

Referências

1. Fink P, Hansen MS, Sondergaard L, Frydenberg M. Mental illness in new neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):817-9.
2. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, McKenzie L, Warlow C, Sharpe M. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):207-10.
3. Carson AJ, Best S, Postma K, Stone J, Warlow C, Sharpe M. The outcome of neurology outpatients with medically unexplained symptoms: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):897-900.
4. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
5. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 2):868-81. Review.

Ausência de associação entre um polimorfismo do gene transportador de norepinefrina e esquizofrenia em uma amostra brasileira

Sr. Editor,

Estudos pós-mortem encontraram níveis aumentados de norepinefrina no núcleo accumbens de pacientes com esquizofrenia paranóide (EZ). Em pacientes esquizofrênicos crônicos, o nível de norepinefrina no líquido cefalorraquidiano estava aumentado.¹ Pacientes sem medicação que tinham recaído também apresentaram níveis mais altos de norepinefrina e de seus metabólitos no líquido cefalorraquidiano. O turnover da norepinefrina estava aumentado durante episódios psicóticos agudos.² Recaída precoce de sintomas psicóticos em pacientes com EZ depois de retirada de neuroleptico (haloperidol) foi prevista por uma atividade noradrenérgica aumentada durante o tratamento.³

Já que a EZ possui um componente genético em sua etiologia⁴ e o sistema noradrenérgico pode estar envolvido na fisiopatologia do transtorno, o gene transportador de norepinefrina (NET) é um candidato para estudos genéticos sobre esse transtorno. O NET é uma proteína com 617 aminoácidos e seu gene está localizado no cromossomo 16 (16q12), consistindo de 14 éxons (regiões codificadoras de proteínas). Realizamos um estudo utilizando uma mutação silenciosa, 1287 A/G, localizada no éxon 9, para

verificar sua associação com EZ. Essa variante provavelmente não possui nenhum efeito funcional. Comparamos as distribuições de genótipos e alelos entre 211 pacientes esquizofrênicos de acordo com o DSM-IV e 283 controles saudáveis.

O DNA genômico foi extraído de amostras de sangue venoso e o polimorfismo exônico silencioso (1287 A/G) foi analisado em laboratório como descrito por Leszczynska-Rodziewicz et al.⁵ O teste do qui-quadrado foi aplicado para verificar as diferenças nas distribuições de alelos e genótipos entre os pacientes com EZ e os controles. Um índice de erro bicaudado tipo I de 5% foi escolhido para a análise estatística.

As distribuições genotípicas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (SCZ: $p=0,41$; controles: $p=0,77$). Não encontramos diferenças na distribuição de alelos ou genótipos (Tabela 1). Nossos resultados, que estão de acordo com os estudos de Stöber et al⁶ e de Leszczynska-Rodziewicz et al,⁵ não confirmam a associação entre o polimorfismo 1287 A/G no gene NET a EZ em nossa amostra de indivíduos brasileiros.

Quirino Cordeiro

Pós-Graduando do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Homero Vallada

Professor associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Referências

1. Friedman JI, Adler DN, Davis KL. The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1243-52. Review.
2. Linnoila M, Ninan PT, Scheinin M, Waters RN, Chang WH, Bartko J, van Kammen DP. Reliability of norepinephrine and major monoamine metabolite measurements in CSF of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(12):1290-4.
3. van Kammen DP, Agren H, Yao JK, O'Connor DT, Gurklis J, Peters JL. Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(3):379-84.
4. Vallada Filho HP, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl 1):S12-S14.
5. Leszczynska-Rodziewicz A, Czerski PM, Kapelski P, Godlewski S, Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski J, Hauser J. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology*. 2002;45(4):182-5.
6. Stöber G, Nöthen MM, Pörzgen P, Brüß M, Bönisch H, Knapp M, et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet*. 1996;67(6):523-32.

Tabela 1 – Distribuição de alelos e genótipos

	EZ	Controles	χ^2	valor p
Alelos			0,22	0,63
A	318 (75,35)	419 (74,02)		
G	104 (24,64)	147 (25,97)		
Total	422 (100)	566 (100)		
Genótipos			0,40	0,81
AA	122 (57,82)	156 (55,12)		
AG	74 (35,07)	107 (37,81)		
GG	15 (7,10)	20 (7,06)		
Total	211 (100)	283 (100)		

O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 27 Número 1 da revista.