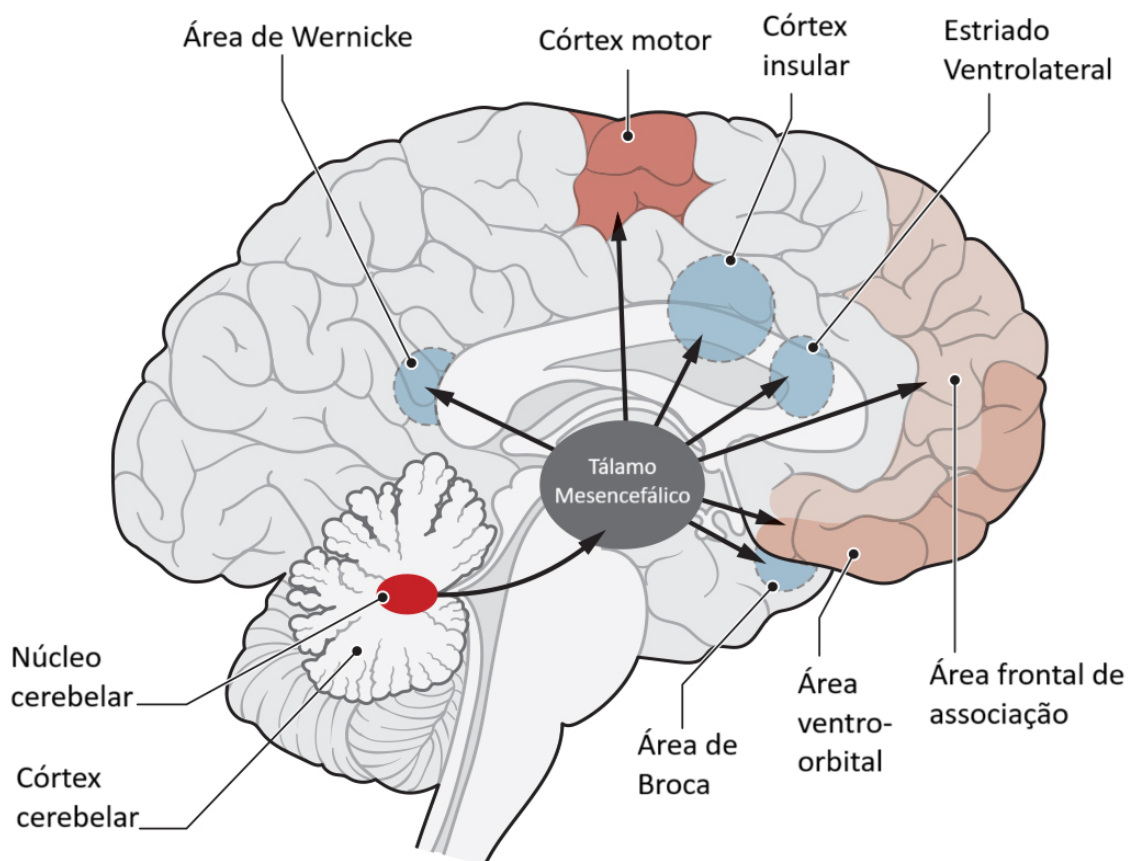


Figura 5: Representação da conexão entre os núcleos cerebelares e o tálamo, e como eles indiretamente influenciam na regulação de diferentes regiões do cérebro. Extraída de Hatten, 2020.

Contudo, outros núcleos talâmicos também interferem em funções que são defasadas em pacientes com TOC. O núcleo mediodorsal está envolvido no

processamento de emoções e cognitivo, incluindo a memória de trabalho, flexibilidade comportamental, desvalorização da recompensa e comportamento orientado a metas (Benarroch, 2016; Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen, 2015), ao passo que o núcleo ventral do tálamo está associado ao controle motor (Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen, 2015). Há pesquisas que encontraram evidências de que o núcleo subtalâmico tem sua atividade implicada em pensamentos repetitivos relacionados a dúvidas, que podem levar a comportamentos típicos dos sintomas de verificação (Burbaud *et al.*, 2013).

Além disso, a plasticidade sináptica mediada pela atividade do cerebelo aparenta ser fundamental para a adaptação cognitiva (Gil-Miravet *et al.*, 2018), função que poderia ser prejudicada por alterações no gene *GRID2*, potencialmente cooperando para o surgimento de sintomas de TOC. A sinalização de glutamato vinda nas fibras paralelas é crucial para que as células de Purkinje exerçam a inibição dos núcleos cerebelares através do GABA, regulando a sinalização enviada para as demais regiões cerebrais. Alterações nessas sinapses que prejudicassem a chegada de glutamato às células de Purkinje poderiam reduzir a liberação de GABA pelas mesmas nos núcleos cerebelares, resultando em hiperatividade nessa área e no envio excessivo de sinais para o restante do cérebro. Esse aumento de sinais excitatórios pode dificultar a supressão de pensamentos indesejados e comportamentos repetitivos, além de aumentar a impulsividade.

Disfunções no complexo que envolve as proteínas GLUD2, NRX1 e Cbln1 já foram associadas a comportamentos obsessivo-compulsivos em camundongos *knockout* para a Cbln2, mas não para a Cbln1, destacando a importância dessas sinapses em específico para a regulação de comportamentos repetitivos (Seigneur *et al.*, 2021). Variações que causam perda de função do gene *GRID2* já foram associadas ainda à ataxia cerebelar, anormalidade no movimento ocular, atrofia cerebelar e atraso global no desenvolvimento (Taghdiri *et al.*, 2019; Veerapandiyan *et al.*, 2017; Van Schil *et al.*, 2015; Maier *et al.*, 2013; Utine *et al.*, 2013; Hills *et al.*, 2013). O polimorfismo rs1030757 (C>A), localizado na região intrônica do gene *GRID2*, já foi associado ao TOC em um estudo GWAS incluindo dados obtidos por dois institutos de pesquisa diferentes, (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS), 2018). Outro estudo

analisando as diferenças na arquitetura genética do TOC entre homens e mulheres encontrou associação de dois outros SNPs do gene *GRID2* com o TOC em mulheres, mas não em homens (Khrantsova *et al.*, 2020). Variantes genéticas nesse gene já foram também associadas a outras doenças e suas características, como o TDAH (Zhang *et al.*, 2020) e o desenvolvimento de psicose em pacientes com doença de Huntington (Tsuang *et al.*, 2018), mostrando a potencial relevância clínica desse gene para o estudo de transtornos neuropsiquiátricos..

Em resumo, o TOC está entre as dez condições mais incapacitantes no mercado de trabalho (OMS, 2021), constituindo não apenas um problema de saúde pública, mas tendo também consequências para a economia. Desse modo, o impacto dessa enfermidade é multifacetado, atingindo a sociedade em diferentes esferas. Conhecer as diferentes variações genéticas associadas às características clínicas distintas dos pacientes pode facilitar a escolha de tratamentos personalizados, melhorando a eficácia das intervenções. Muitos SNPs estão associados a padrões variados de resposta ao tratamento convencional (Neale *et al.*, 2009; Dunlop *et al.*, 2003). Com isso, a identificação de marcadores genéticos pode proporcionar um prognóstico mais preciso para cada caso específico, auxiliando no manejo clínico e na tomada de decisões terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre um SNP no gene *GRID2* e dois no gene *DLGAP1* na manifestação clínica do Transtorno Obsessivo-Compulsivo a partir de uma amostra de indivíduos do estado do Rio de Janeiro.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência dos SNPs rs9952159 e rs11081062 do gene *DLGAP1* e rs1030757 do gene *GRID2* no grupo de pacientes com TOC e no grupo controle.
- Verificar se há associação dos SNPs estudados sobre a manifestação do TOC.
- Examinar a associação dos polimorfismos sobre os subgrupos especificados, divididos segundo: sexo, início precoce ou tardio e dimensão dos sintomas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da UFRJ e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE 0036.0.249.000-09, registro CONEP número 1528 e parecer número 510/2010) (Anexo I). As diretrizes do projeto foram explicitadas para os participantes elegíveis ao estudo, e todos aqueles cujas amostras foram incorporadas à pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; ANEXO II) e preencheram o questionário sócio-demográfico com informações

sobre a prática de atividade física, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, uso de medicamentos e doenças crônicas (ANEXO III).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Amostras de 200 pacientes foram obtidas no ambulatório do Programa de Ansiedade e Depressão do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB), na Associação de familiares, amigos e pessoas com Transtorno Obsessivo-Compulsivo do Rio de Janeiro (RIOSTOC) ou em consultórios particulares de médicos ligados ao projeto de pesquisa. O diagnóstico foi realizado por pelo menos um psiquiatra experiente através da utilização da escala diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Amorim, 2000) e confirmado com a entrevista clínica estruturada para transtornos do Eixo I (First *et al.*, 2002). Foram designados para o estudo apenas pessoas cujo diagnóstico para TOC fosse o diagnóstico principal em termos de gravidade, mesmo na presença de comorbidades associadas. Depressão e ansiedade não foram, portanto, consideradas nos critérios de exclusão dos pacientes, desde que o TOC fosse o diagnóstico clínico primário.

Amostras de 203 controles saudáveis foram obtidas de voluntários da população geral do Estado do Rio de Janeiro. Para esse fim, utilizou-se a escala MINI modificada para descartar a existência de transtornos psiquiátricos graves nestes indivíduos (ANEXO IV). Esta escala avalia a presença de transtornos de ansiedade, humor, alimentares, psicóticos e personalidade antissocial, devido ao uso de substâncias. Ele possui três seções de perguntas para resposta do tipo “sim” ou “não”, que é utilizado para exclusão de doenças psiquiátricas do Eixo I e II. A Classificação Diagnóstica e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM) até sua quarta edição organiza os diferentes transtornos em cinco eixos diagnósticos distintos. O eixo I inclui transtornos de humor, transtornos de ansiedade, transtornos psicóticos, transtornos alimentares, transtornos do neurodesenvolvimento, transtornos de controle de impulsos, transtornos somatoformes e transtornos de abstinência e dependência. Já o eixo II engloba transtornos de personalidade e transtornos de deficiência intelectual. Foram

rejeitados os pacientes com prejuízo cognitivo severo e transtornos de personalidade.

A exclusão de controles deu-se quando indivíduos responderam: “sim” para mais de cinco perguntas em geral, para perguntas específicas para TOC e para uma pergunta referente à pensamentos suicidas. Foram julgados inelegíveis em ambos os grupos (casos e controles) os indivíduos que apresentavam alguma doença grave, como câncer, bem como mulheres grávidas e parentes de indivíduos já recrutados nesta pesquisa.

3.3 DADOS CLÍNICOS

Para a categorização da natureza dos sintomas (lavagem, verificação, ordenamento, neutralização, obsessão e colecionismo), foi empregado o Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado (OCI-R) (Foa *et al.* 2002) (ANEXO V). O OCI-R é uma versão revisada e mais curta da Obsessive-Compulsive Inventory (OCI). O OCI-R avalia a gravidade de uma série de sintomas obsessivo-compulsivos através de 18 itens para auto-preenchimento. Além de fornecer um escore total, o OCI-R fornece 6 sub-escalas: lavagem, verificação, ordenamento, neutralização, obsessão e colecionismo (Souza *et al.*, 2007). A partir destas informações, a classificação dos grupos foi definida como: i) presente, para pacientes que manifestaram sintomas da dimensão; ii) ausente, para pacientes que não manifestaram nenhum sintoma da dimensão.

Por fim, foi aplicado o Inventário Florida de Obsessões e Compulsões (FOCI) (ANEXO VI). O FOCI (Storch *et al.*, 2006) é uma escala que ranqueia a severidade dos sintomas obsessivos e compulsivos. O FOCI contém 20 itens em duas subescalas: uma lista de sintomas (presença ou ausência de 10 obsessões e 10 compulsões, com escores variando de 0 a 20) e uma escala de severidade dos sintomas (examina as cinco dimensões de severidade, com escores de 0 a 5). Essa escala foi utilizada para obtenção da idade mais precoce em que os sintomas apareceram nos pacientes. Pacientes que apresentaram a idade mais precoce de aparecimento dos sintomas inferior a 18 anos (< 18) foram categorizados como TOC precoce, e os pacientes que apresentaram com 18 anos ou mais (≥ 18) foram categorizados como TOC tardio.

3.4 EXTRAÇÃO DE DNA

Amostras de saliva ou sangue foram coletadas dos voluntários, e a extração de DNA das amostras ocorreu previamente, mediante o protocolo descrito por Aidar e Line (2007), com modificações, para as amostras de saliva, e através do Kit MiniPrep DNA Genômico do Sangue (Axygen®) para as amostras de sangue. Este procedimento foi realizado anteriormente e as amostras já estavam estocadas a -4°C no Laboratório de Genética Humana, Instituto de Biologia, da Universidade Federal Fluminense.

3.5 QUANTIFICAÇÃO DO DNA

As amostras de DNA foram quantificadas previamente a esse estudo, por espectrofotometria de espectro completo a 260 e 280 nm, utilizando-se o equipamento NanoVue® (GE Helthcare).

A qualidade do DNA foi avaliada através da relação de absorbância A260/A280, na qual valores maiores do que 1,7 foram considerados como boa pureza das amostras. Após a quantificação, as amostras foram diluídas para uma concentração de 10 ng/μL.

3.6 GENOTIPAGEM

A análise genotípica dos SNPs foi feita por meio da utilização de ensaios TaqMan® específicos para a reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR), utilizando o equipamento CFX96™ *Real-Time PCR Detection System* (Bio-Rad®) e de acordo com as recomendações do fabricante (Thermo Fisher Scientific). Os ensaios utilizados foram: C___29758522_10 e C___1689943_10 para os polimorfismos do gene *DLGAP1* (rs9952159 e rs11081062 respectivamente), e C___9497937_10 para o do gene *GRID2* (rs1030757).

Os volumes dos reagentes para a realização da técnica para uma amostra encontram-se na Tabela 1. A esta reação foram adicionados 2 μl de amostra de DNA concentrado à 10 ng/μL. As condições de amplificação encontram-se na Figura 4.

Tabela 1: Reação de amplificação para ensaios Taqman®

Reagente	V (µl)
Água	1,375
Master Mix Genotyping®	2,500
Ensaio	0,125

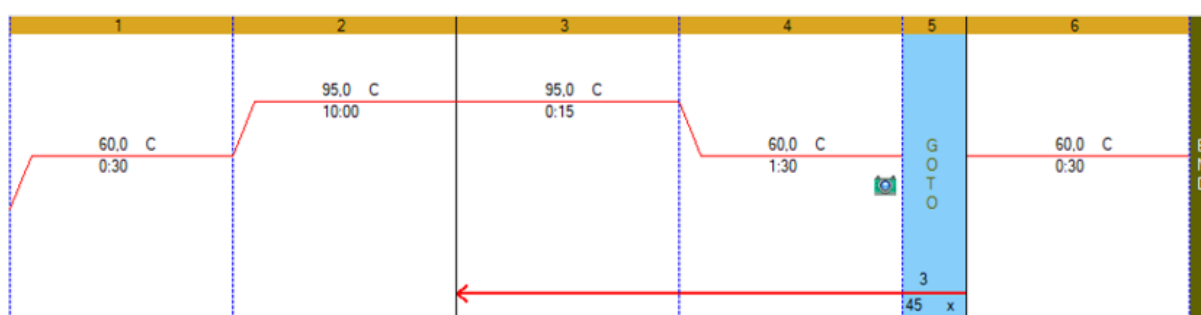
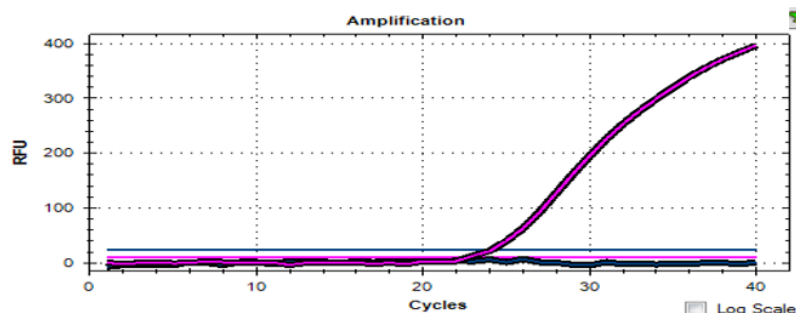


Figura 6: Condições da PCR em tempo real, captura de tela. A etapa 1 corresponde à fase de pré-anelamento dos iniciadores às fitas de DNA que já se encontram previamente desnaturadas. A etapa 2 indica a fase de desnaturação inicial das fitas duplas de DNA presentes na amostra. As etapas 3 e 4 correspondem, respectivamente, à desnaturação do DNA e ao anelamento de primers e extensão das fitas de material genético. Ambas as etapas se repetem 45 vezes, em um *looping* indicado pela etapa 5. A etapa 6 corresponde à extensão final das fitas de DNA que não foram totalmente estendidas nos ciclos anteriores.

A determinação dos genótipos foi realizada através da análise individual das amostras, utilizando o *software* do equipamento CFX96™. Através deste *software* os genótipos homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto variante foram obtidos através do padrão das curvas dos fluoróforos VIC e FAM (padrão nos ensaios TaqMan®) (Figura 5).

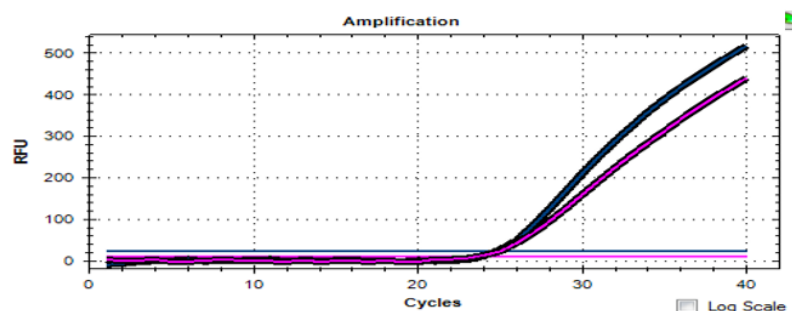
Genótipo homozigoto selvagem.

Ex: A/A



Genótipo heterozigoto.

Ex: A/T



Genótipo homozigoto variante.

Ex: T/T

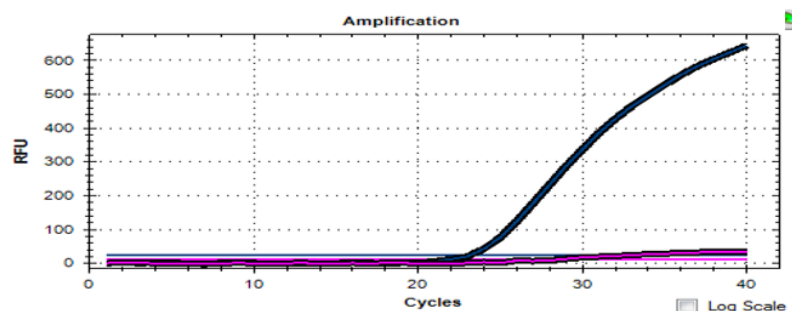


Figura 7: Ilustração dos genótipos. A curva de coloração rosada representa a sinalização da sonda VIC, associada ao alelo selvagem. Em azul, a curva corresponde à sinalização da sonda FAM, associada ao alelo mutante. As curvas indicam a presença do alelo a ela associado. Homozigoto selvagem representado em a), heterozigoto representando em b) e homozigoto variante representado em c).

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas nas amostras foi avaliada através dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov, a fim de decidir pelo uso de testes paramétricos para variáveis de distribuição normal, e testes não paramétricos para variáveis que não seguem tal distribuição. O teste t

Student foi o método paramétrico empregado para as análises, e o teste de Mann-Whitney como alternativa não paramétrica.

O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado através do teste de qui-quadrado para verificar se as populações estavam sob efeito de fatores evolutivos. As comparações entre os grupos caso e controle foram realizadas através do teste de qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas, e o teste Fisher foi utilizado quando uma das categorias possuía amostragem inferior ao mínimo necessário. O efeito de cada variável de interesse sobre os resultados obtidos foi aferido por regressão logística. Para análise da magnitude da associação, foi calculada a razão de chances (*Odds Ratio*), com intervalo de confiança de 95% (95% CI).

Os alelos variantes foram ainda testados para os modelos de dominância, recessividade e overdominância. Em estudos de associação, tais modelos buscam compreender como o alelo de um *locus* específico influencia o fenótipo do indivíduo detentor da condição estudada. No modelo de dominância, a presença de um único alelo já seria o suficiente para influenciar o fenótipo do indivíduo. No modelo de recessividade, são necessárias duas cópias do alelo variante para que o fenótipo do indivíduo seja influenciado. No modelo de overdominância, o fenótipo do indivíduo seria influenciado pela presença dos dois alelos (genótipo heterozigoto).

A execução das análises utilizou o *software* estatístico SPSS v22 (*Statistical Package for the Social Sciences*), amplamente utilizado na análise de dados e geração de relatórios detalhados. Apesar de não ter sido desenvolvido através da linguagem de programação Python, o SPSS permite integração com o mesmo para fins de automação de tarefas. Além disso, sua interface gráfica é amigável ao usuário, e ele permite a realização de análises estatísticas personalizadas de acordo com sua necessidade. Foram considerados significativos os resultados com valor de $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. DADOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS

As variáveis clínico-demográficas referentes à amostra total de pacientes encontram-se na Tabela 2. A média de idade entre pacientes mulheres e homens ($P = 0,09$) e a idade média de início dos sintomas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,35$). Quando considerada a variável categórica de idade de início dos sintomas precoce ou tardia, com ponto de corte de 18 anos, foi observada uma diferença significativa entre homens e mulheres, apontando os homens como mais propensos a desenvolver sintomas obsessivo-compulsivos precocemente ($P = 0,04$).

Tabela 2: Dados demográficos das amostras de pacientes incluídos no estudo.

Característica	Pacientes		<i>p</i>	Total (200)
	Mulheres (103)	Homens (97)		
Idade ^a	36,60 (±1,01)	33,27 (±0,92)	0,09	35,18 (±0,70)
Idade do início dos sintomas ^b	15,59 (±0,85)	13,89 (±0,66)	0,35	14,78 (±0,55)
Início precoce ^c	65 (0,68)	71 (0,80)	0,04	136 (0,74)
Dimensões de sintomas ^d				
Verificação	82 (0,81)	71 (0,73)	0,18	153 (0,77)
Colecionismo	60 (0,59)	69 (0,71)	0,08	129 (0,65)
Neutralização	60 (0,59)	58 (0,60)	0,95	118 (0,60)
Obsessão	96 (0,95)	87 (0,89)	0,15	183 (0,92)
Ordenamento	73 (0,72)	70 (0,72)	0,98	143 (0,72)
Lavagem	67 (0,66)	60 (0,62)	0,51	127 (0,64)

^aEm anos, média ± EP (erro padrão), Wilcoxon-Mann-Whitney test, $P = 0,13$; ^bEm anos, média ± EP, $P = 0,39$;

^cNúmero de indivíduos (frequência), $P = 0,055$; ^dNúmero de indivíduos (frequência), $0,07 < P < 0,95$.

Em relação às seis dimensões de sintomas do TOC, obtidas através da escala OCI-R, também não foram observadas diferenças entre homens e mulheres ($0,07 < P < 0,95$). As dimensões de sintomas mais observadas entre os pacientes foram de obsessão (92%) e de verificação (77%) (Tabela 2).

A média de idade dos controles foi de $32,37 \pm 0,97$, mostrando diferença estatisticamente significativa aos casos ($P < 0,0001$).

4.2. ANÁLISES *IN SILICO*

Os SNPs estudados foram analisados através da ferramenta SpliceAI. SpliceAI é um algoritmo de previsão de *splicing* baseado em *deep learning* e de código aberto, que demonstrou, nos últimos anos, sua alta capacidade de prever alterações de *splicing* causadas por variações no DNA (de Sainte Agathe *et al.*, 2023).

Os dois polimorfismos do gene *DLGAP1* e o polimorfismo do gene *GRID2* não apresentaram valores significativos de *score* de alteração de *splicing*, ou seja, a princípio não há indícios de que causem impacto no processamento do RNA mensageiro desses genes.

4.3. ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS

Foram avaliados 200 pacientes e 203 controles saudáveis para os polimorfismos *DLGAP1* rs9952159, *DLGAP1* rs11081062 e *GRID2* rs1030757. A distribuição dos genótipos dos três polimorfismos encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P > 0,05$). Os resultados das análises estatísticas realizadas encontram-se nas Tabelas 3 a 10. Os polimorfismos em *DLGAP1* não mostraram resultados significativos para nenhum dos parâmetros avaliados neste estudo.

4.3.1 CASO x CONTROLE

Na análise de associação entre casos e controles, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos investigados, tanto na amostra total, quanto nas análises feitas separadamente em homens e mulheres ($P > 0,05$) (Tabela 3). Também não foram

encontradas evidências de associações em nenhum dos modelos genéticos testados: de dominância, recessividade e overdominância. Dessa forma, dentro dos limites da amostragem desse estudo, não foi possível relacionar os polimorfismos à presença do transtorno nem nos pacientes de modo geral, nem associadas ao sexo do indivíduo.

Tabela 3: Distribuição dos polimorfismos em *DLGAP1* e *GRID2* em casos e controles.

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Pacientes	Controles	Total	P	Pacientes	Controles	Total	P	Pacientes	Controles	Total	P
DGLAP1												
rs9952159	200	203	403		103	126	229		97	77	174	
CC	125 (0,63)	129 (0,64)	254	0,212	62 (0,60)	77 (0,61)	139	0,320	63 (0,65)	52 (0,68)	115	0,533
CT	59 (0,30)	66 (0,33)	125		31 (0,30)	43 (0,34)	74		28 (0,29)	23 (0,30)	51	
TT	16 (0,08)	8 (0,04)	24		10 (0,10)	6 (0,05)	16		6 (0,06)	2 (0,03)	8	
C	309 (0,77)	324 (0,80)	633	0,377	155 (0,75)	197 (0,78)	352	0,459	154 (0,79)	127 (0,82)	281	0,468
T	91 (0,23)	82 (0,20)	173		51 (0,25)	55 (0,22)	106		40 (0,21)	27 (0,18)	67	
Dominante												
CC	125 (0,63)	129 (0,64)	254	0,827	62 (0,60)	77 (0,61)	139	0,888	63 (0,65)	52 (0,68)	115	0,721
CT+TT	75 (0,38)	74 (0,36)	149		41 (0,40)	49 (0,39)	90		34 (0,35)	25 (0,32)	59	
Recessivo												
CC+CT	184 (0,92)	195 (0,96)	379	0,085	93 (0,90)	120 (0,95)	213	0,144	91 (0,94)	75 (0,97)	166	0,262
TT	16 (0,08)	8 (0,04)	24		10 (0,10)	6 (0,05)	16		6 (0,06)	2 (0,03)	8	
Overdominante												
CC+TT	141 (0,71)	137 (0,67)	278	0,513	72 (0,70)	83 (0,66)	155	0,517	69 (0,71)	54 (0,70)	123	0,885
CT	59 (0,30)	66 (0,33)	125		31 (0,30)	43 (0,34)	74		28 (0,29)	23 (0,30)	51	
rs11081062	200	203	403		103	126	229		97	77	174	
CC	115 (0,58)	113 (0,56)	228	0,215	56 (0,54)	63 (0,50)	119	0,263	59 (0,61)	50 (0,65)	109	0,538
CT	64 (0,32)	77 (0,38)	141		34 (0,33)	53 (0,42)	87		30 (0,31)	24 (0,31)	54	
TT	21 (0,11)	13 (0,06)	34		13 (0,13)	10 (0,08)	23		8 (0,08)	3 (0,04)	11	
C	294 (0,74)	303 (0,75)	597	0,714	146 (0,71)	179 (0,71)	325	0,970	148 (0,76)	124 (0,81)	272	0,342
T	106 (0,27)	103 (0,25)	209		60 (0,29)	73 (0,29)	133		46 (0,24)	30 (0,19)	76	
Dominante												

Tabela 3: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Pacientes	Controles	Total	P	Pacientes	Controles	Total	P	Pacientes	Controles	Total	P
CC	115 (0,58)	113 (0,56)	228	0,909	56 (0,54)	63 (0,50)	119	0,993	59 (0,61)	50 (0,65)	109	0,721
CT+TT	85 (0,43)	90 (0,44)	175		47 (0,46)	63 (0,50)	110		38 (0,39)	27 (0,35)	65	
Recessivo												
CC+CT	179 (0,90)	190 (0,94)	369	0,085	90 (0,87)	116 (0,92)	206	0,144	89 (0,92)	74 (0,96)	163	0,304
TT	21 (0,11)	13 (0,06)	34		13 (0,13)	10 (0,08)	23		8 (0,08)	3 (0,04)	11	
Overdominante												
CC+TT	136 (0,68)	126 (0,62)	262	0,445	69 (0,67)	73 (0,58)	142	0,419	67 (0,69)	53 (0,69)	120	0,885
CT	64 (0,32)	77 (0,38)	141		34 (0,33)	53 (0,42)	87		30 (0,31)	24 (0,31)	54	
GRID2												
rs1030757	200	203	403		103	126	229		97	77	174	
AA	69 (0,35)	66 (0,33)	135	0,808	38 (0,37)	41 (0,33)	79	0,528	31 (0,32)	25 (0,32)	56	0,996
AC	94 (0,47)	102 (0,50)	196		43 (0,42)	62 (0,49)	105		51 (0,53)	40 (0,52)	91	
CC	37 (0,19)	35 (0,17)	72	0,916	22 (0,21)	23 (0,18)	45	0,893	15 (0,15)	12 (0,16)	27	0,971
A	232 (0,58)	234 (0,58)	466		119 (0,58)	144 (0,57)	263		113 (0,58)	90 (0,58)	203	
C	168 (0,42)	172 (0,42)	340		87 (0,42)	108 (0,43)	195		81 (0,42)	64 (0,42)	145	
Dominante												
AA	69 (0,35)	66 (0,33)	135	0,673	38 (0,37)	41 (0,33)	79	0,491	31 (0,32)	25 (0,32)	56	0,943
AC+CC	131 (0,66)	137 (0,67)	268		65 (0,63)	85 (0,67)	150		66 (0,68)	52 (0,68)	118	
Recessivo												
AA+AC	163 (0,82)	168 (0,83)	331	0,742	81 (0,79)	103 (0,82)	184	0,556	82 (0,85)	65 (0,84)	147	0,983
CC	37 (0,19)	35 (0,17)	72		22 (0,21)	23 (0,18)	45		15 (0,15)	12 (0,16)	27	
Overdominante												
AA+CC	106 (0,53)	101 (0,50)	207	0,514	60 (0,58)	64 (0,51)	124	0,26	46 (0,47)	37 (0,48)	83	0,934
AC	94 (0,47)	102 (0,50)	196		43 (0,42)	62 (0,49)	105		51 (0,53)	40 (0,52)	91	

4.3.2 PRECOCE x TARDIO

Para avaliar se os polimorfismos mostram influência na idade de início dos sintomas, os pacientes foram divididos em dois grupos, com início precoce ou tardio dos sintomas (precoce < 18 anos, tardio $\geq$ 18 anos). Nenhum dos três polimorfismos analisados demonstrou associação com a idade de surgimento dos sintomas (Tabela 4). As frequências alélicas e genótípicas foram as mesmas para ambos os grupos, independente do sexo dos participantes. Foram ainda testados diferentes modelos de hereditariedade, para averiguar se de fato não havia associação. Os modelos de dominância, recessividade e de overdominância não apresentaram resultados significativos. Esses achados mostram que os polimorfismos estudados não influenciaram a idade de surgimento dos sintomas dos participantes de nossa amostra.

4.3.3 DIMENSÃO DE VERIFICAÇÃO

O polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* se mostrou associado à menor prevalência do sintoma de verificação em mulheres. A distribuição dos genótipos mostrou diferença estatisticamente significativa entre a presença e ausência dessa dimensão ($P = 0,02$) (Tabela 5). Quando comparado ao genótipo selvagem AA, o genótipo heterozigoto AC mostrou maior frequência em mulheres sem a presença desse sintoma, estando ele associado à proteção contra a verificação ($OR = 0,185$, 95% IC 0,048-0,712). Essa associação foi confirmada no modelo overdominante, onde o genótipo AC foi significativamente associado à proteção contra verificação, quando comparado aos genótipos AA+CC conjuntamente ($OR = 0,239$, 95% IC 0,082-0,697). Uma associação também foi observada no modelo dominante para o alelo C, no qual a presença do alelo variante (AC+CC) tem efeito protetor contra sintomas de verificação em pacientes do sexo feminino ($OR = 0,252$, 95% IC 0,068-0,932), quando comparados ao genótipo AA. Para a amostra total e a amostra de apenas homens, nenhuma associação foi observada, indicando a importância desse SNP na dimensão de verificação apenas em mulheres.

Tabela 4: Distribuição dos polimorfismos de *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes de surgimento precoce e tardio dos sintomas.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Precoce	Tardio	Total		Precoce	Tardio	Total		Precoce	Tardio	Total	
DGLAP1												
rs9952159	48	136	184		31	66	97		17	71	88	
CC	28 (0,58)	87 (0,64)	115	0,430	17 (0,55)	42 (0,64)	59	0,775	11 (0,65)	46 (0,65)	57	0,098
CT	14 (0,29)	40 (0,29)	54		11 (0,35)	18 (0,27)	29		3 (0,18)	22 (0,31)	25	
TT	6 (0,13)	9 (0,07)	15		3 (0,10)	6 (0,09)	9		3 (0,18)	3 (0,04)	6	
C	70 (0,73)	214 (0,79)	284	0,247	45 (0,73)	102 (0,77)	147	0,477	25 (0,74)	114 (0,80)	139	0,385
T	26 (0,27)	58 (0,21)	84		17 (0,27)	30 (0,23)	47		9 (0,26)	28 (0,20)	37	
Dominante												
CC	28 (0,58)	87 (0,64)	115	0,488	17 (0,55)	42 (0,64)	59	0,506	11 (0,65)	46 (0,65)	57	0,995
CT+TT	20 (0,42)	49 (0,36)	69		14 (0,45)	24 (0,36)	38		6 (0,35)	25 (0,35)	31	
Recessivo												
CC+CT	42 (0,88)	127 (0,93)	169	0,200	28 (0,90)	60 (0,91)	88	1	14 (0,82)	68 (0,96)	82	0,083
TT	6 (0,13)	9 (0,07)	15		3 (0,10)	6 (0,09)	9		3 (0,18)	3 (0,04)	6	
Overdominante												
CC+TT	34 (0,71)	96 (0,71)	130	0,974	20 (0,65)	48 (0,73)	68	0,481	14 (0,82)	49 (0,69)	63	0,375
CT	14 (0,29)	40 (0,29)	54		11 (0,35)	18 (0,27)	29		3 (0,18)	22 (0,31)	25	
rs11081062	48	136	184		31	65	96		17	71	88	
CC	28 (0,58)	78 (0,57)	106	0,236	17 (0,55)	36 (0,55)	53	0,746	11 (0,65)	42 (0,59)	53	0,188
CT	12 (0,25)	46 (0,34)	58		9 (0,29)	22 (0,34)	31		3 (0,18)	24 (0,34)	27	
TT	8 (0,17)	12 (0,09)	20		5 (0,16)	7 (0,11)	12		3 (0,18)	5 (0,07)	8	
C	68 (0,71)	202 (0,74)	270	0,513	43 (0,69)	94 (0,72)	137	0,672	25 (0,74)	108 (0,76)	133	0,758
T	28 (0,29)	70 (0,26)	98		19 (0,31)	36 (0,28)	55		9 (0,26)	34 (0,24)	43	
Dominante												

Tabela 4: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Precoce	Tardio	Total	P	Precoce	Tardio	Total	P	Precoce	Tardio	Total	P
CC	28 (0,58)	78 (0,57)	106	0,661	17 (0,55)	36 (0,55)	53	0,637	11 (0,65)	42 (0,59)	53	0,995
CT+TT	20 (0,42)	58 (0,43)	78		14 (0,45)	29 (0,45)	43		6 (0,35)	29 (0,41)	35	
Recessivo												
CC+CT	40 (0,83)	124 (0,91)	164	0,543	26 (0,84)	58 (0,89)	84	0,714	14 (0,82)	66 (0,93)	80	0,083
TT	8 (0,17)	12 (0,09)	20		5 (0,16)	7 (0,11)	12		3 (0,18)	5 (0,07)	8	
Overdominante												
CC+TT	36 (0,75)	90 (0,66)	126	0,949	22 (0,71)	43 (0,66)	65	0,347	14 (0,82)	47 (0,66)	61	0,375
CT	12 (0,25)	46 (0,34)	58		9 (0,29)	22 (0,34)	31		3 (0,18)	24 (0,34)	27	
GRID2												
rs1030757	48	136	184		31	65	96		17	71	88	
AA	16 (0,33)	47 (0,35)	63	0,890	12 (0,39)	23 (0,35)	35	0,845	4 (0,24)	24 (0,34)	28	0,748
AC	24 (0,50)	63 (0,46)	87		13 (0,42)	26 (0,40)	39		11 (0,65)	37 (0,52)	48	
CC	8 (0,17)	26 (0,19)	34		6 (0,19)	16 (0,25)	22		2 (0,12)	10 (0,14)	12	
A	56 (0,58)	157 (0,58)	213	0,916	37 (0,60)	72 (0,55)	109	0,574	19 (0,56)	85 (0,60)	104	0,672
C	40 (0,42)	115 (0,42)	155		25 (0,40)	58 (0,45)	83		15 (0,44)	57 (0,40)	72	
Dominante												
AA	16 (0,33)	47 (0,35)	63	0,878	12 (0,39)	23 (0,35)	35	0,752	4 (0,24)	24 (0,34)	28	0,414
AC+CC	32 (0,67)	89 (0,65)	121		19 (0,61)	42 (0,65)	61		13 (0,76)	47 (0,66)	60	
Recessivo												
AA+AC	40 (0,83)	110 (0,81)	150	0,707	25 (0,81)	49 (0,75)	74	0,566	15 (0,88)	61 (0,86)	76	1,000
CC	8 (0,17)	26 (0,19)	34		6 (0,19)	16 (0,25)	22		2 (0,12)	10 (0,14)	12	
Overdominante												
AA+CC	24 (0,50)	73 (0,54)	97	0,661	18 (0,58)	39 (0,60)	57	0,857	6 (0,35)	34 (0,48)	40	0,349
AC	24 (0,50)	63 (0,46)	87		13 (0,42)	26 (0,40)	39		11 (0,65)	37 (0,52)	48	

Tabela 5: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes com sintomas da dimensão de verificação.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	45	153	198		19	82	101		26	71	97	
CC	28 (0,62)	96 (0,63)	124	0,931	11 (0,58)	50 (0,61)	61	1,000	17 (0,65)	46 (0,65)	63	1,000
CT	14 (0,31)	44 (0,29)	58		6 (0,32)	24 (0,29)	30		8 (0,31)	20 (0,28)	28	
TT	3 (0,07)	13 (0,08)	16		2 (0,11)	8 (0,10)	10		1 (0,04)	5 (0,07)	6	
C	70 (0,78)	236 (0,77)	306	0,896	28 (0,74)	124 (0,76)	152	0,804	42 (0,81)	112 (0,79)	154	0,772
T	20 (0,22)	70 (0,23)	90		10 (0,26)	40 (0,24)	50		10 (0,19)	30 (0,21)	40	
Dominante												
CC	28 (0,62)	96 (0,63)	124	0,949	11 (0,58)	50 (0,61)	61	0,805	17 (0,65)	46 (0,65)	63	0,957
CT+TT	17 (0,38)	57 (0,37)	74		8 (0,42)	32 (0,39)	40		9 (0,35)	25 (0,35)	34	
Recessivo												
CC+CT	42 (0,93)	140 (0,92)	182	0,692	17 (0,89)	74 (0,90)	91	0,919	25 (0,96)	66 (0,93)	91	1,000
TT	3 (0,07)	13 (0,08)	16		2 (0,11)	8 (0,10)	10		1 (0,04)	5 (0,07)	6	
Overdominante												
CC+TT	31 (0,69)	109 (0,71)	140	0,760	13 (0,68)	58 (0,71)	71	0,843	18 (0,69)	51 (0,72)	69	0,802
CT	14 (0,31)	44 (0,29)	58		6 (0,32)	24 (0,29)	30		8 (0,31)	20 (0,28)	28	
rs11081062	45	153	198		19	82	101		26	71	97	
CC	23 (0,51)	92 (0,60)	115	0,504	9 (0,47)	47 (0,57)	56	0,714	14 (0,54)	45 (0,63)	59	0,563
CT	16 (0,36)	46 (0,30)	62		7 (0,37)	25 (0,30)	32		9 (0,35)	21 (0,30)	30	
TT	6 (0,13)	15 (0,10)	21		3 (0,16)	10 (0,12)	13		3 (0,12)	5 (0,07)	8	
C	62 (0,69)	230 (0,75)	292	0,234	25 (0,66)	119 (0,73)	144	0,405	37 (0,71)	111 (0,78)	148	0,309
T	28 (0,31)	76 (0,25)	104		13 (0,34)	45 (0,27)	58		15 (0,29)	31 (0,22)	46	
Dominante												

Tabela 5: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P
CC	23 (0,51)	92 (0,60)	115	0,886	9 (0,47)	47 (0,57)	56	0,729	14 (0,54)	45 (0,63)	59	0,957
CT+TT	22 (0,49)	61 (0,40)	83		10 (0,53)	35 (0,43)	45		12 (0,46)	26 (0,37)	38	
Recessivo												
CC+CT	39 (0,87)	138 (0,90)	177	1,000	16 (0,84)	72 (0,88)	88	1,000	23 (0,88)	66 (0,93)	89	1,000
TT	6 (0,13)	15 (0,10)	21		3 (0,16)	10 (0,12)	13		3 (0,12)	5 (0,07)	8	
Overdominante												
CC+TT	29 (0,64)	107 (0,70)	136	0,695	12 (0,63)	57 (0,70)	69	0,759	17 (0,65)	50 (0,70)	67	0,802
CT	16 (0,36)	46 (0,30)	62		7 (0,37)	25 (0,30)	32		9 (0,35)	21 (0,30)	30	
GRID2												
rs1030757	45	153	198		19	82	101		26	71	97	
AA	13 (0,29)	56 (0,37)	69	0,096	3 (0,16)	35 (0,43)	38	0,020	10 (0,38)	21 (0,30)	31	0,393
AC	27 (0,60)	65 (0,42)	92		13 (0,68)	28 (0,34)	41		14 (0,54)	37 (0,52)	51	
CC	5 (0,11)	32 (0,21)	37		3 (0,16)	19 (0,23)	22		2 (0,08)	13 (0,18)	15	
A	53 (0,59)	177 (0,58)	230	0,859	19 (0,50)	98 (0,60)	117	0,272	34 (0,65)	79 (0,56)	113	0,222
C	37 (0,41)	129 (0,42)	166		19 (0,50)	66 (0,40)	85		18 (0,35)	63 (0,44)	81	
AA	13 (0,29)	56 (0,37)	69	0,340	3 (0,16)	35 (0,43)	38	0,029	10 (0,38)	21 (0,30)	31	0,431
AC+CC	32 (0,71)	97 (0,63)	129		16 (0,84)	47 (0,57)	63		16 (0,62)	50 (0,70)	66	
Dominante												
AA	13 (0,29)	56 (0,37)	69	0,340	3 (0,16)	35 (0,43)	38	0,029	10 (0,38)	21 (0,30)	31	0,406
AC+CC	32 (0,71)	97 (0,63)	129		16 (0,84)	47 (0,57)	63		16 (0,62)	50 (0,70)	66	
Recessivo												
AA+AC	40 (0,89)	121 (0,79)	161	0,138	16 (0,84)	63 (0,77)	79	0,758	24 (0,92)	58 (0,82)	82	0,341
CC	5 (0,11)	32 (0,21)	37		3 (0,16)	19 (0,23)	22		2 (0,08)	13 (0,18)	15	
Overdominante												
AA+CC	18 (0,40)	88 (0,58)	106	0,038	6 (0,32)	54 (0,66)	60	0,006	12 (0,46)	34 (0,48)	46	0,880
AC	27 (0,60)	65 (0,42)	92		13 (0,68)	28 (0,34)	41		14 (0,54)	37 (0,52)	51	

4.3.4 DIMENSÃO DE COLECIONISMO

Houve evidências de associação entre o polimorfismo *GRID2* rs1030757 e a presença do sintoma de colecionismo em homens (Tabela 6). Na análise dos genótipos individuais, o genótipo AC foi mais frequente entre os homens que possuem essa dimensão de sintomas, quando comparado ao genótipo selvagem AA ($P = 0,046$; OR = 3,376, 95% IC 1,256-9,078). Para o modelo dominante (AC+CC *versus* AA), a dimensão de colecionismo em homens mostrou um OR = 3,059 (95% IC 1,217 - 7,685), indicando que a presença do alelo variante C aumenta as chances de pacientes do sexo masculino apresentarem os sintomas relacionados à essa dimensão. O modelo overdominante (AC *versus* AA+CC) também mostrou associação significativa, com um OR de 2,636 (95% IC 1,060 - 6,549), ligeiramente inferior ao modelo dominante. Nenhuma associação foi observada na amostra total e em pacientes mulheres, indicando a importância desse SNP na dimensão de colecionismo apenas em homens.

4.3.5 DIMENSÃO DE NEUTRALIZAÇÃO

A presença do alelo C do polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* mostrou uma associação com a dimensão de neutralização em pacientes homens, quando analisado sob o modelo dominante (AC+CC *versus* AA, $P = 0,044$) (Tabela 7). Nesse modelo, o OR foi de 2,429 (95% IC 1,014 - 5,815), indicando que a presença do alelo variante aumenta as chances de pacientes do sexo masculino apresentarem sintomas dessa dimensão. Nenhuma associação foi observada na amostra total e em pacientes mulheres, mais uma vez indicando a importância desse SNP para a dimensão de neutralização apenas em homens.

Tabela 6: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes com sintomas da dimensão de colecionismo.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	69	129	198		41	60	101		28	69	97	
CC	44 (0,64)	80 (0,62)	124	0,912	25 (0,61)	36 (0,60)	61	0,995	19 (0,68)	44 (0,64)	63	0,869
CT	19 (0,28)	39 (0,30)	58		12 (0,29)	18 (0,30)	30		7 (0,25)	21 (0,30)	28	
TT	6 (0,09)	10 (0,08)	16		4 (0,10)	6 (0,10)	10		2 (0,07)	4 (0,06)	6	
C	107 (0,78)	199 (0,77)	306	0,927	62 (0,76)	90 (0,75)	152	0,921	45 (0,80)	109 (0,79)	154	0,830
T	31 (0,22)	59 (0,23)	90		20 (0,24)	30 (0,25)	50		11 (0,20)	29 (0,21)	40	
Dominante												
CC	44 (0,64)	80 (0,62)	124	0,808	25 (0,61)	36 (0,60)	61	0,922	19 (0,68)	44 (0,64)	63	0,702
CT+TT	25 (0,36)	49 (0,38)	74		16 (0,39)	24 (0,40)	40		9 (0,32)	25 (0,36)	34	
Recessivo												
CC+CT	63 (0,91)	119 (0,92)	182	0,816	37 (0,90)	54 (0,90)	91	1,000	26 (0,93)	65 (0,94)	91	1,000
TT	6 (0,09)	10 (0,08)	16		4 (0,10)	6 (0,10)	10		2 (0,07)	4 (0,06)	6	
Overdominante												
CC+TT	50 (0,72)	90 (0,70)	140	0,691	29 (0,71)	42 (0,70)	71	0,937	21 (0,75)	48 (0,70)	69	0,592
CT	19 (0,28)	39 (0,30)	58		12 (0,29)	18 (0,30)	30		7 (0,25)	21 (0,30)	28	
rs11081062	69	129	198		41	60	101		28	69	97	
CC	39 (0,57)	76 (0,59)	115	0,370	22 (0,54)	34 (0,57)	56	0,238	17 (0,61)	42 (0,61)	59	1,000
CT	25 (0,36)	37 (0,29)	62		16 (0,39)	16 (0,27)	32		9 (0,32)	21 (0,30)	30	
TT	5 (0,07)	16 (0,12)	21		3 (0,07)	10 (0,17)	13		2 (0,07)	6 (0,09)	8	
C	103 (0,75)	189 (0,73)	292	0,765	60 (0,73)	84 (0,70)	144	0,320	43 (0,77)	105 (0,76)	148	0,917
T	35 (0,25)	69 (0,27)	104		22 (0,27)	42 (0,19)	64		13 (0,23)	33 (0,24)	46	
Dominante												

Tabela 6: (continuação)

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
CC	39 (0,57)	76 (0,59)	115	0,656	22 (0,54)	34 (0,57)	56	0,729	17 (0,61)	42 (0,61)	59	0,702
CT+TT	30 (0,43)	53 (0,41)	83		19 (0,46)	26 (0,43)	45		11 (0,39)	27 (0,39)	38	
Recessivo												
CC+CT	64 (0,93)	113 (0,88)	177	0,753	38 (0,93)	50 (0,83)	88	0,736	26 (0,93)	63 (0,91)	89	1,000
TT	5 (0,07)	16 (0,12)	21		3 (0,07)	10 (0,17)	13		2 (0,07)	6 (0,09)	8	
Overdominante												
CC+TT	44 (0,64)	92 (0,71)	136	0,776	25 (0,61)	44 (0,73)	69	0,919	19 (0,68)	48 (0,70)	67	0,592
CT	25 (0,36)	37 (0,29)	62		16 (0,39)	16 (0,27)	32		9 (0,32)	21 (0,30)	30	
GRID2												
rs1030757	69	129	198		41	60	101		28	69	97	
AA	28 (0,41)	41 (0,32)	69	0,409	14 (0,34)	24 (0,40)	38	0,815	14 (0,50)	17 (0,25)	31	0,046
AC	28 (0,41)	64 (0,50)	92		18 (0,44)	23 (0,38)	41		10 (0,36)	41 (0,59)	51	
CC	13 (0,19)	24 (0,19)	37	0,410	9 (0,22)	13 (0,22)	22	0,664	4 (0,14)	11 (0,16)	15	0,084
A	84 (0,61)	146 (0,57)	230		46 (0,56)	71 (0,59)	117		38 (0,68)	75 (0,54)	113	
C	54 (0,39)	112 (0,43)	166		36 (0,44)	49 (0,41)	85		18 (0,32)	63 (0,46)	81	
Dominante												
AA	28 (0,41)	41 (0,32)	69	0,216	14 (0,34)	24 (0,40)	38	0,551	14 (0,50)	17 (0,25)	31	0,015
AC+CC	41 (0,59)	88 (0,68)	129		27 (0,66)	36 (0,60)	63		14 (0,50)	52 (0,75)	66	
Recessivo												
AA+AC	56 (0,81)	105 (0,81)	161	0,968	32 (0,78)	47 (0,78)	79	0,973	24 (0,86)	58 (0,84)	82	1,000
CC	13 (0,19)	24 (0,19)	37		9 (0,22)	13 (0,22)	22		4 (0,14)	11 (0,16)	15	
Overdominante												
AA+CC	41 (0,59)	65 (0,50)	106	0,225	23 (0,56)	37 (0,62)	60	0,576	18 (0,64)	28 (0,41)	46	0,034
AC	28 (0,41)	64 (0,50)	92		18 (0,44)	23 (0,38)	41		10 (0,36)	41 (0,59)	51	

Tabela 7: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes com sintomas da dimensão de neutralização.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	80	118	198		41	60	101		39	58	97	
CC	48 (0,60)	76 (0,64)	124	0,820	22 (0,54)	39 (0,65)	61	0,511	26 (0,67)	37 (0,64)	63	1,000
CT	25 (0,31)	33 (0,28)	58		14 (0,34)	16 (0,27)	30		11 (0,28)	17 (0,29)	28	
TT	7 (0,09)	9 (0,08)	16		5 (0,12)	5 (0,08)	10		2 (0,05)	4 (0,07)	6	
C	121 (0,76)	185 (0,78)	306	0,519	58 (0,71)	94 (0,78)	152	0,218	63 (0,81)	91 (0,78)	154	0,695
T	39 (0,24)	51 (0,22)	90		24 (0,29)	26 (0,22)	50		15 (0,19)	25 (0,22)	40	
Dominante												
CC	48 (0,60)	76 (0,64)	124	0,529	22 (0,54)	39 (0,65)	61	0,252	26 (0,67)	37 (0,64)	63	0,771
CT+TT	32 (0,40)	42 (0,36)	74		19 (0,46)	21 (0,35)	40		13 (0,33)	21 (0,36)	34	
Recessivo												
CC+CT	73 (0,91)	109 (0,92)	182	0,776	36 (0,88)	55 (0,92)	91	0,523	37 (0,95)	54 (0,93)	91	1,000
TT	7 (0,09)	9 (0,08)	16		5 (0,12)	5 (0,08)	10		2 (0,05)	4 (0,07)	6	
Overdominante												
CC+TT	55 (0,69)	85 (0,72)	140	0,618	27 (0,66)	44 (0,73)	71	0,419	28 (0,72)	41 (0,71)	69	0,906
CT	25 (0,31)	33 (0,28)	58		14 (0,34)	16 (0,27)	30		11 (0,28)	17 (0,29)	28	
rs11081062	80	118	198		41	60	101		39	58	97	
CC	43 (0,54)	72 (0,61)	115	0,467	20 (0,49)	36 (0,60)	56	0,417	23 (0,59)	36 (0,62)	59	0,948
CT	29 (0,36)	33 (0,28)	62		16 (0,39)	16 (0,27)	32		13 (0,33)	17 (0,29)	30	
TT	8 (0,10)	13 (0,11)	21		5 (0,12)	8 (0,13)	13		3 (0,08)	5 (0,09)	8	
C	115 (0,72)	177 (0,75)	292	0,488	56 (0,68)	88 (0,73)	144	0,436	59 (0,76)	89 (0,77)	148	0,862
T	45 (0,28)	59 (0,25)	104		26 (0,32)	32 (0,27)	58		19 (0,24)	27 (0,23)	46	
Dominante												

Tabela 7: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P
CC	43 (0,54)	72 (0,61)	115	0,651	20 (0,49)	36 (0,60)	56	0,367	23 (0,59)	36 (0,62)	59	0,771
CT+TT	37 (0,46)	46 (0,39)	83		21 (0,51)	24 (0,40)	45		16 (0,41)	22 (0,38)	38	
Recessivo												
CC+CT	72 (0,90)	105 (0,89)	177	0,805	36 (0,88)	52 (0,87)	88	1,000	36 (0,92)	53 (0,91)	89	1,000
TT	8 (0,10)	13 (0,11)	21		5 (0,12)	8 (0,13)	13		3 (0,08)	5 (0,09)	8	
Overdominante												
CC+TT	51 (0,64)	85 (0,72)	136	0,529	25 (0,61)	44 (0,73)	69	0,318	26 (0,67)	41 (0,71)	67	0,906
CT	29 (0,36)	33 (0,28)	62		16 (0,39)	16 (0,27)	32		13 (0,33)	17 (0,29)	30	
GRID2												
rs1030757	80	118	198		41	60	101		39	58	97	
AA	33 (0,41)	36 (0,31)	69	0,292	16 (0,39)	22 (0,37)	38	0,961	17 (0,44)	14 (0,24)	31	0,110
AC	34 (0,43)	58 (0,49)	92		16 (0,39)	25 (0,42)	41		18 (0,46)	33 (0,57)	51	
CC	13 (0,16)	24 (0,20)	37	0,142	9 (0,22)	13 (0,22)	22	0,883	4 (0,10)	11 (0,19)	15	0,051
A	100 (0,63)	130 (0,55)	230		48 (0,59)	69 (0,58)	117		52 (0,67)	61 (0,53)	113	
C	60 (0,38)	106 (0,45)	166		34 (0,41)	51 (0,43)	85		26 (0,33)	55 (0,47)	81	
Dominante												
AA	33 (0,41)	36 (0,31)	69	0,120	16 (0,39)	22 (0,37)	38	0,810	17 (0,44)	14 (0,24)	31	0,044
AC+CC	47 (0,59)	82 (0,69)	129		25 (0,61)	38 (0,63)	63		22 (0,56)	44 (0,76)	66	
Recessivo												
AA+AC	67 (0,84)	94 (0,80)	161	0,469	32 (0,78)	47 (0,78)	79	0,973	35 (0,90)	47 (0,81)	82	0,245
CC	13 (0,16)	24 (0,20)	37		9 (0,22)	13 (0,22)	22		4 (0,10)	11 (0,19)	15	
Overdominante												
AA+CC	46 (0,58)	60 (0,51)	106	0,357	25 (0,61)	35 (0,58)	60	0,791	21 (0,54)	25 (0,43)	46	0,299
AC	34 (0,43)	58 (0,49)	92		16 (0,39)	25 (0,42)	41		18 (0,46)	33 (0,57)	51	

4.3.6 DIMENSÕES DE OBSESSÃO, ORDENAMENTO E LAVAGEM

Os pacientes também foram analisados segundo a presença ou ausência de sintomas de obsessão, ordenamento e lavagem (Tabelas 8 a 10). As frequências alélicas não mostraram diferença significativa entre os grupos para nenhum dos três polimorfismos estudados ($P > 0,05$). As frequências genotípicas também não indicaram nenhuma associação. Quando feitas as análises para os modelos de dominância, recessividade e overdominância, também não foram encontrados valores de P significativos.

Tabela 8: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* em pacientes com sintomas da dimensão de obsessão.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	15	183	198		5	96	101		10	87	97	
CC	8 (0,53)	116 (0,63)	124	0,211	2 (0,40)	59 (0,61)	61	0,470	6 (0,60)	57 (0,66)	63	0,196
CT	4 (0,27)	54 (0,30)	58		2 (0,40)	28 (0,29)	30		2 (0,20)	26 (0,30)	28	
TT	3 (0,20)	13 (0,07)	16		1 (0,20)	9 (0,09)	10		2 (0,20)	4 (0,05)	6	
C	20 (0,67)	286 (0,78)	306	0,149	6 (0,60)	146 (0,76)	152	0,251	14 (0,70)	140 (0,80)	154	0,273
T	10 (0,33)	80 (0,22)	90		4 (0,40)	46 (0,24)	50		6 (0,30)	34 (0,20)	40	
Dominante												
CC	8 (0,53)	116 (0,63)	124	0,439	2 (0,40)	59 (0,61)	61	0,382	6 (0,60)	57 (0,66)	63	0,737
CT+TT	7 (0,47)	67 (0,37)	74		3 (0,60)	37 (0,39)	40		4 (0,40)	30 (0,34)	34	
Recessivo												
CC+CT	12 (0,80)	170 (0,93)	182	0,078	4 (0,80)	87 (0,91)	91	0,413	8 (0,80)	83 (0,95)	91	0,115
TT	3 (0,20)	13 (0,07)	16		1 (0,20)	9 (0,09)	10		2 (0,20)	4 (0,05)	6	
Overdominante												
CC+TT	11 (0,73)	129 (0,70)	140	0,816	3 (0,60)	68 (0,71)	71	0,632	8 (0,80)	61 (0,70)	69	0,719
CT	4 (0,27)	54 (0,30)	58		2 (0,40)	28 (0,29)	30		2 (0,20)	26 (0,30)	28	
rs11081062	15	183	198		5	96	101		10	87	97	
CC	8 (0,53)	107 (0,58)	115	0,111	2 (0,40)	54 (0,56)	56	0,255	6 (0,60)	53 (0,61)	59	0,310
CT	3 (0,20)	59 (0,32)	62		1 (0,20)	31 (0,32)	32		2 (0,20)	28 (0,32)	30	
TT	4 (0,27)	17 (0,09)	21		2 (0,40)	11 (0,11)	13		2 (0,20)	6 (0,07)	8	
C	19 (0,63)	273 (0,75)	292	0,178	5 (0,50)	139 (0,72)	144	0,127	14 (0,70)	134 (0,77)	148	0,485
T	11 (0,37)	93 (0,25)	104		5 (0,50)	53 (0,28)	58		6 (0,30)	40 (0,23)	46	
Dominante												

Tabela 8: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres					Homens				
SNPs	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P		
CC	8 (0,53)	107 (0,58)	115	0,413	2 (0,40)	54 (0,56)	56	0,372	6 (0,60)	53 (0,61)	59	0,737		
CT+TT	7 (0,47)	76 (0,42)	83		3 (0,60)	42 (0,44)	45		4 (0,40)	34 (0,39)	38			
Recessivo														
CC+CT	11 (0,73)	166 (0,91)	177	0,108	3 (0,60)	85 (0,89)	88	0,413	8 (0,80)	81 (0,93)	89	0,115		
TT	4 (0,27)	17 (0,09)	21		2 (0,40)	11 (0,11)	13		2 (0,20)	6 (0,07)	8			
Overdominante														
CC+TT	12 (0,80)	124 (0,68)	136	1,000	4 (0,80)	65 (0,68)	69	0,623	8 (0,80)	59 (0,68)	67	0,719		
CT	3 (0,20)	59 (0,32)	62		1 (0,20)	31 (0,32)	32		2 (0,20)	28 (0,32)	30			
GRID2														
rs1030757	15	183	198		5	96	101		10	87	97			
AA	4 (0,27)	65 (0,36)	69	0,270	1 (0,20)	37 (0,39)	38	0,836	3 (0,30)	28 (0,32)	31	0,425		
AC	10 (0,67)	82 (0,45)	92		3 (0,60)	38 (0,40)	41		7 (0,70)	44 (0,51)	51			
CC	1 (0,07)	36 (0,20)	37	0,824	1 (0,20)	21 (0,22)	22	0,603	0 (0,00)	15 (0,17)	15	0,517		
A	18 (0,60)	212 (0,58)	230		5 (0,50)	112 (0,58)	117		13 (0,65)	100 (0,57)	113			
C	12 (0,40)	154 (0,42)	166		5 (0,50)	80 (0,42)	85		7 (0,35)	74 (0,43)	81			
Dominante														
AA	4 (0,27)	65 (0,36)	69	0,489	1 (0,20)	37 (0,39)	38	0,648	3 (0,30)	28 (0,32)	31	1,000		
AC+CC	11 (0,73)	118 (0,64)	129		4 (0,80)	59 (0,61)	63		7 (0,70)	59 (0,68)	66			
Recessivo														
AA+AC	14 (0,93)	147 (0,80)	161	0,312	4 (0,80)	75 (0,78)	79	1,000	10 (1,00)	72 (0,83)	82	0,353		
CC	1 (0,07)	36 (0,20)	37		1 (0,20)	21 (0,22)	22		0 (0,00)	15 (0,17)	15			
Overdominante														
AA+CC	5 (0,33)	101 (0,55)	106	0,103	2 (0,40)	58 (0,60)	60	0,393	3 (0,30)	43 (0,49)	46	0,324		
AC	10 (0,67)	82 (0,45)	92		3 (0,60)	38 (0,40)	41		7 (0,70)	44 (0,51)	51			

Tabela 9: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes com sintomas da dimensão de ordenamento.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	55	143	198		28	73	101		27	70	97	
CC	34 (0,62)	90 (0,63)	124	0,949	17 (0,61)	44 (0,60)	61	1,000	17 (0,63)	46 (0,66)	63	0,934
CT	16 (0,29)	42 (0,29)	58		8 (0,29)	22 (0,30)	30		8 (0,30)	20 (0,29)	28	
TT	5 (0,09)	11 (0,08)	16		3 (0,11)	7 (0,10)	10		2 (0,07)	4 (0,06)	6	
C	84 (0,76)	222 (0,78)	306	0,788	42 (0,75)	110 (0,75)	152	0,959	42 (0,78)	112 (0,80)	154	0,731
T	26 (0,24)	64 (0,22)	90		14 (0,25)	36 (0,25)	50		12 (0,22)	28 (0,20)	40	
Dominante												
CC	34 (0,62)	90 (0,63)	124	0,884	17 (0,61)	44 (0,60)	61	0,968	17 (0,63)	46 (0,66)	63	0,799
CT+TT	21 (0,38)	53 (0,37)	74		11 (0,39)	29 (0,40)	40		10 (0,37)	24 (0,34)	34	
Recessivo												
CC+CT	50 (0,91)	132 (0,92)	182	0,746	25 (0,89)	66 (0,90)	91	0,865	25 (0,93)	66 (0,94)	91	0,669
TT	5 (0,09)	11 (0,08)	16		3 (0,11)	7 (0,10)	10		2 (0,07)	4 (0,06)	6	
Overdominante												
CC+TT	39 (0,71)	101 (0,71)	140	0,969	20 (0,71)	51 (0,70)	71	0,878	19 (0,70)	50 (0,71)	69	0,918
CT	16 (0,29)	42 (0,29)	58		8 (0,29)	22 (0,30)	30		8 (0,30)	20 (0,29)	28	
rs11081062	55	143	198		28	73	101		27	70	97	
CC	29 (0,53)	86 (0,60)	115	0,463	15 (0,54)	41 (0,56)	56	0,704	14 (0,52)	45 (0,64)	59	0,464
CT	18 (0,33)	44 (0,31)	62		8 (0,29)	24 (0,33)	32		10 (0,37)	20 (0,29)	30	
TT	8 (0,15)	13 (0,09)	21		5 (0,18)	8 (0,11)	13		3 (0,11)	5 (0,07)	8	
C	76 (0,69)	216 (0,76)	292	0,192	38 (0,68)	106 (0,73)	144	0,504	38 (0,70)	110 (0,79)	148	0,228
T	34 (0,31)	70 (0,24)	104		18 (0,32)	40 (0,27)	58		16 (0,30)	30 (0,21)	46	
Dominante												

Tabela 9: (continuação)

	Amostra Total				Mulheres				Homens			
SNPs	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P	Ausente	Presente	Total	P
CC	29 (0,53)	86 (0,60)	115	0,812	15 (0,54)	41 (0,56)	56	0,932	14 (0,52)	45 (0,64)	59	0,799
CT+TT	26 (0,47)	57 (0,40)	83		13 (0,46)	32 (0,44)	45		13 (0,48)	25 (0,36)	38	
Recessivo												
CC+CT	47 (0,85)	130 (0,91)	177	0,774	23 (0,82)	65 (0,89)	88	1,000	24 (0,89)	65 (0,93)	89	0,669
TT	8 (0,15)	13 (0,09)	21		5 (0,18)	8 (0,11)	13		3 (0,11)	5 (0,07)	8	
Overdominante												
CC+TT	37 (0,67)	99 (0,69)	136	0,953	20 (0,71)	49 (0,67)	69	0,984	17 (0,63)	50 (0,71)	67	0,918
CT	18 (0,33)	44 (0,31)	62		8 (0,29)	24 (0,33)	32		10 (0,37)	20 (0,29)	30	
GRID2												
rs1030757	55	143	198		28	73	101		27	70	97	
AA	17 (0,31)	52 (0,36)	69	0,714	7 (0,25)	31 (0,42)	38	0,197	10 (0,37)	21 (0,30)	31	0,826
AC	28 (0,51)	64 (0,45)	92		15 (0,54)	26 (0,36)	41		13 (0,48)	38 (0,54)	51	
CC	10 (0,18)	27 (0,19)	37	0,667	6 (0,21)	16 (0,22)	22	0,274	4 (0,15)	11 (0,16)	15	0,615
A	62 (0,56)	168 (0,59)	230		29 (0,52)	88 (0,60)	117		33 (0,61)	80 (0,57)	113	
C	48 (0,44)	118 (0,41)	166		27 (0,48)	58 (0,40)	85		21 (0,39)	60 (0,43)	81	
Dominante												
AA	17 (0,31)	52 (0,36)	69	0,471	7 (0,25)	31 (0,42)	38	0,105	10 (0,37)	21 (0,30)	31	0,505
AC+CC	38 (0,69)	91 (0,64)	129		21 (0,75)	42 (0,58)	63		17 (0,63)	49 (0,70)	66	
Recessivo												
AA+AC	45 (0,82)	116 (0,81)	161	0,910	22 (0,79)	57 (0,78)	79	0,957	23 (0,85)	59 (0,84)	82	1,000
CC	10 (0,18)	27 (0,19)	37		6 (0,21)	16 (0,22)	22		4 (0,15)	11 (0,16)	15	
Overdominante												
AA+CC	27 (0,49)	79 (0,55)	106	0,437	13 (0,46)	47 (0,64)	60	0,100	14 (0,52)	32 (0,46)	46	0,587
AC	28 (0,51)	64 (0,45)	92		15 (0,54)	26 (0,36)	41		13 (0,48)	38 (0,54)	51	

Tabela 10: Distribuição dos polimorfismos do gene *DLGAP1* e *GRID2* em pacientes com sintomas da dimensão de lavagem.

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
DGLAP1												
rs9952159	71	127	198		34	67	101		37	60	97	
CC	44 (0,62)	80 (0,63)	124	0,985	22 (0,65)	39 (0,58)	61	0,820	22 (0,59)	41 (0,68)	63	0,655
CT	21 (0,30)	37 (0,29)	58		9 (0,26)	21 (0,31)	30		12 (0,32)	16 (0,27)	28	
TT	6 (0,08)	10 (0,08)	16		3 (0,09)	7 (0,10)	10		3 (0,08)	3 (0,05)	6	
C	109 (0,77)	197 (0,78)	306	0,855	53 (0,78)	99 (0,74)	152	0,527	56 (0,76)	98 (0,82)	154	0,316
T	33 (0,23)	57 (0,22)	90		15 (0,22)	35 (0,26)	50		18 (0,24)	22 (0,18)	40	
Dominante												
CC	44 (0,62)	80 (0,63)	124	0,887	22 (0,65)	39 (0,58)	61	0,528	22 (0,59)	41 (0,68)	63	0,374
CT+TT	27 (0,38)	47 (0,37)	74		12 (0,35)	28 (0,42)	40		15 (0,41)	19 (0,32)	34	
Recessivo												
CC+CT	65 (0,92)	117 (0,92)	182	0,886	31 (0,91)	60 (0,90)	91	1,000	34 (0,92)	57 (0,95)	91	0,671
TT	6 (0,08)	10 (0,08)	16		3 (0,09)	7 (0,10)	10		3 (0,08)	3 (0,05)	6	
Overdominante												
CC+TT	50 (0,70)	90 (0,71)	140	0,948	25 (0,74)	46 (0,69)	71	0,613	25 (0,68)	44 (0,73)	69	0,543
CT	21 (0,30)	37 (0,29)	58		9 (0,26)	21 (0,31)	30		12 (0,32)	16 (0,27)	28	
rs11081062	71	127	198		34	67	101		37	60	97	
CC	43 (0,61)	72 (0,57)	115	0,774	21 (0,62)	35 (0,52)	56	0,466	22 (0,59)	37 (0,62)	59	0,947
CT	20 (0,28)	42 (0,33)	62		8 (0,24)	24 (0,36)	32		12 (0,32)	18 (0,30)	30	
TT	8 (0,11)	13 (0,10)	21		5 (0,15)	8 (0,12)	13		3 (0,08)	5 (0,08)	8	
C	106 (0,75)	186 (0,73)	292	0,758	50 (0,74)	94 (0,70)	144	0,615	56 (0,76)	92 (0,77)	148	0,874
T	36 (0,25)	68 (0,27)	104		18 (0,26)	40 (0,30)	58		18 (0,24)	28 (0,23)	46	
Dominante												

Tabela 10: (continuação)

SNPs	Amostra Total			P	Mulheres			P	Homens			P
	Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total		Ausente	Presente	Total	
CC	43 (0,61)	72 (0,57)	115	0,800	21 (0,62)	35 (0,52)	56	0,625	22 (0,59)	37 (0,62)	59	0,374
CT+TT	28 (0,39)	55 (0,43)	83		13 (0,38)	32 (0,48)	45		15 (0,41)	23 (0,38)	38	
Recessivo												
CC+CT	63 (0,89)	114 (0,90)	177	0,492	29 (0,85)	59 (0,88)	88	0,729	34 (0,92)	55 (0,92)	89	0,671
TT	8 (0,11)	13 (0,10)	21		5 (0,15)	8 (0,12)	13		3 (0,08)	5 (0,08)	8	
Overdominante												
CC+TT	51 (0,72)	85 (0,67)	136	0,886	26 (0,76)	43 (0,64)	69	0,412	25 (0,68)	42 (0,70)	67	0,543
CT	20 (0,28)	42 (0,33)	62		8 (0,24)	24 (0,36)	32		12 (0,32)	18 (0,30)	30	
GRID2												
rs1030757	71	127	198		34	67	101		37	60	97	
AA	23 (0,32)	46 (0,36)	69	0,668	9 (0,26)	29 (0,43)	38	0,161	14 (0,38)	17 (0,28)	31	0,616
AC	36 (0,51)	56 (0,44)	92		18 (0,53)	23 (0,34)	41		18 (0,49)	33 (0,55)	51	
CC	12 (0,17)	25 (0,20)	37	0,919	7 (0,21)	15 (0,22)	22	0,307	5 (0,14)	10 (0,17)	15	0,385
A	82 (0,58)	148 (0,58)	230		36 (0,53)	81 (0,60)	117		46 (0,62)	67 (0,56)	113	
C	60 (0,42)	106 (0,42)	166		32 (0,47)	53 (0,40)	85		28 (0,38)	53 (0,44)	81	
Dominante												
AA	23 (0,32)	46 (0,36)	69	0,588	9 (0,26)	29 (0,43)	38	0,099	14 (0,38)	17 (0,28)	31	0,330
AC+CC	48 (0,68)	81 (0,64)	129		25 (0,74)	38 (0,57)	63		23 (0,62)	43 (0,72)	66	
Recessivo												
AA+AC	59 (0,83)	102 (0,80)	161	0,630	27 (0,79)	52 (0,78)	79	0,836	32 (0,86)	50 (0,83)	82	0,677
CC	12 (0,17)	25 (0,20)	37		7 (0,21)	15 (0,22)	22		5 (0,14)	10 (0,17)	15	
Overdominante												
AA+CC	35 (0,49)	71 (0,56)	106	0,371	16 (0,47)	44 (0,66)	60	0,072	19 (0,51)	27 (0,45)	46	0,543
AC	36 (0,51)	56 (0,44)	92		18 (0,53)	23 (0,34)	41		18 (0,49)	33 (0,55)	51	

5. DISCUSSÃO

Esse trabalho investigou a associação entre polimorfismos nos genes *DLGAP1* e *GRID2* e o desenvolvimento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Estudos anteriores relacionaram polimorfismos em genes das vias glutamatérgicas ao risco de desenvolver TOC, dada a importância dessas vias para a plasticidade sináptica e regulação de comportamentos em resposta ao estresse. O presente estudo incluiu uma análise de caso-controle, classificando posteriormente os pacientes quanto ao início precoce ou tardio dos sintomas, avaliando frequências alélicas e genotípicas em busca de associações. Os participantes também foram classificados segundo o sexo e a presença ou ausência de dimensões específicas do TOC (verificação, neutralização, colecionismo, obsessão, ordenamento e lavagem). Esse estudo incluiu os polimorfismos *DLGAP1* rs9952159, *DLGAP1* rs11081062 e *GRID2* rs1030757, sendo o primeiro estudo de associação feito com o polimorfismo rs9952159 do gene *DLGAP1* no TOC, e buscou contribuir para o entendimento do impacto de variantes específicas nas manifestações clínicas do transtorno, além de ajudar a identificar potenciais biomarcadores genéticos para futuras intervenções no transtorno. Nesse estudo, foram encontrados resultados significativos para o polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* e características clínicas do TOC.

5.1 DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS

No presente estudo, a frequência alélica observada para o polimorfismo rs9952159 em *DLGAP1* foi de 21%, se mostrando de acordo com a frequência conhecida para a população europeia, que está entre 22% e 23% (Projeto ALFA, 2018; Projeto 1000 Genome, 2017). Africanos e afro-americanos têm esse SNP presente em maior frequência, sendo aproximadamente 30% (Projeto ALFA, 2018; Projeto 1000 Genome, 2017).

Para o polimorfismo rs11081062 do gene *DLGAP1*, a frequência observada foi de 26%, ligeiramente superior à frequência de populações europeias, que está entre 21% e 23%. As populações africanas e afro-americanas costumam ter maior frequência do alelo mutante, estando ela entre 43% e 52% (Projeto ALFA, 2018; Projeto 1000 Genome, 2017). No estudo anterior desse polimorfismo, feito

com uma população chinesa da etnia Han, a frequência desse SNP foi de 38% (Li *et al.*, 2015). Variações nas frequências alélicas podem ser enviesadas pela composição étnica dos participantes do estudo ou pelo tamanho da amostra.

O polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* apresentou frequência alélica de 42%. Essa frequência foi inferior à de populações europeias (48 - 49%) e africanas (60 - 67%) (Projeto ALFA, 2018; Projeto 1000 Genome, 2017), diferença essa possivelmente atribuída ao acaso. No estudo de GWAS feito anteriormente com esse SNP, a frequência encontrada foi de 48% (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS), 2018).

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS E O TOC

A comparação entre casos e controles sem o transtorno não revelou associação entre nenhum dos polimorfismos estudados e o diagnóstico de TOC. Essa associação, no entanto, encontra um grande obstáculo diante da diversidade de sintomas apresentados pelos pacientes.

Entre os polimorfismos estudados, a literatura relata estudos de associação para os SNPs rs11081062 em *DLGAP1* e o rs1030757 em *GRID2*. A proteína DLGAP1 tem a função de proteína *scaffold*, facilitando a formação dos complexos envolvidos no transporte de glutamato, se ligando a seus transportadores. A proteína GLUD2, por sua vez, codificada pelo gene *GRID2*, é crucial para a formação de sinapses entre as fibras paralelas e as células de Purkinje no cerebelo.

Um estudo de GWAS relacionou a variante rs11081062 do gene *DLGAP1* ao TOC em uma população caucasiana (Stewart *et al.*, 2012). Outro estudo feito em uma população chinesa da etnia Han não encontrou a mesma associação à presença de TOC, contudo associou o polimorfismo à dimensão de lavagem (Li *et al.*, 2015). Outro grupo de pesquisadores associou esse polimorfismo ao maior risco de TOC em mulheres, e à presença dos sintomas de pensamentos tabus e compulsão por contagem (Akkuş *et al.*, 2024).

O polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* foi um dos mais fortemente associados ao TOC em um estudo de GWAS (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD

Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS), 2018), contudo nenhuma outra pesquisa com esse SNP foi publicada posteriormente.

As diferentes manifestações do transtorno, advindas de variadas causas, acabam por dificultar a precisão das análises, uma vez que a amostra de pacientes não é homogênea. Por esse motivo, faz-se necessário um recorte segundo as diferentes características clínicas dos pacientes, como a idade de manifestação do transtorno e as dimensões de sintomas observadas em cada paciente.

5.3 IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Os homens apresentaram tendência a manifestar sintomas obsessivo-compulsivos mais precocemente do que as mulheres ($P = 0,04$). Esse resultado corrobora o que já é relatado na literatura (Girone *et al.*, 2024; Benatti *et al.*, 2022; Torresan *et al.*, 2009; Bogetto *et al.*, 1999; Castle, Deale & Marks, 1995).

O início precoce do transtorno está relacionado a um maior grau de severidade, e costuma apresentar maior sobreposição de sintomas e maior frequência de comorbidades com transtornos relacionados ao TOC, transtornos de ansiedade ou transtornos do neurodesenvolvimento (Abramovitch, Mittelman & Wilhelm, 2015; Selles, Storch & Lewin, 2014; Geller *et al.*, 2001). Apesar disso, nenhuma das variantes genéticas analisadas se mostrou associada à idade de início dos sintomas. No entanto, há poucos estudos de associação com os polimorfismos aqui estudados (rs11081062 do gene *DLGAP1* e rs1030757 do gene *GRID2*), o que limita a realização de comparações com dados obtidos por outros grupos de pesquisa. Nos estudos anteriores com esses polimorfismos, também não foram encontradas associações com a idade de início dos sintomas (Akkuş *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2015).

5.4 VERIFICAÇÃO EM MULHERES

Alguns estudos têm sido realizados dando enfoque em dimensões específicas do TOC. A dimensão de verificação, por exemplo, já foi associada a

difficuldade na tomada de decisões em tarefas que exigem maior engajamento cognitivo, dificuldade oriunda de um nível mais elevado de dúvida nesses indivíduos. Durante a realização da tarefa, os pacientes com sintomas de verificação também apresentaram maior atividade dos neurônios do núcleo subtalâmico (Burbaud *et al.*, 2013).

O núcleo subtalâmico possui projeções conectando-o ao cerebelo, e a conexão entre ambos já apresentou indícios de estar relacionada ao processo de tomada de decisão (Wang *et al.*, 2020). O refinamento dessa conexão entre o tálamo e o cerebelo depende, entre outros fatores, do receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 (mGluR1), que já foi implicado na ativação da função de canal iônico do receptor órfão de glutamato GLUD2, codificado pelo gene *GRID2* (Dadak *et al.*, 2017; Ady *et al.*, 2014). Ademais, o GLUD2, através de suas interações competitivas com a Cerebelina 1 (Cbln1), também desempenha papel importante moldando o crescimento dos dendritos das células de Purkinje no cerebelo (Takeo *et al.*, 2021) e regulando as sinapses entre as fibras paralelas e as células de Pukinje (Yuzaki, 2011). Tais informações podem nos fornecer um vislumbre dos possíveis mecanismos através dos quais polimorfismos no gene *GRID2* poderiam influenciar particularmente essa dimensão do TOC.

O genótipo heterozigoto (AC) do polimorfismo rs1030757 em *GRID2* mostrou um efeito protetor em mulheres para sintomas da dimensão de verificação. A diferença nos mecanismos cerebelares entre homens e mulheres ainda é incerta, mas o dimorfismo sexual no cerebelo pode levar a respostas diferenciadas entre os sexos (Abel, Witt & Rissman, 2011). De fato, outros transtornos, como o autismo e a esquizofrenia, já demonstraram possuir padrões distintos de conectividade e morfologia cerebral dependendo do sexo do indivíduo afetado (Smith *et al.*, 2019; Womer *et al.*, 2016).

5.5 COLECIONISMO EM HOMENS

O colecionismo enquanto dimensão do TOC levantou importantes debates na comunidade científica, que resultaram na criação de um novo transtorno na edição V do DSM: o Transtorno de Acumulação. Apesar disso, alguns estudos apontam para diferenças neurofisiológicas entre a dimensão do colecionismo no TOC e o Transtorno de Acumulação (Pinto *et al.*, 2011), o que mantém a

importância de analisar esse sintoma no contexto de ambos os transtornos. No entanto, a dificuldade do diagnóstico diferencial ainda é um obstáculo para a análise diferencial entre essas desordens mentais.

Apesar disso, um estudo envolvendo 12 acumuladores compulsivos, dois deles com TOC, observou anormalidades na atividade de determinadas regiões do cérebro quando os indivíduos precisavam decidir se iriam ou não descartar objetos, anormalidades que incluíram uma atividade aumentada do giro temporal superior, giro temporal medial, giro frontal medial, córtex anterior cingulado, giro pré central e cerebelo (Tolin *et al.*, 2009). Contudo, o número reduzido de participantes desse estudo impõe limitações à obtenção de resultados robustos. É necessária a realização de mais pesquisas que incluam um número maior de pacientes visando à diferenciação dos padrões neurobiológicos de pacientes com TOC na dimensão de colecionismo e pacientes com Transtorno de Acumulação não associado a tendências obsessivo-compulsivas.

O gene *GRID2*, que codifica o receptor de glutamato GLUD2, é essencial para a sinaptogênese entre as fibras paralelas e as células de Purkinje no cerebelo, que é crucial para modular a impulsividade e a resposta emocional (Yuzaki, 2012). A presença de polimorfismos nesse gene podem ter grande impacto nas funções sinápticas do córtex cerebelar, contribuindo para o surgimento de sintomas de colecionismo, sobretudo em homens, visto que a atividade do cerebelo possui padrões sexualmente dimórficos (Abel, Witt & Rissman, 2011).

Nesse estudo, o polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* foi mais frequente em pacientes homens com a dimensão do colecionismo. O modelo de herança dominante apresentou valores significativos, dados que podem ser explicados por meio de algumas hipóteses.

As células de Purkinje são essenciais para a modulação da atividade dos núcleos cerebelares. Ao receberem sinais excitatórios através do glutamato liberado pelas fibras paralelas, elas liberam GABA nos núcleos cerebelares, inibindo sua atividade. Esses, por sua vez, reduzem sua atividade, enviando sinalizações mais fracas para as demais regiões cerebrais conectadas ao cerebelo. Embora não se ligue diretamente ao glutamato, o receptor GLUD2 auxilia na formação de sinapses excitatórias entre as fibras paralelas e as células de Purkinje. Caso sua função seja prejudicada e os sinais excitatórios não

cheguem de maneira apropriada ao córtex cerebelar, a liberação de GABA nos núcleos do cerebelo não será suficiente para regular os sinais enviados para as demais regiões do cérebro. Desse modo, poderá haver uma hiperatividade dos núcleos cerebelares, que se conectam diretamente ao circuito CSTC, cuja hiperexcitabilidade já foi associada ao TOC.

5.6 NEUTRALIZAÇÃO EM HOMENS

O polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* se mostrou associado à dimensão de neutralização em homens. A dimensão de neutralização caracteriza-se por atos comportamentais ou mentais que visam à redução da ansiedade causada pelos pensamentos intrusivos oriundos da obsessão. Esses atos podem incluir repetição de palavras, contagem, rezas ou rituais diversos (OCI-R; Foa *et al.*, 2002).

Até o momento deste estudo, um único estudo de associação focou nesse SNP, encontrando resultados promissores, mas não relacionados especificamente com qualquer dimensão (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS), 2018). Contudo, trabalhos com outros polimorfismos do mesmo gene já foram realizados, encontrando associações com transtornos que frequentemente aparecem como comorbidades em pacientes com TOC.

Uma análise de GWAS incluindo 94 genes diferentes buscou associações entre polimorfismos neles presentes e endofenótipos da esquizofrenia. A maior parte dos genes para os quais foram encontradas associações não possuíam uma via neural conhecida, mas dentre aqueles cuja função é sabidamente associada a uma via específica, a maior parte dos polimorfismos com resultados significativos se encontrava em genes das vias glutamatérgicas. Entre os genes que incluíram polimorfismos associados à esquizofrenia está o *GRID2* (Greenwood *et al.*, 2012). Isso nos mostra que alterações na função deste gene podem ter impactos que vão além do controle motor, incluindo alterações em funções cognitivas que estão defasadas em pacientes com transtornos psiquiátricos.

Outros transtornos que compartilham características com o TOC já foram também relacionados a variações desse gene. Uma mutação rara, que consiste em uma deleção de 28kb no gene *GRID2*, já foi associada ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) em uma análise de vários genes candidatos (Gazzellone *et al.*, 2014). O TEA é um transtorno global do neurodesenvolvimento, e um de seus sintomas mais notáveis são as estereotipias, comportamentos repetitivos que visam a autorregulação diante de situações de estresse. Esses sintomas se sobrepõem aos do TOC, e não raramente os transtornos ocorrem de maneira concomitante no paciente.

Apesar de pouco ainda se saber sobre os efeitos funcionais do SNP rs1030757 no gene *GRID2*, as evidências apontam para esse gene como candidato a estar relacionado a vários transtornos cuja etiologia inclui alterações nas vias glutamatérgicas, destacando a importância desses estudos.

5.7 OBSESSÃO, ORDENAMENTO E LAVAGEM

Não foram encontradas nesse estudo associações entre os polimorfismos estudados (rs1030757 do gene *GRID2* e rs11081062 e rs9952159 do gene *DLGAP1*) e as dimensões de obsessão, ordenamento e lavagem. Contudo, um estudo anterior com o SNP rs11081062 do gene *DLGAP1* associou essa variante à dimensão de contaminação (Li *et al.*, 2015). Uma possível explicação para a diferença de resultados obtidos pode residir na metodologia utilizada para classificar os pacientes segundo as dimensões sintomáticas, visto que o estudo citado utiliza a escala Y-BOCS (Goodman *et al.*, 1989) e nosso grupo de pesquisa utiliza a OCI-R (Foa *et al.*, 2002), que pode capturar nuances distintas das dimensões.

Outro estudo com o mesmo polimorfismo (rs11081062) encontrou resultados diferentes, com esse SNP se associando a sintomas de obsessão e contagem (Akkuş *et al.*, 2024). O número de participantes desse estudo foi um pouco inferior ao utilizado por nós, o que pode levar a erros estatísticos nos resultados.

Além dos fatores já citados, diferenças nos critérios de inclusão e exclusão podem influenciar nos resultados. Estudos que incluem determinadas comorbidades e com faixa etária mais ampla dos participantes podem encontrar

resultados distintos. Fatores ambientais e culturais influenciam também na manifestação de sintomas do TOC e em como os indivíduos respondem aos questionários das escalas diagnósticas utilizadas.

Essas diferenças metodológicas e amostrais evidenciam as dificuldades de replicar achados em diferentes estudos de associação de transtornos com herdabilidade complexa. A harmonização das escalas de avaliação utilizadas e a replicação dos estudos em populações distintas, com tamanhos robustos de amostras, poderia potencializar a confiabilidade dos resultados de estudos de associação.

5.8 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVENDO O GENE *GRID2*

O gene *GRID2* e suas proteínas associadas, como *GLUD2*, *NRX1* e *Cbln1*, desempenham um papel crítico na estabilidade e plasticidade sináptica no cerebelo, especialmente nas conexões entre neurônios granulares e células de Purkinje (Uemura et al., 2010; Carrillo et al., 2021). Essas sinapses são essenciais para a regulação de comportamentos e funções cognitivas, como adaptação e controle motor. Disfunções nesse complexo sináptico foram associadas a transtornos neuropsiquiátricos, incluindo comportamentos obsessivo-compulsivos em modelos animais knockout para *Cbln2* (Seigneur et al., 2021), bem como ao TDAH em humanos, evidenciado pelo polimorfismo rs1385405 do gene *GRID2* (Zhang et al., 2020).

As células de Purkinje regulam a atividade dos núcleos profundos do cerebelo através da sinalização inibitória via GABA, mediada por glutamato (Gauck & Jaeger, 2000). Alterações no gene *GRID2* ou no funcionamento de sinapses glutamatérgicas podem comprometer essa regulação, levando à hiperatividade dos núcleos cerebelares e ao envio excessivo de sinais excitatórios ao córtex cerebral. Esses desequilíbrios podem contribuir para sintomas de TOC, como pensamentos repetitivos e comportamentos impulsivos, ao impactar regiões conectadas, como o córtex infralímbico. Estudos recentes também apontaram que danos no córtex cerebelar posterior afetam a plasticidade sináptica no córtex infralímbico, exacerbando esses sintomas (Gil-Miravet *et al.*, 2018).

Além disso, o cerebelo influencia funções motoras, emocionais e cognitivas por meio de suas conexões com o tálamo e outras áreas cerebrais. Alterações

nessas vias, incluindo a plasticidade sináptica mediada por GLUD2, podem estar relacionadas à manifestação dos sintomas de TOC (Yamashita, Kawaguchi & Hirano, 2013; Kohda *et al.*, 2013; Yuzaki, 2013). A disfunção nas conexões cerebelo-talâmicas, como no núcleo subtalâmico e no núcleo mediodorsal, já foi associada a pensamentos repetitivos relacionados a dúvidas e a comportamentos típicos dos sintomas de verificação (Burbaud *et al.*, 2013; Benarroch, 2016; Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen, 2015).

O polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* está localizado numa região intrônica, longe de sítios doadores ou aceptores de *splicing*. Seu mecanismo de influência sobre o fenótipo dos indivíduos com o alelo mutante ainda precisa ser melhor investigado, mas pode envolver funções regulatórias do gene, como sítios de ligação de fatores de transcrição.

Uma outra possibilidade é que haja um polimorfismo próximo da região analisada que está em desequilíbrio de ligação com o SNP rs1030757, e ele sim tenha uma variante associada à presença do sintoma de verificação em mulheres, e de colecionismo e neutralização em homens. No entanto, tal hipótese carece de maiores investigações para averiguar sua veracidade.

O desequilíbrio de ligação (DL) é um fenômeno que ocorre quando alelos para dois *loci* diferentes, próximos entre si, costumam ocorrer juntos com uma frequência maior do que a esperada caso eles se segregassem independentemente. O desequilíbrio de ligação costuma estar relacionado à proximidade física entre os alelos, contudo há nos cromossomos *hotspots* de recombinação que reduzem o DL na região. Fora desses locais, o DL costuma ser mais elevado.

5.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar de um número amostral satisfatório de pacientes para análises gerais, a classificação dos participantes em diferentes dimensões reduz significativamente o poder estatístico para detecção mais robusta de associações a características específicas. A heterogeneidade do TOC, com suas diversas manifestações clínicas, também é um fator que dificulta a identificação de padrões consistentes e restringe a generalização de resultados.

É válido ressaltar que o TOC é um transtorno de herança poligênica multifatorial, e o número reduzido de polimorfismos analisados não abrange a totalidade de variantes genéticas que influenciam o desenvolvimento dos sintomas obsessivo-compulsivos. A seleção dos polimorfismos estudados foi embasada pela sua relevância teórica, achados anteriores, distribuição na população e envolvimento dos genes nas vias glutamatérgicas, reconhecidamente associadas ao TOC. Contudo uma análise mais abrangente seria de grande importância para trazer maior robustez aos resultados obtidos.

Há, ainda, um leque de fatores ambientais e epigenéticos que não foram considerados, por serem de difícil análise. Embora o grupo de pesquisa tenha analisado variáveis como idade de início e dimensão dos sintomas, o viés de memória e o viés de confirmação podem interferir no trabalho do psiquiatra durante a aplicação das escalas utilizadas na análise desses caracteres. Estudos futuros que integrem essas e outras informações acerca dos participantes poderão fornecer uma visão mais ampla da interferência dos polimorfismos estudados no quadro clínico do TOC.

Além disso, nenhum controle genômico foi realizado no presente estudo. Portanto, nossos resultados podem ter sido influenciados pela heterogeneidade genética devido à alta miscigenação presente na população brasileira, composta sobretudo por descendentes de ameríndios, portugueses e africanos (Salzano e Sans, 2014). No entanto, a literatura mostra que o efeito dessa miscigenação foi atenuado pelo fenômeno conhecido como “Embranquecimento do Brasil”, que motivado por políticas eugenistas buscava “purificar” a população brasileira, tornando-a fenotipicamente o mais branca possível através da chegada massiva de imigrantes europeus nos séculos XIX e XX (Pena *et al.*, 2011; Costa, 2006). Esse fenômeno fez com que a composição genética da população seja majoritariamente europeia em qualquer região do Brasil (Pena *et al.*, 2011).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 CONCLUSÕES

- As frequências alélicas dos polimorfismos rs9952159 e rs11081062 do gene *DLGAP1* e rs1030757 do gene *GRID2* foram de modo geral compatíveis com o que é conhecido na literatura, para populações de origem europeia e africana.
- Não foram observadas associações significativas entre os SNPs estudados e o TOC na amostra total, em homens ou mulheres.
- A presença dos SNPs não mostrou influência na idade de início dos sintomas dos pacientes
- Algumas dimensões de sintomas apresentaram associações específicas com o polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2*:
 - Mulheres heterozigotas para o SNP rs1030757 exibiram sintomas de verificação com menor frequência.
 - O polimorfismo rs1030757 (*GRID2*) apresentou uma associação significativa ao sintoma de colecionismo em homens, especialmente no modelo dominante.
 - O SNP rs1030757 do gene *GRID2* se mostrou associado à presença do sintoma de neutralização em homens quando analisado sob o modelo dominante.
 - Não foram encontradas associações significativas entre os polimorfismos rs9952159 e rs11081062 do gene *DLGAP1* e do rs1030757 do gene *GRID2* e outras dimensões do TOC.

6.2. PERSPECTIVAS

As associações observadas entre o polimorfismo rs1030757 do gene *GRID2* e as dimensões de sintomas do TOC podem fornecer *insights* valiosos de como diferentes vias neurobiológicas podem influenciar a etiologia do transtorno.

Estudos de neuroimagem revelaram alterações significativas em diferentes regiões do cérebro de pessoas com TOC quando comparadas com controles saudáveis, sejam alterações de volume cerebral, conectividade funcional,

lateralidade hemisférica ou girificação cortical. O envolvimento de múltiplos circuitos cerebrais nos fenótipos obsessivo-compulsivos fortalece o argumento de que estudos de associação genética deveriam expandir suas análises para além do circuito CSTC, a fim de compreender novas nuances da patofisiologia do TOC.

Futuramente, estudos de associação envolvendo circuitos neuronais ainda pouco explorados podem se beneficiar das evidências já encontradas, nesse e em estudos anteriores, a respeito da relevância clínica de polimorfismos em genes que não estão diretamente conectados ao circuito CSTC. Polimorfismos em genes que codificam proteínas *scaffold* ou outras proteínas envolvidas na sinaptogênese podem fornecer pistas importantes sobre a complexidade da etiologia do TOC e os circuitos nela envolvidos.

Além do seu potencial para se tornarem biomarcadores de diferentes manifestações clínicas do TOC, os polimorfismos associados ao transtorno podem ser fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada. Esses marcadores genéticos podem ajudar na orientação da escolha de abordagens terapêuticas, otimizando a personalização de intervenções medicamentosas ou cirúrgicas que se adaptem às necessidades individuais de cada paciente. Alguns SNPs, por exemplo, já foram associados a diferenças no padrão de resposta ao tratamento com ISRS (Naaz *et al.*, 2022; Abdolhosseinzadeh *et al.*, 2019; Corregiari *et al.*, 2012). Tais avanços reforçam a importância da farmacogenética no tratamento de doenças neuropsiquiátricas complexas como o TOC, trazendo perspectivas promissoras sobre a aplicação de intervenções mais eficazes e precisas, que melhorem substancialmente o prognóstico dos pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, Jean M.; WITT, Diane M.; RISSMAN, Emilie F. Sex Differences in the Cerebellum and Frontal Cortex: Roles of Estrogen Receptor Alpha and Sex Chromosome Genes. **Neuroendocrinology**, v. 93, n. 4, p. 230–240, 2011.
- ABRAMOVITCH, Amitai; DAR, Reuven; MITTELMAN, Andrew; *et al.* Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 23, n. 4, p. 245–262, 2015.
- ABRAMOWITZ, Jonathan S.; JACOBY, Ryan J. Obsessive-Compulsive and Related Disorders: A Critical Review of the New Diagnostic Class. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 11, n. 1, p. 165–186, 2015.
- ADY, Visou; PERROY, Julie; TRICOIRE, Ludovic; *et al.* Type 1 metabotropic glutamate receptors (mGlu1) trigger the gating of GluD2 delta glutamate receptors. **EMBO reports**, v. 15, n. 1, p. 103–109, 2013.
- AKKUŞ, Efruz İrem; BAYOĞLU, Burcu; KOCABAŞOĞLU, Neşe; *et al.* Association of rs11081062 polymorphism of DLGAP1 gene and levels of SLC1A1 protein with obsessive-compulsive disorder. **Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids**, p. 1–15, 2024.
- ALONSO, Pino; GRATACÓS, Mónica; SEGALÀS, Cinto; *et al.* Association between the NMDA glutamate receptor GRIN2B gene and obsessive-compulsive disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 37, n. 4, p. 273–281, 2012.
- ALTEMUS, Margaret. Changes in Cerebrospinal Fluid Neurochemistry During Treatment of Obsessive-compulsive Disorder With Clomipramine. **Archives of General Psychiatry**, v. 51, n. 10, p. 794, 1994.
- ALVARENGA, Pedro G.; DO ROSÁRIO, Maria C.; BATISTUZZO, Marcelo C.; *et al.* Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 12, p. 1635–1642, 2012.
- AMORIM, P; LECRUBIER, Y; WEILLER, E; *et al.* DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. **European Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 26–34, 1998.

ANSSEAU, Marc; LEGROS, Jean-Jacques; MORMONT, Chrsitian; *et al.* Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 12, n. 3, p. 231–236, 1987.

(APA), American Psychiatric Association. **DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. [s.l.]: Artmed Editora, 2014.

ARNOLD, Paul Daniel; MACMASTER, Frank P.; RICHTER, Margaret A.; *et al.* Glutamate receptor gene (GRIN2B) associated with reduced anterior cingulate glutamatergic concentration in pediatric obsessive–compulsive disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 172, n. 2, p. 136–139, 2009.

ARNOLD, Paul Daniel; SICARD, Tricia; BURROUGHS, Eliza; *et al.* Glutamate Transporter Gene SLC1A1 Associated With Obsessive-compulsive Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 769, 2006.

ARNOLD, Paul D.; ROSENBERG, David R.; MUNDO, Emanuela; *et al.* Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. **Psychopharmacology**, v. 174, n. 4, 2004.

BENARROCH, Eduardo E. Intrinsic circuits of the striatum. **Neurology**, v. 86, n. 16, p. 1531–1542, 2016.

BENATTI, Beatrice; LUCCA, Giulia; ZANELLO, Riccardo; *et al.* Application of a staging model in patients with obsessive–compulsive disorder: cross-sectional and follow-up results. **CNS Spectrums**, v. 27, n. 2, p. 218–224, 2020.

BIENVENU, O.J.; WANG, Y.; SHUGART, Y.Y.; *et al.* Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 150B, n. 5, p. 710–720, 2009.

BIRIA, Marjan; BANCA, Paula; HEALY, Máiréad P.; *et al.* Cortical glutamate and GABA are related to compulsive behaviour in individuals with obsessive compulsive disorder and healthy controls. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 2023.

BOARDMAN, Leigh; VAN DER MERWE, Lize; LOCHNER, Christine; *et al.* Investigating SAPAP3 variants in the etiology of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania in the South African white population. **Comprehensive Psychiatry**, v. 52, n. 2, p. 181–187, 2011.

BOGETTO, F.; VENTURELLO, S.; ALBERT, U.; *et al.* Gender-related clinical

differences in obsessive-compulsive disorder. **European Psychiatry**, v. 14, n. 8, p. 434–441, 1999.

BOWEN, Zhang; CHANGLIAN, Tan; QIAN, Liu; *et al.* Gray Matter Abnormalities of Orbitofrontal Cortex and Striatum in Drug-Naïve Adult Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 2021.

BRENNAN, Brian P; TKACHENKO, Olga; SCHWAB, Zachary J; *et al.* An Examination of Rostral Anterior Cingulate Cortex Function and Neurochemistry in Obsessive–Compulsive Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 8, p. 1866–1876, 2015.

BURBAUD, Pierre; CLAIR, Anne-Hélène; LANGBOUR, Nicolas; *et al.* Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive–compulsive disorder. **Brain**, v. 136, n. 1, p. 304–317, 2013.

BURCHI, Elisabetta; PALLANTI, Stefano. Diagnostic Issues in Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder and their Treatment Implications. **Current Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 8, p. 672–680, 2019.

CAMARENA, Beatriz; LOYZAGA, Cristina; AGUILAR, Alejandro; *et al.* Association study between the dopamine receptor D4 gene and obsessive-compulsive disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 6–7, p. 406–409, 2007.

CARRILLO, Elisa; GONZALEZ, Cuauhtemoc U.; BERKA, Vladimir; *et al.* Delta glutamate receptors are functional glycine- and D-serine-gated cation channels in situ. **Science Advances**, v. 7, n. 52, 2021.

CASTLE, David J.; DEALE, Alicia; MARKS, Isaac M. Gender Differences in Obsessive Compulsive Disorder. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 114–117, 1995.

CERVIN, Matti; PERRIN, Sean; OLSSON, Elin; *et al.* The Centrality of Doubting and Checking in the Network Structure of Obsessive-Compulsive Symptom Dimensions in Youth. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 59, n. 7, p. 880–889, 2020.

CHAMBERLAIN, Samuel R.; MENZIES, Lara; HAMPSHIRE, Adam; *et al.* Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives. **Science**, v. 321, n. 5887, p. 421–422, 2008.

CHARLES, G.; GUILLAUME, R.; SCHITTECATTE, M.; *et al.* L'ocytocine dans le traitement du trouble obsessionnel: un rapport négatif à propos de deux cas.

Psychiatry and Psychobiology, v. 4, n. 2, p. 111–115, 1989.

CHERTKOW-DEUTSHER, Yael; COHEN, Hagit; KLEIN, Ehud; *et al.* DNA methylation in vulnerability to post-traumatic stress in rats: evidence for the role of the post-synaptic density protein Dlgap2. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 03, p. 347, 2009.

CHIEN, Wei-Hsien; GAU, SusanShur-Fen; LIAO, Hsiao-Mei; *et al.* Deep exon resequencing of DLGAP2 as a candidate gene of autism spectrum disorders. **Molecular Autism**, v. 4, n. 1, 2013.

DADAK, Selma; BOUQUIER, Nathalie; GOYET, Elise; *et al.* mGlu1 receptor canonical signaling pathway contributes to the opening of the orphan GluD2 receptor. **Neuropharmacology**, v. 115, p. 92–99, 2017.

DAI, Jinye; PATZKE, Christopher; LIAKATH-ALI, Kif; *et al.* GluD1 is a signal transduction device disguised as an ionotropic receptor. **Nature**, v. 595, n. 7866, p. 261–265, 2021.

DALLASPEZIA, S.; MAZZA, M.; LORENZI, C.; *et al.* A single nucleotide polymorphism in SLC1A1 gene is associated with age of onset of obsessive-compulsive disorder. **European Psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 301–303, 2014.

DAVIS, Michael. NMDA receptors and fear extinction: implications for cognitive behavioral therapy. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 463–474, 2011.

DE SALLES ANDRADE, Juliana B.; GIORI, Isabele G.; MELO-FELIPPE, Fernanda B.; *et al.* Glutamate transporter gene polymorphisms and obsessive-compulsive disorder: A case-control association study. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 62, p. 53–59, 2019.

DELORME, Richard; KREBS, Marie-Odile; CHABANE, Nadia; *et al.* Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder. **NeuroReport**, v. 15, n. 4, p. 699–702, 2004.

DEMCHENKO, Ilya; TASSONE, Vanessa K.; KENNEDY, Sidney H.; *et al.* Intrinsic Connectivity Networks of Glutamate-Mediated Antidepressant Response: A Neuroimaging Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 2022.

DEN BOER, Johan A.; WESTENBERG, Herman G.M. Oxytocin in obsessive

compulsive disorder. **Peptides**, v. 13, n. 6, p. 1083–1085, 1992.

DENYS, Damiaan; DE GEUS, Femke; VAN MEGEN, Harold J. G. M.; *et al.* A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine Addition in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Refractory to Serotonin Reuptake Inhibitors. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 8, p. 1040, 2004.

DICKEL, Diane E.; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy; COX, Nancy J.; *et al.* Association Testing of the Positional and Functional Candidate Gene SLC1A1/EAAC1 in Early-Onset Obsessive-compulsive Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 778, 2006.

DU, Mingying; LIU, Jia; CHEN, Ziqi; *et al.* Brain grey matter volume alterations in late-life depression. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 39, n. 6, p. 397–406, 2014.

ELEGHEERT, Jonathan; KAKEGAWA, Wataru; CLAY, Jordan E.; *et al.* Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. **Science**, v. 353, n. 6296, p. 295–299, 2016.

EPPERSON, C. Neill; MCDOUGLE, Christopher J.; PRICE, Lawrence H. Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. **Biological Psychiatry**, v. 40, n. 6, p. 547–549, 1996.

ESCOBAR, Angélica P.; MARTÍNEZ-PINTO, Jonathan; SILVA-OLIVARES, Francisco; *et al.* Altered Grooming Syntax and Amphetamine-Induced Dopamine Release in EAAT3 Overexpressing Mice. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, 2021.

FAJNEROVA, Iveta; GREGUS, David; FRANCOVA, Anna; *et al.* Functional Connectivity Changes in Obsessive–Compulsive Disorder Correspond to Interference Control and Obsessions Severity. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020.

FAJNEROVA, Iveta; GREGUS, David; FRANCOVA, Anna; *et al.* Functional Connectivity Changes in Obsessive–Compulsive Disorder Correspond to Interference Control and Obsessions Severity. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020.

FAN, Zili; QIAN, Ying; LU, Qing; *et al.* DLGAP1 and NMDA receptor-associated postsynaptic density protein genes influence executive function in attention deficit hyperactivity disorder. **Brain and Behavior**, v. 8, n. 2, 2018.

FINEBERG, Naomi A.; SAXENA, Sanjaya; ZOHAR, Joseph; *et al.*

Obsessive-Compulsive Disorder:Boundary Issues. **CNS Spectrums**, v. 12, n. 5, p. 359–375, 2007.

FIRST, Michael B.; WILLIAMS, Janet B.; KARG, Rhonda S.; *et al.* **Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5: SCID-5-CV Versão Clínica**. [s.l.]: Artmed Editora, 2017.

FOA, Edna B.; HUPPERT, Jonathan D.; LEIBERG, Susanne; *et al.* The Obsessive-Compulsive Inventory: Development and validation of a short version. **Psychological Assessment**, v. 14, n. 4, p. 485–496, 2002.

FONTENELLE, Leonardo F.; MENDLOWICZ, Mauro V.; VERSIANI, Marcio. The descriptive epidemiology of obsessive–compulsive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 327–337, 2006.

FROST, Randy O.; STEKETEE, Gail; TOLIN, David F. Diagnosis and Assessment of Hoarding Disorder. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 8, n. 1, p. 219–242, 2012.

GAUCK, Volker; JAEGER, Dieter. The Control of Rate and Timing of Spikes in the Deep Cerebellar Nuclei by Inhibition. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 3006–3016, 2000.

GAZZELLONE, Matthew J; ZHOU, Xue; LIONEL, Anath C; *et al.* Copy number variation in Han Chinese individuals with autism spectrum disorder. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 6, n. 1, 2014.

GELLER, Daniel A.; BIEDERMAN, Joseph; FARAONE, Stephen; *et al.* Developmental Aspects of Obsessive Compulsive Disorder: Findings in Children, Adolescents, and Adults. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 189, n. 7, p. 471–477, 2001.

GELLER, Daniel A.; GROSSMAN, Mia. A Family Genetic Study of Obsessive Compulsive Disorder in Youth. **Journal of Attention Disorders**, v. 28, n. 5, p. 639–647, 2023.

GIL-MIRAVET, Isis; GUARQUE-CHABRERA, Julian; CARBO-GAS, Maria; *et al.* The role of the cerebellum in drug-cue associative memory: functional interactions with the medial prefrontal cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 50, n. 3, p. 2613–2622, 2018.

GIRONE, Nicolaja; BENATTI, Beatrice; BUCCA, Chiara; *et al.* Early-onset obsessive-compulsive disorder: Sociodemographic and clinical characterization of

a large outpatient cohort. **Journal of Psychiatric Research**, v. 172, p. 1–8, 2024.

GOODMAN, Wayne K.; PRICE, Lawrence H.; RASMUSSEN, Steven A.; *et al.* Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. **PsycTESTS Dataset**, 1989.

GRAZIOPLANE, Rachael G.; DEYOUNG, Colin G.; HAMPSON, Michelle; *et al.* Obsessive compulsive symptom dimensions are linked to altered white-matter microstructure in a community sample of youth. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, 2022.

GREENWOOD, Tiffany A.; LIGHT, Gregory A.; SWERDLOW, Neal R.; *et al.* Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. e29630, 2012.

GRÜNBLATT, Edna; ONEDA, Beatrice; EKICI, Arif B.; *et al.* High resolution chromosomal microarray analysis in paediatric obsessive-compulsive disorder. **BMC Medical Genomics**, v. 10, n. 1, 2017.

HANNA, Gregory L.; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy; COX, Nancy J.; *et al.* Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. **American Journal of Medical Genetics**, v. 114, n. 5, p. 541–552, 2002.

HATTEN, Mary E. Adding cognitive connections to the cerebellum. **Science**, v. 370, n. 6523, p. 1411–1412, 2020.

HERVIG, Mona El- Sayed; ZÜHLSDORFF, Katharina; OLESEN, Sarah F.; *et al.* 5-HT 2A and 5-HT 2C receptor antagonism differentially modulate reinforcement learning and cognitive flexibility: behavioural and computational evidence. **Psychopharmacology**, 2024.

HILLS, L. Benjamin; MASRI, Amira; KONNO, Kotaro; *et al.* Deletions in GRID2 lead to a recessive syndrome of cerebellar ataxia and tonic upgaze in humans. **Neurology**, v. 81, n. 16, p. 1378–1386, 2013.

HIROSE, Motohisa; HIRANO, Yoshiyuki; NEMOTO, Kiyotaka; *et al.* Relationship between symptom dimensions and brain morphology in obsessive-compulsive disorder. **Brain Imaging and Behavior**, v. 11, n. 5, p. 1326–1333, 2016.

HOLMSETH, Silvia; DEHNES, Yvette; HUANG, Yanhua H.; *et al.* The Density of EAAC1 (EAAT3) Glutamate Transporters Expressed by Neurons in the Mammalian CNS. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 17, p. 6000–6013, 2012.

ITOH, Masayuki; PIOT, Laura; MONY, Laetitia; *et al.* Lack of evidence for direct

ligand-gated ion channel activity of GluD receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 121, n. 31, 2024.

JURNG, Jinhyung; PARK, Hyungyou; KIM, Taekwan; *et al.* Smaller volume of posterior thalamic nuclei in patients with obsessive–compulsive disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 30, p. 102686, 2021.

KAJIMOTO, Yasuo; SHIRAKAWA, Osamu; LIN, Xian-Hao; *et al.* Synapse-Associated Protein 90/Postsynaptic Density-95-Associated Protein (SAPAP) is Expressed Differentially in Phencyclidine-Treated Rats and is Increased in the Nucleus Accumbens of Patients with Schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 10, p. 1831–1839, 2003.

KAKEGAWA, Wataru; MIYOSHI, Yurika; HAMASE, Kenji; *et al.* D-Serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the $\delta 2$ glutamate receptor. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 5, p. 603–611, 2011.

KANG, Do-Hyung; KIM, Sun Hyung; KIM, Chi-Won; *et al.* Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. **NeuroReport**, v. 19, n. 6, p. 609–613, 2008.

KANG, Jee In; KIM, Hae Won; KIM, Chul Hoon; *et al.* Oxytocin receptor gene polymorphisms exert a modulating effect on the onset age in patients with obsessive-compulsive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 86, p. 45–52, 2017.

KANG, Xiaojian; HERRON, Timothy J.; ETTLINGER, Marc; *et al.* Hemispheric asymmetries in cortical and subcortical anatomy. **Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition**, v. 20, n. 6, p. 658–684, 2015.

KARIUKI-NYUTHE, Catherine; GOMEZ-MANCILLA, Baltazar; STEIN, Dan J. Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 32–37, 2014.

KHRAMTSOVA, Ekaterina A.; HELDMAN, Raphael; DERKS, Eske M.; *et al.* Sex differences in the genetic architecture of obsessive–compulsive disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 180, n. 6, p. 351–364, 2018.

KIBLEUR, A; GRAS-COMBE, G; BENIS, D; *et al.* Modulation of motor inhibition by subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 10, p. e922–e922, 2016.

KIM, Yoonhee; ZHANG, Yinhua; PANG, Kaifang; *et al.* Bipolar Disorder

Associated microRNA, miR-1908-5p, Regulates the Expression of Genes Functioning in Neuronal Glutamatergic Synapses. **Experimental Neurobiology**, v. 25, n. 6, p. 296–306, 2016.

KODANCHI, Prabhath Gujjadi; SHIVAKUMAR, Venkataram; JOSE, Dania; *et al.* Gray matter volume abnormalities and clinical correlates in OCD with exclusive washing dimension. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 54, p. 102343, 2020.

KOHDA, Kazuhisa; KAKEGAWA, Wataru; MATSUDA, Shinji; *et al.* The $\delta 2$ glutamate receptor gates long-term depression by coordinating interactions between two AMPA receptor phosphorylation sites. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 10, 2013.

KOHLRAUSCH, Fabiana Barzotti; GIORI, Isabele Gomes; MELO-FELIPPE, Fernanda Brito; *et al.* Association of GRIN2B gene polymorphism and Obsessive Compulsive disorder and symptom dimensions: A pilot study. **Psychiatry Research**, v. 243, p. 152–155, 2016.

KONG , XZ; BOEDHOE , PSW; ABE , Y. Mapping Cortical and Subcortical Asymmetry in Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Consortium. **Biol Psychiatry**, v. 87, n. 12, p. 1022–1034, 2020.

KOPELMAN, Jared M.; CHOCHAN, Muhammad O.; HSU, Alex I.; *et al.* Forebrain EAAT3 Overexpression Increases Susceptibility to Amphetamine-Induced Repetitive Behaviors. **eneuro**, v. 11, n. 4, p. ENEURO.0090-24.2024, 2024.

LECKMAN, J; GOODMAN, W; NORTH, W; *et al.* The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 8, p. 723–749, 1994.

LEE, Won; PARK, Hyungyou; MOON, Sun-Young; *et al.* Compromised Cerebello-Thalamic White Matter Integrity in Medication-Free Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. **Psychiatry Investigation**, v. 20, n. 6, p. 550–558, 2023.

LI, Hailong; HU, Xinyu; GAO, Yingxue; *et al.* Neural primacy of the dorsolateral prefrontal cortex in patients with obsessive-compulsive disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 28, p. 102432, 2020.

LI, Jun-Ming; LU, Chao-Lin; CHENG, Min-Chih; *et al.* Exonic resequencing of the DLGAP3 gene as a candidate gene for schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 208, n. 1, p. 84–87, 2013.

LIANG, Kung-Yee; WANG, Ying; SHUGART, Yin Yao; *et al.* Evidence for potential

relationship between SLC1A1 and a putative genetic linkage region on chromosome 14q to obsessive-compulsive disorder with compulsive hoarding. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147B, n. 6, p. 1000–1002, 2008.

LIU, Qiong A.; SHIO, Helen. Mitochondrial Morphogenesis, Dendrite Development, and Synapse Formation in Cerebellum Require both Bcl-w and the Glutamate Receptor $\delta 2$. **PLoS Genetics**, v. 4, n. 6, p. e1000097, 2008.

LIU, Shiguo; CUI, Jiajia; WANG, Xiuhai; *et al.* An association study between DLGAP1 rs11081062 and EFNA5 rs26728 polymorphisms with obsessive-compulsive disorder in a Chinese Han population. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 897, 2015.

LOFTIS, Jennifer M.; JANOWSKY, Aaron. The N-methyl-d-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 97, n. 1, p. 55–85, 2003.

LU, Q.Richard; YUK, Dong-in; ALBERTA, John A; *et al.* Sonic Hedgehog–Regulated Oligodendrocyte Lineage Genes Encoding bHLH Proteins in the Mammalian Central Nervous System. **Neuron**, v. 25, n. 2, p. 317–329, 2000.

LUO, Qiang; KANEN, Jonathan W.; BARI, Andrea; *et al.* Comparable roles for serotonin in rats and humans for computations underlying flexible decision-making. **Neuropsychopharmacology**, v. 49, n. 3, p. 600–608, 2023.

MAHJANI, Behrang; BEY, Katharina; BOBERG, Julia; *et al.* Genetics of obsessive-compulsive disorder. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 13, p. 2247–2259, 2021.

MAIA, Tiago V.; CANO-COLINO, Maria. The Role of Serotonin in Orbitofrontal Function and Obsessive-Compulsive Disorder. **Clinical Psychological Science**, v. 3, n. 3, p. 460–482, 2015.

MAIER, André; KLOPOCKI, Eva; HORN, Denise; *et al.* De novo partial deletion in GRID2 presenting with complicated spastic paraplegia. **Muscle & Nerve**, v. 49, n. 2, p. 289–292, 2013.

MANCEBO, Maria C.; BOISSEAU, Christina L.; GARNAAT, Sarah L.; *et al.* Long-term course of pediatric obsessive-compulsive disorder: 3years of prospective follow-up. **Comprehensive Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 1498–1504, 2014.

MARAZZITI, Donatella; BARONI, Stefano; GIANNACCINI, Gino; *et al.* Plasma Oxytocin Levels in Untreated Adult Obsessive-Compulsive Disorder Patients. **Neuropsychobiology**, v. 72, n. 2, p. 74–80, 2015.

MARSHALL, Christian R.; NOOR, Abdul; VINCENT, John B.; *et al.* Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. **The American Journal of Human Genetics**, v. 82, n. 2, p. 477–488, 2008.

MATAIX-COLS, David; BOMAN, Marcus; MONZANI, Benedetta; *et al.* Population-Based, Multigenerational Family Clustering Study of Obsessive-compulsive Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 709, 2013.

MATAIX-COLS, David; DO ROSARIO-CAMPOS, Maria Conceição; LECKMAN, James F. A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 2, p. 228–238, 2005.

MATAIX-COLS, David; FERNÁNDEZ DE LA CRUZ, Lorena; BEUCKE, Jan C.; *et al.* Heritability of Clinically Diagnosed Obsessive-Compulsive Disorder Among Twins. **JAMA Psychiatry**, v. 81, n. 6, p. 631, 2024.

MATHEWS, Carol A.; BADNER, Judith A.; ANDRESEN, J. Michael; *et al.* Genome-Wide Linkage Analysis of Obsessive-Compulsive Disorder Implicates Chromosome 1p36. **Biological Psychiatry**, v. 72, n. 8, p. 629–636, 2012.

MATSUDA, Keiko; YUZAKI, Michisuke. Cbln family proteins promote synapse formation by regulating distinct neurexin signaling pathways in various brain regions. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 8, p. 1447–1461, 2011.

MATTHEISEN, M; SAMUELS, J F; WANG, Y; *et al.* Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 337–344, 2014.

MATTINA, Gabriella Francesca; STEINER, Meir. The need for inclusion of sex and age of onset variables in genetic association studies of obsessive–compulsive disorder: Overview. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 67, p. 107–116, 2016.

MCGRATH, Michael J; CAMPBELL, Keith M; PARKS, Clinton R, III; *et al.* Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive–compulsive disorder. **Brain Research**, v. 877, n. 1, p. 23–30, 2000.

MILAD, Mohammed R.; FURTAK, Sharon C.; GREENBERG, Jennifer L.; *et al.* Deficits in Conditioned Fear Extinction in Obsessive-Compulsive Disorder and

Neurobiological Changes in the Fear Circuit. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 6, p. 608, 2013.

MOLINUEVO, José Luis; GRAMUNT, Nina; GISPERT, Juan Domingo; *et al.* The ALFA project: A research platform to identify early pathophysiological features of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 2, n. 2, p. 82–92, 2016.

NAISBITT, Scott; KIM, Eunjoon; WEINBERG, Richard J.; *et al.* Characterization of Guanylate Kinase-Associated Protein, a Postsynaptic Density Protein at Excitatory Synapses That Interacts Directly with Postsynaptic Density-95/Synapse-Associated Protein 90. **The Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 15, p. 5687–5696, 1997.

NIEUWENHUYIS, Rudolf; VOOGD, Jan; VAN HUIJZEN, Christiaan. **The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas**. [s.l.]: Springer Science & Business Media, 2007.

NISWENDER, Colleen M.; CONN, P. Jeffrey. Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 50, n. 1, p. 295–322, 2010.

O'CONNOR, Eoin C.; BARISELLI, Sebastiano; BELLONE, Camilla. Synaptic basis of social dysfunction: a focus on postsynaptic proteins linking group-I mGluRs with AMPARs and NMDARs. **European Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 7, p. 1114–1129, 2014.

PENA, Sérgio D. J.; DI PIETRO, Giuliano; FUCHSHUBER-MORAES, Mateus; *et al.* The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, p. e17063, 2011.

PENG, Ziwen; HE, Tingxin; REN, Ping; *et al.* Imbalance between the caudate and putamen connectivity in obsessive-compulsive disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 35, p. 103083, 2022.

PINTO, Dalila; PAGNAMENTA, Alistair T.; KLEI, Lambertus; *et al.* Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. **Nature**, v. 466, n. 7304, p. 368–372, 2010.

PINTO, Paula Sanders Pereira; IEGO, Sandro; NUNES, Samantha; *et al.* Influence of specific obsessive-compulsive symptom dimensions on strategic planning in patients with obsessive-compulsive disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 1, p. 40–46, 2011.

POLI, Andrea; POZZA, Andrea; ORRÙ, Graziella; *et al.* Neurobiological outcomes of cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 2022.

POSNER, Jonathan; MARSH, Rachel; MAIA, Tiago V.; *et al.* Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. **Human Brain Mapping**, v. 35, n. 6, p. 2852–2860, 2013.

PUSHKARSKAYA, Helen; TOLIN, David; RUDERMAN, Lital; *et al.* Value-based decision making under uncertainty in hoarding and obsessive-compulsive disorders. **Psychiatry Research**, v. 258, p. 305–315, 2017.

RAJENDRAM, R; KRONENBERG, S; BURTON, CL; *et al.* Glutamate Genetics in Obsessive-Compulsive Disorder: A Review. “**Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**,” v. 26, n. 3, p. 205–213, 2017.

RASMUSSEN, Andreas H.; RASMUSSEN, Hanne B.; SILAHTAROGLU, Asli. The DLGAP family: neuronal expression, function and role in brain disorders. **Molecular Brain**, v. 10, n. 1, 2017.

REDDY, Balaswamy; DAS, Soumitra; GURUPRASAD, Srinivas. A case of clozapine-induced skin picking behaviour. **General Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. e000012, 2018.

RIEDEL, G; PLATT, B; MICHEAU, J. Glutamate receptor function in learning and memory. **Behavioural Brain Research**, v. 140, n. 1–2, p. 1–47, 2003.

ROBBINS, Trevor W.; BANCA, Paula; BELIN, David. From compulsivity to compulsion: the neural basis of compulsive disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 25, n. 5, p. 313–333, 2024.

ROSENBERG, David R.; MACMASTER, Frank P.; KESHAVAN, Matcheri S.; *et al.* Decrease in Caudate Glutamatergic Concentrations in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Patients Taking Paroxetine. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 39, n. 9, p. 1096–1103, 2000.

ROSS, Jessica; BADNER, Judith; GARRIDO, Helena; *et al.* Genomewide linkage analysis in Costa Rican families implicates chromosome 15q14 as a candidate region for OCD. **Human Genetics**, v. 130, n. 6, p. 795–805, 2011.

RYU, Seunghyong; OH, Sohee; CHO, Eun-Young; *et al.* Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 Affecting the Risk of Atypical

Antipsychotics-Induced Obsessive–Compulsive Symptoms. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 8, p. 949–959, 2011.

SALZANO, Francisco Mauro; SANS, Mónica. Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1 suppl 1, p. 151–170, 2014.

SAMPAIO, Aline S.; FAGERNESS, Jesen; CRANE, Jacquelyn; *et al.* Association Between Polymorphisms in GRIK2 Gene and Obsessive-Compulsive Disorder: A Family-Based Study. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 141–147, 2010.

SAMUELS, Jack, Ph.D.; SHUGART, Yin Yao, Ph.D.; GRADOS, Marco A., M.D.; *et al.* Significant Linkage to Compulsive Hoarding on Chromosome 14 in Families With Obsessive-Compulsive Disorder: Results From the OCD Collaborative Genetics Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 3, p. 493–499, 2007.

SAMUELS, Jack; WANG, Ying; RIDDLE, Mark A.; *et al.* Comprehensive family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 4, p. 472–477, 2011.

SCHIELE, Miriam A.; THIEL, Christiane; KOLLERT, Leonie; *et al.* Oxytocin Receptor Gene DNA Methylation: A Biomarker of Treatment Response in Obsessive-Compulsive Disorder? **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 90, n. 1, p. 57–63, 2020.

SEIGNEUR, Erica; WANG, Jie; DAI, Jinye; *et al.* Cerebellin-2 regulates a serotonergic dorsal raphe circuit that controls compulsive behaviors. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 12, p. 7509–7521, 2021.

SELLES, Robert R.; STORCH, Eric A.; LEWIN, Adam B. Variations in Symptom Prevalence and Clinical Correlates in Younger Versus Older Youth with Obsessive–Compulsive Disorder. **Child Psychiatry & Human Development**, v. 45, n. 6, p. 666–674, 2014.

SHAW, P; SHARP, W; SUDRE, G; *et al.* Subcortical and cortical morphological anomalies as an endophenotype in obsessive-compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 2, p. 224–231, 2014.

SHEPHARD, Elizabeth; STERN, Emily R.; VAN DEN HEUVEL, Odile A.; *et al.* Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of

obsessive–compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 9, p. 4583–4604, 2021.

SHIN, Seung Min; ZHANG, Nanyan; HANSEN, Jonathan; *et al.* GKAP orchestrates activity-dependent postsynaptic protein remodeling and homeostatic scaling. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 1655–1666, 2012.

SHUGART, Y Y; SAMUELS, J; WILLOUR, V L; *et al.* Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 8, p. 763–770, 2006.

SHUGART, Y.Y.; WANG, Y.; SAMUELS, J.F.; *et al.* A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive–compulsive disorder in 378 families. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 150B, n. 6, p. 886–892, 2009.

SMITH, Rachel E. W.; AVERY, Jason A.; WALLACE, Gregory L.; *et al.* Sex Differences in Resting-State Functional Connectivity of the Cerebellum in Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, 2019.

SOUZA, Fernanda Pasquoto de; FOA, Edna B; MEYER, Elisabeth; *et al.* Obsessive-compulsive inventory and obsessive-compulsive inventory-revised scales: translation into brazilian portuguese and cross-cultural adaptation. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 1, p. 42–46, 2007.

STEIN, Dan J.; COSTA, Daniel L. C.; LOCHNER, Christine; *et al.* Obsessive–compulsive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, 2019.

STEINHAUSEN, Hans-Christoph; BISGAARD, Charlotte; MUNK-JØRGENSEN, Povl; *et al.* FAMILY AGGREGATION AND RISK FACTORS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDERS IN A NATIONWIDE THREE-GENERATION STUDY. **Depression and Anxiety**, v. 30, n. 12, p. 1177–1184, 2013.

STEWART, S E; YU, D; SCHARF, J M; *et al.* Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 7, p. 788–798, 2012.

STEWART, S. Evelyn; FAGERNESS, Jesen A.; PLATKO, Jill; *et al.* Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**,

v. 144B, n. 8, p. 1027–1033, 2007.

STORCH, Eric A.; KAUFMAN, David A.S.; BAGNER, Daniel; *et al.* Florida obsessive–compulsive inventory: Development, reliability, and validity. **Journal of Clinical Psychology**, v. 63, n. 12, p. 1265–1265, 2007.

TAGHDIRI, Maryam; KASHEF, Atie; ABBASSI, Golemaryam; *et al.* Further delineation of the phenotype caused by a novel large homozygous deletion of GRID2 gene in an adult patient. **Clinical Case Reports**, v. 7, n. 6, p. 1149–1153, 2019.

TAKAYAMA, Chitoshi; NAKAGAWA, Shin; WATANABE, Masahiko; *et al.* Light- and electron-microscopic localization of the glutamate receptor channel 62 subunit in the mouse Purkinje cell. **Neuroscience Letters**, v. 188, n. 2, p. 89–92, 1995.

TAKEO, Yukari H.; SHUSTER, S. Andrew; JIANG, Linnie; *et al.* GluD2- and Cbln1-mediated competitive interactions shape the dendritic arbors of cerebellar Purkinje cells. **Neuron**, v. 109, n. 4, p. 629-644.e8, 2021.

TAO, Wucheng; DÍAZ-ALONSO, Javier; SHENG, Nengyin; *et al.* Postsynaptic $\delta 1$ glutamate receptor assembles and maintains hippocampal synapses via Cbln2 and neurexin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 23, 2018.

TAYLOR, Steven. Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. **Clinical Psychology Review**, v. 31, n. 8, p. 1361–1372, 2011.

TOLIN, D. F.; KIEHL, K. A.; WORHUNSKY, P.; *et al.* An exploratory study of the neural mechanisms of decision making in compulsive hoarding. **Psychological Medicine**, v. 39, n. 2, p. 325–336, 2008.

TOLIN, David F.; WITT, Suzanne T.; STEVENS, Michael C. Hoarding disorder and obsessive–compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 221, n. 2, p. 142–148, 2014.

TORRESAN, Ricardo Cezar; DE ABREU RAMOS-CERQUEIRA, Ana Teresa; DE MATHIS, Maria Alice; *et al.* Sex differences in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder: an exploratory study from Brazil. **Comprehensive Psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 63–69, 2009.

TSUANG, Debby W.; GREENWOOD, Tiffany A.; JAYADEV, Suman; *et al.* A Genetic Study of Psychosis in Huntington's Disease: Evidence for the Involvement

of Glutamate Signaling Pathways. **Journal of Huntington's Disease**, v. 7, n. 1, p. 51–59, 2018.

UEMURA, Takeshi; LEE, Sung-Jin; YASUMURA, Misato; *et al.* Trans-Synaptic Interaction of GluR δ 2 and Neurexin through Cbln1 Mediates Synapse Formation in the Cerebellum. **Cell**, v. 141, n. 6, p. 1068–1079, 2010.

UTINE, G. Eda; HALILOĞLU, Gökür; SALANCI, Bilge; *et al.* A Homozygous Deletion in GRID2 Causes a Human Phenotype With Cerebellar Ataxia and Atrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 28, n. 7, p. 926–932, 2013.

VAN GROOTHEEST, Daniël S.; CATH, Daniëlle C.; BEEKMAN, Aartjan T.; *et al.* Twin Studies on Obsessive–Compulsive Disorder: A Review. **Twin Research and Human Genetics**, v. 8, n. 5, p. 450–458, 2005.

VAN SCHIL, Kristof; MEIRE, Françoise; KARLSTETTER, Marcus; *et al.* Early-onset autosomal recessive cerebellar ataxia associated with retinal dystrophy: new human hotfoot phenotype caused by homozygous GRID2 deletion. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 4, p. 291–299, 2015.

VEENSTRA-VANDERWEELE, J; KIM, S-J; GONEN, D; *et al.* Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 6, n. 2, p. 160–167, 2001.

VEERAPANDIYAN, Aravindhan; ENNER, Stephanie; THULASI, Venkatraman; *et al.* A Rare Syndrome of GRID2 Deletion in 2 Siblings. **Child Neurology Open**, v. 4, 2017.

VIARD, Armelle; FLAMENT, Martine F.; ARTIGES, Eric; *et al.* Cognitive control in childhood-onset obsessive–compulsive disorder: a functional MRI study. **Psychological Medicine**, v. 35, n. 7, p. 1007–1017, 2005.

VIEIRA-FONSECA, Tamiris; FONTENELLE, Leonardo F.; KOHLRAUSCH, Fabiana Barzotto. OLIG2 gene polymorphisms are associated with nasty, unpleasant and uncontrollable thoughts in obsessive-compulsive disorder. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 70, p. 202–207, 2019.

WANG, Y.; SAMUELS, J.F.; CHANG, Y.C.; *et al.* Gender differences in genetic linkage and association on 11p15 in obsessive–compulsive disorder families. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 150B, n. 1, p. 33–40, 2008.

WANG, Zhen-Ming; WEI, Peng-Hu; SHAN, Yi; *et al.* Identifying and characterizing

projections from the subthalamic nucleus to the cerebellum in humans. **NeuroImage**, v. 210, p. 116573, 2020.

WELCH, Jeffrey M.; LU, Jing; RODRIGUIZ, Ramona M.; *et al.* Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. **Nature**, v. 448, n. 7156, p. 894–900, 2007.

WELCH, Jeffrey M.; WANG, Dongqing; FENG, Guoping. Differential mRNA expression and protein localization of the SAP90/PSD-95–associated proteins (SAPAPs) in the nervous system of the mouse. **Journal of Comparative Neurology**, v. 472, n. 1, p. 24–39, 2004.

WENDLAND, Jens R.; MOYA, Pablo R.; TIMPANO, Kiara R.; *et al.* A Haplotype Containing Quantitative Trait Loci for SLC1A1 Gene Expression and Its Association With Obsessive-Compulsive Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 408, 2009.

WILLOUR, Virginia L.; YAO SHUGART, Yin; SAMUELS, Jack; *et al.* Replication Study Supports Evidence for Linkage to 9p24 in Obsessive-Compulsive Disorder. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 3, p. 508–513, 2004.

WOMER, Fay Y.; TANG, Yanqing; HARMS, Michael P.; *et al.* Sexual dimorphism of the cerebellar vermis in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 176, n. 2–3, p. 164–170, 2016.

WU, Ke; HANNA, Gregory L.; EASTER, Philip; *et al.* Glutamate system genes and brain volume alterations in pediatric obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 211, n. 3, p. 214–220, 2013.

XU, Tingting; GU, Qiumeng; ZHAO, Qing; *et al.* Impaired cortico-striatal functional connectivity is related to trait impulsivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 281, p. 899–907, 2021.

XUE, Jinwen; QIAN, Dandan; ZHANG, Bingqian; *et al.* Midbrain dopamine neurons arbitrate OCD-like behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 46, 2022.

XUE, Jinwen; QIAN, Dandan; ZHANG, Bingqian; *et al.* Midbrain dopamine neurons arbitrate OCD-like behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 46, 2022.

YAMASHITA, Manami; KAWAGUCHI, Shin-ya; HIRANO, Tomoo. Contribution of Postsynaptic GluD2 to Presynaptic R-type Ca²⁺ Channel Function, Glutamate

Release and Long-term Potentiation at Parallel Fiber to Purkinje Cell Synapses. **The Cerebellum**, v. 12, n. 5, p. 657–666, 2013.

YUZAKI, Michisuke. Cerebellar LTD vs. motor learning—Lessons learned from studying GluD2. **Neural Networks**, v. 47, p. 36–41, 2013.

YUZAKI, Michisuke. Cerebellar LTD vs. motor learning—Lessons learned from studying GluD2. **Neural Networks**, v. 47, p. 36–41, 2013.

YUZAKI, Michisuke. The Ins and Outs of GluD2—Why and How Purkinje Cells Use the Special Glutamate Receptor. **The Cerebellum**, v. 11, n. 2, p. 438–439, 2011.

ZHANG, Qi; HUANG, Xin; CHEN, Xin-Zhen; *et al.* Association of Gene Variations in Ionotropic Glutamate Receptor and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Chinese Population: A Two-Stage Case–Control Study. **Journal of Attention Disorders**, v. 25, n. 10, p. 1362–1373, 2020.

ZHANG, Xinhua; LIU, Jie; GUO, Yunliang; *et al.* ASSOCIATION STUDY BETWEEN OLIGODENDROCYTE TRANSCRIPTION FACTOR 2 GENE AND OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER IN A CHINESE HAN POPULATION. **Depression and Anxiety**, v. 32, n. 10, p. 720–727, 2015.

ZÜCHNER, S; WENDLAND, J R; ASHLEY-KOCH, A E; *et al.* Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. **Molecular Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 6–9, 2008.

An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 56–65, 2012.

Oxytocin and vasopressin in obsessive-compulsive disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 149, n. 5, p. 713b–7714, 1992.

Revealing the complex genetic architecture of obsessive–compulsive disorder using meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 1181–1188, 2017.

8. APÊNDICES E ANEXOS

8.1. ANEXO I: Termo de aprovação do projeto pela CONEP/CEP-IPUB-UFRJ



Instituto de Psiquiatria
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Comitê de Ética em Pesquisa

Rio de Janeiro, 11 de outubro de 2010

Parecer Ref. Registro CONEP 1528 – parecer nº510/2010 de 23-09-2010 CONEP/MS

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria analisou as respostas do pesquisador, Prof Dr Leonardo Franklin da Costa Fontenelle ao Ofício nº 15.829/CNS/GM/MS de 23 de setembro de 2010 referindo-se ao “Estudo das bases genéticas do transtorno obsessivo-compulsivo na população brasileira”. O parecer supracitado no Ofício refere-se em seus itens 1ª e 2, como parcialmente atendidas, teve a aprovação final da CONEP e coube a este CEP a análise das modificações apresentadas pelo pesquisador. As alterações foram consideradas adequadas e atendem às exigências e aprovadas neste CEP.

Atenciosamente,

Jorge Adelino Rodrigues da Silva

Coordenador do Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da UFRJ

Prof. JORGE ADELINO RODRIGUES DA SILVA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Psiquiatria / UFRJ
Mat. 0370358 - CRM 52.14273-4

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA
IPUB / UFRJ
Av. Venceslau Brás, 71 fundos,
22290-140 Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tels. 5521- 38735510
Fax 55 21 38735510
e-mail comite.etica@ipub.ufrj.br
<http://www.ufrj.br/ipub>

8.2 ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título da pesquisa: ESTUDO DAS BASES GENÉTICAS DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Pesquisador responsável: Dr. Leonardo F. Fontenelle, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Nome do Paciente: _____ Código: _____

Justificativa e objetivos: Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem por objetivo entender os fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e na resposta ao tratamento. Muitos fatores podem influenciar no desenvolvimento deste transtorno e neste estudo estamos interessados em estudar alguns fatores genéticos. Nós pretendemos incluir neste estudo indivíduos que apresentam o transtorno e que frequentam o ambulatório do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ), como é o seu caso.

Metodologia: A sua participação no estudo é **VOLUNTÁRIA** e caso você concorde em participar do estudo você passará pelas seguintes procedimentos:

- entrevista com um profissional da saúde que lhe explicará as etapas e procedimentos do estudo e esclarecerá suas dúvidas em relação a este termo e ao questionário demográfico;
- assinatura deste TERMO DE CONSENTIMENTO
- preenchimento do QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO, para obtenção de dados pessoais de identificação e informações quanto à origem étnica. Todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo e serão utilizadas apenas pelos investigadores envolvidos neste estudo.
- participação nos procedimentos do estudo: será coletada uma amostra de 4mL de sangue que será usada para obter uma amostra de seu DNA (material genético de características únicas para cada pessoa) para identificar as características de oito genes (*SLC6A4*, *MAOA*, *BDNF*, *SLC1A1*, *GRIN2B*, *GABBR1*, *OLIG2* e *GNB3*), aprovados em protocolo pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que podem estar implicados no transtorno. Adicionalmente, outros genes possivelmente implicados poderão ser analisados no futuro, de acordo com indícios da literatura e com a devida submissão e posterior aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do IPUB ou da CONEP. Por fim, você responderá ao seu médico algumas perguntas referentes à sua avaliação clínica.

Métodos alternativos existentes: Existem métodos alternativos para esta pesquisa, como a coleta de saliva, mas a coleta de sangue é a forma mais conveniente de obtenção de uma amostra de DNA de perfeita qualidade.

Riscos e Desconfortos: Você não sofrerá nenhum risco como consequência imediata ou tardia do estudo, já que a amostra envolve somente a coleta de uma quantidade muito pequena de sangue. A retirada do sangue poderá resultar em um pequeno desconforto momentâneo devido à perfuração da agulha, mas que tende a passar rapidamente.

Benefícios: A sua participação no estudo não trará qualquer benefício individual e imediato a você, mas proporcionará um melhor conhecimento a respeito dos fatores genéticos envolvidos no transtorno, o que poderá traduzir-se em benefícios futuros à comunidade como um todo.

Diretos do Sujeito Pesquisado: Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, aos profissionais responsáveis pela mesma, para esclarecimento de dúvidas acerca de procedimentos, riscos, benefícios, etc; a sua participação no estudo é voluntária e mesmo que concorde em participar, você tem o direito de desistir e interromper a sua participação a qualquer momento, sem necessidade de justificar esta decisão e sem prejuízo para si ou para seu

tratamento. Você terá garantia de privacidade à sua identidade e do sigilo de suas informações e de que qualquer gasto referente à pesquisa será responsabilidade do orçamento da mesma, e não seu. Por fim, você terá garantia de assistência e acompanhamento, e de que caso haja algum dano a você (financeiro, físico ou moral), os prejuízos serão assumidos inteiramente pelos pesquisadores ou pela instituição responsável.

Armazenamento e utilização de material biológico: A sua amostra será armazenada em laboratório através de um código, preservando sua identidade em sigilo absoluto. As suas informações pessoais serão estritamente confidenciais e estarão disponíveis apenas para os pesquisadores envolvidos no estudo, para você e seus familiares. O material biológico e os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista em nosso protocolo de estudo. No caso deste material ser utilizado em futuros projetos, você será contactado para conceder ou não autorização para uso de seu material e quando não for possível, o fato será justificado perante o CEP. Adicionalmente, o material somente será utilizado mediante aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPUB e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Aconselhamento genético, garantia de assistência, acompanhamento e indenização aos pacientes em caso de dano: Devido à complexidade etiológica do transtorno, os seus dados genéticos não serão utilizados para aconselhamento genético diretamente a você, mas sim como um esclarecimento geral da doença e como uma informação relevante para futuros aconselhamentos.

Em caso de danos físicos ou morais, resultantes da sua participação no estudo, imediatos ou tardios e previstos ou não neste termo de consentimento, você terá garantia de assistência integral às complicações decorrentes, acompanhamento e indenização. O acompanhamento e assistência serão realizados, sem nenhum custo ao paciente, por profissionais médicos capacitados do IPUB-UFRJ, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, Dr. Leonardo F. Fontenelle. Você terá também direito a assistência financeira ou outra de maneira a compensá-los, equitativamente, de quaisquer deficiências ou incapacidades temporárias ou permanentes. Caso um dano ou risco não identificado surja na pesquisa, não tendo sido previsto no termo de consentimento, o estudo poderá ser interrompido.

Despesas decorrentes da participação na pesquisa: Você não terá nenhum custo financeiro decorrente da participação neste estudo, e também não receberá recompensa de qualquer espécie pela participação. Em caso de despesas resultantes da participação neste estudo (como transporte e refeição), você terá direito ao ressarcimento destas despesas (conforme resolução 196/96, parágrafo II, item 13).

Acesso aos resultados, dúvidas e esclarecimentos: O conhecimento dos resultados será opção sua. Na opção de tomar conhecimento sobre os resultados da pesquisa, você poderá solicitar informações referentes a todos os dados resultantes da avaliação clínica; das análises laboratoriais, como o conhecimento das características observadas nos genes analisados (sabendo-se que este conhecimento não trará qualquer benefício individual direto a você); e da divulgação científica destes resultados (sabendo-se que os seus dados individuais não serão divulgados). Você deve guardar cópia deste termo de consentimento e toda vez que tiver dúvidas sobre o protocolo do estudo, ou quiser saber os seus resultados, poderá consultar a pesquisadora Dra. Fabiana Barzotti Kohlrausch, pelo telefone (21) 2629 2285. Alternativamente, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria (CEP-IPUB/UFRJ), um comitê interdisciplinar institucional que tem por função avaliar o presente projeto de pesquisa e que tem por objetivo proteger o bem-estar dos indivíduos pesquisados. O CEP-IPUB/UFRJ está situado na Av. Venceslau Brás, 71 Fundos, Rio de Janeiro - RJ, telefones: (21) 2295-3449/9549/5549 (coordenadora Dra Glaucia Aguiar).

Eu, _____ (sujeito ou responsável), abaixo assinado, tendo recebido todos os esclarecimentos acima citados, e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo toda documentação necessária, a divulgação e a publicação em periódicos, revistas bem como apresentação em congressos, workshop e quaisquer eventos de caráter científico.

Assinatura do voluntário: _____ Data: ____/____/____

Pesquisador responsável: _____

8.3 ANEXO III: Questionário sócio demográfico

1	IDENTIFICAÇÃO		Nº:	
1.01 Data da Entrevista: dd/mm/aaaa		1.02 Origem :		
1.03 Nome: 		1.04 Categoria: ☐ 1. paciente ☐ 2. voluntário sadio/controle		
1.05 Nome do entrevistador:				
2	DADOS PESSOAIS			
2.01 Endereço:				
2.02 Bairro:				
2.03 Cidade:		2.04 Estado: (sigla)		
2.05 Telefone:		2.06 Celular:		
2.07 E-mail:				
2.08 Data de nascimento		Dia	Mês	Ano
		2.09 Idade: anos		
2.10 Cor: Branco ☐ Pardo ☐ Preto ☐				
2.11 Sexo: ☐ 1. Masculino ☐ 2. Feminino				
2.12 Local do nascimento (estado) :				
2.13 Grau de instrução?				
☐ 1. Ensino Fundamental/1º grau ☐ 2. Ensino Médio/2º grau/Normal ☐ 3. Superior				
3	HISTÓRIA DE TABAGISMO			
3.01 Alguma vez na vida, fumou cigarro, mesmo uma ou duas tragadas?		☐ 1. Sim ☐ 2. Não Passe pergunta 3.08		
3.02 Somando todos os cigarros que fumou na vida inteira, o total chega a 5 maços ou 100 cigarros ?		☐ 1. Sim ☐ 2. Não Passe pergunta 3.08 ☐ 9. Ignorado		
3.03 Atualmente fuma cigarros diariamente?		☐ 1. Sim ☐ 2. Não Passe pergunta 3.05		
3.04 Quantos cigarros fuma por dia?		3.05 Com que idade começou a fumar?		
3.06 Há quanto tempo que parou de parou de fumar?		3.07 Quantos cigarros fumava por dia?		
4	CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS			
4.01 Faz uso de bebidas alcoólicas?		☐ 1. Sim ☐ 2. Não Passe próximo bloco		
4.02 Com que frequência o(a) sr.(a). bebe?		a) Todos os dias ☐ b) 3 a 4 vezes por semana ☐ c) Nos finais de semana ☐ d) Raramente ☐		
4.03 Qual a quantidade?				
a) 1 copo de vinho ou 1 cerveja ou 1 dose de whisky ou cachaça		☐		
b) 2-3 copos de vinho ou 2-3 cervejas ou 2-3 doses de whisky ou cachaça		☐		
c) mais de 3 copos de vinho ou 3 cervejas ou 3 dose de whisky ou cachaça		☐		

8.4 ANEXO IV: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), modificado.

M.I.N.I. Modificado¹

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Nome: _____ Data: _____

Origem : _____ Entrevistador: _____

SEÇÃO A

1. Você tem se sentido constantemente deprimido ou para baixo, a maior parte do dia, quase todos os dias, nas últimas 2 semanas?	Sim	Não
2. Nas últimas 2 semanas, você tem se sentido menos interessado ou menos capaz de aproveitar as coisas que você geralmente aproveitava na maior parte do tempo?	Sim	Não
3. Você tem se sentido triste, cabisbaixo ou deprimido a maior parte do tempo nos últimos 2 anos?	Sim	Não
4. No último mês, você pensou que estaria melhor morto ou desejou estar morto?	Sim	Não
5. Você alguma vez já teve um período em que se sentia para cima, eufórico, cheio de energia ou com a auto-estima elevada que você teve problemas ou que outras pessoas pensaram que você não estava no seu estado habitual? (Não considere casos em que você estivesse intoxicado com drogas ou álcool.)	Sim	Não
6. Você alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritado, aborrecido ou enraivecido que você teve discussões, brigas verbais ou físicas, ou atacou pessoas de fora de sua família? Você ou outras pessoas notaram que você estava mais irritado ou com reações exageradas, comparado com outras pessoas, mesmo quando você pensou estar certo em agir desta forma?	Sim	Não
NÚMERO TOTAL DE RESPOSTAS "SIM" NAS QUESTÕES 1-6		

¹ Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, and Dunbar GC. (1998). The M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview). Clinical Psychiatry, 59, (Suppl 20), 22-33. Adapted for use in OASAS treatment settings.

SEÇÃO B

7. Note que esta questão possui 2 partes. a. Você teve uma ou mais ocasiões que sentiu-se intensamente ansioso, amedrontado, desconfortável ou inquieto quando a maioria das pessoas não se sente desta forma? b. Se sim, estes sentimentos intensos ficaram piores dentro de 10 minutos? Se a resposta às alternativas a e b é "SIM", marque "SIM" Se a resposta a uma ou ambas as alternativas é "NÃO", marque "NÃO"	Sim	Não
8. Você se sente ansioso ou inquieto em lugares ou situações onde você pode ter os sintomas do tipo pânico, que acabamos de falar? Ou você se sente ansioso ou inquieto em situações onde pode não haver ajuda disponível ou escapar pode ser difícil? Exemplos incluem: ▪Estar em uma multidão ▪Esperando em uma fila ▪Atravessando uma ponte ▪Estar sozinho longe ou sozinho em casa ▪Viajando de ônibus, trem ou carro	Sim	Não
9. Você tem se sentido excessivamente preocupado ou ansioso sobre diversas coisas nos últimos 6 meses? Se sua resposta é "não", responda "não" também na questão 10 e pule para a questão 11.	Sim	Não

10. Estas preocupações estão presentes na maioria dos dias?	Sim	Não
11. No ultimo mês, você se sentiu com medo ou encoberto quando outras pessoas olharam para você ou quando você foi o foco da atenção? Você esteve com medo ou foi humilhado? Exemplos incluem: ▪Falar em público ▪Comer em público com outras pessoas ▪Escrever enquanto outra pessoa observa ▪Estar em situações sociais	Sim	Não
12. No ultimo mês, você tem sido incomodado(a) por pensamentos, impulsos ou imagens que você não consegue se livrar e que são indesejáveis, de mau gosto, inapropriadas, intrusivas ou perturbadoras ? Exemplos incluem: ▪Você teve medo de que você agiria por algum impulso que seria realmente chocante? ▪Você se preocupa muito em estar sujo, contaminado ou com germes? ▪Você se preocupa muito em contaminar outras pessoas, ou que você poderia machucar alguém, mesmo que você não queira? ▪Você tem algum medo ou superstições de que você seria responsável pelas coisas que dão errado? ▪Você foi invadido por pensamentos, imagens ou impulsos sexuais? ▪Você acumula ou coleta um monte de coisas? ▪Você tem obsessões religiosas?	Sim	Não
13. No ultimo mês, você fez algo repetidamente e foi incapaz de resistir a fazê-lo? Exemplos incluem: ▪Lavar ou limpar excessivamente ▪Contar ou checar coisas repetidamente ▪Repetir, colecionar ou arrumar coisas ▪Outros rituais supersticiosos	Sim	Não
14. Alguma vez você já experimentou ou testemunhou ou teve que lidar com um evento extremamente traumático, que incluiu a morte real, ameaça de morte ou lesões graves a você ou alguém? Exemplos incluem: ▪Acidentes graves ▪Agressão física ou sexual ▪Ataque terrorista ▪Desastre natural ▪Ser mantido (a) refém ▪Seqüestro ▪Fogo ▪Guerra ▪Encontrar um corpo ▪A morte súbita de alguém perto de você	Sim	Não
15. Você re-experimentou um acontecimento terrível de uma forma angustiante no último mês? Exemplos incluem: ▪Sonhos ▪Lembranças intensas ▪Flashbacks ▪Reações físicas	Sim	Não
NÚMERO TOTAL DE RESPOSTAS "SIM" NAS QUESTÕES 7-15		

SEÇÃO C

16. Alguma vez você acreditou que as pessoas estavam espionando você, ou que alguém estava conspirando contra você ou tentando lhe prejudicar?	Sim	Não
17. Alguma vez você acreditou que alguém estaria lendo a sua mente ou poderia ouvir seus pensamentos, ou que você realmente poderia ler a mente de alguém ou ouvir o que outra pessoa estava pensando?	Sim	Não
18. Alguma vez você acreditou que alguém ou alguma força fora de você coloca pensamentos em sua mente que não são os seus próprios, ou fez você agir de uma maneira que não era a sua habitual? Ou, você já sentiu como se estivesse possuído?	Sim	Não
19. Alguma vez você acreditou que estavam sendo enviadas mensagens especiais através da televisão, rádio ou jornal? Você acreditou que alguém que não o conhecia pessoalmente estaria particularmente interessado em você?	Sim	Não

20. Seus parentes ou amigos já consideraram algumas de suas crenças estranhas ou incomuns?	Sim	Não
21. Você já ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como vozes?	Sim	Não
22. Alguma vez você já teve visões quando estava acordado ou você já viu coisas que outras pessoas não podiam ver?	Sim	Não
NÚMERO TOTAL DE RESPOSTAS "SIM" NAS QUESTÕES 16-22		

PONTUANDO O TESTE

Número de respostas "SIM" na SEÇÃO A	
Número de respostas "SIM" na SEÇÃO B	
Número de respostas "SIM" na SEÇÃO C	
Número total de respostas "SIM" nas SEÇÕES A, B & C	
Resposta "SIM" na questão #4	
Resposta "SIM" nas questões #14 e #15	

8.5 ANEXO V: Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado (OCI-R).

INVENTÁRIO DE OBSESSÕES E COMPULSÕES - OCI-R

As afirmativas a seguir referem-se a experiências que muitas pessoas têm em sua vida diária.

Circule o número que melhor descreve **O QUANTO** a experiência mencionada tem lhe causado ansiedade ou incomodado **NESTE ÚLTIMO MÊS**. Os números referem-se às seguintes etiquetas verbais:

0 = Nem um pouco	3 = Muito
1 = Um pouco	4 = Extremamente
2 = Moderadamente	

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Tenho guardado tantas coisas que elas atravancam o caminho. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Verifico coisas mais frequentemente que o necessário. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Fico perturbado se os objetos não estão arrumados apropriadamente. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Sinto-me compelido a contar enquanto estou fazendo coisas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Acho difícil tocar um objeto quando eu sei que ele já foi tocado por estranhos ou certas pessoas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Acho difícil controlar meus próprios pensamentos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Coleciono coisas de que não preciso. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Verifico repetidamente portas, janelas gavetas, etc. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Perturbo-me se outras pessoas mudam a forma como arrumei as coisas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sinto que tenho que repetir certos números. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Às vezes tenho que me lavar ou me limpar pelo simples fato de me sentir contaminado. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Pensamentos desagradáveis vêm à minha mente contra a minha vontade e não consigo me livrar deles. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Evito jogar coisas fora, pois tenho receio de que possa precisar delas mais tarde. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Verifico repetidamente o gás, as torneiras e os interruptores de luz após desligá-los. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Necessito que as coisas estejam arrumadas em uma certa ordem. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Sinto que há números bons e maus. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Lavo minhas mãos com maior frequência e por mais tempo que o necessário. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Frequentemente tenho pensamentos sórdidos/sujos e tenho dificuldade de me livrar deles. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

8.6 ANEXO VI: Inventário Florida de Obsessões e Compulsões (FOCI).

INVENTÁRIO OBSESSIVO-COMPULSIVO FLORIDA (GOODMAN, 1994; VERSÃO PARA O PORTUGUÊS DE GIGLIO E FONTENELLE, 2008)	
Nome:	Data:

Instruções gerais: As questões abaixo foram elaboradas para ajudar os profissionais de saúde a avaliarem sintomas de ansiedade. Note que uma pontuação elevada neste questionário não necessariamente significa que você tem um transtorno de ansiedade – somente uma avaliação por um profissional de saúde pode determinar a presença de tal condição. Responda estas questões da forma mais precisa possível.

PARTE A- Instruções: Por favor, responda as seguintes questões com base em sua experiência durante sua vida e de acordo com a legenda abaixo. Se você tem ou já teve alguns dos sintomas abaixo, descreva a idade na qual você o apresentou pela primeira vez.

LEGENDA:

0: NUNCA TIVE ESSE SINTOMA NA MINHA VIDA	1: JÁ TIVE ESSE SINTOMA MAS NÃO TENHO MAIS	2: TENHO ESSE SINTOMA NO MOMENTO
--	--	----------------------------------

Você já foi incomodado por pensamentos ou imagens desagradáveis que repetidamente invadem sua mente, tais como:

		PRESE NÇA DO SINTO MA	IDA DE DE INÍC IO
1	Preocupações com contaminação (como sujeira, germes, substâncias químicas, radiação, etc) ou sobre adquirir uma doença séria como AIDS?		
2	Preocupações excessivas em manter objetos (como roupas, utensílios, etc) em perfeita ordem ou arrumados de forma precisa?		
3	Imagens de morte ou outros eventos horríveis?		
4	Pensamentos religiosos ou sexuais inaceitáveis para você?		

Você tem se preocupado muito sobre coisas terríveis acontecerem, tais como:

5	Incêndio, roubo ou inundação da casa?				
6	Atropelar um pedestre com seu carro ou deixá-lo descer uma ladeira acidentalmente?				
7	Espalhar uma doença (como passar AIDS para alguma pessoa)?				
8	Perder alguma coisa valiosa?				
9	Causar uma desgraça a um ente querido por não ter sido suficientemente cuidadoso (a)?				

Você tem se preocupado sobre realizar um ato indesejável e sem sentido, tal como:

10	Machucar fisicamente um ente querido, empurrar um estranho na frente de um ônibus, guiar seu carro contra o trânsito, manter contato físico sexual inapropriado, ou envenenar a comida de amigos?				
-------------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Você já se sentiu compelido a realizar certos atos repetidamente, tais como:

11	Lavar, limpar, ou cuidar de sua aparência de forma excessiva ou ritualizada?				
-------------------------	--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

12	Checar o interruptor de luz, a torneira, o fogão, as fechaduras da porta, ou o freio de mão de seu carro?	0	1	2	
13	Contar, arrumar, ou “equilibrar” coisas (como ter certeza de que as meias estão na mesma altura)?	0	1	2	
14	Juntar objetos inúteis ou inspecionar o lixo antes de ele ser jogado fora?	0	1	2	
15	Repetir ações rotineiras (como levantar/sentar na cadeira, passar pela porta, reacender o cigarro, etc) um número determinado de vezes ou até se <i>sentir bem</i> ?	0	1	2	
16	Necessitar tocar objetos ou pessoas?	0	1	2	
17	Rer ler ou reescrever desnecessariamente; reabrir envelopes antes de serem postados no correio?	0	1	2	
18	Examinar seu corpo para identificar sinais de doença?	0	1	2	
19	Evitar cores (p.ex. “vermelho” significa sangue), números (p. ex. “13” dá azar) ou nomes (p. ex. aqueles que começam com “M” significam morte) que são associados a eventos temidos ou pensamentos indesejáveis?	0	1	2	
20	Necessitar “confessar” ou solicitar repetidamente o reassseguramento de que você falou ou fez alguma coisa corretamente?	0	1	2	

Se você respondeu 2 para uma ou mais destas questões, por favor continue com a Parte B.

PARTE B- Instruções: As seguintes questões são referentes aos pensamentos, imagens, impulsos ou comportamentos identificados na Parte A. Considere sua experiência durante os últimos 30 dias ao selecionar uma resposta.

Circule o número mais apropriado de 0 a 4. Note que uma pontuação elevada neste questionário não significa necessariamente que você tem um transtorno de ansiedade – somente uma avaliação por um profissional de saúde pode determinar a presença de tal condição.