

**DANIELA SABBATINI DA SILVA LOBO**

**Características de personalidade e jogo patológico: análise  
comparativa de jogadores patológicos e seus irmãos**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.**

**Área de Concentração: Psiquiatria**

**Orientador: Prof. Dr. Valentim Gentil Filho**

**Co-Orientador: Dr. Homero Pinto Vallada Filho**

**São Paulo**

**2005**

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Valentim Gentil Filho, pelo seu apoio, exemplo, incentivo e orientação sempre precisa.

Ao Dr. Homero Pinto Vallada Filho, que me ensinou e incentivou a buscar as ferramentas para pesquisar.

Ao Dr. Hermano Tavares, fundador e coordenador do Ambulatório de Jogo Patológico e Outros Transtornos dos Impulsos (AMJO).

À toda equipe do AMJO que comigo trabalhou e auxiliou na coleta de dados, em especial ao Dr. Daniel Fuentes e à Dra. Ana Maria Galetti.

À Dra. Silvia Sabóia Martins, pelo espírito de equipe e pela amizade.

Ao Prof. James Kennedy e sua equipe por terem me recebido no Laboratório de Neurogenética da Universidade de Toronto.

À Dra. Clarice Gorenstein, pelas valiosas sugestões sempre gentilmente oferecidas.

Ao Dr. Eduardo Iacoponi, que desde a faculdade me incentivou e ofereceu a primeira oportunidade de pesquisar em Psiquiatria.

À equipe de biólogos e técnicos do PROGENE (LIM-23) e LIM-27.

Às secretárias Juliana Parreira Vasconcelos, Cláudia Valéria Garcia e Mônica Estavarengo pelo auxílio nos relatórios e trâmites burocráticos.

A todos os pacientes e seus familiares que dispuseram de seu tempo livre para participar desta pesquisa.

Aos meus queridos amigos, cuja presença é sempre motivo de alegria.

Aos meus pais, Antônio e Georgina, e à minha irmã, Paula.

Ao apoio financeiro concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) durante todo o processo de Doutorado (02/026-53-7; 02/00009-3).

*À família em que nasci,  
à que construí, com meus amigos,  
à que ainda pretendo construir.*

*Aos pacientes.*

*À memória de meu pai.*

**Lobo, DSS. Características de Personalidade e Jogo Patológico: análise comparativa de jogadores patológicos e seus irmãos.** São Paulo, 2005. Tese (Doutorado) pp. 136. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O Jogo Patológico (JP) é caracterizado pelo o envolvimento mal-adaptativo, recorrente e persistente com jogos de azar, o qual resulta em prejuízos de ordem financeira, profissional e pessoal, na ausência de estado maníaco. JG tem sido considerado uma dependência comportamental e estudos demonstram que alterações de genes envolvidos no sistema cerebral de recompensa e características impulsivas de personalidade podem contribuir significativamente para seu desenvolvimento. Este estudo teve como objetivo comparar características clínicas e de personalidade em pares de irmãos discordantes para o diagnóstico de JP, verificando se estas características estavam associadas a polimorfismos de genes envolvidos na atividade dopaminérgica cerebral. Os pares de irmãos foram avaliados através do Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Inventário de Temperamento e Caráter (ITC) e Escala de Impulsividade de Barrat (BIS). O diagnóstico de JP foi verificado através dos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os sujeitos foram genotipados para polimorfismos nos genes da monoaminoxidase tipo A, catecol-O-metiltransferase, transportador de dopamina e genes dos receptores de dopamina subtipos D1 a D5. Foi utilizado o modelo de análise discriminante para verificar as variáveis clínicas e de personalidade mais associadas ao JP. Os polimorfismos genéticos foram analisados através do Teste de Desequilíbrio de Transmissão para verificação da associação com JP e através do Teste de Desequilíbrio de Transmissão para Traços Quantitativos para verificar a associação com as variáveis que permaneceram no modelo final da análise discriminante. As dimensões de personalidade do ITC extravagância, persistência, segunda natureza, apego e o escore total da BIS foram capazes de classificar corretamente 90,7% dos sujeitos, sugerindo-se a utilização destas variáveis para a identificação de indivíduos vulneráveis em famílias com antecedentes deste transtorno. Em comparação a seus irmãos não jogadores, os jogadores patológicos se caracterizaram por escores mais elevados nas variáveis extravagância e escore total da BIS e escores menores em persistência, segunda natureza e apego. Não foi verificada associação dos polimorfismos estudados com as variáveis de personalidade que permaneceram no modelo final da análise discriminante. Estes resultados corroboram os achados de estudos anteriores, confirmando que JP apresentam dificuldade de controle dos impulsos. O perfil de personalidade de jogadores patológicos sugere a existência de traços de transtornos de personalidade do grupo B. A presença do alelo 1 do polimorfismo -800 T/C do gene que codifica o receptor subtipo D1 de dopamina está associada ao Jogo Patológico. São necessários outros estudos para reprodução desta associação, bem como para verificar se este polimorfismo está associado a outras dependências.

Descritores: jogo de azar, controle comportamental, temperamento, polimorfismo (GENÉTICA) /genética

Lobo, DSS. **Personality Features and Pathological Gambling: comparative analysis of pathological gamblers and their siblings.** São Paulo, 2005. Tese (Doutorado) – pp. 136. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Pathological Gambling (PG) is characterized by a recurrent and persistent maladaptive behavior towards gambling, resulting in significant financial, professional and personal losses, in the absence of mania. PG is being considered as a behavioral addiction and studies have indicated the involvement of impulsive personality features and dysfunction of genes related to the brain's reward system as factors that can significantly contribute for its development. The aim of this study was to compare clinical and personality features and genes involved in dopaminergic transmission in discordant sibling-pairs for the diagnosis of PG. Sibling-pairs were evaluated through Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Temperament and Character Inventory (TCI) and the Barrat Impulsiveness Scale (BIS). Diagnosis of PG was ascertained through the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria. All subjects were genotyped for polymorphisms in the following genes: monoamine oxidase type A, catechol-O-methyltransferase, dopamine transporter and dopamine receptors D1 through D5. Discriminant analysis was used to test which clinical and personality variables were associated to PG. Association between PG and genetic polymorphisms was verified through the Transmission Disequilibrium Test. Quantitative Trait Disequilibrium Test was used to test the association between significant personality variables in the discriminant analysis and genetic polymorphisms. Results of the discriminant analysis revealed that the TCI dimensions extravagance, persistence, second nature, attachment and the total score on the Barrat Impulsiveness Scale were able to correctly classify 90,7% of the subjects, suggesting that this model could be useful in identifying vulnerable subjects in families with prior history of Pathological Gambling. It is suggested that these variables can be useful in identifying vulnerable individuals among families with antecedents of PG. Pathological gamblers presented higher scores on extravagance and total BIS score and lower scores on persistence, second nature and attachment compared to their non-gambling siblings. None of the polymorphisms investigated were associated to the personality variables that remained significant in the discriminant analysis. Our results confirm previous findings regarding the lack of impulse control in pathological gamblers. The personality profile of pathological gamblers suggests that they present traits of cluster B personality disorders. Allele I on the DRD1 gene polymorphism -800 T/C was associated to the diagnosis of PG. Other studies are necessary to replicate this finding and to verify if this polymorphism is associated to other addictions.

Key-Words: gambling, behavior control, temperament, polymorphism (GENETICS)/genetics.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia De A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

## SUMÁRIO

Lista de Siglas

Resumo

Summary

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO:</b>                                                                            | 1  |
| <b>1.1 Considerações Sobre o Diagnóstico de Jogo Patológico</b>                                  | 2  |
| 1.1.1 Relações entre Características de Personalidade e Transtornos Psiquiátricos                | 2  |
| 1.1.2 Epidemiologia e Características Psicopatológicas do Jogo Patológico                        | 4  |
| <b>1.2 O Conceito de Impulsividade e sua Relação com o Jogo Patológico</b>                       | 8  |
| <b>1.3 Hipóteses Neurobiológicas em Impulsividade e Jogo Patológico</b>                          | 11 |
| <b>1.4 Hipóteses Genéticas em Jogo Patológico</b>                                                | 16 |
| 1.4.1 Estudos Genético-Epidemiológicos                                                           | 17 |
| 1.4.1.1 Estudos com Famílias                                                                     | 17 |
| 1.4.1.2 Estudos com Gêmeos                                                                       | 18 |
| 1.4.2 Estudos de Genética Molecular -Estudos de Associação                                       | 20 |
| <b>1.5 Hipóteses Genéticas em Características de Personalidade</b>                               | 23 |
| 1.5.1 Estudos de Genética Molecular em Características de Personalidade                          | 25 |
| 1.5.1.1 Estudos de Ligação                                                                       | 25 |
| 1.5.1.2 Estudos de Associação                                                                    | 26 |
| <b>1.6 Investigação Genética de Fenótipos Complexos</b>                                          | 30 |
| 1.6.1 Gene da Monoamina-Oxidase A (MAO-A), VNTR de 30bp                                          | 31 |
| 1.6.2 Gene da Catecol – O – Metiltransferase (COMT), substituição guanina / adenina no códon 158 | 32 |
| 1.6.3 Gene do Transportador de Dopamina (SLC6A3)                                                 | 32 |
| 1.6.4 Gene do receptor D1 de dopamina (DRD1 -800 T/C)                                            | 33 |
| 1.6.5 Gene do receptor D2 de dopamina, Taq AI (DRD2 - Taq AI)                                    | 34 |
| 1.6.6 Gene do receptor D3 de dopamina, substituição serina/glicina (DRD3 Ser9Gly)                | 35 |
| 1.6.7 Gene do receptor D4 de dopamina (DRD4), VNTR de 48bp no exon III                           | 36 |
| 1.6.8 Gene do receptor D5 de dopamina – repetição CA (DRD5 (CA) <sub>n</sub> )                   | 36 |
| <b>2. OBJETIVOS E HIPÓTESES:</b>                                                                 | 38 |
| <b>3. MÉTODO:</b>                                                                                |    |
| <b>3.1 Casuística</b>                                                                            | 39 |
| 3.1.1 Critérios de Inclusão - Jogadores                                                          | 41 |
| 3.1.2 Critérios de Exclusão - Jogadores                                                          | 41 |
| 3.1.3 Critérios de Inclusão – Irmãos                                                             | 41 |

|                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.4 Critérios de Exclusão – Irmãos                                                                                                                                               | 42 |
| <b>3.2 Instrumentos de Avaliação</b>                                                                                                                                               |    |
| 3.2.1 Variáveis sócio-demográficas                                                                                                                                                 | 43 |
| 3.2.2 Escala de avaliação psicopatológica e de comorbidades em Eixo I - Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry                                                       | 43 |
| 3.2.3 Instrumento para avaliação clínica e diagnóstica de Jogo Patológico - Critérios Diagnósticos para Jogo Patológico do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais | 44 |
| 3.2.4 Instrumentos para avaliação de personalidade                                                                                                                                 | 45 |
| 3.2.4.1 Inventário de Temperamento e Caráter                                                                                                                                       | 45 |
| 3.2.4.2 Barrat Impulsiveness Scale – versão 11                                                                                                                                     | 48 |
| <b>3.3 Extração de DNA e Genotipagem</b>                                                                                                                                           | 49 |
| 3.3.1 Gene da Monoamina-Oxidase A (MAO-A)                                                                                                                                          | 51 |
| 3.3.2 Gene da Catecol – O – Metiltransferase (COMT)                                                                                                                                | 52 |
| 3.3.3 Gene do Transportador de Dopamina (SLC6A3)                                                                                                                                   | 53 |
| 3.3.4 Gene do receptor D1 de dopamina (DRD1 -800 T/C)                                                                                                                              | 54 |
| 3.3.5 Gene do receptor D2 de dopamina (DRD2)                                                                                                                                       | 55 |
| 3.3.6 Gene do receptor D3 de dopamina, substituição serina / glicina (DRD3 Ser9Gly)                                                                                                | 56 |
| 3.3.7 Gene do receptor D4 de dopamina (DRD4)                                                                                                                                       | 57 |
| 3.3.8 Gene do receptor D5 de dopamina – repetição CA (DRD5 (CA) <sub>n</sub> )                                                                                                     | 58 |
| <b>3.4 Análise Estatística Univariada das Variáveis Clínicas e de Personalidade</b>                                                                                                | 59 |
| 3.4.1 Análise Multivariada das Variáveis Sócio-Demográficas, de Comorbidade Psiquiátrica e de Características de Personalidade                                                     | 61 |
| <b>3.5 Análise da Distribuição dos Alelos nos Pares Discordantes de Irmãos</b>                                                                                                     | 63 |
| <b>4. RESULTADOS:</b>                                                                                                                                                              |    |
| <b>4.1 Análise Univariada</b>                                                                                                                                                      |    |
| 4.1.1 Dados Sócio-Demográficos                                                                                                                                                     | 65 |
| 4.1.2 Comorbidades Psiquiátricas                                                                                                                                                   | 68 |
| 4.1.3 Variáveis de Personalidade                                                                                                                                                   | 71 |
| <b>4.2 Análise Multivariada para a Identificação dos Fatores Associados ao Jogo Patológico</b>                                                                                     | 78 |
| <b>4.3 Análise da Distribuição dos Polimorfismos Entre os Grupos</b>                                                                                                               | 80 |
| <b>4.4 Análise de Associação entre traços quantitativos associados ao diagnóstico de Jogo Patológico e polimorfismos genéticos</b>                                                 | 85 |
| <b>5. DISCUSSÃO:</b>                                                                                                                                                               |    |
| <b>5.1 Características Sócio-Demográficas</b>                                                                                                                                      | 90 |
| <b>5.2 Comorbidade Psiquiátrica</b>                                                                                                                                                | 90 |

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>5.3 Características de Personalidade</b>                                                                        | 92  |
| <b>5.4 Investigação da Associação entre Jogo Patológico e Genes Envolvidos na Atividade Dopaminérgica Cerebral</b> | 101 |
| 5.4.1 A Associação Entre o Receptor de Dopamina Subtipo D1 e Jogo Patológico                                       | 103 |
| <b>5.5 Limitações do Estudo e Considerações Finais</b>                                                             | 106 |
| <b>6. CONCLUSÕES</b>                                                                                               | 108 |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                                                               | 109 |
| <b>8. ANEXO</b>                                                                                                    |     |

## 1. INTRODUÇÃO:

Em 1866, Fyodor Dostoyevsky escreveu “O Jogador”, romance em que descreve de forma precisa e profunda as características de pessoas cujas apostas em jogos de azar causam a ruína de suas vidas. A conhecida capacidade deste autor em descrever conflitos e sentimentos recebe, neste livro, a contribuição de sua experiência pessoal como jogador. Além de descrever o ambiente de jogo, a avidez pela aposta e a crença na sorte, Dostoyevsky criou um personagem que, enquanto aposta tudo o que lhe resta em um balneário de jogos na Alemanha (“Roulettenbourg”), aguarda o recebimento da herança proveniente do falecimento de sua avó como a última esperança para saldar suas dívidas. A avó, ao saber que todos anseiam por sua morte, resolve surpreender o neto. Entretanto, ao chegar ao balneário, torna-se fascinada pelo jogo e perde toda sua fortuna. A ruína de dois membros de uma mesma família através do jogo adiciona tensão à trama, e provavelmente revela a perspicácia de Dostoyevsky ao observar que várias gerações de uma mesma família podem encontrar no jogo a causa de sua ruína pessoal e financeira.

O romance de Dostoyevsky levanta questões há muito discutidas na literatura psiquiátrica, por exemplo: o que determina que algumas pessoas apostem tudo o que possuem em jogos cujo resultado é, em grande medida, aleatório; seria este comportamento uma síndrome psiquiátrica ou decorrente de uma alteração de caráter; existiriam fatores genéticos que contribuiriam para a ocorrência familiar deste

comportamento? Questões como estas constituem aspectos importantes na compreensão deste transtorno e procuraremos discuti-las a partir dos estudos realizados em Jogo Patológico e dos resultados aqui apresentados.

## **1.1 Considerações Sobre o Diagnóstico de Jogo Patológico:**

### **1.1.1 Relações entre Características de Personalidade e Transtornos Psiquiátricos:**

Kraepelin (1920) em “Patterns of Mental Disorders” discute a necessidade de agrupar os transtornos mentais em grupos para que novos conhecimentos fossem produzidos sobre psicopatologia, evolução e prognóstico. Neste texto são feitas considerações importantes sobre a influência de características de personalidade na patoplastia dos sintomas psicopatológicos. Em 1952, o manual diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria categorizou os transtornos psiquiátricos em orgânicos e funcionais (APA, 1952), promovendo a idéia de que alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) eram relevantes apenas para alguns transtornos psiquiátricos, sendo os demais influenciados apenas por fatores psicossociais. Posteriormente, a terceira edição deste manual (APA, 1980) divide os transtornos psiquiátricos nos eixos I (síndromes clínicas) e eixo II (transtornos de personalidade).

As divisões orgânico /funcional e eixo I /eixo II refletem, em grande parte, a dicotomia proposta pelo dualismo Cartesiano, através do qual haveria uma separação entre mente e corpo, entre fatores que determinam transtornos de personalidade e os que determinam síndromes clínicas psiquiátricas .

Os conhecimentos clínicos e científicos atuais nos permitem refutar o dualismo Cartesiano (Kendler, 2005). Em seres humanos, não há a possibilidade da formação de experiências subjetivas sem que as informações e estímulos ambientais sejam processados pelo SNC, portanto não haveria a existência da mente sem o cérebro.

Conseqüentemente, podemos dizer que estas evidências confirmam as hipóteses de Kraepelin sobre a complexa interação entre personalidade e transtorno mental. Pfohl (1999) propõe que os transtornos de personalidade representam uma classe de síndromes definidas através do aparecimento precoce de traços inflexíveis e mal-adaptativos, os quais se tornam evidentes em uma ampla gama de contextos pessoais e sociais e que são relativamente estáveis durante um período de anos. Esta definição não exclui as síndromes que apresentam componentes genéticos ou familiares associados a transtornos de eixo I, cuja gravidade diminui com o passar dos anos, ou que respondem a medicações. Poderíamos então dizer que, de forma geral, os transtornos de personalidade (eixo II) se referem a traços e que os transtornos de eixo I a estados psicopatológicos.

Admitir a existência de um substrato biológico para a mente não diminui ou invalida a importância das experiências únicas e da interpretação individual dos eventos vitais tão próprias à nossa espécie. Estudos recentes no campo da genética molecular e da epigenética têm demonstrado a intrincada relação entre as experiências pessoais, características de personalidade, vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos e expressão gênica. Sendo assim, as evidências científicas apontam não só a necessidade de rejeitarmos o dualismo Cartesiano, mas também de aceitarmos a existência de uma relação bidirecional de causalidade entre mente e cérebro (Kendler, 2005).

Atualmente, ainda não é possível compreender toda a gama de interações entre o ambiente, experiências subjetivas /mentais e cérebro, porém a aceitação desta complexidade previne que aceitemos o reducionismo biológico e explicações únicas para os transtornos mentais. Por conseguinte, a integração das informações e resultados obtidos nas diferentes áreas de pesquisa é essencial para a compreensão dos transtornos mentais, sejam eles de eixo I ou de eixo II.

### **1.1.2 Epidemiologia e Características Psicopatológicas do Jogo Patológico:**

O Jogo Patológico foi incluído na nosografia médica em 1980, na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III; APA, 1980) entre os Transtornos de Controle dos Impulsos Não Classificados em Outro Local. Na Classificação Internacional de Doenças (CID-10, OMS, 1992) está incluído entre os Transtornos de Hábitos e Impulsos. Em ambas as classificações a definição de Jogo Patológico engloba o envolvimento mal-adaptativo, recorrente e persistente com jogos de azar, o qual ocasiona prejuízos de ordem financeira, profissional e pessoal, na ausência de estado maníaco. No entanto, as diretrizes diagnósticas da CID-10 ressaltam que deve ser feito o diagnóstico diferencial entre Jogo Patológico e jogo em personalidades sociopáticas, considerando que nos indivíduos com Personalidade Sociopática “há uma perturbação persistente e mais ampla do comportamento social”. O DSM-IV (DSM-IV, APA, 1994) considera que o Jogo Patológico pode ser diagnosticado na presença do Transtorno da Personalidade Anti-Social, sendo este o critério aqui utilizado.

Ainda não existem dados epidemiológicos sobre o Jogo Patológico no Brasil. Entretanto, estudos feitos nos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Espanha estimam sua prevalência entre 0,8 a 4% da população geral (Ladouceur, 1991; Potenza *et al.*, 2001; Shaffer *et al.*, 1999; Schofield *et al.*, 2004).

Alguns estudos investigaram mudanças na incidência após a abertura de novas casas de jogos ou a introdução de um novo tipo de loteria.(Ladouceur *et al.*, 1999; Shaffer *et al.*, 1999).

Apesar do Jogo Patológico estar incluído entre os Transtornos de Controle dos Impulsos, outros aspectos psicopatológicos estão presentes e têm sido alvo de investigação. Em uma revisão dos estudos existentes sobre a psicopatologia do transtorno, os autores observaram basicamente 2 modelos para a compreensão do transtorno: como uma dependência comportamental ou como parte do espectro obsessivo-compulsivo (Blanco *et al.*, 2001).

A característica repetitiva das apostas, as preocupações constantes com o ato de jogar e a maior frequência de sintomatologia obsessivo-compulsiva em jogadores patológicos (JP) quando comparados a controles normais, faz com que alguns autores considerem este transtorno como parte do espectro obsessivo-compulsivo (Blaszczynski, 1999; Frost *et al.*, 2001; Hollander e Wong, 1995). Através da comparação entre características de personalidade de portadores de transtorno obsessivo-compulsivo e jogadores patológicos, alguns autores verificaram que os jogadores eram menos compulsivos e apresentavam predominantemente características impulsivas (Kim e Grant, 2001; Tavares, 2000;). Black *et al.* (1994) investigaram a prevalência ao longo da vida de Jogo Patológico e de Transtornos Alimentares em parentes de 1º grau de

indivíduos portadores de transtorno obsessivo-compulsivo. Os autores concluíram que o Jogo Patológico e os Transtornos Alimentares não estavam associados a maior prevalência familiar de Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Estudos subsequentes (Gonzalez-Ibañez, 2003; Ibañez *et al.*, 2001; Jaisoorya *et al.*, 2003) não demonstraram maior frequência de Transtorno Obsessivo-Compulsivo em jogadores patológicos.

A inclusão do Jogo Patológico no espectro das dependências de álcool e outras substâncias (Blanco *et al.*, 2001; Blume, 1995; Lesieur e Blume, 1993; Moran, 1970; Petry, 2001) é corroborada pela similaridade entre seus critérios diagnósticos. Ambos incluem os conceitos de: tolerância (“necessidade de aumentar a quantidade de substância consumida” / “necessidade de apostar quantias cada vez maiores”), perda de controle (“esforços sucessivos e fracassados para controlar o consumo da substância / para parar de jogar”), prejuízo pessoal e social (“redução ou negligência de atividades sociais, ocupacionais ou de lazer devido ao uso da substância” / “colocar em perigo ou perder um relacionamento significativo, o emprego ou uma oportunidade educacional ou profissional por causa do jogo”) e abstinência (definida de acordo com a substância usada e, no caso dos jogadores, como “inquietação ou irritabilidade após reduzir ou cessar o jogo”) (DSM-IV, APA, 1994).

Estudos de comorbidade em Jogo Patológico consistentemente demonstram uma elevada prevalência de abuso/ dependência de substâncias (Castellani *et al.*, 1996; Crockford e El-Guebaly, 1998; Ibañez *et al.*, 2001; Lesieur *et al.*, 1986; Petry, 2000; Stewart *et al.*, 2003). Além disso, ambos estão relacionados à impulsividade (Evenden, 1999; Petry, 2001), o que sugere uma vulnerabilidade comum a estes transtornos, principalmente no caso da Dependência de Álcool (Slutske *et al.*, 2000). Alguns autores

consideram o Jogo Patológico como uma dependência comportamental, ou seja, uma dependência sem que haja a influência de uma substância exógena (Blanco *et al.*, 2001; Holden, 2001; Potenza *et al.*, 2002).

O modelo de regulação de afetos negativos seria um terceiro modelo conceitual para a compreensão do transtorno (Hand, 1998). A susceptibilidade a afetos negativos e sua associação com o jogo foi incluída como um dos critérios do DSM-IV para o diagnóstico de Jogo Patológico (critério 5): “joga como forma de fugir de problemas ou de aliviar um humor disfórico (por exemplo, sentimentos de impotência, culpa, ansiedade, depressão)”. Jogadores patológicos apresentam maior frequência de transtornos depressivos e ansiosos quando comparados à população geral (Black e Moyer, 1998; Crockford e El-Guebaly, 1998; Raylu e Oei, 2002), bem como pontuações elevadas em instrumentos para avaliação de afetos negativos (Castellani *et al.*, 1996; Hand, 1998; Jefferson e Nicki, 2003; McCormick, 1993). Além disso, muitos jogadores descrevem que o ato de jogar proporciona um estado alterado de consciência e uma ilusão de controle (Bergh e Kuehlhorn, 1994; Friedland *et al.*, 1992), o que poderia aliviar as sensações causadas pela exacerbação afetos negativos. Crisp *et al.* (2000) observam que o critério 5 do DSM-IV é mais freqüentemente relatado por jogadores do sexo feminino e alguns autores sugerem que este seria um dos principais motivos que levam mulheres a jogar (Brown e Coventry, 1997; Kim e Grant, 2002; Lesieur *et al.*, 1991). Apenas um estudo comparou JP a um grupo controle, verificando que a prevalência ao longo da vida de distímia era maior em JP, mas não encontrando diferenças quanto a episódios maníacos ou depressão (Bland *et al.*, 1993). Outros estudos têm demonstrado que jogadoras apresentam escores mais elevados que

jogadores em instrumentos de avaliação de sintomatologia depressiva (Getty *et al.*, 2000; Ibañez *et al.*, 2003; Tavares *et al.*, 2003; Martins *et al.*, 2004;).

Na década de 1980, alguns autores consideravam que o descontrole no ato de jogar\* pudesse ser atribuído a alterações do humor e sintomas ansiosos (Taber *et al.*, 1987; Allcock e Grace, 1988). No entanto, estudos posteriores verificaram que havia uma exacerbação de traços impulsivos em JP independentemente da associação com transtornos de humor ou ansiedade (Kim e Grant, 2002; Martins; 2003; Tavares, 2000). Pode-se considerar que, ao contrário de se atribuir a impulsividade (ou seja, o descontrole no ato de jogar) exclusivamente às alterações afetivas, estes fatores possam agir de forma sinérgica, tanto em termos de vulnerabilidade como em relação ao agravamento dos sintomas. Outros transtornos psiquiátricos com características impulsivas, tais como o Transtorno Borderline de Personalidade ou as dependências químicas, têm os seus cursos e prognósticos alterados na presença de um transtorno de humor ou de ansiedade (Cloninger, 1999; Galanter *et al.*, 1997). Sendo assim, estes estudos sugerem que tanto a depressão quanto a maior susceptibilidade a afetos negativos sejam aspectos importantes tanto para a compreensão do transtorno quanto para seu tratamento.

## **1.2 O Conceito de Impulsividade e sua Relação com o Jogo Patológico:**

Independentemente do modelo conceitual focado para a compreensão das características psicopatológicas de jogadores patológicos (JP), os traços de

---

\* Apesar da palavra jogo/ jogar incluir os jogos em que as apostas não são obrigatórias, este vocábulo será aqui utilizado somente no sentido de jogo de azar, ou seja, o jogo onde é obrigatório algum tipo de aposta.

impulsividade têm sido considerados como de grande importância no desenvolvimento do transtorno (Alessi e Petry, 2003; Anderson e Brown, 1984, Blaszczynski *et al.*, 1997; Roy *et al.*, 1989; Zuckerman, 1994).

Um dos problemas no estudo da impulsividade se deve ao fato de que diferentes pesquisadores adotam as mais diversas definições. De acordo com Daruna e Barnes (Evenden, 1999), “o termo impulsividade é geralmente reservado para comportamentos maladaptativos. Pensa-se que o universo comportamental que reflete a impulsividade agrega ações mal planejadas, prematuramente expressas, arriscadas ou inapropriadas para a situação e que, freqüentemente, resultam conseqüências indesejáveis. Quando tais ações apresentam resultados positivos tendem a não serem percebidas como sinais de impulsividade, mas sim como indicativos de rapidez, espontaneidade, ingenuidade, coragem ou extravagância”.

Desta definição, podemos extrair pontos importantes para a delimitação da impulsividade. Primeiramente, ela considera a impulsividade como um traço constituinte da personalidade, não podendo ser tomado apenas em sua vertente patológica. Outro aspecto importante é o ressaltado na definição de Chambers *et al.* (2003), que concebe a impulsividade como um comportamento que visa uma finalidade e que se caracteriza por um julgamento precário na tentativa de obter gratificação. A impulsividade aqui é retratada como um meio de se obter uma gratificação que, quando constante e excessivamente buscada, torna-se patológica, como no caso da Bulimia, Impulso Sexual Excessivo, dependências a substâncias e Jogo Patológico.

Estudos utilizando instrumentos para avaliação dos processos de decisão identificam a impulsividade como uma preferência por gratificações imediatas de menor

valor em detrimento de gratificações de maior valor, porém obtidas após um intervalo de tempo maior, ou seja, indivíduos impulsivos realizam escolhas com maior risco e menor benefício visando à obtenção de gratificação em curto prazo (Bechara, 2001; Petry, 1999). Estes aspectos são enfocados por Barrat (1985) e Cloninger *et al.* (1993) em seus instrumentos para avaliação de traços impulsivos de personalidade.

O modelo psicobiológico de personalidade desenvolvido por Cloninger (1986) concebe a personalidade como um processo interativo entre dimensões de temperamento (em grande parte resultantes de herança genética) e de caráter (predominantemente resultantes de aprendizado e passíveis de modulação por fatores ambientais), assemelhando-se à proposição dinâmica de personalidade de Allport (1961). Este modelo é avaliado através do “Inventário de Temperamento e Caráter” (ITC – Cloninger *et al.*, 1993), sendo constituído por 4 dimensões de temperamento e 3 de caráter. A dimensão de temperamento “Busca de Novidades” engloba excitabilidade exploratória, extravagância, impulsividade e desorganização (Fuentes *et al.*, 2000). Apesar desta ser a dimensão mais diretamente relacionada à impulsividade, outras dimensões deste instrumento englobam conceitos a ela relacionados. A dimensão “Esquiva ao Dano” (ED) definida como uma tendência a inibir ou cessar comportamentos perante estímulos aversivos a fim de se evitar punição, poderia atuar como um modulador da “Busca de Novidades” (BN). A dimensão de caráter “Autodirecionamento” (AD) representa a capacidade individual de planejamento, ou seja, o quanto um indivíduo é capaz de definir e realizar suas metas.

A “Escala de Impulsividade de Barrat” (BIS – Patton *et al.*, 1995) avalia a impulsividade em seus aspectos motores (impulsividade motora e falta de perseverança), atencionais (dificuldade na manutenção da atenção durante a realização de tarefas) e de capacidade de planejamento (falta de auto-controle e intolerância a questões cognitivamente complexas). Sendo assim, para Barrat o conceito de impulsividade estaria mais relacionado aos aspectos de não planejamento, precipitação e rapidez.

A partir destes conceitos, fica evidenciada a estreita relação entre a impulsividade e o comportamento observado em jogadores patológicos: tendência a assumir riscos e desafios, precipitação ao ato, dificuldade de reflexão para avaliar as probabilidades nas apostas e dificuldade em prever as conseqüências de seu comportamento, sendo este direcionado por uma tentativa de obtenção de gratificação imediata.

### **1.3 Hipóteses Neurobiológicas em Impulsividade e Jogo Patológico:**

A questão da obtenção de gratificação, ressaltada na definição de Chambers *et al.* (2003) e em outros estudos sobre impulsividade (Bechara, 2001; Bechara *et al.*, 2002; Petry, 1999), apresenta um correlato biológico importante e bastante pesquisado - o Sistema Cerebral de Recompensa. Este sistema foi descrito inicialmente por Olds e Milner (1954), os quais observaram que o posicionamento de eletrodos em determinadas áreas do cérebro provocava um comportamento ativo de auto-estimulação em camundongos em detrimento de todas as outras atividades, inclusive da alimentação. Estas áreas receberam a denominação de Sistema Cerebral de Recompensa, englobando

o eixo desde a área tegmentar ventral até o núcleo acumbens, tubérculo olfatório, estriado e córtex frontal (Koob, 1992; Olds e Milner, 1954; Wise e Rompre, 1989;). Apesar do Sistema Cerebral de Recompensa ser modulado por vários neurotransmissores, esta região é constituída eminentemente por vias dopaminérgicas.

A partir destas descobertas, Comings e Blum (2000) elaboraram a teoria da “Síndrome de Deficiência de Gratificação” (*Reward Deficiency Syndrome*), a qual propõe que indivíduos com distúrbios genéticos de um ou mais componentes do sistema de recompensa apresentariam uma tendência a se satisfazer menos com os reforçadores naturais e, portanto, buscariam drogas, álcool, jogos de azar e atividade sexual de maneira intensa e repetitiva com a finalidade de estimular o sistema de recompensa.

A liberação de dopamina (DA) no estriado é um dos eventos neuromoduladores principais implicado na tradução de um estímulo em um ato. Estímulos excitatórios provenientes do córtex, e de outras áreas que deflagram a atividade dopaminérgica na área tegmentar ventral e na substância negra, provocam a liberação de DA no estriado ventral (núcleo acumbens) e no estriado dorsal (caudado e putamen).

A liberação de DA no estriado dorsal está primariamente associada aos mecanismos de iniciação de movimentos e ao comportamento habitual (Chambers *et al.*, 2003). No núcleo acumbens a ação da DA está associada a estímulos motivacionais, sensação subjetiva de recompensa, cognição pré-motora e aprendizado de novos comportamentos (Ito *et al.*, 2002; Masterman *et al.*, 1997). Supõe-se que os aferentes que fornecem informações para o núcleo acumbens para permitir o adiamento dos reforçadores venham da amígdala (Everit *et al.*, 1999) e do córtex órbito-frontal (Rogers *et al.*, 1999).

Vários estímulos deflagram um aumento de DA no núcleo acumbens, tais como drogas de abuso, reforçadores naturais (comida, sexo), situações associadas à gratificação (jogos de azar e jogos de videogame) e estímulos aversivos ou considerados estressantes (Chambers *et al.*, 2003; Comings e Blum, 2000; Koeppe *et al.*, 1998; Self e Nestler, 1998; Volkow e Fowler, 2000). No entanto, estudos verificaram que gratificações introduzidas de forma intermitente, aleatória ou inesperada possuem maior capacidade de manutenção da liberação de DA e de condicionamento do comportamento (Fiorillo *et al.*, 2003; Waelti *et al.*, 2001). Os jogos de azar se enquadram nesta forma de gratificação, ou seja, os ganhos (gratificação) ocorrem aleatoriamente e de forma inesperada, sendo este aspecto mais evidente em jogos cujos resultados são rápidos ou quase imediatos.

Maiores evidências do envolvimento do núcleo acumbens na patogênese da escolha impulsiva foram recentemente descritas por Cardinal *et al.* (2001). Camundongos nos quais foi produzida uma lesão no núcleo acumbens responderam de forma diferente a reforçadores positivos quando comparados aos que foram submetidos à cirurgia placebo. Os camundongos lesionados se mantiveram sensíveis à magnitude do reforçador e, na ausência de alternativa, persistiam executando a tarefa exigida para sua obtenção por longos períodos. No entanto, quando um adiamento do reforço foi introduzido no modelo, camundongos lesionados exibiram uma preferência significativamente maior para o reforço menor e imediato quando comparados aos camundongos não lesionados. Quando o mesmo modelo foi aplicado a camundongos com lesões no córtex anterior do cíngulo e no córtex pré-frontal medial, os camundongos não apresentaram resposta impulsiva.

Werme *et al.* (2000) investigaram os efeitos de cocaína, morfina e de corrida sobre os níveis de RNA mensageiro (mRNA) dinorfina nos receptores dopaminérgicos no sistema cerebral de recompensa. Realizaram o estudo em ratos da raça Lewis os quais possuem uma afinidade geneticamente determinada por drogas de abuso e esteiras de corrida. Os resultados obtidos demonstram que a exposição constante à corrida durante 7 dias provocou aumento na produção de mRNA dinorfina no putamen com conseqüente aumento da concentração de receptores dopaminérgicos no núcleo acumbens, caudado e putamen.

Em um segundo estudo, Werme *et al.* (2002) verificaram se a exposição à corrida poderia aumentar a resposta a uma substância psicoativa. Usando a mesma raça de ratos do estudo anterior, verificaram que após um período de 2 semanas expostos a esteiras de corrida houve um aumento da preferência por álcool.

Recentemente, as semelhanças neurobiológicas entre o Jogo Patológico e as dependências químicas foram também demonstradas em humanos. Reuter *et al.* (2005) verificaram que JP, durante a realização de uma tarefa que simula uma situação de jogo, apresentavam diminuição de ativação no estriado ventral e na porção ventro-medial do córtex pré-frontal em imagens obtidas através de ressonância magnética funcional. Diminuições da ativação do estriado ventral têm sido bastante associadas às dependências químicas (Volkow *et al.*, 2002), assim como as diminuições da ativação na porção ventro-medial do córtex pré-frontal são associadas à dificuldade de controle dos impulsos com ou sem a presença de abuso/ dependência de substâncias (Rogers *et al.*, 1999). É bastante provável que outras vias também sejam afetadas durante situações reais de jogo, as quais envolvem mais tomadas de decisões e risco financeiro, o que não

é possível de ser completamente reproduzido durante estes experimentos. No entanto, os estudos em neuroimagem reforçam as evidências de que sistemas subjacentes similares contribuem para dependências químicas e comportamentais.

Fiorillo *et al.* (2003) investigaram a influência da probabilidade de gratificação e da incerteza em sua obtenção na atividade de neurônios dopaminérgicos na área ventral do mesencéfalo de primatas. Os resultados demonstraram 2 tipos distintos de resposta. O padrão de ativação breve e fásico apresentava mudanças monotônicas com o aumento da probabilidade de gratificação, enquanto que mudanças mais lentas e sustentadas se desenvolviam com o aumento da incerteza na obtenção de gratificação. O pico da ativação sustentada ocorreu no momento que correspondia ao de maior incerteza. Os autores sugerem que, como o comportamento de apostas é definido pela incerteza de obtenção de gratificação, o aumento da atividade dopaminérgica induzido pela incerteza poderia contribuir para as propriedades de gratificação/ reforço dos jogos de azar.

Em humanos, pesquisas sobre a atividade dopaminérgica e sua relação com o Jogo Patológico têm sido realizadas desde a década de 1990. Bergh *et al.* (1997) investigaram a concentração de DA e seus metabólitos no líquido céfalo-raquidiano de jogadores patológicos. Verificaram um decréscimo nos níveis de DA e um aumento da concentração de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA), o que representa um aumento de liberação de DA, medido através da relação DOPAC/DA ou HVA/DA (Cooper *et al.*, 1991).

A inibição de pré-pulso (PPI) é uma das medidas fisiológicas de processos inibitórios influenciada pela atividade dopaminérgica (Swerdlow *et al.*, 1994, 2001; Swerdlow e Geyer, 1998), sendo considerado uma medida indireta da atividade de DA

cerebral (Swerdlow *et al.*, 2002). Swerdlow *et al.* (1995) demonstraram que os efeitos da DA na PPI eram exacerbados em caso de lesão do córtex pré-frontal medial. Stojanov *et al.* (2003) investigaram a PPI em jogadores patológicos, verificando que havia uma alteração sugestiva de aumento da atividade dopaminérgica cerebral nestes sujeitos.

Outras evidências surgiram através de relatos de pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson que desenvolveram Jogo Patológico após iniciarem tratamento com agonistas dopaminérgicos (Driver-Dunckley *et al.*, 2003; Molina, 2000; Gschwandtner *et al.*, 2001; Seedat, 2000; Serrano-Duenas, 2002) e da presença de indivíduos com diagnóstico de Jogo Patológico em pedigrees de probandos com síndrome de Tourette (Comings, 1990).

#### **1.4 Hipóteses Genéticas em Jogo Patológico:**

Assim como nos demais transtornos psiquiátricos, o Jogo Patológico parece apresentar uma interação complexa entre fatores ambientais e biológicos. Os estudos que enfatizam o fator ambiental no desenvolvimento deste transtorno salientam o papel familiar como o responsável por um ambiente de desenvolvimento inadequado pela não instituição de disciplina e/ou pela exposição da criança ao jogo (Gupta e Derevensky, 1997; McElroy *et al.*, 1992). Outros estudos evidenciam a participação de fatores que poderiam ser, ao menos em parte, regulados por mecanismos genéticos, tais como a vulnerabilidade a dependências e a presença de traços proeminentes de impulsividade (Eisen *et al.*, 2001; Slutske *et al.*, 2000; Limosin *et al.*, 2003a; Limosin *et al.*, 2003b).

### **1.4.1 Estudos Genético-Epidemiológicos:**

Dentre os estudos genético-epidemiológicos realizados em Jogo Patológico, podemos destacar os estudos com famílias e com gêmeos.

#### **1.4.1.1 Estudos com Famílias:**

Os estudos com famílias são, em geral, a primeira forma de se investigar a presença de um componente genético hereditário em um traço ou em uma síndrome, apesar de não distinguir o componente genético do ambiental. Tais estudos investigam a frequência da doença (ou do fenótipo em estudo) em familiares de um probando (ou seja, indivíduo-índice, indivíduo que é portador da doença / fenótipo), comparando-a com a frequência desta mesma doença em familiares de indivíduos saudáveis.

Estudos com amostras clínicas de JP verificaram incidência entre 9% e 20% de Jogo Patológico em seus parentes de 1º grau (Ibañez *et al.*, 2003; Black *et al.*, 2003). Em estudo realizado com veteranos da Guerra do Vietnam, Gambino *et al.* (1993) relataram que indivíduos que percebiam problemas com jogo em seus avós apresentavam um risco 12 vezes maior para Jogo Patológico quando comparados a indivíduos que não relatavam problemas com jogo entre seus pais e avós.

Gupta e Derevensky (1997) entrevistaram 477 sujeitos entre 9 e 14 anos de idade que relataram jogar regularmente, dentre os quais 86% afirmaram jogar com familiares. Habra *et al.* (1995) relataram que entre 1.011 adultos avaliados o envolvimento problemático em jogo estava associado à exposição a jogos de azar na infância.

Nestes estudos a avaliação sobre o envolvimento com jogos em familiares foi feita somente através de informações fornecidas pelos sujeitos que participaram das pesquisas. Esta forma de obtenção dos dados pode gerar uma diminuição da estimativa de incidência do transtorno entre familiares quando comparado ao método de entrevista direta dos familiares ou quando vários informantes são utilizados (Andreasen *et al.*, 1986; Orvaschel *et al.*, 1982; Thompson *et al.*, 1982; Kendler e Roy, 1995; Weissman *et al.*, 2000).

Outro aspecto bastante importante a ser observado é que, na maioria dos estudos acima citados, o envolvimento com jogos não se limita a Jogo Patológico, mas envolve também o conceito de “problem gambling” ou envolvimento problemático com jogo, o qual denominaremos “jogo problema”. Vários autores procuram diferenciar o Jogo Patológico de jogo problema através dos critérios do DSM-IV. Para se considerar o diagnóstico de Jogo Patológico é necessária a presença de no mínimo 5 dos 10 critérios, sendo considerado jogo problema quando apenas 3 ou 4 dos critérios estão presentes, discutindo-se a existência de um contínuo entre jogo problema e Jogo Patológico (Shaffer *et al.*, 1999; Slutske *et al.* 2000; Abbott *et al.*, 2004).

#### **1.4.1.2 Estudos com Gêmeos:**

Os estudos com gêmeos permitem diferenciar o risco genético e ambiental envolvido na determinação de um fenótipo. Este tipo de estudo presume que gêmeos compartilham influências ambientais semelhantes. Sendo assim, em fenótipos com forte componente ambiental, a concordância entre gêmeos mono e dizigóticos seria próxima, enquanto que em fenótipos com maior componente genético a concordância entre

gêmeos monozigóticos seria significativamente maior quando comparada aos dizigóticos.

Winters e Rich (1999) realizaram estudo com 92 pares de gêmeos mono e dizigóticos e verificaram uma influência significativa de fatores genéticos em gêmeos do sexo masculino envolvidos em jogos de resultados rápidos (p. ex. roleta e caça-níqueis – “jogos de ação”), o que não foi encontrado em pares de gêmeos do sexo masculino em relação a “jogos de pouca ação” nem entre pares de gêmeos do sexo feminino independente do tipo de jogo.

O maior estudo de gêmeos em Jogo Patológico foi realizado por Eisen *et al.* (1998). Foram realizadas entrevistas telefônicas com 3359 pares de gêmeos nas quais foram investigadas a presença de sintomas de Jogo Patológico e a frequência com que cada sujeito realizava apostas em jogos de azar. Os sintomas de Jogo Patológico só foram investigados em sujeitos que relataram jogar mais de 25 vezes ao ano. Apenas 1,4% da amostra total (94 sujeitos) preencheu critérios para o diagnóstico de Jogo Patológico, dificultando a realização de cálculos de herdabilidade. Os resultados demonstram que fatores familiares (genéticos e ambientais) explicam 56 a 62% da ocorrência de Jogo Patológico, havendo indícios significativos de agregação familiar. Dentre os JP, a prevalência ao longo da vida de Jogo Patológico foi de 22,6% e 9,8% para gêmeos mono (MZ) e dizigóticos (DZ) respectivamente, sugerindo uma maior influência de fatores genéticos no desenvolvimento deste transtorno.

Slutske *et al.* (2000), investigaram a agregação familiar de Jogo Patológico e dependência de álcool e a validade de um *continuum* entre jogo problema, jogo patológico subclínico, e Jogo Patológico de acordo com os critérios do DSM-III-R em

pares de gêmeos do sexo masculino obtidos através do “Vietnam Era Twin Registry”. Os testes de continuidade do modelo de Jogo Patológico foram consistentes com a hipótese de que as diferenças entre Jogo Patológico e Jogo Patológico subclínico são quantitativas, compartilhando, portanto, os mesmos fatores de risco. Além disso, verificaram que as taxas de dependência de álcool estavam aumentadas nos irmãos gêmeos MZ e DZ dos JP. Comparando os padrões de co-agregação entre Jogo Patológico e dependência de álcool, investigaram o quanto o Jogo Patológico compartilha vulnerabilidade genética e ambiental com dependência de álcool. Apesar das diferenças nas taxas de dependência de álcool entre irmãos de jogadores patológicos não serem estatisticamente significantes, os MZ apresentaram taxas de dependência de álcool mais elevadas que as de DZ, o que sugere uma causa genética para a co-agregação familiar. Verificaram que o risco para dependência de álcool é responsável por parcela significativa do risco genético e ambiental para Jogo Patológico. O Jogo Patológico compartilhava fatores genéticos de risco com a dependência de álcool, na ordem de 12 a 20%. Estes dados sugerem uma vulnerabilidade genética comum para Jogo Patológico e dependência de álcool, ou vulnerabilidades genéticas específicas para cada um destes transtornos em loci próximos. Neste estudo, os familiares foram investigados diretamente, aumentando a confiabilidade dos dados e facilitando a interpretação dos resultados.

#### **1.4.2 Estudos de Genética Molecular -Estudos de Associação:**

Os estudos de associação permitem que genes com efeitos moderados ou pequenos na determinação de um fenótipo sejam detectados, sendo um dos modos de

investigação mais adequados para fenótipos complexos, ou seja, traços poligênicos, multifatoriais. Nestes estudos, o pesquisador se baseia na possível fisiopatologia do transtorno para escolher genes a serem investigados (“genes candidatos”), verificando se a presença de determinado alelo ou de uma variação específica é significativamente maior na população de afetados do que na população de não afetados.

Os estudos de genética molecular em Jogo Patológico tiveram início na década de 1990. Foi observado que probandos com Síndrome de Tourette apresentavam um ou mais membros da família com diagnóstico de Jogo Patológico, o que deu início às pesquisas em genética molecular nesta área (Comings e Comings, 1990). O primeiro estudo foi publicado em 1996, onde se verificou uma associação significativa do alelo A1 do gene que codifica o receptor dopaminérgico subtipo 2 (DRD2) em jogadores, havendo um efeito aditivo nos jogadores que apresentavam comorbidade com dependência a substâncias psicoativas (Comings *et al.*, 1996). A síndrome de Tourette tem sua fisiopatologia ligada ao estriado dorsal, portanto uma alteração na atividade dopaminérgica no estriado pode acarretar tanto um distúrbio do movimento quanto alterações relacionadas á sensação de recompensa e aprendizado de novos comportamentos, o que, em parte, explicaria a associação entre este transtorno e Jogo Patológico. Posteriormente, foi investigada também a associação entre o gene que codifica o receptor de DA subtipo D1 em portadores de síndrome de Tourette, tabagistas e jogadores patológicos

Perez de Castro *et al.* (1997) encontraram associação genética entre vulnerabilidade ao Jogo Patológico em mulheres e uma variante do gene que codifica o receptor de DA subtipo 4 (DRD4) localizada no exon III. Analisando a mesma amostra de jogadores,

relataram a associação com a variante longa na região promotora do gene do transportador de serotonina (5HTT – LPR) em jogadores patológicos do sexo masculino (Perez de Castro *et al.*, 1999). A maior limitação deste estudo decorre do tamanho da amostra estudada: 68 jogadores patológicos (47 masculinos e 21 femininos) e 68 controles pareados para etnia e sexo. Comings *et al.* (1999) também observaram a associação com uma variante do DRD4 (exon III) em 737 sujeitos dos quais 165 eram jogadores patológicos e os demais apresentavam diagnóstico de síndrome de Tourette, déficit de atenção e hiperatividade ou dependência de substâncias.

Ibañez *et al.* (2000) analisaram os polimorfismos dos genes MAO-A e MAO-B em 47 homens e 21 mulheres com diagnóstico de Jogo Patológico comparados a controles normais, e encontraram uma possível associação com a ocorrência do alelo B da MAO-A (intron I) em jogadores, a qual não foi encontrada em jogadoras. O alelo 3 do promotor da MAO-A também foi associado a jogadores do sexo masculino. Nesta mesma amostra não foi encontrada associação com a variante do gene da tirosina hidroxilase (TH – intron I) (Ibañez *et al.*, 1999).

Comings *et al.* (2001) analisaram o efeito aditivo de 31 genes de neurotransmissores em 139 jogadores patológicos comparados a 139 controles normais. Verificaram que os principais genes associados explicavam, individualmente, não mais que 2% da variância do transtorno. No entanto, foram avaliados somente jogadores do sexo masculino e o grande número de polimorfismos investigados diminuiu consideravelmente o poder da amostra, dificultando a interpretação dos resultados obtidos.

De forma geral, os estudos de genética molecular em jogadores patológicos ainda se encontram em estágio inicial. Os problemas principais em estudos de associação referem-se maior ao potencial de resultados falso-positivos decorrentes de erros de tipo I (aumentado com o número de variáveis independentes, múltiplas testagens ou devido à estratificação populacional) (Sullivan *et al.*, 2001). Estudos adicionais são necessários para a identificação de influências genéticas específicas, na tentativa de se determinar fatores de vulnerabilidade tanto ao Jogo Patológico quanto aos demais transtornos psiquiátricos em que a exacerbação de traços impulsivos desempenha papel central.

### **1.5 Hipóteses Genéticas em Características de Personalidade:**

As investigações científicas acerca da herdabilidade de traços comportamentais datam do início do século XX. Karl Pearson (1904), em seus estudos sobre a “mente e a moral humana”, utilizou observações de professores sobre seus alunos para verificar a semelhança entre características físicas e traços comportamentais. De acordo com este estudo, não haveria motivo para se pensar em um tipo diferente de evolução para os caracteres mentais e morais dos seres humanos caso estes fossem herdados da mesma forma que os aspectos físicos, ou seja, supostamente determinados por um único gene e obedecendo a padrões mendelianos de herança. Devido ao pequeno número de sujeitos na amostra e ao viés de avaliação (professores avaliando alunos), os resultados deste estudo foram progressivamente sendo ignorados.

A pré-disposição individual e sua relação com o ambiente e eventos vitais na etiologia das neuroses também foi explorada por Freud. Em seu texto “Fragmento da

Análise de um Caso de histeria” (1905) é explorada a hipótese de que os sintomas histéricos da paciente fossem produzidos por um conflito psíquico subjacente através de uma contribuição somática, a qual facilitaria a expressão do conflito através de sintomas físicos. Posteriormente, Freud (1910) elabora o conceito de “complacência orgânica”, sugerindo que haveria uma contribuição da parte constitucional na predisposição à aquisição de perturbações psicogênicas e neuróticas.

Na década de 1950, Jaspers (1959) faz uma revisão dos estudos genéticos realizados em psiquiatria e aponta a necessidade do desenvolvimento de novos métodos de investigação genética para traços comportamentais e transtornos mentais, evidenciando as limitações dos estudos que buscavam a associação entre fenótipos complexos e os pedigrees.

Com os avanços científicos do século XX e o surgimento de modelos não-mendelianos para a análise de fenótipos comportamentais (Cavalli-Sforza e Feldman, 1973), novos estudos investigaram a herdabilidade de características de personalidade em famílias e em gêmeos mono e dizigóticos, verificando a influência tanto de fatores genéticos quanto de fatores ambientais ou familiares nos traços comportamentais estudados, utilizando, na maioria dos casos, instrumentos de auto-avaliação (Eaves e Eysenck, 1974; Eaves *et al.*, 1989; Plomin, 1976).

Estima-se que a herdabilidade de características de personalidade esteja entre 40 e 60%, das quais grande parte não é aditiva (Van Gestel e Van Broeckhoven, 2003). A

variância é principalmente atribuída ao ambiente não compartilhado e aos erros de mensuração (Bouchard *et al.*, 2001; Van Gestel e Van Broeckhoven, 2003).

Diversos estudos têm sido realizados sobre a herdabilidade e genética molecular de aspectos impulsivos da personalidade, tanto em amostras clínicas como em amostras de indivíduos sem transtornos psiquiátricos. Devido ao grande número de estudos e às características complexas deste traço, serão enfocados os estudos relativos aos conceitos de impulsividade.

### **1.5.1 Estudos de Genética Molecular em Características de Personalidade:**

#### **1.5.1.1 Estudos de Ligação:**

Na literatura há apenas 3 *genome-wide scans*<sup>†</sup> em dimensões de personalidade. O primeiro estudo foi feito por Cloninger *et al.* (1998) em 758 pares de irmãos de 177 famílias, produzindo evidências de ligação da dimensão ED a marcadores nos cromossomos 8p21-23, 18p, 20p e 21q. O segundo estudo de ligação foi feito em 384 pares de irmãos e seus resultados confirmam a ligação da dimensão ED ao cromossomo 8p21 (Zohar *et al.*, 2003). Recentemente, Curtis *et al.* (2004) relataram ligação da dimensão BN à região 12p13 e 17q12-21 e da dimensão ED à região 8p22 em 1214 sujeitos de 105 famílias. Os 3 estudos apresentam evidências robustas de ligação e parecem confirmar a existência de ligação entre a dimensão ED e a região 8p21-23.

---

<sup>†</sup> Estudo cujo objetivo é a identificação de *loci* ligados ao fenótipo em estudo, através da análise de vários marcadores distribuídos uniformemente através dos cromossomos.

Outros estudos serão necessários para confirmar a ligação entre a dimensão BN e as regiões acima citadas.

#### **1.5.1.2 Estudos de Associação:**

O ITC tem sido um dos instrumentos mais utilizados na investigação genética traços de personalidade. Cloninger (1993) inicialmente propôs que o fator Busca de Novidades (BN) fosse mediado por variações genéticas na transmissão de DA. Sendo assim, muitos estudos investigaram a associação entre este fator e o polimorfismo do gene que codifica o receptor D4 de DA (DRD4) localizado no exon III. Em 1996, 2 grupos diferentes relataram simultaneamente associação positiva entre voluntários normais com escores acima da média em BN e este polimorfismo (Ebstein *et al.*, 1996; Benjamin *et al.*, 1996). Desde então, estudos têm tentado replicar estes achados, porém obtendo resultados conflitantes. Os resultados de Benjamin *et al.* (1996) e Ebstein *et al.* (1996) foram replicados em estudos realizados na China e no Japão em indivíduos dependentes de substâncias (Li *et al.*, 1997; Muramatsu *et al.*, 1996; Ono *et al.*, 1997). No entanto, estudos realizados na Europa, Nova Zelândia e Estados Unidos não replicaram os achados (Gelernter *et al.*, 1997; Jonsson *et al.*, 1997). Em 1999, Strobel *et al.* e Ekelund *et al.* replicaram os achados inicialmente relatados por Benjamin *et al.* (1996) e Ebstein *et al.* (1996) em voluntários normais. Strobel *et al.* (1999) demonstraram a associação entre os alelos longos (acima de 5 repetições) do exon III do DRD4 e escores acima da média em BN e nas subescalas excitabilidade exploratória e extravagância em uma população de 48 homens e 88 mulheres caucasianos. Ekelund *et al.* (1999) selecionaram 200 sujeitos normais com escores altos em BN. Verificaram que

os alelos com 2 e 5 repetições estavam significativamente associados a indivíduos com altos escores em BN em comparação aos indivíduos com baixos escores neste fator. No entanto, estudos posteriores destes mesmos grupos não confirmaram a associação (Jönsson *et al.*, 2002; Strobel *et al.*, 2002; Ekelund *et al.*, 2001). Recentemente, 2 metanálises concluíram que, em média, não há associação entre este polimorfismo e a dimensão BN (Kluger *et al.*, 2002; Schinka *et al.*, 2002).

Outros estudos foram realizados com os genes que codificam o transportador e os receptores de DA. O gene do transportador de DA (polimorfismo *variable number of tandem repeats downstream* ao exon 15) foi associado à BN em dependentes de nicotina (Sabol *et al.*, 1999) e a escores extremos em BN em mulheres (Van Gestel *et al.*, 2002). Jorm *et al.* (2000) não conseguiu replicar a associação do SLC6A3 e BN em dependentes de nicotina. Samochovec *et al.* (2001) verificaram a associação entre a subescala dependência x independência do ITC e este polimorfismo do transportador.

O gene que codifica o receptor subtipo D2 de DA (DRD2) teve 3 polimorfismos associados às dimensões Busca de Novidades, Dependência de Gratificação (DG) e Persistência (DG2) do ITC (Noble *et al.*, 1998), o que não foi replicado por 2 outros estudos (Gebhardt *et al.*, 2000; Sabol *et al.*, 1999). Em um estudo de ligação em famílias de dependentes de álcool, a dimensão Esquiva ao Dano (ED) foi ligada a este gene.

O gene que codifica o receptor subtipo D3 de DA (DRD3 - variante com substituição glicina por serina) não foi associado a dimensões de temperamento em estudo realizado por Ebstein *et al.* (1997), porém foi posteriormente associado à dimensão BN (Staner *et al.*, 1998).

Não foram investigadas as associações entre dimensões de personalidade e o gene que codifica o receptor subtipo D5 (DRD5) de DA.

Genes do sistema serotoninérgico foram investigados principalmente em relação à dimensão ED. O polimorfismo da região reguladora do gene que codifica o transportador de serotonina foi o mais investigado, pois apresenta uma deleção de 44bp a qual determina menor eficiência de transcrição do alelo curto. Como ocorre nos estudos acima descritos, foi detectada e replicada a associação entre este polimorfismo e a dimensão ED em alguns estudos (Lesch *et al.*, 1996; Katsuragi *et al.*, 1999; Murakami *et al.*, 1999; Greenberg *et al.*, 2000; Osher *et al.*, 2000), porém não em outros (Benjamin *et al.*, 2000a; Herbst *et al.*, 2000; Ebstein *et al.*, 1997; Nakamura *et al.*, 1997; Jorm *et al.*, 1998; Gustavsson *et al.*, 1999; Hamer *et al.*, 1999; Umekage *et al.*, 2003). Foram também relatadas associações entre este polimorfismo e as dimensões Cooperatividade e Autodirecionamento (Hamer *et al.*, 1999; Kumakiri *et al.*, 1999). Neste mesmo gene, a região com número variável de repetições de pares de bases (*variable number of tandem repeats* - VNTR) do exon 2 foi associado à dimensão ED em homens chineses (Tsai *et al.*, 2002).

Foram também investigadas associações entre polimorfismos do gene que codifica o receptor subtipo 2A de serotonina e as dimensões do ITC não sendo encontrados resultados positivos (Blairy *et al.*, 2000; Kusumi *et al.*, 2002).

O alelo 3 do VNTR do gene que codifica a monoamino-oxidase A foi associado à subescala DG3 (apego x desapego) do ITC (Samochoviec *et al.*, 2004), ao comportamento anti-social e à agressividade em dependentes de álcool (Schmidt *et al.*, 2000).

Alguns estudos verificaram a associação simultânea de diversos polimorfismos e a interação entre eles com dimensões de personalidade. Kuhn *et al.* (1999) relataram que a interação entre o gene que codifica o receptor subtipo D4 de dopamina e o gene que codifica o receptor subtipo 2C de serotonina estava associada à dimensão Dependência de Gratificação. O polimorfismo que codifica uma substituição valina (Val) por metionina (Met) no gene que codifica a enzima catecol-O-metil-transferase foi associado à dimensão BN (Tsai *et al.*, 2004; Benjamin *et al.*, 2000b) e à DG (Tsai *et al.*, 2004). Altos escores na dimensão ED foram associados ao genótipo Met/Met em mulheres (Enoch *et al.*, 2003) e a dimensão Persistência foi associada aos genótipos homozigotos (Met/Met ou Val/Val) na presença do alelo curto do polimorfismo da região promotora do gene do transportador de serotonina (Benjamin *et al.*, 2000; Benjamin *et al.*, 2000a). De acordo com estes estudos, escores mais elevados em BN estariam associados ao alelo que confere maior atividade à enzima e o fator ED estaria associado àquele que confere menor atividade, sendo esta uma associação importante já que BN e ED são consideradas como sendo fenotipicamente opostas.

O maior estudo realizado com esta metodologia foi realizado por Comings *et al.* (2000), o qual analisou a associação de 59 genes candidatos e as 7 dimensões do ITC em 81 estudantes e 123 indivíduos em tratamento por dependência de substâncias, todos do sexo masculino. O principal resultado deste estudo foi a verificação do envolvimento de cada um dos grupos de neurotransmissores (serotonina, dopamina e noradrenalina, principalmente) com as 7 dimensões do ITC, porém em proporções diferentes. No entanto, este estudo apresenta importantes limitações no que se refere ao tamanho da amostra, ao fato de ser constituída somente por indivíduos do sexo masculino e ao

número de associações testadas, limitações estas que podem ser estendidas à maioria dos estudos aqui citados.

### **1.6 Investigação Genética de Fenótipos Complexos:**

Apesar das evidências neurobiológicas do envolvimento do Sistema Cerebral de Recompensa na patogênese do jogo patológico e das dependências de substâncias, os estudos de genética molecular, especialmente os de genes candidatos, têm apresentado resultados diversos, muitas vezes conflitantes. Sendo assim, é necessário questionar a utilidade da investigação genética de fenótipos complexos, como os comportamentais e os de transtornos psiquiátricos.

Recentemente, Uhl e Grow (2004) realizaram uma estimativa do impacto genético nos transtornos neuropsiquiátricos através das estimativas de custo, da herdabilidade destes transtornos e das contribuições mendelianas para o desenvolvimento dos mesmos. Verificaram que estes transtornos representam um gasto aproximado de U\$ 1,2 trilhões anualmente e afetam milhões de estadunidenses. Dados de estudos com gêmeos sugerem que mais de 40% do custo social dos transtornos mentais seja geneticamente mediado. A maioria do custo financeiro, social e pessoal destes transtornos decorre tanto de fatores genéticos como ambientais, sendo pequena a contribuição de traços mendelianos. Os autores concluem que estes resultados justificam o investimento maciço em estudos clínicos e de genética molecular, cujos objetivos seriam ligar variantes alélicas de vulnerabilidade à patogênese, sintomatologia, prevenção, diagnóstico e tratamento destes transtornos.

No presente estudo foi investigada a associação de polimorfismos dos genes envolvidos na atividade dopaminérgica cerebral, os quais foram escolhidos de acordo com resultados de estudos anteriores que sugerissem associação com jogo patológico ou com características impulsivas de personalidade. Os estudos não apresentados nesta introdução, mas que também direcionaram a escolha dos polimorfismos de genes candidatos, são descritos a seguir.

### **1.6.1 Gene da Monoamina-Oxidase A (MAO-A), VNTR de 30bp:**

Este polimorfismo teve sua atividade funcional demonstrada, tendo sido verificado que os alelos com 3 repetições + 18bp e com 4 repetições são transcritos de forma mais eficiente (2 a 10 vezes mais) que os alelos com 3 ou 5 repetições (Deckert *et al.*, 1999).

Diversos estudos têm sido realizados investigando a associação deste polimorfismo ou da atividade plaquetária da MAO-A com características de personalidade, dependências de substâncias e Jogo Patológico. O alelo 3 foi associado à subescala DG3 (apego x desapego) do ITC (Samochovec *et al.*, 2004), ao comportamento anti-social e à agressividade em dependentes de álcool (Schmidt *et al.*, 2000) e a medidas de impulsividade (Manuck *et al.*, 2000).

A baixa atividade plaquetária da MAO-A foi associada a Jogo Patológico (Blanco *et al.*, 1996), ao tabagismo e à característica de personalidade neuroticismo (Harro *et al.*, 2004; Kirk *et al.*, 2000).

### **1.6.2 Gene da Catecol – O – Metiltransferase (COMT), substituição guanina / adenina no códon 158:**

A substituição guanina / adenina no códon 158 do gene COMT acarreta uma diminuição da atividade da enzima, a qual se torna instável a 37°C (Lotta *et al.*, 1995).

Além das associações já citadas, este polimorfismo foi também associado a tentativas violentas de suicídio (Rujescu *et al.*, 2003) e a dependências de múltiplas substâncias (Vandenbergh *et al.*, 1997), abuso de anfetamina (Li *et al.*, 2004), alcoolismo (Tiihonen *et al.*, 1999) e dependência de heroína (Horowitz *et al.*, 2000). As associações com alcoolismo não foram replicadas em outros estudos (Ishiguro *et al.*, 1999; Henderson *et al.*, 2000; Hallikainen *et al.*, 2000).

### **1.6.3 Gene do Transportador de Dopamina (SLC6A3), VNTR:**

O transportador de dopamina está localizado nos terminais pré-sinápticos de neurônios dopaminérgicos. Giros *et al.* (1996) demonstraram que este transportador é um sítio de ação obrigatório para a cocaína e anfetamina, já que estes psicoestimulantes não provocam resposta motora nem liberação ou recaptação de dopamina em camundongos *knockout* para o SLC6A3. Heinz *et al.* (2000) demonstraram que indivíduos com o genótipo 9/10 apresentavam uma redução de 22% da proteína, sugerindo que este polimorfismo afetaria a tradução da proteína do transportador.

A associação entre este VNTR e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) foi consistentemente replicada em diversos estudos (Gill *et al.*, 1997; DiMaio *et al.*, 2003). Hawi *et al.* (2003) utilizando a metodologia de haplótipos, verificou que o

alelo de 480bp do VNTR foi o único que se manteve significativamente associado ao TDAH em todos os haplótipos do gene SLC6A3 estudados. O TDAH é um transtorno cujas características são associadas à impulsividade, portanto genes associados a este transtorno podem estar também associados ao jogo patológico.

Tiihonen *et al.* (1995) verificaram que a densidade do transportador de dopamina no estriado era significativamente menor em dependentes de álcool comparados a controles normais, enquanto que dependentes de álcool com comportamento violento apresentavam densidade ligeiramente maior deste transportador em comparação a controles normais. Laine *et al.* (2001) relataram que a densidade deste transportador estava associada a altos escores em BN em dependentes de álcool.

A atividade do transportador de DA, inferida através da taxa de depuração ou de recaptação de dopamina, foi investigada em ratos classificados de acordo com sua resposta à cocaína. Sabeti *et al.* (2003) verificaram uma diminuição na taxa de depuração de DA no núcleo acumbens e no estriado ventral em ratos altamente responsivos à cocaína, sendo que Briegleb *et al.* (2004) encontraram resultados semelhantes, sugerindo que diferenças na expressão do transportador na membrana neuronal poderiam contribuir para as diferenças individuais na resposta comportamental à cocaína.

#### **1.6.4 Gene do receptor D1 de dopamina (DRD1 -800 T/C):**

Este receptor é expresso principalmente no córtex pré-frontal, núcleos caudado e acumbens, e no tubérculo olfatório, agindo no transporte de proteínas provenientes do retículo endoplasmático até a superfície celular. Células expressando uma forma mutante

do receptor (mudança do resíduo fenilalanina para alanina) apresentaram diminuição da capacidade de ligação da proteína e ausência de produção de AMP cíclico em resposta à DA (Bermak *et al.*, 2001). Xu *et al.* (1994) verificaram que camundongos com a forma mutante do receptor D1 apresentaram diminuição intensa de dinorfina no estriado e gânglios da base, tornaram-se não responsivos a agonistas D1 e apresentaram hiperatividade motora.

O polimorfismo aqui investigado foi associado aos sintomas de déficit de atenção no TDAH, tanto isoladamente quanto na análise de haplótipos do DRD1 com quatro outros polimorfismos (Misener *et al.*, 2004), sugerindo que a variante do DRD1 que confere maior risco para TDAH se encontra fora da região codificadora do gene. Thompson *et al.* (1998), investigaram a associação entre polimorfismos da região codificadora do DRD1 e síndrome de Tourette e dependência de álcool, sugerindo também que existe pouca probabilidade de a região codificadora do gene esteja associada a estes transtornos.

#### **1.6.5 Gene do receptor D2 de dopamina, Taq AI (DRD2 - Taq AI):**

Este gene codifica, através de *splicing* alternativo, duas isoformas do receptor denominadas D2L (forma longa) e D2S (forma curta), as quais são molecularmente distintas e com funções diferentes (Usiello *et al.*, 2000). A forma longa é a mais expressa e possui 29 aminoácidos a mais que a forma curta na terceira alça intracelular. A forma D2L age principalmente em sítios pós-sinápticos e a D2S funciona como um auto-receptor pré-sináptico (Usiello *et al.*, 2000). Na ausência da D2L, a D2S inibe as funções mediadas pelo

receptor D1, demonstrando a existência de uma interferência de ação entre os receptores dopaminérgicos (Uziel *et al.*, 2000).

Camundongos *knockout* para o receptor D2 apresentaram redução de movimentos espontâneos e acinesia e bradicinesia em testes comportamentais (Baik *et al.*, 1995). Também foi verificada a supressão completa do comportamento de gratificação associado à morfina, porém estes animais apresentaram respostas comportamentais normais quando o alimento foi utilizado como recompensa (Maldonado *et al.*, 1997).

#### **1.6.6 Gene do receptor D3 de dopamina, substituição serina/glicina (DRD3 Ser9Gly):**

O receptor D3 de DA difere do receptor D1 e D2 tanto farmacologicamente quanto no sistema de sinalização, sendo tanto um auto-receptor quanto um receptor pós-sináptico (Sokoloff *et al.*, 1990). O número de receptores D3 corresponde a aproximadamente 1% dos receptores D2, o que dificulta o estudo de sua função. Accili *et al.* (1996) produziram camundongos com deficiência deste receptor, verificando que os homozigotos (com ausência de receptores D3) apresentaram hiperatividade motora, o que também foi observado, em menor intensidade, nos camundongos heterozigotos para a mutação.

Apesar de poucos estudos investigando a associação entre este polimorfismo do DRD3 e características de personalidade, a interação do receptor com agonistas dopaminérgicos utilizados no tratamento da doença de Parkinson (Sokoloff *et al.*, 1990) e evidências de que alterações na expressão do receptor possam produzir alterações comportamentais (Pilla *et al.*, 1999) sugerem seu envolvimento na patofisiologia de dependências de substâncias e dependências comportamentais como jogo patológico.

### **1.6.7 Gene do receptor D4 de dopamina (DRD4), VNTR de 48bp no exon III:**

O VNTR do DRD4 é responsável pela codificação de um domínio protéico na terceira alça citoplasmática do receptor D4 de DA. Lichter et. al. (1993) propuseram que variações neste domínio protéico poderiam resultar nas seguintes alterações: (1) alterações nas alças citoplasmáticas modificam a conformação espacial de domínios transmembrana alterando o sítio de ligação; (2) as repetições alteram as interações com a proteína G e outras proteínas intracelulares afetando os sinais de transdução, ou (3) o VNTR não provoca repercussões funcionais.

A associação deste polimorfismo com características impulsivas de personalidade e dependências químicas têm sido bastante investigadas, porém com resultados conflitantes. Os estudos de associação entre este polimorfismo, Jogo Patológico e características de personalidade foram apresentados previamente nesta introdução.

### **1.6.8 Gene do receptor D5 de dopamina – repetição CA (DRD5 (CA)<sub>n</sub>):**

Os genes DRD5 e DRD1 guardam grande semelhança estrutural e funcional (Tiberi *et al.*, 1991). O RNA mensageiro do gene DRD5 está principalmente expresso no hipocampo, núcleo mamilar e núcleo pré-tectal anterior (Polymeropoulos *et al.*, 1991), ao contrário do que ocorre com o receptor D1. Foram identificados dois pseudogenes que apresentam 98% e 95% de semelhança com o gene funcional. Estes pseudogenes possuem vários códons de terminação dentro da seqüência codificadora, o que provavelmente impede que os receptores sejam produzidos (Grandy *et al.*, 1991).

Estudos de ligação relatam a associação entre este polimorfismo e TDAH, porém é relatada a transmissão preferencial de diferentes alelos (Barr *et al.*, 2000; Payton *et al.*, 2001). Tahir *et al.* (2000) verificaram uma tendência de ligação do gene DRD5 em uma amostra de crianças com TDAH. Apesar destes resultados serem de difícil interpretação, eles sugerem que este gene esteja envolvido como fator de risco no desenvolvimento de TDAH.

Ainda que os estudos de genética molecular em fenótipos complexos estejam distantes dos objetivos finais de prevenção, diagnóstico e tratamento, seus resultados podem servir para o direcionamento de estudos futuros e para o desenvolvimento de novas metodologias que possibilitem a compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos nos transtornos mentais. Sendo assim, a identificação de fenótipos comportamentais relacionados ao jogo patológico e a investigação de sua associação com polimorfismos genéticos foram os objetivos deste estudo.

## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESES:

Este estudo tem como objetivos:

- A. Comparar características impulsivas de personalidade e psicopatológicas em pares de irmãos constituídos por um jogador patológico e um irmão não-jogador (pares de irmãos discordantes);
- B. Verificar se existe associação entre polimorfismos dos genes envolvidos na atividade dopaminérgica cerebral e as características de impulsividade avaliadas.

Foram investigadas as seguintes hipóteses:

- A.  $H_1$ : Jogadores patológicos e irmãos não jogadores apresentam diferenças quanto a características impulsivas de personalidade e de psicopatologia;

$H_0$ : Jogadores patológicos e irmãos não jogadores não podem ser diferenciados através das características supra citadas.

- B.  $H_1$ : Polimorfismos dos genes relacionados ao sistema dopaminérgico constituem fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de Jogo Patológico e/ ou características impulsivas de personalidade;

$H_0$ : Os polimorfismos aqui estudados não se associam à vulnerabilidade para Jogo Patológico e/ ou características impulsivas de personalidade.

### **3. MÉTODO:**

#### **3.1 Casuística:**

Esta pesquisa foi realizada em pacientes que procuraram tratamento para Jogo Patológico (JP) no Ambulatório de Jogo Patológico e Outros Transtornos do Impulso (AMJO) do Instituto de Psiquiatria (Tavares *et al.*, 1999) e que aceitaram que um de seus irmãos também participasse do estudo. A amostra foi constituída por 140 pares de irmãos discordantes, sendo o tamanho da amostra pré-estabelecido de acordo com o método de Tabachnick e Fidell (1996), utilizando como parâmetros um  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$  através da seguinte fórmula: tamanho da amostra =  $50 + 8 \times$  (número de variáveis independentes). Sendo assim, a casuística de 140 pares de irmãos permitiu o uso de até 11 variáveis independentes em comparações múltiplas. O cálculo de poder da amostra foi feito através da *Genetic Power Calculator* (Purcell *et al.*, 2003), obtendo-se um poder de detecção de associação de 80% para um  $\alpha = 0,05$ .

O recrutamento foi realizado nos anos de 2001 a 2003, através de ampla divulgação da pesquisa e do tratamento oferecido no AMJO na imprensa (televisão, rádio, revistas e jornais). Além disso, a autora compareceu a reuniões do grupo Jogadores Anônimos na cidade de São Paulo para divulgar esta pesquisa e as atividades do AMJO. Jogadores entraram em contato com o ambulatório e, inicialmente, foram obtidos dados demográficos, incluindo nome, idade, escolaridade, número de irmãos de mesmo pai e mesma mãe e solicitada autorização para que um dos irmãos fosse chamado para

entrevista. Nesse telefonema também foram fornecidas informações mais detalhadas sobre a pesquisa, o processo de avaliação e o tratamento oferecido.

As avaliações dos pares de irmãos foram, habitualmente, realizadas aos sábados (a cada 15 dias). Quando o jogador não possuía irmãos de mesmo pai e mãe ou não aceitava que este fosse avaliado, ele foi submetido aos mesmos procedimentos, porém foi excluído da amostra deste estudo. A maioria dos jogadores que se recusou a permitir que o irmão fosse contatado alegou dificuldades de relacionamento familiar advindas do envolvimento com o jogo.

Ao final da avaliação, o par de irmãos recebia informações sobre medidas iniciais para promoção de abstinência (impedir o acesso a cartões de banco e de crédito ou talões de cheques, utilizar passes de ônibus e tíquetes para alimentação, verificação das dívidas contraídas), sendo o jogador encaminhado aos Jogadores Anônimos, grupo de auto-ajuda semelhante aos Alcoólicos Anônimos, e incluído na lista de espera para tratamento no AMJO.

Para a obtenção de 140 pares de irmãos discordantes, foram entrevistados cerca de 210 jogadores patológicos, sendo que no primeiro ano de coleta de dados foram obtidos 35 pares, no segundo ano 75 pares e no terceiro ano, 30 pares. Os sujeitos desta pesquisa foram entrevistados (entrevista diagnóstica) em sua maioria pela autora, com auxílio da Dra. Silvia Sabóia Martins durante os dois primeiros anos, sendo que no terceiro ano a autora foi auxiliada nas entrevistas pela Dra. Ana Maria Galleti e pelo Dr. Hermano Tavares.

### **3.1.1 Critérios de Inclusão - Jogadores:**

- I. Preencher os critérios para JP especificados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4<sup>a</sup> edição (DSM-IV - APA, 1994), confirmado por avaliação clínica pela South Oaks Gambling Screen (SOGS) (Blume e Lesieur, 1988);
- II. Escolaridade maior que cinco anos;
- III. Aceitar que um de seus irmãos fosse também avaliado.

### **3.1.2 Critérios de Exclusão - Jogadores:**

- I. Presença de patologia clínica demandando internação;
- II. Presença de retardo mental ou outra condição com prejuízo grave das funções cognitivas;
- III. Portadores de transtorno psicótico;
- IV. Recusa em participar do protocolo de pesquisa.

Os critérios II e III foram verificados através de entrevista psiquiátrica estruturada “Schedules for Assessment in Neuropsychiatry” (SCAN) seção 14, destinada ao rastreamento de sintomas psicóticos e distúrbios cognitivos proeminentes.

### **3.1.3 Critérios de Inclusão – Irmãos:**

- I. Irmão ou irmã de mesmo pai e mesma mãe;
- II. Não ser jogador patológico, ou seja, não preencher nenhum dos critérios diagnósticos para Jogo Patológico do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4<sup>a</sup> edição (DSM-IV - APA, 1994);

III. Escolaridade maior que cinco anos.

Quando o jogador possuía mais de um irmão que preenchia os critérios de inclusão, a seleção daquele que seria avaliado era feita de acordo com os seguintes critérios:

**1ª opção:** irmão de mesmo sexo e idade mais próxima do jogador;

**2ª opção:** irmão de mesmo sexo e com diferença de idade de até 05 anos;

**3ª opção:** irmão de sexo oposto e com diferença de idade de até 05 anos;

**4ª opção:** irmão de mesmo sexo ou de sexo oposto com diferença de idade maior que 05 anos.

#### **3.1.4 Critérios de Exclusão – Irmãos:**

I. Presença de patologia clínica demandando internação

II. Presença de retardo mental ou outra condição com prejuízo grave das funções cognitivas;

III. Portadores de transtornos psicóticos;

IV. Recusa em participar do protocolo de pesquisa.

Os critérios II e III foram verificados através de entrevista psiquiátrica estruturada “Schedules for Assessment in Neuropsychiatry” (SCAN) seção 14, destinada ao rastreamento de sintomas psicóticos e distúrbios cognitivos proeminentes.

### **3.2 Instrumentos de Avaliação:**

#### **3.2.1 Variáveis sócio-demográficas:**

As seguintes variáveis sócio-demográficas foram estudadas: idade, etnia, sexo, profissão e escolaridade. Foram investigadas através do QDSD - Questionário de Avaliação Sócio-Demográfica para Alcoolistas, desenvolvido no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP e adaptado para uso em jogadores patológicos por Tavares (2000).

#### **3.2.2 Escala de avaliação psicopatológica e de comorbidades em Eixo I - Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN):**

O SCAN é uma entrevista semi-estruturada destinada à investigação das principais síndromes psiquiátricas através de uma entrevista psicopatológica sistemática e de um inventário de sintomas. A primeira parte do SCAN investiga síndromes neuróticas e, a segunda parte, psicoses, síndromes degenerativas e sintomas relacionados a perturbações formais da cognição. Como as síndromes investigadas através da segunda parte constituem fatores de exclusão deste estudo, foi utilizada a seção 14 do SCAN, a qual serve como instrumento de rastreamento de sintomas da segunda parte. A classificação diagnóstica foi obtida através do programa CATEGO, o qual foi desenvolvido especificamente para a análise computadorizada dos dados do SCAN, permitindo a obtenção da classificação diagnóstica pelo CID-10 ou DSM-III (Wing *et al.*, 1990). Neste estudo foi utilizada a classificação diagnóstica da CID-10. Esta

entrevista foi aplicada com o objetivo de investigar características psicopatológicas e presença de síndromes psiquiátricas nos pares de irmãos.

O Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP dispõe de centro de treinamento e orientação no uso do SCAN, em projeto do Laboratório de Investigação Médica do Departamento de Psiquiatria (LIM-23) sob coordenação da Prof. Dra. Laura Helena da S. G. Andrade, em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS). O curso foi realizado pela autora no período de 01<sup>o</sup> a 07 de julho de 2000. Foi utilizada a versão traduzida por Andrade *et al.* (1998).

### **3.2.3 Instrumento para avaliação clínica e diagnóstica de Jogo Patológico - Critérios Diagnósticos para Jogo Patológico do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4<sup>a</sup> edição (DSM-IV – APA, 1994):**

Foram utilizados os critérios diagnósticos do DSM-IV para Jogo Patológico:

A. Comportamento de jogo mal-adaptativo, persistente e recorrente, indicado por cinco (ou mais) dos seguintes quesitos:

- Critério 1: preocupação com o jogo (por ex., preocupa-se com reviver experiências de jogo passadas, avalia possibilidades ou planeja a próxima parada, ou pensa em modos de obter dinheiro para jogar);
- Critério 2: necessidade de apostar quantias de dinheiro cada vez maiores, a fim de obter a excitação desejada;
- Critério 3: esforços repetidos e fracassados no sentido de controlar, reduzir ou cessar com o jogo;

- Critério 4: inquietude ou irritabilidade, quando tenta reduzir ou cessar com o jogo;
- Critério 5: joga como forma de fugir de problemas ou de aliviar um humor disfórico (por ex., sentimentos de impotência, culpa, ansiedade, depressão);
- Critério 6: após perder dinheiro no jogo freqüentemente volta outro dia para ficar quite (“recuperar o prejuízo”);
- Critério 7: mente para familiares, para o terapeuta ou outras pessoas, para encobrir a extensão do seu envolvimento com o jogo;
- Critério 8: cometeu atos ilegais, tais como falsificação, fraude, furto ou estelionato, para financiar o jogo;
- Critério 9: colocou em perigo ou perdeu um relacionamento significativo, o emprego ou uma oportunidade educacional ou profissional por causa do jogo;
- critério 10: recorre a outras pessoas com o fim de obter dinheiro para aliviar uma situação financeira desesperadora causada pelo jogo;

B. O comportamento de jogo não é mais bem explicado por um episódio maníaco.

### **3.2.4 Instrumentos para avaliação de personalidade:**

#### **3.2.4.1 Inventário de Temperamento e Caráter -ITC (*Temperament and Character Inventory*):**

O ITC (Cloninger *et al.*, 1993; Fuentes *et al.*, 2000) é um questionário de auto-avaliação composto por 240 questões. As dimensões de personalidade são avaliadas através de afirmações em relação ao modo como o sujeito reage às situações descritas, às

quais responde como sendo verdadeiras ou falsas. O ITC é composto por quatro dimensões (fatores) de temperamento e três de caráter, descritas a seguir:

A. Dimensões de Temperamento:

A1. Busca de Novidade (BN, escore de 0 a 40): refere-se a uma tendência a buscar comportamentos que envolvam situações novas, quantificando os aspectos de excitabilidade exploratória frente a situações novas (BN1), decisões impulsivas (BN2), extravagância (BN3) e rápida perda de controle (BN4).

A2. Esquiva ao Dano (ED, escore de 0 a 35): tendência a maior avaliação de riscos e à inibição de comportamentos em situações desconhecidas ou potencialmente perigosas, englobando avaliação pessimista e preocupação antecipatória (ED1), medo da incerteza (ED2), timidez (ED3), e maior vulnerabilidade à fadiga (ED4).

A3. Dependência de Gratificação (DG, escore de 0 a 24): tendência a responder de forma intensa a sinais de recompensa (ou gratificação), particularmente a sinais verbais de aprovação social, sentimentalismo e ajuda, bem como uma tendência a manter comportamentos previamente associados à gratificação ou a ausência de punição. Subdividido em sentimentalismo (DG1), vínculo social ou apego (DG3), e dependência de reconhecimento pelo grupo (DG4).

A4. Persistência (DG2, escore de 0 a 8): definido como resistência a interromper determinado comportamento mesmo se confrontado com frustração ou ausência de recompensa.

## B. Dimensões de Caráter:

B1. Autodirecionamento (AD, escore de 0 a 44): refere-se à habilidade do indivíduo em controlar, regular e adaptar seu comportamento a situações de acordo com suas metas e valores pessoais. Este fator quantifica o grau de responsabilidade (AD1), a capacidade de estabelecer metas e obter recursos (AD2), desembaraço (AD3), bem como o grau de auto-aceitação de um indivíduo (AD4 e AD5).

B2. Cooperatividade (C, escore de 0 a 42): refere-se às diferenças individuais na identificação com outras pessoas e à capacidade de aceitar diferenças. Indivíduos cooperativos são descritos como tolerantes (C1), empáticos (C2) e solícitos (C3). Em contrapartida, indivíduos com baixos escores neste fator são intolerantes, sem interesse por outras pessoas, vingativos (C4) e egoístas (C5).

B3. Autotranscendência (AT, escore de 0 a 33): refere-se à capacidade individual de perceber o universo como um todo, sentindo-se parte integrante do mesmo. São pessoas imaginativas, altruístas (AT1), com maior capacidade de identificação transpessoal (AT2) e com tendência a aceitar explicações espirituais para os fatos (AT3).

O ITC, dentre outros instrumentos disponíveis para avaliação de personalidade, foi escolhido por ser de auto-avaliação o que favorece sua aplicação para grandes amostras, além de ter se revelado um instrumento confiável e adequado à investigação de comportamentos e síndromes clínicas (Pfohl *et al.*, 1990, Masse *et al.*, 1997, Brändstrom *et al.*, 1998). Foi utilizada a versão já validada para o português por Fuentes

*et al.* (2000), seguindo a orientação de que os sujeitos a serem avaliados deveriam ter, ao menos, cinco anos de educação formal.

#### **3.2.4.2 Barrat Impulsiveness Scale – versão 11 (BIS-11):**

A BIS-11 foi utilizada para avaliar características de impulsividade, descrita como componente importante da personalidade de jogadores patológicos (Roy *et al.*, 1989; Blaszczynski *et al.*, 1997; Steel e Blaszczynski, 1998; Tavares, 2000; Kim e Grant, 2001).

Barrat propôs que a impulsividade fosse conceituada através de três componentes básicos: motor, atencional e de planejamento (Barrat, 1993). Para o desenvolvimento da versão 11 da BIS, foi realizada uma análise de componentes principais que discriminou três fatores assim descritos (Patton *et al.*, 1995):

1. Impulsividade por Desatenção (escore de 08 a 32): decorrente de déficit atencional e instabilidade cognitiva, ou seja, indivíduos que são desatentos e apresentam arborização dos pensamentos, dificultando o fluxo de raciocínio. Avaliada através de questões como: “sou um pensador cuidadoso”, “eu resolvo problemas por tentativa e erro”.
2. Impulsividade Motora (escore de 10 a 40): comportamento persistentemente caracterizado pela precipitação ao ato, p. ex. “faço coisas sem pensar”; “ajo por impulso”.
3. Impulsividade por Falta de Planejamento (escore de 12 a 48): refere-se ao comportamento voltado para objetivos que privilegiam gratificações imediatas sem considerar conseqüências futuras, bem como à dificuldade de se engajar em atividades cognitivamente complexas, p. ex. “estou mais interessado no presente que no futuro”,

“planejo tarefas cuidadosamente”.

Os itens que avaliam processos cognitivos estão presentes nos três fatores, o que sugere que, neste modelo, a cognição é subjacente á impulsividade em geral.

Neste estudo foi utilizada a versão mais recente, cedida pelo próprio Barrat para a primeira tese de doutorado brasileira sobre Jogo Patológico, a qual foi realizada no Ambulatório de Jogo Patológico e Outros Transtornos do Impulso (Tavares, 2000). Foi traduzida para o português por Tavares (2000), sendo a tradução checada por retro-tradução de um tradutor independente e juramentado. A comparação da versão original com a traduzida apresentou concordância semântica adequada para todos os itens.

### **3.3 Extração de DNA e Genotipagem:**

Para obtenção do DNA, foram coletados, pela pesquisadora, 10 ml de sangue venoso periférico de cada sujeito em tubos contendo o anticoagulante EDTA. O DNA genômico dos indivíduos foi extraído através do método de "salting out", e seguiu o protocolo descrito por Miller *et al.* (1988), sendo armazenado em freezer a -20°C. A amplificação dos fragmentos polimórficos dos genes estudados foi obtida por técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Para cada um dos polimorfismos estudados foram seguidos os protocolos específicos de PCR descritos a seguir. Os tamanhos dos fragmentos foram estimados através de comparação com um marcador de tamanho de DNA (Ladder 100bp - Gibco).

Foram genotipados polimorfismos de genes envolvidos na atividade dopaminérgica cerebral:

I. Gene da monoamina-oxidase A (MAO-A), responsável pela produção da enzima envolvida na via de degradação das monoaminas (dopamina, adrenalina, noradrenalina e serotonina), catalizando a desaminação oxidativa destes neurotransmissores.

II. Gene da catecol-O-metil-transferase (COMT), responsável pela produção da enzima envolvida em uma das principais vias de degradação de dopamina, adrenalina e noradrenalina, catalizando a transferência de um grupo metil da S-adenosilmetionina para as catecolaminas.

III. Gene do transportador de dopamina (SLC6A3), responsável pela codificação do transportador de dopamina (DAT1), o qual age na recaptção de dopamina nos terminais pré-sinápticos;

IV. Genes dos receptores D1 e D5, responsáveis pela codificação dos receptores subtipos D1 e D5, respectivamente, os quais estão associados à proteína G estimulatória e, portanto ativam a enzima adenilciclase levando ao aumento da produção de AMP cíclico;

V. Genes dos receptores D2, D3 e D4, responsáveis pela codificação dos receptores subtipos D2, D3 e D4, respectivamente, os quais estão associados à proteína G inibitória e, portanto inibem a enzima adenilciclase levando à diminuição da produção de AMP cíclico;

As genotipagens dos genes DRD1, DRD4 e DRD5 foram realizadas pela pesquisadora durante estágio da autora no Laboratório de Neurogenética da Universidade de Toronto (Toronto, Canadá) de 03 de novembro a 13 de dezembro de 2003. Os demais polimorfismos foram genotipados pela autora com o auxílio de uma

técnica de nível superior no Laboratório de Neurociências do Instituto de Psiquiatria – HC - FMUSP (LIM-27).

### 3.3.1 Gene da Monoamina-Oxidase A (MAO-A):

O gene que codifica a enzima monoamina-oxidase A está localizado no cromossomo Xp11.23, sendo constituído por 15 exons e 14 introns (Grimsby *et al.*, 1991). Todos os sujeitos foram genotipados para o VNTR com 30bp em cada repetição, localizado a cerca de 1,1kb *upstream* em relação ao códon de iniciação ATG (Sabol *et al.*, 1998).

Foi seguido o protocolo de PCR conforme descrição de Deckert *et al.* (1999), utilizando 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Invitrogen (diluído para 1vez, 2,0 µL), PCR *enhancer* Invitrogen (2,0 µL), *primer forward* 5' – CCC AGG CTG CTC CAG AAA C – 3' e *primer reverse* 5' – GGA CCT GGG CAG TTG TGC – 3' (10µm, 1,5 µl de cada), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (200 µM de cada), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM) e Taq polimerase Ampli-Taq (0,625 u). O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 95°C durante 5 minutos e a amplificação do DNA foi realizada durante 35 ciclos a 94°C por 40 segundos, 59°C por 40 segundos e 72°C por 40 minutos. Foram produzidos fragmentos assim denominados:

- Alelo 2: 2 repetições;
- Alelo 3: 3 repetições;
- Alelo 3,5: 3 repetições + 18bp (CCAGTACCGGCACCGGCA);

- Alelo 4: 4 repetições;
- Alelo 5: 5 repetições.

Os produtos de PCR foram separados através de eletroforese em gel de agarose de alta resolução a 3,0% corado com brometo de etídio (100V durante 2 horas).

### **3.3.2 Gene da Catecol – O – Metiltransferase (COMT):**

O gene que codifica a enzima catecol-O-metil-transferase está localizado no cromossomo 22q11, sendo constituído por 6 exons, sendo que os exons 1 e 2 não são codificantes, e dois promotores (Tenhunen *et al.*, 1994).

Todos os sujeitos foram genotipados para a substituição G/A no códon 158 do gene que traduz uma substituição de metionina (Met) por valina (Val) no códon 158 da forma da enzima ligada à membrana e no códon 108 da forma solúvel da enzima (GenBank n° Z26491). A enzima contendo Met é instável a 37°C e possui ¼ da atividade da enzima contendo Val (Lotta *et al.*, 1995).

Foi seguido o protocolo de PCR conforme descrição de Lachman *et al.* (1996), utilizando 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1vez, 2,0 µL), *primer forward* 5' – TCGTGGACGCCGTGATTCAGG – 3' e *primer reverse* 5' – AGG TCT GAC AAC GGG TCA GGC – 3' (6,25 µM de cada), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (200 µM de cada), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM) e Taq polimerase Ampli-Taq ( 0,625 u). O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 95°C durante 3 minutos e a amplificação do DNA foi realizada durante 35 ciclos a 95°C por 30 segundos, 55°C por 30 segundos e 72°C por

01 minuto, com fase de extensão a 72°C por 10 minutos, produzindo fragmentos de 210bp. Em seguida, foi realizada digestão do produto de PCR com a enzima Nla III a 37°C por 18 horas. Os fragmentos obtidos foram assim denominados:

- Alelo 1 (GTG - Val): 85 bp
- Alelo 2 (ATG - Met): 67 +18 bp (fragmento de 18 bp não pode ser visualizado).

Os produtos da digestão foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 4,0% corado com brometo de etídio (100V durante 1 hora).

### **3.3.3 Gene do Transportador de Dopamina (SLC6A3):**

O gene que codifica o transportador de DA, ou transportador de soluto da família 6 membro 3, está localizado no cromossomo 5p15.3, sendo constituído por 15 exons e 14 introns (Vandenbergh *et al.*, 1992).

Todos os sujeitos foram genotipados para o VNTR (40bp cada repetição) do SLC6A3 (Vandenbergh *et al.*, 1992), localizado na região não codificadora do gene *downstream* ao exon 15, obtendo-se alelos com 3, 6, 9, 10 e 11 repetições.

Para a realização da genotipagem, foi seguido o protocolo de PCR segundo as condições de Cook *et al.* (1995) Foram utilizados 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1vez, 2,0 µL), primers 5' – TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG – 3' e 5' – CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG – 3' (6,25 µM cada), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (200 µM de cada), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM) e Taq DNA polimerase Ampli-Taq ( 0,625 u).

O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 95°C durante 3 minutos e a amplificação do DNA foi realizada durante 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 58°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos, com fase de extensão a 72°C por 7 minutos. Os produtos de PCR obtidos foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 2,0% corado com brometo de etídio (100V durante 1 hora).

#### **3.3.4 Gene do receptor D1 de dopamina (DRD1 -800 T/C):**

O gene que codifica o receptor de DA subtipo 1 está localizado no cromossomo 5q35.1, sendo constituído por 2 exons e 1 intron, sendo que o exon 1 é não-codificante (Minowa *et al.*, 1992). Apresenta 2 promotores, sendo que o primeiro deles, localizado upstream ao exon 1, não apresenta caixa TATA, sendo um promotor do tipo *housekeeping* apesar de ser expresso de forma tecido-específica e ter sua expressão regulada (Minowa *et al.*, 1992). O segundo promotor está localizado no intron, gerando transcritos mais curtos (Lee *et al.*, 1996), os quais são degradados 1,8 vezes mais lentamente que os transcritos longos. Todos os sujeitos foram genotipados para a substituição de base T/C nas proximidades da região 5' do exon 1 (800bp *upstream*) (Minowa *et al.*, 1992).

Foi seguido o protocolo de PCR conforme descrição de Cichon *et al.* (1996), utilizando 40 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1 vez, 2,0 µL), primer DRD1.10 forward 5' – CTCTCGAAAGGAAGCCAAGA – 3' (10 µM), primer DRD1.10 reverse 5' – CGGCTCCGAAACGTTGAG – 3' (10 µM), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (200 µM de

cada) e Taq polimerase Ampli-Taq ( 1,0 u). O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 95°C durante 5 minutos e a amplificação do DNA foi realizada durante 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 57°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos, com fase de extensão a 72°C por 5 minutos. Em seguida, foi realizada digestão do produto de PCR com a enzima Hae III, a 37°C por 12 horas. Os fragmentos obtidos foram assim denominados:

- Alelo 1: 169 + 112 bp
- Alelo 2: 143 + 112 + 23 bp

Os produtos da digestão foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 3,5% corado com brometo de etídio (100V durante 1 hora).

### **3.3.5 Gene do receptor D2 de dopamina (DRD2):**

O gene que codifica o receptor de dopamina subtipo 2 (DRD2) está localizado no cromossomo 11q22 – 11q23, sendo constituído por 7 exons e 6 introns (Grandy *et al.*, 1989).

Todos os sujeitos foram genotipados para o polimorfismo TaqI A do DRD2 localizado no exon 7 (Grandy *et al.*, 1993). Foi seguido o protocolo de PCR conforme descrição de Grandy *et al.* (1993), utilizando 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1vez, 2,0 µL), *primer forward* 5' – CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGCTCTA – 3' (10 µM), *primer reverse* 5' – CCGTCG ACCCTTCCTGAGTGTCATCA – 3' (10 µM), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (200 µM de cada), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM) e Taq polimerase Ampli-

Taq (0,625 u). O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 94°C durante 5 minutos e a amplificação do DNA foi realizada durante 32 ciclos a 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos e 72°C por 45 segundos, com fase de extensão a 72°C por 7 minutos. Em seguida, foi realizada digestão do produto de PCR (de 310 bp) com a enzima TaqI, a 37°C por 18 horas, obtendo-se os seguintes fragmentos:

- Alelo 1: 310bp
- Alelo 2: 130 + 180bp

Os produtos da digestão foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 1,0% corado com brometo de etídio (100V durante 1 hora).

### **3.3.6 Gene do receptor D3 de dopamina, substituição serina / glicina (DRD3 Ser9Gly):**

O gene que codifica o receptor de DA subtipo 3 (DRD3) está localizado no cromossomo 3q13.3 (Le Coniat *et al.*, 1991), sendo constituído por 9 exons e 5 introns (Sokoloff *et al.*, 1990). Foi realizada genotipagem para o polimorfismo Ser9Gly, identificado no nucleotídeo 25 do exon 1 (Crocq *et al.*, 1992).

O protocolo de PCR utilizado seguiu a descrição de Crocq *et al.* (1992), utilizando 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1 vez), *primer forward* F1 5'–GCTCTATCTCCA ACTCTCACA –3 (1 µM), *primer reverse* R1 5'–AAGTCTACTCACCTCCAGGTA–3 (1 µM), dATP, dTTP, e dCTP (200 µM cada), dGTP (100 µM), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM) e Taq polimerase Ampli-Taq (3U). O ciclo de PCR

consistiu em uma fase de desnaturação a 94°C durante 05 minutos, e a amplificação do DNA foi realizada durante 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 63°C por 30 segundos e 72°C por 01 minuto, com fase de extensão a 72°C por 05 minutos. Em seguida, os produtos de PCR foram incubados a 37°C por 12 horas com a enzima MscI. Os fragmentos produzidos foram assim denominados:

1. Alelo 1 (Gly): 206 + 98 + 111 + 47

2. Alelo 2 (Ser): 304 + 111 + 47

Os produtos de PCR foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 1,5% corado com brometo de etídio (100V durante 1 hora e 30 minutos).

### **3.3.7 Gene do receptor D4 de dopamina (DRD4):**

O gene que codifica o receptor de DA subtipo 4 (DRD4) está localizado no cromossomo 11p15.5 sendo constituído por 4 exons. Os sujeitos foram genotipados para o VNTR localizado no exon III, constituído por repetições de 48 bp (Van Tol *et al.* 1991, 1992)

Foi seguido o protocolo de PCR conforme descrição de Lichter *et al.* (1993). Foram utilizados 100 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 25 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1 vez), primer D4-3 5'–GCGACTACGTGGTCTACTCG –3 (1 µM), primer D4-42 5'–AGGACCATGGCCTTG–3 (1 µM), dATP, dTTP, e dCTP (200 µM cada), dGTP (100 µM), 50% deaza GTP (100 µM), DMSO a 10% (2.5 µL), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM), Taq polimerase Ampli-Taq (3U). Foi realizada uma modificação no ciclo de PCR, adicionando-se uma

fase de “hot start” a 99°C durante 3 minutos antes da adição dos demais reagentes, o que facilitou a realização do ciclo já que este polimorfismo apresenta um alto conteúdo CpG. A amplificação do DNA foi realizada durante 40 ciclos a 95°C por 20 segundos, 54°C por 20 segundos e 72°C por 40 segundos, obtendo-se 8 alelos (2 a 8 e 10 repetições) com tamanhos entre 323 a 611bp. Os produtos de PCR foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 3,5% corado com brometo de etídio (100V durante 2 horas e 30 minutos).

### **3.3.8 Gene do receptor D5 de dopamina – repetição CA (DRD5 (CA)<sub>n</sub>):**

O gene que codifica o receptor de DA subtipo 5 (DRD5) está localizado no cromossomo 4p16.1 sendo constituído por 2 exons e 1 intron (Beischlag *et al.*, 1995). Os sujeitos foram genotipados para a repetição CA (DRD5 CA<sub>n</sub>) localizada *downstream* ao exon 2 (Vanyukov, 1998).

A genotipagem foi realizada através do método de fluorescência e capilaridade, no equipamento ABI 3100. O protocolo de PCR foi realizado de acordo com as condições de Daly *et al.* (1999), utilizando 50 ng de DNA genômico como base para uma reação com volume final de 15 µL, contendo: tampão de PCR Gibco (diluído para 1vez, 1,5 µL), primer DRD5 (CA) 1 forward 5' – CGTGTATGATCCCTGCAG – 3' (5 µM), primer DRD5 (CA) 2 reverse 5' – GCTCATGAGAAGAATGGAGTG – 3' (5 µM), dATP, dTTP, dGTP e dCTP (2 mM de cada), Taq polimerase Ampli-Taq Gold (1,0 u) e MgCl<sub>2</sub> (2,5 mM). Foram utilizados primers com marcadores fluorescentes. O ciclo de PCR consistiu em uma fase de desnaturação a 95°C durante 5 minutos e a amplificação

do DNA foi realizada durante 25 ciclos a 94°C por 30 segundos, 51°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos, com fase de extensão a 72°C por 10 minutos. Os produtos de PCR de uma sub-amostra foram separados através de eletroforese em gel de agarose a 3,5% corado com brometo de etídio (100V durante 50 minutos) para confirmação do êxito da reação. O produto de PCR foi diluído em água ultrafiltrada, na proporção 1 : 25, devido à sensibilidade de detecção da máquina de capilaridade. Cada uma das amostras analisadas foi preparada com 1µL do produto de PCR diluído, 0,2 µL de ROX 500 e 12µL de formamida (*Hi-Di Formamide*). Foram detectados fragmentos com 2 a 13 repetições.

#### **3.4 Análise Estatística Univariada das Variáveis Clínicas e de Personalidade:**

Os pares de irmãos foram comparados quanto à idade, sexo, situação econômica (através do indicador de classe econômica – IBGE, 2000) escolaridade, número de filhos, etnia, estado civil, opção sexual e situação profissional.

O Indicador de Classe Econômica é calculado através da soma do número total de cômodos, banheiros, automóveis de passeio, televisões coloridas, empregados, aparelhos de som, máquinas de lavar, vídeo cassetes, computadores, geladeiras e aspiradores de pó ou equivalente, existentes na moradia do indivíduo, dividido pelo total de habitantes (IBGE, 2000).

O SCAN foi utilizado para avaliação de comorbidades psiquiátricas, sendo os diagnósticos obtidos através do programa CATEGO. Foram analisados os diagnósticos presentes nos últimos 2 anos, quais sejam:

1. Transtornos do Humor: transtornos depressivos, transtornos bipolares<sup>‡</sup>, transtorno de ajustamento e reação aguda ao estresse;
2. Transtornos Ansiosos: transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e fobias;
3. Abuso / Dependências de Substâncias Psicoativas: nicotina, álcool, opióides, canabis, sedativos e hipnóticos, cocaína e outras drogas.

A análise do SCAN realizada pelo CATEGO fornece escores de sintomas de ansiedade e depressão, independentemente dos sujeitos apresentarem diagnóstico de transtornos depressivos ou ansiosos.

Os sujeitos também foram questionados quanto a tentativas de suicídio. Aqueles que responderam positivamente a esta questão, foram questionados quanto ao número de tentativas. Sendo assim, a questão tentativa de suicídio gerou uma variável categorial (tentativa de suicídio presente ou ausente) e uma variável quantitativa (número de tentativas de suicídio).

Ambos grupos foram comparados quanto às características de personalidade obtidas através da BIS-11 (Patton *et al.*, 1995) e do ITC (Fuentes *et al.*, 2000), descritas no item 3.2.4.

---

<sup>‡</sup> Optamos pelo conceito de espectro bipolar, o qual engloba os diversos subtipos clínicos deste transtorno (Goodwin e Jamison, 1990).

As comparações para as variáveis contínuas com distribuição normal foram feitas através de teste t de Student pareado e para as variáveis contínuas sem distribuição normal foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. O teste  $\chi^2$  de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categoriais com distribuição normal e o teste exato de Fisher para variáveis categoriais sem distribuição normal. A distribuição normal das variáveis foi verificada através dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov.

Apenas no caso das variáveis quantitativas foi possível utilizar técnicas estatísticas que consideram relacionados os dados provenientes de indivíduos da mesma família. Neste contexto, as análises utilizadas nas comparações dos grupos foram o teste t de Student pareado e o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

Em virtude das múltiplas testagens aqui realizadas, faz-se necessária uma correção do valor de p para a obtenção de um  $\alpha$  de 0,05. Caso fosse aplicada a correção de Bonferroni, o valor de p necessário seria de 0,0014 (4 dimensões de temperamento e 3 de caráter do ITC, 24 subfatores do ITC, 3 subfatores da BIS e 1 total = 35 testes). No entanto, a correção de Bonferroni tem sido considerada muito conservadora, ou seja, promove uma diminuição de erro do tipo I, porém aumenta proporcionalmente o erro de tipo II. Sendo este o primeiro estudo a investigar as diferenças de personalidade entre pares discordantes de irmãos para o diagnóstico de Jogo Patológico, optamos por não utilizar a correção de Bonferroni.

### **3.4.1 Análise Multivariada das Variáveis Sócio-Demográficas, de Comorbidade Psiquiátrica e de Características de Personalidade:**

A análise discriminante foi a técnica utilizada para a análise multivariada. O método *stepwise* foi utilizado para a seleção das variáveis mais importantes na diferenciação dos grupos.

O estudo da qualidade de discriminação do modelo final foi baseado nos cálculos dos índices de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e percentual de classificação correta.

Os testes estatísticos para as variáveis clínicas e de personalidade foram realizados através do pacote estatístico STATA (StataCorp LP, College Station, TX – versão 8 para Windows).

### **3.5 Análise da Distribuição dos Alelos nos Pares Discordantes de Irmãos:**

Os testes de associação genética realizados com controles familiares apresentam a vantagem de evitarem resultados falso-positivos produzidos por estratificação populacional, o que fez com que diversos autores desenvolvessem métodos que empregam controles familiares (Curtis, 1997; Boehnke e Langefeld, 1998; Martin *et al.*, 2000). Este fato é de grande importância nos estudos realizados na população brasileira, a qual apresenta formação étnica bastante diversificada, com crescente influência de populações negra e índia nas regiões norte e nordeste e maior influência de populações européias nas regiões sul e sudeste (Callegari *et al.*, 2003), sendo extremamente difícil o pareamento étnico de controles.

No entanto, estes métodos necessitam dos genótipos de pelo menos um indivíduo afetado e de seus pais para se obtenha a informação sobre a transmissão alélica nas famílias. Em transtornos cuja idade de início é tardia, como no caso do Jogo Patológico, torna-se muito difícil a obtenção dos genótipos dos pais e, mesmo que estes fossem obtidos, provavelmente seria constituída uma amostra com indivíduos que apresentaram início precoce do transtorno, ou seja, uma amostra não representativa do que ocorre mais freqüentemente na população.

A utilização de pares de irmãos discordantes em estudos genéticos é relativamente recente. Vários testes estatísticos foram desenvolvidos para possibilitar o uso desta metodologia (Boenke e Langefeld, 1998; Fulker *et al.*, 1999) e diversos autores realizaram comparações com os métodos que utilizam trios (genótipos do indivíduo afetado e seus pais) sendo discutida a eficácia do método (Boenke e Langefeld, 1998; Curtis, 1997).

Martin *et al.* (2000) desenvolveram uma versão do teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT) para teste de associação e ligação, a qual permite que diversos tipos de pedigrees sejam analisados, como pares discordantes de irmãos, pares concordantes de irmãos e famílias. O PDT foi o teste utilizado para a análise de associação entre Jogo Patológico e os polimorfismos escolhidos, através do software UNPHASED (Dudbrige, 2003). Este software permite o uso de permutações no banco de dados, sendo que em cada permutação todos os polimorfismos são analisados, ou seja, este procedimento corrige o nível de significância para comparações múltiplas.

A análise de associação entre os traços quantitativos com distribuição normal e os polimorfismos analisados foi realizada através do teste de desequilíbrio de

transmissão para traços quantitativos (*Quantitative Trait Disequilibrium Test - QTDT* – Allison, 1997; Abecassis *et al.*, 2000). Este teste utiliza os dados do pedigree e a estimativa de proporção dos alelos compartilhados entre os descendentes (*identity by descent* – IBD) para a análise de associação. Foi escolhido o modelo de associação descrito por Fulker *et al.* (1999), que permite a realização do QTDT em pares discordantes de irmãos. O cálculo da estimativa de proporção de IBD e o QTDT foram realizados através do software Merlin (Abecassis *et al.*, 2002).

O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi verificado através do programa Hardy-Weinberg Equilibrium Test (Ott, 1988).

A análise estatística que envolve os dados de genética molecular foi realizada em colaboração com a Dra. Joanne Knight, membro da equipe do Prof. Pak Sham (Social Genetics and Developmental Psychiatry Department, Institute of Psychiatry, Kings College - Londres).

## **4. RESULTADOS:**

### **4.1 Análise Univariada:**

#### **4.1.1 Dados Sócio-Demográficos:**

Na tabela 1 são apresentadas as comparações dos dados sócio-demográficos para ambos grupos. Foram obtidos 140 pares de irmãos, assim distribuídos em relação ao sexo: 37 jogador masculino/ irmão masculino, 33 jogador masculino/ irmão feminino, 37 jogador feminino/ irmão feminino, 33 jogador feminino/ irmão masculino.

**Tabela 1a: Dados sócio-demográficos de jogadores patológicos comparados ao irmão não-jogador – variáveis quantitativas.**

| <b>Características</b>                          | <b>Média ± DP</b> | <b>Mediana</b> | <b>p (dep)</b>     | <b>p(indep)</b>    |
|-------------------------------------------------|-------------------|----------------|--------------------|--------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                             |                   |                |                    |                    |
| Jogadores Patológicos (n=140)                   | 40,55 ± 8,85      | 41             | 0,485              | 0,769              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                    | 40,22 ± 9,82      | 40             |                    |                    |
| <b>Anos de Educação Formal</b>                  |                   |                |                    |                    |
| Jogadores Patológicos (n=140)                   | 12,71 ± 3,50      | 13             | 0,103 <sup>§</sup> | 0,312 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                    | 13,16 ± 3,90      | 13             |                    |                    |
| <b>Indicador de Classe Econômica (1,5 – 15)</b> |                   |                |                    |                    |
| Jogadores Patológicos (n=140)                   | 5,32 ± 2,57       | 5              | 0,084 <sup>§</sup> | 0,091 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                    | 6,18 ± 3,66       | 5,33           |                    |                    |
| <b>Número de Filhos</b>                         |                   |                |                    |                    |
| Jogadores Patológicos (n=140)                   | 1,45 ± 1,27       | 1,5            | 0,286 <sup>§</sup> | 0,434 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                    | 1,39 ± 1,53       | 1              |                    |                    |

p (dep): nível descritivo do teste t de Student pareado

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p (indep): nível descritivo do teste t de Student para amostras independentes

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

**Tabela 1b: Dados sócio-demográficos de jogadores patológicos comparados ao irmão não-jogador – variáveis quantitativas.**

| <b>Características</b>       | <b>Jogadores Patológicos<br/>(n=140)</b> | <b>Irmãos Não-Jogadores<br/>(n=140)</b> | <b>p</b>           |
|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| <b>Etnia</b>                 |                                          |                                         |                    |
| Branco                       | 109                                      | 109                                     | 1,000              |
| Não-Branco <sup>a</sup>      | 31                                       | 31                                      |                    |
| <b>Estado Civil</b>          |                                          |                                         |                    |
| Casado <sup>b</sup>          | 81                                       | 92                                      | 0,176              |
| Solteiro <sup>c</sup>        | 59                                       | 48                                      |                    |
| <b>Opção Sexual</b>          |                                          |                                         |                    |
| Homossexual                  | 7                                        | 5                                       | 0,550 <sup>§</sup> |
| Heterossexual                | 130                                      | 134                                     |                    |
| Bissexual                    | 3                                        | 1                                       |                    |
| <b>Situação Profissional</b> |                                          |                                         |                    |
| Empregado <sup>d</sup>       | 108                                      | 129                                     | 0,0005             |
| Desempregado                 | 32                                       | 11                                      |                    |

<sup>a</sup> Inclui pardos, negros e amarelos.

<sup>b</sup> Inclui legalmente casados e em concubinato.

<sup>c</sup> Inclui solteiros, viúvos, separados e divorciados.

<sup>d</sup> Inclui autônomos, donas de casa e aposentados.

p: nível descritivo do teste qui-quadrado de Pearson

p<sup>§</sup>: nível descritivo do teste exato de Fisher

#### **4.1.2 Comorbidades Psiquiátricas:**

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos através do SCAN, comparando-se o grupo de jogadores patológicos com os irmãos não-jogadores. Optou-se pela apresentação das tabelas tendo como variável resposta a variável jogo (jogador/ irmão não-jogador), pois esta foi a interpretação usada na análise multivariada.

Os escores de sintomas depressivos e ansiosos obtidos através do SCAN foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo que o grupo de JP apresentou escores mais elevados em ambos casos (sintomas depressivos:  $p < 0,001$ ; sintomas ansiosos:  $p < 0,001$ ).

Os sujeitos foram questionados sobre tratamentos prévios para quaisquer transtornos psiquiátricos. Daqueles que responderam positivamente á pergunta, 56 eram jogadores patológicos e 24 eram irmãos não-jogadores ( $p < 0,0001$ ).

Os sujeitos também foram questionados quanto a tentativas de suicídio. Daqueles que haviam realizado ao menos uma tentativa que resultasse em risco de morte, 22 eram jogadores patológicos e 4 eram irmãos não-jogadores ( $p 0,0002$ ). Dos jogadores que haviam tentado suicídio, 12 relataram 1 tentativa, 9 relataram 2 tentativas, 2 relataram 3 tentativas e 1 relatou 4 tentativas. Os 4 irmãos relataram apenas 1 tentativa de suicídio.

**Tabela 2a: Comparação de comorbidades psiquiátricas – jogadores e irmãos não-jogadores.**

| <b>Comorbidades Psiquiátricas</b>                                          | <b>Jogadores Patológicos n (%)</b> | <b>Irmãos Não Jogadores n (%)</b> | <b>Total n (%)</b>       | <b>p</b>            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|
| <i>Transtornos Bipolares</i><br>sim<br>não                                 | 8 (100,0)<br>132 (48,5)            | 0 (0,0)<br>140 (51,5)             | 8 (2,9)<br>272 (97,1)    | 0,0070 <sup>§</sup> |
| <i>Transtorno Depressivo</i><br>sim<br>não                                 | 94 (78,3)<br>46 (28,8)             | 26 (21,7)<br>114 (71,3)           | 120 (42,9)<br>160 (57,1) | <0,0001             |
| <i>Transtorno do Pânico</i><br>sim<br>não                                  | 8 (80,0)<br>132 (48,9)             | 2 (20,0)<br>138 (51,1)            | 10 (3,6)<br>270 (96,4)   | 0,0533              |
| <i>Fobia social e específica</i><br>sim<br>não                             | 46 (56,1)<br>94 (47,5)             | 36 (43,9)<br>104 (52,5)           | 82 (29,3)<br>198 (70,7)  | 0,1891              |
| <i>Transtornos Fóbico-Ansiosos<sup>1</sup></i><br>sim<br>não               | 51 (58,6)<br>88 (45,8)             | 36 (41,4)<br>104 (54,2)           | 87 (31,2)<br>192 (68,8)  | 0,0478              |
| <i>Transtorno Obsessivo-Compulsivo</i><br>sim<br>não                       | 9 (52,9)<br>131 (49,8)             | 8 (47,1)<br>132 (50,2)            | 17 (6,1)<br>263 (93,9)   | 0,8024              |
| <i>Transtornos de Ajustamento e Reação Aguda ao Estresse</i><br>sim<br>não | 4 (13,3)<br>136 (54,4)             | 26 (86,7)<br>114 (45,6)           | 30 (10,7)<br>250 (89,3)  | <0,0001             |
| <i>Dependência de Estimulantes</i><br>sim<br>não                           | 5 (100,0)<br>135 (49,1)            | 0<br>140 (50,9)                   | 5 (1,8)<br>275 (98,2)    | 0,0603 <sup>§</sup> |

p: teste qui-quadrado de Pearson / p<sup>§</sup>: teste exato de Fisher

<sup>1</sup> Inclui: fobias social e específicas.

**Tabela 2b: Comparação de comorbidades psiquiátricas – jogadores e irmãos não-jogadores.**

| <b>Comorbidades Psiquiátricas</b>               | <b>Jogadores Patológicos<br/>n (%)</b> | <b>Irmãos Não-Jogadores<br/>n (%)</b> | <b>Total<br/>n (%)</b> | <b>p</b>            |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------------|
| <i>Uso de Nicotina ao Longo da Vida</i>         |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 119 (65,0)                             | 64 (35,0)                             | 183 (65,4)             | <0,0001             |
| não                                             | 21 (21,6)                              | 76 (78,4)                             | 97 (36,4)              |                     |
| <i>Uso de Nicotina Atualmente</i>               |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 107 (75,9)                             | 34 (24,1)                             | 141 (50,4)             | <0,0001             |
| não                                             | 33 (23,7)                              | 106 (76,3)                            | 139 (49,6)             |                     |
| <i>Dependência de Nicotina ao Longo da Vida</i> |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 112 (66,7)                             | 56 (33,3)                             | 168 (60,0)             | <0,0001             |
| não                                             | 28 (25,0)                              | 84 (75,0)                             | 112 (40,0)             |                     |
| <i>Dependência de Nicotina Atualmente</i>       |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 104 (76,5)                             | 32 (23,5)                             | 136 (48,6)             | <0,0001             |
| não                                             | 36 (25,0)                              | 108 (75,0)                            | 144 (51,4)             |                     |
| <i>Dependência de Álcool</i>                    |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 18 (85,7)                              | 3 (14,3)                              | 21 (7,5)               | 0,0007              |
| não                                             | 122 (47,1)                             | 137 (52,9)                            | 259 (92,5)             |                     |
| <i>Dependência de Opióides</i>                  |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 0                                      | 0                                     | 0                      | –                   |
| não                                             | 140 (50,0)                             | 140 (50,0)                            | 280 (100,0)            |                     |
| <i>Dependência de Cannabis</i>                  |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 1 (25,0)                               | 3 (75,0)                              | 4 (1,4)                | 0,6223 <sup>§</sup> |
| não                                             | 139 (50,4)                             | 137 (49,6)                            | 276 (98,6)             |                     |
| <i>Dependência de Sedativos e Hipnóticos</i>    |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 1 (50,0)                               | 1 (50,0)                              | 2 (0,7)                | 1,0000 <sup>§</sup> |
| não                                             | 139 (50,0)                             | 139 (50,0)                            | 278 (99,3)             |                     |
| <i>Dependência de Cocaína</i>                   |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 2 (50,0)                               | 2 (50,0)                              | 4 (1,4)                | 1,0000 <sup>§</sup> |
| não                                             | 138 (50,0)                             | 138 (50,0)                            | 276 (98,6)             |                     |
| <i>Dependência de Estimulantes</i>              |                                        |                                       |                        |                     |
| sim                                             | 5 (100,0)                              | 0                                     | 5 (1,8)                | 0,0603 <sup>§</sup> |
| não                                             | 135 (49,1)                             | 140 (50,9)                            | 275 (98,2)             |                     |

p: teste qui-quadrado de Pearson / p<sup>§</sup>: teste exato de Fisher

#### **4.1.3 Variáveis de Personalidade:**

A tabela 3 apresenta a comparação das dimensões de personalidade do Inventário de Temperamento e Caráter e a tabela 4, a comparação dos fatores de impulsividade da Escala de Impulsividade de Barrat.

Foi realizada análise univariada dos subfatores que compõem cada um das dimensões de personalidade do ITC para comparação entre os grupos. As subescalas que foram significativamente diferentes entre os pares de irmãos são apresentadas na tabela 5.

A dimensão de caráter Autodirecionamento também foi categorizada em  $>20$  e  $\leq 19$ , sendo que escores abaixo de 20 sugerem a presença de um transtorno de personalidade (Svrakic *et al.*, 1993). Observamos que 52% (73) dos JP e 5,7% (8) dos irmãos não-jogadores apresentaram escores abaixo de 20, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 3a – Escores no Inventário de Temperamento e Caráter para 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores).**

| <b>Dimensões de Temperamento</b>          | <b>Média ± DP</b> | <b>Mediana</b> | <b>p(dep)</b>        | <b>p (indep)</b>      |
|-------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Busca de Novidades (0-40)</i>          |                   |                |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)             | 25,75 ± 5,40      | 26             | < 0,0001             | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)              | 17,31 ± 5,59      | 17             |                      |                       |
| <i>Esquiva ao Dano (0-35)</i>             |                   |                |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)             | 18,79 ± 6,37      | 19             | < 0,0001             | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)              | 15,23 ± 5,79      | 15             |                      |                       |
| <i>Dependência de Gratificação (0-24)</i> |                   |                |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)             | 13,71 ± 3,75      | 14             | < 0,001 <sup>§</sup> | < 0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)              | 15,58 ± 3,57      | 16             |                      |                       |
| <i>Persistência (0-8)</i>                 |                   |                |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)             | 4,27 ± 1,96       | 4              | 0,006 <sup>§</sup>   | 0,0043 <sup>§</sup>   |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)              | 4,96 ± 1,91       | 5              |                      |                       |

p (dep): nível descritivo do teste t de Student pareado

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p (indep): nível descritivo do teste t de Student para amostras independentes

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

**Tabela 3b – Escores no Inventário de Temperamento e Caráter para 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores).**

| <b>Dimensões de Caráter</b>      | <b>Média ± DP</b> | <b>Mediana</b> | <b>p(dep)</b>      | <b>p (indep)</b>      |
|----------------------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| <i>Autodirecionamento (0-44)</i> |                   |                |                    |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)    | 19,42 ± 7,05      | 18,50          | < 0,0001           | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)     | 31,91 ± 6,72      | 32             |                    |                       |
| <i>Cooperatividade (0-42)</i>    |                   |                |                    |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)    | 28,51 ± 7,25      | 30             | 0,001 <sup>§</sup> | < 0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)     | 33,29 ± 5,36      | 35             |                    |                       |
| <i>Autotranscendência (0-33)</i> |                   |                |                    |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)    | 18,01 ± 6,13      | 19             | 0,862 <sup>§</sup> | 0,544 <sup>§</sup>    |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)     | 17,71 ± 6,04      | 18             |                    |                       |

p (dep): nível descritivo do teste t de Student pareado

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p (indep): nível descritivo do teste t de Student para amostras independentes

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

**Tabela 4: Escores na Escala de Impulsividade de Barrat em 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores)**

| <b>Características</b>                       | <b>Mediana</b> | <b>Média ± DP</b> | <b>p(dep)</b>        | <b>p (indep)</b>      |
|----------------------------------------------|----------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>BIS – Desatenção (08 – 32)</i>            |                |                   |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)                | 22             | 21,50 ± 3,03      | < 0,0001             | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                 | 18             | 18,23 ± 2,76      |                      |                       |
| <i>BIS – Impulsividade Motora (10 – 40)</i>  |                |                   |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)                | 25,50          | 25,54 ± 4,73      | < 0,001 <sup>§</sup> | < 0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                 | 20             | 20,05 ± 4         |                      |                       |
| <i>BIS – Falta de Planejamento (12 – 48)</i> |                |                   |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)                | 32             | 32,09 ± 4,07      | < 0,0001             | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                 | 24             | 24,61 ± 4,53      |                      |                       |
| <i>BIS – Total (30 – 120)</i>                |                |                   |                      |                       |
| Jogadores Patológicos (n=140)                | 79             | 79,13 ± 8,65      | < 0,0001             | < 0,0001              |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                 | 63             | 62,89 ± 8,15      |                      |                       |

p (dep): nível descritivo do teste t de Student pareado

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p (indep): nível descritivo do teste t de Student para amostras independentes

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

**Tabela 5a: Escores nas subescalas do Inventário de Temperamento e Caráter para 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores).\*\***

| Subescalas das Dimensões de Temperamento   | Média ± DP  | Mediana | p(dep)              | p (indep)            |
|--------------------------------------------|-------------|---------|---------------------|----------------------|
| BN2 – Impulsividade x Reflexão             |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 6,21 ± 2,03 | 6,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 3,71 ± 2,05 | 3,00    | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| BN3 – Extravagância x Reserva              |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 7,34 ± 1,54 | 8,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 4,13 ± 2,31 | 4,00    | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| BN4 – Desordenação x Organização           |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 5,89 ± 2,19 | 6,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 3,31 ± 1,85 | 3,00    | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| ED1 – Preocupação Antecipatória x Otimismo |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 5,25 ± 2,35 | 5,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 4,13 ± 2,25 | 4,00    | 0,002 <sup>§</sup>  | <0,0001 <sup>§</sup> |
| ED 3 – Timidez x Sociabilidade             |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 4,46 ± 2,26 | 5,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 3,74 ± 2,02 | 4,00    | <0,001 <sup>§</sup> | 0,0064 <sup>§</sup>  |
| ED 4 – Astenia x Vigor                     |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 4,53 ± 2,30 | 5,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 2,66 ± 2,00 | 2,50    | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| DG3 – Apego x Desapego                     |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 3,78 ± 2,03 | 4,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 5,21 ± 1,95 | 5,50    | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| DG4 – Dependência x Independência          |             |         |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)              | 3,08 ± 1,40 | 3,00    |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)               | 3,71 ± 1,31 | 4,00    | 0,004 <sup>§</sup>  | 0,0005 <sup>§</sup>  |

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

\*\* São apresentados apenas os subfatores que atingiram significância estatística na comparação entre os grupos.

**Tabela 5b: Escores nas subescalas do Inventário de Temperamento e Caráter para 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores).\*\***

| Subescalas das Dimensões de Caráter                   | Mediana | Média       | p (dep)             | p (indep)            |
|-------------------------------------------------------|---------|-------------|---------------------|----------------------|
| AD1 – Responsabilidade x Atribuição da Culpa a Outrem |         |             |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)                         | 3,00    | 3,51 ± 1,99 | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                          | 6,00    | 5,61 ± 1,77 |                     |                      |
| AD2 – Determinação x Metas Não Objetivas              |         |             |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)                         | 3,00    | 3,06 ± 1,83 | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                          | 6,00    | 6,14 ± 1,55 |                     |                      |
| AD3 – Desembaraço x Apatia                            |         |             |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)                         | 2,00    | 2,25 ± 1,33 |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                          | 4,00    | 3,66 ± 1,47 | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| AD4 – Auto-Aceitação x Auto-Recusa                    |         |             |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)                         | 5,00    | 5,39 ± 2,71 | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                          | 7,00    | 6,95 ± 2,49 |                     |                      |
| AD5 – Segunda natureza Congruente                     |         |             |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)                         | 5,00    | 5,22 ± 2,42 | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                          | 10,00   | 9,55 ± 2,17 |                     |                      |

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

\*\* São apresentados apenas os subfatores que atingiram significância estatística na comparação entre os grupos.

**Tabela 5c: Escores nas subescalas do Inventário de Temperamento e Caráter para 140 pares de irmãos discordantes (jogadores patológicos e irmãos não-jogadores).\*\***

| <b>Subescalas dos Fatores de Caráter</b>    | <b>Mediana</b> | <b>Média</b> | <b>p (dep)</b>      | <b>p (indep)</b>     |
|---------------------------------------------|----------------|--------------|---------------------|----------------------|
| <b>C1 – Aceitação Social x Intolerância</b> |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 6,00           | 5,05 ± 2,39  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 7,00           | 6,44 ± 1,68  | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| <b>C2 – Empatia x Desinteresse Social</b>   |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 4,00           | 4,30 ± 1,70  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 5,50           | 5,27 ± 1,47  | <0,001 <sup>§</sup> | <0,0001 <sup>§</sup> |
| <b>C3 – Utilidade x Inutilidade</b>         |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 6,00           | 5,58 ± 1,46  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 6,00           | 6,23 ± 1,17  | 0,001 <sup>§</sup>  | <0,0001 <sup>§</sup> |
| <b>C4 – Compaixão x Vingança</b>            |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 8,00           | 7,46 ± 2,59  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 9,00           | 8,22 ± 1,99  | 0,038 <sup>§</sup>  | 0,0210 <sup>§</sup>  |
| <b>C5 – Generosidade x Egoísmo</b>          |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 6,00           | 6,11 ± 1,72  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 7,00           | 7,12 ± 1,48  | 0,001 <sup>§</sup>  | <0,0001 <sup>§</sup> |
| <b>AT1 – Altruísmo x Autoconsciência</b>    |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 7,00           | 6,80 ± 2,41  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 5,00           | 5,61 ± 2,36  | 0,001 <sup>§</sup>  | <0,0001 <sup>§</sup> |
| <b>AT2 – Identificação Transpessoal</b>     |                |              |                     |                      |
| Jogadores Patológicos (n=140)               | 4,00           | 3,96 ± 2,37  |                     |                      |
| Irmãos Não-Jogadores (n=140)                | 5,00           | 4,61 ± 2,23  | 0,013 <sup>§</sup>  | 0,0188 <sup>§</sup>  |

p<sup>§</sup> (dep): nível descritivo do teste de Wilcoxon para amostras pareadas

p<sup>§</sup> (indep): nível descritivo do teste de Mann-Whitney

\*\* São apresentados apenas os subfatores que atingiram significância estatística na comparação entre os grupos.

## 4.2 Análise Multivariada para a Identificação dos Fatores Associados ao Jogo

### Patológico:

As questões com distribuições de respostas significativamente diferentes na análise univariada (ao menos marginalmente,  $p < 0,10$ ) foram consideradas na análise multivariada, ou seja: uso de nicotina ao longo da vida e atualmente, dependência de nicotina ao longo da vida e atualmente, dependência de álcool, dependência de estimulantes, transtornos bipolares, depressões, transtorno de pânico, transtornos fóbico-ansiosos, transtorno de ajustamento e reação aguda ao estresse, situação profissional, tratamento anterior ao tratamento psiquiátrico (sim ou não), tentativas de suicídio (sim ou não), BN2, BN3, BN4, BN total, ED1, ED3, ED4, ED total, DG2, DG3, DG4, DG total, AD1, AD2, AD3, AD4, AD5, AD total, C1, C2, C3, C4, C5, C total, AT1, AT2, BIS desatenção, BIS impulsividade motora, BIS falta de planejamento, BIS total, escores de ansiedade e depressão, índice econômico e número de tentativas de suicídio (como variável quantitativa). O método *stepwise* foi utilizado para a seleção das variáveis mais importantes na diferenciação dos grupos. Foram elas as variáveis BIS total, escore de depressão, BN3, dependência de nicotina atualmente, AD5, transtornos bipolares, transtorno de ajustamento e reação aguda ao estresse, DG3 e DG2.

A Tabela 6 apresenta a comparação da classificação dos indivíduos no grupo de jogadores ou não jogadores com base no modelo de análise discriminante e a situação real do indivíduo.

A tabela 7 apresenta os resultados da análise discriminante quando apenas as variáveis que descreviam características de personalidade foram utilizadas (BIS total, BN3, AD5, DG3 e DG2).

**Tabela 6. Descrição dos erros e acertos de classificação dos indivíduos com base na análise discriminante.**

|                                                   | Grupo Real         |          | Classificação do Modelo |                     |       |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------|---------------------|-------|
|                                                   |                    |          | Jogador                 | Não Jogador         | Total |
| <b>Classificação Correta:</b><br><br><b>94,6%</b> | <b>Jogador</b>     | n        | 131                     | 9                   | 140   |
|                                                   |                    | % coluna | 95,6%*                  | 6,3%                |       |
|                                                   |                    | % linha  | 93,6%**                 | 6,4%                |       |
|                                                   | <b>Não Jogador</b> | n        | 6                       | 134                 | 140   |
|                                                   |                    | % coluna | 4,4%                    | 93,7% <sup>†</sup>  |       |
|                                                   |                    | % linha  | 4,3%                    | 95,7% <sup>††</sup> |       |

\*\* Sensibilidade

†† Especificidade

\* Valor preditivo positivo

† Valor preditivo negativo

**Tabela 7. Descrição dos erros e acertos de classificação dos indivíduos com base na análise discriminante incluindo-se as variáveis: BISTOT, NS3, SD5, RD3 e RD2.**

|                                                   | Grupo Real         |          | Classificação do Modelo |                     |       |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------|---------------------|-------|
|                                                   |                    |          | Jogador                 | Não Jogador         | Total |
| <b>Classificação Correta:</b><br><br><b>90,7%</b> | <b>Jogador</b>     | n        | 129                     | 11                  | 140   |
|                                                   |                    | % coluna | 89,6%*                  | 8,1%                |       |
|                                                   |                    | % linha  | 92,1%**                 | 7,9%                |       |
|                                                   | <b>Não Jogador</b> | n        | 15                      | 125                 | 140   |
|                                                   |                    | % coluna | 10,4%                   | 91,9% <sup>†</sup>  |       |
|                                                   |                    | % linha  | 10,7%                   | 89,3% <sup>††</sup> |       |

\*\* Sensibilidade

†† Especificidade

\* Valor preditivo positivo

† Valor preditivo negativo

### **4.3 Análise da Distribuição dos Polimorfismos Entre os Grupos:**

As tabelas 8 a 15 apresentam a análise de associação entre os polimorfismos estudados e o diagnóstico de Jogo Patológico. Foi incluído no modelo a análise com permutações, o que permite o cálculo exato do p, o qual é seguido de seu nível de significância global ( $\alpha$ ).

**Tabela 8: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor da monoamina-oxidase A (MAO-A), VNTR *upstream* ao exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| Alelos             | Z      | p     | Frequência n (%) | $\chi^2$ global | p global / significância global |
|--------------------|--------|-------|------------------|-----------------|---------------------------------|
| 2 repetições       | -0,633 | 0,527 | 8 (1,42%)        | 1,134           | 0,310 / 0,756                   |
| 3 repetições       | -0,097 | 0,923 | 221 (39,5%)      |                 |                                 |
| 4 repetições       | 0,092  | 0,927 | 321 (57,3%)      |                 |                                 |
| 5 repetições       | 0      | 1     | 7 (1,25%)        |                 |                                 |
| 3 repetições +18bp | 1      | 0,317 | 3 (0,53%)        |                 |                                 |

**Tabela 9: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene da catecol-O-metil-transferase (COMT), polimorfismo Val 158Met, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| Alelos        | Z       | p     | Frequência n (%) | $\chi^2$ global | p global / significância global |
|---------------|---------|-------|------------------|-----------------|---------------------------------|
| Alelo 1(Val)  | - 0,372 | 0,709 | 327 (58%)        | 0,139           | 0,709 / 0,613                   |
| Alelo 2 (Met) | 0,372   | 0,709 | 233 (42%)        |                 |                                 |

**Tabela 10: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do transportador de dopamina (SLC6A3), VNTR *downstream* ao exon 15, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| <b>Alelos</b>        | <b>Z</b> | <b>p</b> | <b>Frequência n (%)</b> | <b><math>\chi^2</math> global</b> | <b>p global / significância global</b> |
|----------------------|----------|----------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| <b>3 repetições</b>  | 0,816    | 0,414    | 6 (1,2%)                | 2,101                             | 0,317 / 0,567                          |
| <b>6 repetições</b>  | 1        | 0,317    | 1 (0,18%)               |                                   |                                        |
| <b>9 repetições</b>  | 0,457    | 0,647    | 163 (29,1%)             |                                   |                                        |
| <b>10 repetições</b> | -0,866   | 0,386    | 386 (68,9%)             |                                   |                                        |
| <b>11 repetições</b> | 0        | 1        | 4 (0,71%)               |                                   |                                        |

**Tabela 11: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor de dopamina subtipo 1 (DRD1), substituição -800 T/C no exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| <b>Alelos</b>                     | <b>Z</b> | <b>p</b> | <b>Frequência n (%)</b> | <b><math>\chi^2</math> global</b> | <b>p global / significância global</b> |
|-----------------------------------|----------|----------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Alelo 1: 169 + 112 bp</b>      | 2,038    | 0,0415   | 192 (34,3%)             | 4,154                             | 0,0415 / 0,029                         |
| <b>Alelo 2: 143 + 112 + 23 bp</b> | -2,038   | 0,0415   | 368 (65,7%)             |                                   |                                        |

**Tabela 12: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor de dopamina subtipo 2 (DRD2), Taq IA, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| Alelos                      | Z      | p     | Frequência n (%) | $\chi^2$ global | p global / significância global |
|-----------------------------|--------|-------|------------------|-----------------|---------------------------------|
| <b>Alelo 1: 310bp</b>       | 1,313  | 0,189 | 117 (20,9%)      | 1,723           | 0,189 / 0,231                   |
| <b>Alelo 2: 130 + 180bp</b> | -1,313 | 0,189 | 443 (79,1%)      |                 |                                 |

**Tabela 13: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor de dopamina subtipo 3 (DRD3), substituição Ser9Gly no exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| Alelos                                      | Z      | p     | Frequência n (%) | $\chi^2$ global | p global / significância global |
|---------------------------------------------|--------|-------|------------------|-----------------|---------------------------------|
| <b>Alelo 1 (Gly): 206 + 98 + 111 + 47bp</b> | 1,342  | 0,179 | 352 (62,9%)      | 1,80            | 0,179 / 0,141                   |
| <b>Alelo 2 (Ser): 304 + 111 + 47bp</b>      | -1,342 | 0,179 | 208 (37,1%)      |                 |                                 |

**Tabela 14: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor de dopamina subtipo 4 (DRD4), VNTR do exon 3, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| Alelos              | Z        | p     | Frequência n (%) | $\chi^2$ global | p global / significância global |
|---------------------|----------|-------|------------------|-----------------|---------------------------------|
| <b>2 repetições</b> | 4,96e-17 | 1     | 54 (9,6%)        | 3,363           | 0,180 / 0,516                   |
| <b>3 repetições</b> | -1       | 0,317 | 7 (1,3%)         |                 |                                 |
| <b>4 repetições</b> | 0,242    | 0,804 | 392 (70%)        |                 |                                 |
| <b>5 repetições</b> | -1,342   | 0,180 | 5 (0,9%)         |                 |                                 |
| <b>6 repetições</b> | 1        | 0,317 | 1 (0,2%)         |                 |                                 |
| <b>7 repetições</b> | 0,420    | 0,674 | 101 (18%)        |                 |                                 |

**Tabela 15: Análise de associação entre Jogo Patológico e o gene do receptor de dopamina subtipo 5 (DRD5), repetição dinucleotídica CA *downstream* ao gene, teste de desequilíbrio de transmissão em pedigrees (PDT).**

| <b>Alelos</b>        | <b>Z</b> | <b>p</b> | <b>Frequência<br/>n (%)</b> | <b><math>\chi^2</math><br/>global</b> | <b>p global /<br/>significância<br/>global</b> |
|----------------------|----------|----------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>2 repetições</b>  | 0,626    | 0,5316   | 33 (5,9%)                   | 14,59                                 | 0,068 / 0,540                                  |
| <b>4 repetições</b>  | 1,219    | 0,223    | 98 (17,5%)                  |                                       |                                                |
| <b>5 repetições</b>  | 1,826    | 0,068    | 42 (7,6%)                   |                                       |                                                |
| <b>6 repetições</b>  | 1,147    | 0,251    | 28 (4,6%)                   |                                       |                                                |
| <b>7 repetições</b>  | -1,134   | 0,257    | 21 (3,8%)                   |                                       |                                                |
| <b>8 repetições</b>  | -0,577   | 0,564    | 57 (10,3%)                  |                                       |                                                |
| <b>9 repetições</b>  | -1,725   | 0,084    | 183 (32,7%)                 |                                       |                                                |
| <b>10 repetições</b> | 1,095    | 0,273    | 53 (9,4%)                   |                                       |                                                |
| <b>11 repetições</b> | -0,962   | 0,336    | 31 (5,6%)                   |                                       |                                                |
| <b>12 repetições</b> | -1,342   | 0,180    | 11 (2,0%)                   |                                       |                                                |
| <b>13 repetições</b> | -1       | 0,317    | 3 (0,6%)                    |                                       |                                                |

#### **4.4 Análise de Associação entre traços quantitativos associados ao diagnóstico de Jogo Patológico e polimorfismos genéticos:**

As dimensões de personalidade associadas ao Jogo Patológico na análise discriminante foram analisadas através do teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos (Allison, 1997; Abecassis *et al.*, 2000).

Os alelos cuja transmissão é informativa em 10 ou menos sujeitos são excluídos da análise, pois impossibilitam o cálculo estatístico para este teste, sendo, portanto, apresentados os resultados apenas dos alelos analisados. Como as variáveis de personalidade foram submetidas a múltiplas testagens, optou-se pelo nível de significância corrigido por Monte Carlo (McIntyre *et al.*, 2000). Sendo assim, para um nível de significância ( $\alpha$ ) de 0,05 seria necessário um valor de  $p \leq 0,004$ . Os resultados desta análise estão descritos nas tabelas 16 a 23.

**Tabela 16: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor da monoamina-oxidase A (MAO-A), VNTR *upstream* ao exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos              | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|---------------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|                     | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>3 repetições</b> | 0,07     | 0,90 | 1,92     | 0,20 | 0,09     | 0,70 | 0,06     | 0,80 | 0,36      | 0,60 |
| <b>4 repetições</b> | 0,07     | 0,80 | 0,98     | 0,40 | 0,02     | 0,90 | 0        | 1    | 0,91      | 0,40 |

**Tabela 17: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o polimorfismo Val158Met do gene da COMT, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos               | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|----------------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|                      | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>Alelo 1 (Val)</b> | 0,58     | 0,50 | 0,05     | 0,80 | 0,37     | 0,50 | 0,31     | 0,70 | 0,82      | 0,40 |
| <b>Alelo 2 (Met)</b> | 0,58     | 0,50 | 0,05     | 0,80 | 0,37     | 0,50 | 0,31     | 0,70 | 0,82      | 0,40 |

**Tabela 18: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do transportador de dopamina (SLC6A3), VNTR *downstream* ao exon 15, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos               | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|----------------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|                      | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>9 repetições</b>  | 0,88     | 0,40 | 0,67     | 0,30 | 0,34     | 0,50 | 0,26     | 0,70 | 0,12      | 0,80 |
| <b>10 repetições</b> | 2,75     | 0,20 | 1,65     | 0,20 | 0,04     | 0,80 | 0,04     | 0,90 | 0,11      | 0,80 |

**Tabela 19: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor de dopamina subtipo 1 (DRD1), substituição -800 T/C no exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos                            | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |                    | AD5      |      | BIS total |      |
|-----------------------------------|----------|------|----------|------|----------|--------------------|----------|------|-----------|------|
|                                   | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p                  | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>Alelo 1<br/>(169+112bp)</b>    | 2,13     | 0,20 | 0,12     | 0,80 | 4,25     | 0,03               | 1,31     | 0,20 | 1,91      | 0,10 |
| <b>Alelo 2<br/>(143+112+23bp)</b> | 2,13     | 0,20 | 0,12     | 0,80 | 4,24     | 0,025 <sup>1</sup> | 1,31     | 0,20 | 1,91      | 0,10 |

<sup>1</sup>  $\alpha = 0,33$

**Tabela 20: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor de dopamina subtipo 2 (DRD2), Taq IA, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos                         | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|--------------------------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|                                | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>Alelo 1<br/>(310bp)</b>     | 1,40     | 0,30 | 0,09     | 0,80 | 0,37     | 0,50 | 5,47     | 0,08 | 1,31      | 0,40 |
| <b>Alelo 2<br/>(130+180bp)</b> | 1,40     | 0,30 | 0,09     | 0,80 | 0,37     | 0,50 | 5,47     | 0,08 | 1,31      | 0,40 |

**Tabela 21: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor de dopamina subtipo 3 (DRD3), substituição Ser9Gly no exon 1, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos               | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|----------------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|                      | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| <b>Alelo 1 (Gly)</b> | 0,39     | 0,60 | 0,24     | 0,60 | 2,45     | 0,09 | 3,55     | 0,10 | 1,68      | 0,30 |
| <b>Alelo 2 (Ser)</b> | 0,39     | 0,60 | 0,24     | 0,60 | 2,45     | 0,09 | 3,55     | 0,10 | 1,68      | 0,30 |

**Tabela 22: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor de dopamina subtipo 4 (DRD4), VNTR do exon 3, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos       | BN3      |      | DG2      |      | DG3      |      | AD5      |      | BIS total |      |
|--------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
|              | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$  | p    |
| 4 repetições | 1,95     | 0,30 | 0,07     | 0,80 | 0,05     | 0,80 | 0,27     | 0,60 | 0,06      | 0,80 |
| 7 repetições | 0,04     | 0,80 | 0,11     | 0,70 | 0,18     | 0,70 | 1,21     | 0,40 | 0,93      | 0,40 |

**Tabela 23: Análise de associação entre os escores de BN3, DG2, DG3, AD5 e BIS total e o gene do receptor de dopamina subtipo 5 (DRD5), repetição dinucleotídica CA *downstream* ao gene, teste de desequilíbrio de transmissão para traços quantitativos.**

| Alelos        | BN3      |                   | DG2      |                    | DG3      |      | AD5      |                    | BIS total |                   |
|---------------|----------|-------------------|----------|--------------------|----------|------|----------|--------------------|-----------|-------------------|
|               | $\chi^2$ | p                 | $\chi^2$ | p                  | $\chi^2$ | p    | $\chi^2$ | p                  | $\chi^2$  | p                 |
| 4 repetições  | 3,71     | 0,02 <sup>1</sup> | 0,75     | 0,60               | 0,55     | 0,60 | 5,26     | 0,07               | 3,60      | 0,30              |
| 5 repetições  | 3,68     | 0,10              | 0,15     | 0,70               | 2,08     | 0,09 | 13,51    | 0,019 <sup>3</sup> | 4,37      | 0,09              |
| 6 repetições  | 1,23     | 0,30              | 4,53     | 0,20               | 0,82     | 0,60 | 0,04     | 0,90               | 3,00      | 0,08              |
| 8 repetições  | 0,05     | 0,90              | 2,35     | 0,10               | 0        | 1    | 0,28     | 0,60               | 1,60      | 0,20              |
| 9 repetições  | 6,53     | 0,03              | 0,05     | 0,90               | 3,86     | 0,04 | 6,05     | 0,05               | 7,14      | 0,03 <sup>4</sup> |
| 10 repetições | 1,66     | 0,30              | 5,60     | 0,005 <sup>2</sup> | 0,14     | 0,70 | 0,25     | 0,60               | 2,18      | 0,20              |
| 11 repetições | 0,01     | 0,90              | 0,34     | 0,60               | 0,63     | 0,60 | 1,01     | 0,40               | 0,10      | 0,80              |

<sup>1</sup>  $\alpha = 0,36$ ; <sup>2</sup>  $\alpha = 0,06$ ; <sup>3</sup>  $\alpha = 0,26$ ; <sup>4</sup>  $\alpha = 0,38$ .

## **5. DISCUSSÃO:**

### **5.1 Características Sócio-Demográficas:**

Os grupos apresentaram características sócio-demográficas bastante semelhantes. Foi estabelecido como critério de inclusão um intervalo máximo de cinco anos entre os irmãos, pois uma diferença maior de idade poderia interferir na comparação das medidas de impulsividade (Pfohl, 1999; Deakin *et al.*, 2004). Considerando que não houve diferença significativa quanto à escolaridade (anos de educação formal), é provável que a maior frequência de desemprego entre os JP reflita o prejuízo ocupacional causado pelo Jogo Patológico, pois uma das características do transtorno é a priorização do ato de jogar em detrimento de qualquer outra atividade, incluindo o trabalho (Beaudoin e Cox, 1999).

### **5.2 Comorbidade Psiquiátrica:**

A análise univariada evidencia as altas taxas de comorbidade psiquiátrica em JP, estando de acordo com resultados de estudos anteriores (Crockford e el-Guebaly, 1998; Petry, 2000; Raylu e Oei, 2002; Martins, 2003; Martins *et al.*, 2004). A Dependência de Álcool não fez parte do modelo final da análise multivariada. Entretanto, alguns estudos abordam a associação entre este transtorno e o Jogo Patológico, sugerindo que ambos compartilhem a mesma vulnerabilidade genética (Slutske *et al.*, 2000; Stewart *et al.*, 2003).

No modelo final da análise discriminante persistiram os escores de depressão, os transtornos bipolares, a dependência de nicotina e os transtornos de ajustamento e reação aguda ao estresse. No caso dos transtornos bipolares, o pequeno número de sujeitos incluídos na análise não permite avaliar a relevância deste resultado. Os oito jogadores com este diagnóstico apresentavam o subtipo II de transtorno bipolar e não apresentavam sintomas de hipomania que justificassem o comportamento patológico em relação ao jogo. A maioria (n = 94) dos JP apresentou diagnóstico de transtorno depressivo e frequência significativamente maior de tentativas de suicídio em comparação aos irmãos, corroborando achados de estudos anteriores (Crockford e El-Guebaly, 1998; Black e Moyer, 1998; Raylu e Oei, 2002; Tavares *et al.*, 2003; Martins *et al.*, 2004) e ressaltando a importância do diagnóstico e tratamento desta comorbidade. Em contrapartida, a frequência de transtornos de ajustamento e reação aguda ao estresse entre os irmãos foi significativamente maior em comparação aos JP. Uma hipótese para este achado é que, diante de estressores, os irmãos apresentam reações mais adaptativas que os JP.

A associação entre dependência de nicotina e Jogo Patológico também foi verificada em outros estudos, sendo discutido que as altas taxas de comorbidade sejam decorrentes de uma vulnerabilidade comum ou do estímulo ao uso de nicotina nos ambientes de jogo (Trout *et al.*, 1998; Trotter *et al.*, 2002; Potenza *et al.*, 2004). Na análise discriminante persistiu a variável dependência atual de nicotina, sugerindo haver influência do ambiente de jogo no consumo desta substância.

### 5.3 Características de Personalidade:

Os jogadores patológicos são diferenciados de seus irmãos através do ITC por apresentarem uma propensão a gastos excessivos (BN3), serem pouco determinados (DG2), menos apegados a vínculos afetivos e sociais (DG3) e com uma segunda natureza incongruente (AD5).

Escores mais elevados no subfator BN3 podem ser entendidos como extravagância, no sentido de um indivíduo perdulário e refletindo uma dificuldade no adiamento de gratificação (Cloninger, 1987), o que é exemplificado pelas questões: “com frequência gasto dinheiro até ficar liso ou então ficar cheio de dívidas”; “prefiro gastar dinheiro a economizá-lo”. As características clínicas do Jogo Patológico estão estreitamente ligadas a este fator, pois a ocorrência do transtorno é verificada em indivíduos que se envolvem em jogos de azar onde são necessárias apostas. As apostas em jogo não são necessariamente feitas em dinheiro, mas devem possuir valor financeiro. Pode-se supor que indivíduos mais prudentes ou reservados em relação ao dinheiro dificilmente se envolveriam em uma atividade com grande risco financeiro.

O fator Persistência (*Persistence*) é definido como “perseverança apesar de sentimentos de frustração e fadiga”. Inicialmente este fator foi incluído como constituinte do fator Dependência de Gratificação, porém emergiu como um fator independente em estudos posteriores (Cloninger *et al.*, 1991; Heath *et al.*, 1994). A avaliação deste fator é feita através de apenas oito itens, como: “muitas vezes desisto de um trabalho se ele demora muito mais do que pensei que fosse demorar”; “em geral sou tão determinado que continuo a trabalhar muito depois de várias pessoas terem

desistido”.Esta definição engloba a capacidade de adiamento de gratificação, ou seja, a capacidade de persistir está relacionada à expectativa de uma gratificação eventual e não imediata. Os jogos cuja resposta é rápida ou imediata (jogos de ação: p.ex., caça-níqueis, bingo por computador) não demandam o adiamento de gratificação, além disso, apresentam um padrão de gratificação intermitente que previne a extinção do comportamento (Pearce e Hall, 1980; Kaye e Pierce, 1984). A incapacidade de adiamento de gratificação tem sido associada ao Jogo Patológico em outros estudos (Petry, 2001; Alessi e Petry, 2003).

A Dependência de Gratificação é definida como uma “tendência herdável a responder de forma intensa a sinais de recompensa (ou gratificação), particularmente a sinais verbais de aprovação social, demonstrações de afeto (*sentiment*) e ajuda, bem como uma tendência a manter comportamentos previamente associados à gratificação ou a ausência de punição” (Cloninger *et al.*, 1993). As seguintes questões são algumas das utilizadas para avaliar o subfator apego x desapego (DG3): “não me aborreceria de ficar sozinho o tempo todo”; “normalmente gosto de ficar indiferente e desligado das outras pessoas”; “se estou me sentindo aborrecido, em geral me sinto melhor ao redor de amigos do que sozinho”.Esta dimensão do temperamento refletiria a forma como o indivíduo desenvolve vínculos afetivos e suas respostas comportamentais frente às pessoas de seu círculo social, a partir das emoções evocadas por estes vínculos.

Sendo assim, JP podem ser descritos como indivíduos que pouco se sensibilizam com sinais de aprovação social e afeto, posto que estas sensações lhes são pouco gratificantes emocionalmente, provavelmente mantendo vínculos pessoais em que as emoções ou o sentimento de aprovação social desempenham um papel secundário.

Muitos pacientes relataram que reconhecer o sofrimento causado às famílias e a desaprovação de seu comportamento não era suficiente para interromper ou diminuir o mesmo. É possível que o desapego afetivo seja exacerbado quando o indivíduo se torna um jogador patológico, afastando-se de suas atividades familiares e sociais em prol do jogo.

Cloninger *et al.* (1993) definem segunda natureza (SD5) como formas de pensar ou agir que foram aprendidas e desenvolvidas ao longo da vida, porém que podem ou não corresponder à tendência natural do indivíduo, como exemplificado nas seguintes questões: “na maioria das situações minhas reações naturais são baseadas em bons hábitos que eu tenha desenvolvido”; “preciso exercitar muito mais o desenvolvimento de bons hábitos antes que seja capaz de confiar em mim mesmo em diversas situações tentadoras”; “minha força de vontade é fraca demais para vencer as fortes tentações mesmo sabendo que sofrerei as conseqüências”.

Esta definição se aproxima do conceito de Eu (*Ich*) desenvolvido por Freud (1923): “o Eu (*Ich*) é uma parte do Id (*Es*) modificada pela influência do mundo exterior [...]. O Eu se esforça para transmitir ao Id tal influência, tentando substituir o princípio do prazer, reinante no Id, pelo princípio de realidade”. Os JP seriam indivíduos com maiores conflitos entre sua tendência natural (Id e o princípio do prazer) e os comportamentos aprendidos ou mais aceitos socialmente (Eu e princípio de realidade).

Cloninger (1987) sugere que indivíduos com altos escores em BN e baixos escores em DG seriam classificados como do grupamento oportunista, sendo parte das características do transtorno de personalidade explosivo e anti-social.

Diversos estudos investigaram a freqüência de transtornos de personalidade em JP. Os primeiros estudos relatavam freqüências entre 60 e 93%, sendo mais freqüentes os transtornos de personalidade do grupamento B\*\* (DSM-IV, APA 1994), porém com amostras com 30 a 82 jogadores (Black e Moyer, 1998; Steel e Blaszczynski, 1998). Ibañez *et al.* (2001) relataram que 42% dos 69 JP por eles avaliados apresentavam algum transtorno de personalidade. Recentemente, Fernandez-Montalvo *et al.* (2004) relataram a mesma freqüência de transtorno de personalidade nos 50 JP de sua amostra, sendo mais freqüentes o *borderline* e o anti-social. Slutske *et al.* (2001) investigaram a associação entre Jogo Patológico e transtorno de personalidade anti-social em uma amostra de 4.497 pares de gêmeos, dos quais 112 apresentavam diagnóstico de Jogo Patológico e 615 foram classificados como jogadores problema, encontrando uma associação positiva entre transtorno de personalidade anti-social e Jogo Patológico. Neste estudo, os autores sugerem que esta associação provavelmente se deve à vulnerabilidade genética comum para ambos transtornos. Svrakic *et al.* (1993) sugerem que indivíduos com escores na dimensão AD abaixo de 20 apresentam 88% de probabilidade de apresentarem algum transtorno de personalidade. Considerando este critério isoladamente, 52% dos JP e 5,7% dos irmãos em nossa amostra apresentariam algum Transtorno de Personalidade. O estudo de Svrakic *et al.* (1993) avaliou 136 pacientes psiquiátricos internados, a maioria com diagnóstico de Transtornos de Humor, dos quais 34 apresentavam um diagnóstico e 32 apresentavam dois ou mais diagnósticos de Transtornos de Personalidade. Entretanto, estudos com pacientes deprimidos sugerem

---

\*\* Os transtornos de personalidade do grupamento B incluem: transtorno da personalidade anti-social, *borderline*, histriônica e narcisista.

que algumas dimensões de personalidade do ITC (principalmente DG, AD e ED) estão associadas à resposta ao tratamento com antidepressivos (Joffe *et al.*, 1993; Joyce *et al.*, 1994; Richter *et al.*, 2000). Além disso, algumas características de personalidade podem estar associadas a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas depressivos. Farmer *et al.* (2003) verificaram que as dimensões ED, DG e AD estão associadas à presença de depressão em famílias, ou seja, famílias com histórico de depressão apresentam escores mais baixos em AD e DG escores mais altos em ED. Sendo assim, os resultados do estudo de Svrakic *et al.* (1993) devem ser interpretados com cautela. Dada a complexidade do diagnóstico de Transtorno de Personalidade, é pouco provável que apenas uma dimensão de personalidade possa prever este diagnóstico.

Os resultados obtidos na avaliação de personalidade e impulsividade indicam que os JP avaliados apresentam traços de personalidade anti-social, porém sem necessariamente apresentarem o diagnóstico de Transtorno da Personalidade Anti-Social. Alguns autores argumentam que os comportamentos ilegais e transtornos de personalidade, em especial anti-social, ocorrem apenas após o desenvolvimento do Jogo Patológico e não fazem parte do comportamento prévio destes indivíduos (Rosenthal *et al.*, 1992; Crockford e El-Guebaly, 1998). Os resultados obtidos em nossa amostra sugerem que o Jogo Patológico pode facilitar a expressão de comportamentos anti-sociais que previamente eram inibidos através de condutas de comportamento aprendidas. Isso é evidenciado pelas alterações observadas nas dimensões de temperamento (BN3, DG3, DG2) e pela dimensão de caráter AD5 que caracteriza a

incongruência entre o temperamento do indivíduo e os comportamentos socialmente aprendidos.

É possível que haja uma correlação entre as dimensões de personalidade e impulsividade e áreas cerebrais específicas envolvidas no processamento e escolha de respostas comportamentais (córtex pré-frontal, núcleo acumbens, tálamo e área tegmentar ventral) e no controle motor da expressão do comportamento (córtex motor, estriado dorsal, hipotálamo e cerebelo). Fuentes (2004), em sua tese de doutorado, observou uma diminuição da concentração de substância cinzenta no núcleo caudado (estriado dorsal) de jogadores patológicos e uma correlação positiva entre os escores de BN e o volume do putamem (estriado dorsal), sendo este o único estudo a correlacionar Jogo Patológico, medidas de impulsividade e ressonância magnética funcional. Potenza *et al.* (2003a, 2003b) observaram uma diminuição da ativação das regiões órbito-frontais, do núcleo caudado e do tálamo em JP nas situações de jogo. Reuter *et al.* (2005) verificaram que jogadores patológicos apresentavam uma redução da ativação do estriado ventral e da área ventromedial do córtex pré-frontal.

Apesar do ITC (Cloninger *et al.*, 1993; Fuentes *et al.*, 2000) ser um instrumento amplamente utilizado para a avaliação de características de personalidade, sua aplicação em JP é recente. Apenas dois estudos anteriores utilizaram o *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ – Cloninger, 1987), o qual avalia três dimensões de temperamento (Busca de Novidades, Esquiva ao Dano e Dependência de Gratificação) na avaliação de JP comparado-os a controles normais (Kim e Grant, 2001; Tavares, 2000) e um estudo utilizou o ITC na comparação entre JP do sexo masculino e feminino (Martins, 2003; Tavares *et al.*, 2003). Este é, portanto, o segundo estudo a empregar o ITC na avaliação

de JP e o primeiro a investigar as diferenças de personalidade entre pares de irmãos discordantes para o diagnóstico de Jogo Patológico.

Kim e Grant (2001) compararam 33 JP sem diagnóstico de eixo I (APA, 1994) com 40 controles normais utilizando o TPQ e encontraram diferenças significativas no fator BN e nos subfatores impulsividade (BN1) e extravagância (BN3), porém não houve diferença quanto aos fatores e subfatores de ED e DG. Tavares (2000) comparando 40 JP a 40 controles normais, utilizando como fator de correção escores de sintomas depressivos e ansiosos, obteve diferenças significativas nos fatores BN e nos subfatores impulsividade (BN2), extravagância (BN3) e desorganização (BN4), no fator ED e nos subfatores pessimismo (ED1), medo da incerteza (ED2), e fadigabilidade e astenia (ED4).

É possível que as diferenças observadas entre os estudos sejam reflexo dos tamanhos de amostra, das populações de jogadores patológicos e dos grupos de comparação utilizados. Kim e Grant (2001) avaliaram jogadores sem outros diagnósticos de eixo I, o que pode ser uma amostra não representativa dos JP que buscam tratamento. Estudos realizados com amostras clínicas de JP observaram que 60 a 85% deles apresentavam transtornos do humor (Black e Moyer, 1998; Martins *et al.*, 2004; McCormick *et al.*, 1984) e 20 a 40% apresentavam transtornos de ansiedade. Tavares (2000) investigou JP independentemente de apresentarem ou não comorbidades psiquiátricas (exceção feita a transtornos psicóticos e transtornos bipolares) e os comparou a controles normais com correção para a presença de ansiedade e depressão.

É bastante provável que a presença de depressão e ansiedade interfira nas avaliações de personalidade (Cloninger *et al.*, 1996; Hansenne *et al.*, 1999). No entanto,

algumas características de personalidade poderiam aumentar a vulnerabilidade dos indivíduos ao surgimento de sintomas depressivos e ansiosos (Tanaka *et al.*, 1998; Farmer *et al.*, 2003) e, neste caso, não haveria necessidade do controle para os escores de ansiedade e depressão. Como os escores de sintomas depressivos e ansiosos foram significativamente diferentes entre os grupos aqui avaliados, estas variáveis foram incluídas no modelo multivariado. Apenas o escore de sintomas depressivos permaneceu no modelo final, sugerindo que a utilização destes escores como variáveis de controle deve ser feita dependendo do grupo de comparação a ser utilizado.

Em nossos resultados observamos diferenças significativas nas dimensões DG e P apesar de, em um primeiro momento, suas médias e desvios padrão apresentarem uma sobreposição de valores. A significância estatística observada nestas duas dimensões pode ser decorrente da utilização de uma amostra maior do que necessária, ou de que as amostras dos estudos anteriores com o TPQ não tenham sido suficientes para detectar estas diferenças. No entanto, de acordo com o cálculo de tamanho de amostra proposto por Tabachnick e Fidell (1996), 139 pares de irmãos seriam necessários para a investigação de 11 variáveis independentes. Como não existem dados prévios sobre as diferenças de personalidade entre pares de irmãos discordantes para o diagnóstico de Jogo Patológico optamos por manter estas variáveis na análise multivariada.

O fato do grupo de comparação aqui utilizado ser constituído por irmãos merece algumas considerações. O recrutamento dos irmãos foi feito com base na ausência do diagnóstico de Jogo Patológico e nos demais critérios de inclusão, sendo também avaliados quanto à presença de comorbidades psiquiátricas, não podendo ser considerados como controles normais. Estudos anteriores relatam que parentes de 1º

grau de JP apresentam maior frequência de transtornos de humor e de ansiedade e de dependência de substâncias em comparação à frequência observada destes transtornos na população geral (Lesieur *et al.*, 1986; Black *et al.*, 2003). No que se refere às características de personalidade, é esperado que irmãos apresentem mais semelhanças em características de temperamento do que indivíduos sem relação de parentesco, pois os fatores de temperamento no ITC apresentam herdabilidade estimada entre 50 e 65% (Heath *et al.*, 1994).

Todos os subfatores da BIS foram significativamente diferentes entre os grupos, indicando que JP são mais desatentos, precipitados e apresentam maiores dificuldades de planejamento em comparação com seus irmãos não-jogadores, corroborando os achados de estudos anteriores (Tavares, 2000; Fuentes, 2004). Swann *et al.* (2002) investigaram as correlações entre as medidas de impulsividade avaliadas pela BIS e medidas laboratoriais de impulsividade. Os resultados sugeriram que tanto as medidas laboratoriais para avaliação de impulsividade através de testes de rapidez de resposta quanto através de adiamento de gratificação estavam relacionadas às medidas de impulsividade avaliadas pela da BIS. Porém, no modelo de regressão logística apenas os testes de rapidez de resposta contribuíram significativamente para os escores da BIS, principalmente para o subfator falta de planejamento. Este resultado é consistente com o modelo teórico da BIS, o qual se baseia no conceito de impulsividade como precipitação ao ato (Barrat, 1993).

No modelo multivariado optou-se pelo uso da análise discriminante, a qual permite verificar o quanto as variáveis investigadas possibilitam a classificação correta do indivíduo como JP. O primeiro modelo permitiu a classificação correta em 94,6% dos

casos. Como este modelo inclui variáveis que avaliam estados, ou seja, características presentes no momento da avaliação, mas que não refletem uma condição permanente do indivíduo, foi testado um segundo modelo apenas com as características de personalidade. Este segundo modelo também apresenta boa sensibilidade e especificidade, possibilitando a classificação correta em 90,7% dos casos com as variáveis BN3, RD2, RD3, AD5 e escore total da BIS.

Considerando-se a especificidade de 89,3% e a sensibilidade de 92,1% do modelo, é provável que possa ser utilizado para a identificação de indivíduos vulneráveis ao desenvolvimento de Jogo Patológico em famílias com antecedentes para este transtorno. Apesar de não podermos considerar os irmãos dos JP como representativos da população geral, acreditamos que este modelo possa ser utilizado em sujeitos que buscam tratamento psiquiátrico. Nesta situação é provável que haja uma diminuição da especificidade e sensibilidade do modelo, porém acreditamos que isto não acarretaria uma mudança significativa na sua capacidade de identificação vulnerabilidade ao desenvolvimento de Jogo Patológico. Através de sua aplicação sistemática poderíamos avaliar sua utilidade e propor mudanças que melhorariam a sensibilidade e especificidade do modelo.

#### **5.4 Investigação da Associação entre Jogo Patológico e Genes Envolvidos na Atividade Dopaminérgica Cerebral:**

Estudos anteriores investigaram a associação entre Jogo Patológico e polimorfismos de genes associados a neurotransmissores ou a enzimas que os metabolizam. No entanto, a maioria dos estudos apresenta limitações importantes.

As amostras utilizadas nestes estudos são pequenas, fazendo com que haja limitações importantes na interpretação dos resultados. O tamanho das amostras utilizadas em estudos de genética molecular tem sido um fator limitante, pois o poder de detecção de associação e ligação diminui proporcionalmente ao número de polimorfismos investigados.

Atualmente, podemos observar a grande quantidade de estudos presentes na literatura que testam associações entre genes candidatos e fenótipos comportamentais ou transtornos psiquiátricos, sendo que a grande maioria dos resultados não é replicada. Além dos problemas associados a múltiplas testagens, tamanho de amostra e estratificação populacional, é bastante provável que os polimorfismos associados a fenótipos complexos respondam isoladamente por uma pequena parcela da variância destes traços. O emprego da metodologia de haplótipos pode utilizar os resultados de estudos de associação para verificar se um conjunto de polimorfismos em um mesmo gene ou em genes em desequilíbrio de ligação pode estar associado a um determinado fenótipo, aumentando assim a variância atribuída aos fatores genéticos.

O desenho de estudo caso-controle permite que sejam detectadas associações entre o fenótipo e genes de efeito pequeno ou moderado, possibilitando a investigação de traços poligênicos. No entanto, o problema da estratificação populacional tem sido constantemente discutido devido à maior probabilidade de resultados falso-positivos. Algumas estratégias têm sido propostas, como a investigação sobre a origem dos ancestrais dos sujeitos de pesquisa. Em nosso país, o longo período de miscigenação impossibilita este tipo de investigação para a grande maioria da população.

O desenho de estudo aqui utilizado apresenta algumas vantagens em relação aos estudos caso-controle. Como discutido anteriormente, a interferência provocada por estratificação populacional é eliminada através do pareamento com controles familiares. Além disso, sugere-se que associação aqui encontrada constitua evidência de ligação (ou *linkage*). Nos estudos mais recentemente publicados sobre a genética molecular de fenótipos complexos observamos uma tendência à utilização de controles familiares, na tentativa de diminuir os efeitos de estratificação populacional.

#### **5.4.1 A Associação Entre o Receptor de Dopamina Subtipo D1 e Jogo Patológico:**

O gene DRD1 apresenta algumas particularidades, como o fato de possuir dois promotores, um deles com características de *housekeeping*. Lee *et al.* (1996) verificaram o produto de transcrição produzido pela ativação do segundo promotor é mais curto e 1,8 vezes mais estável que o transcrito longo e que deleções da região não codificadora do gene diminuem significativamente a atividade de transcrição, mesmo com a preservação do segundo promotor.

O papel do receptor de DA subtipo D1 no Sistema Cerebral de Recompensa e em dependências químicas tem sido bastante estudado. Castner *et al.* (2000) verificaram que a modulação farmacológica deste receptor pode promover mudanças permanentes nos circuitos funcionais envolvidos no aprendizado. Recentemente, estudos com modelos animais sugerem que o papel deste receptor está associado ao aprendizado de comportamentos que desencadeiam a sensação de recompensa (álcool, drogas e comida), mais especificamente através da percepção da possibilidade de recompensa e determinação de seu valor associada ao local de obtenção da recompensa (*place*

*preference*) (Rezayof *et al.*, 2003; DiChiara *et al.*, 2004; Nazarian *et al.*, 2004; Kelley, 2004; Cetin *et al.*, 2004).

Podemos transpor esta função para uma característica comum a muitos pacientes dependentes de substâncias, ou seja, o estreitamento de repertório (Edwards e Gross, 1976). Este termo descreve o comportamento de dependentes de álcool que passam a freqüentar sempre o mesmo local para o consumo da substância e /ou consomem sempre o mesmo tipo de bebida. Em jogadores patológicos podemos observar um fenômeno semelhante, pois descrevem jogar sempre que possível na mesma casa de jogo, num determinado tipo de máquina ou mesmo em uma máquina em especial. Além disso, dependentes de substâncias descrevem que a sensação de avidez pode ser desencadeada pela semelhança entre determinados objetos ou locais e as situações de uso de drogas, sendo a identificação destes gatilhos comportamentais de grande importância na prevenção de recaídas (Galanter, 1999).

O papel do polimorfismo -800 T/C do DRD1 ainda não foi elucidado. Misener *et al.* (2003) encontraram evidência de ligação entre sintomas de déficit de atenção no TDAH e o polimorfismo -800 T/C, tanto isoladamente quanto na análise de haplótipos do DRD1 com outros quatro polimorfismos. Mais recentemente a associação de polimorfismos do DRD1 e TDAH foi replicada por Bobb *et al.* (2005). Pacientes com TDAH podem apresentar predominantemente déficit de atenção ou impulsividade, sendo estas características comuns aos JP. Pacientes com TDAH podem apresentar predominantemente déficit de atenção ou impulsividade, sendo estas características comuns aos JP. Desta forma, genes associados ao TDAH podem ser considerados com candidatos nas investigações sobre Jogo Patológico.

Até o momento, nenhum dos estudos de genética molecular acessíveis através das bases de dados PubMed e PsychInfo investigou a associação deste polimorfismo e Jogo Patológico. No entanto, outro polimorfismo do DRD1 localizado 48bp acima do códon iniciador de transcrição, foi associado a Jogo Patológico, compras compulsivas e abuso de álcool e drogas (Comings *et al.*, 1997), bem como à dimensão de impulsividade descrita por Zuckerman (1994) como *sensation seeking* (Limosin *et al.*, 2003b).

Estudos que investigaram polimorfismos na região codificadora do gene em dependentes de álcool e em sujeitos com TDAH não verificaram associação (Sander *et al.*, 1995; Heinz *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 1998). Estes resultados sugerem que a variante do gene que confere susceptibilidade ao TDAH e às dependências está fora da região codificadora do gene.

Devido à característica poligênica dos transtornos psiquiátricos, é bastante provável que esta associação não seja específica para Jogo Patológico, mas sim para alguma das características não avaliada pelos demais instrumentos aqui utilizados. Estudos subseqüentes poderiam, portanto, investigar se o Jogo Patológico e as dependências químicas estão associadas a haplótipos na região acima do códon de iniciação de transcrição do gene DRD1 e se esta associação se refere a alguma característica clínica ou sintoma específico.

A associação aqui encontrada não exclui a possibilidade de que os outros polimorfismos investigados possam estar associados ao Jogo Patológico, mas indica que o polimorfismo -800 T/C do DRD1 seja o de maior efeito dentre estes.

### **5.5 Limitações do Estudo e Considerações Finais:**

Devido ao grande número de associações testadas, não foi realizada análise de interação entre os polimorfismos investigados. Da mesma forma, o pequeno número de pares de irmãos do mesmo sexo impediu a realização de análise de gênero. Apesar de não ter sido realizada confirmação genética de que os indivíduos eram irmãos, foram excluídos todos os pares em que os indivíduos tinham dúvidas se eram irmãos ou meio-irmãos e, após o esclarecimento sobre a pesquisa e a importância de que fossem analisados pares de irmãos, quatro famílias relataram que um dos irmãos era adotivo ou que era filho de pai diferente. Como a própria autora conversou com os familiares e, na maioria das vezes, com mais de um dos irmãos dos JP, acreditamos que os dados sobre a relação de parentesco foram fidedignos.

Outra possível limitação deste estudo seria o fato de que os irmãos e os JP avaliados apresentavam frequência semelhante de transtornos de ansiedade, o que não ocorre em amostras onde o grupo de comparação é constituído por controles normais. Seria necessário avaliar se esta é uma característica comum aos irmãos de JP em geral, ou se é decorrente de um viés da amostra aqui investigada, o que poderia ser feito através de estudos em que fossem realizadas entrevistas psiquiátricas com parentes de 1º grau de JP. A maioria dos estudos que investigou a presença de transtornos psiquiátricos em familiares de JP o fez através das informações fornecidas pelo próprio jogador. No entanto, apesar das semelhanças entre os grupos, os resultados obtidos apontam diferenças relevantes e, portanto, mais específicas.

Finalmente, apesar de não ter sido encontrada nenhuma associação entre os polimorfismos e as dimensões de personalidade, o alelo 10 do VNTR do gene DRD5 apresentou uma tendência de associação com a dimensão Persistência do ITC. O gene DRD5 é estruturalmente e funcionalmente semelhante ao DRD1, porém sua expressão é maior no hipocampo, núcleos mamilar e pré-tectal anterior. Tanto o polimorfismo do gene DRD1 quanto do DRD5 aqui investigados também foram ligados ao TDAH. A ausência de associação entre os polimorfismos aqui investigados e as dimensões de personalidade, sugere que este fenótipo apresente uma maior complexidade genética, ao contrário do que inicialmente proposto por Cloninger *et al.* (1993).

Outros estudos serão necessários para confirmar a associação genética aqui relatada, bem como para avaliar a utilidade do perfil de personalidade aqui obtido na identificação de sujeitos vulneráveis ao desenvolvimento de jogo patológico.

## 6. CONCLUSÕES:

- As dimensões de personalidade BN3 (extravagância x reserva), DG2 (persistência), DG3 (apego x desapego) e AD5 (segunda natureza) e o escore total da BIS permitem a discriminação correta entre JP e seus irmãos não-jogadores em 90,7% dos casos, sugerindo-se sua utilização na identificação de indivíduos vulneráveis em famílias com antecedentes deste transtorno.
- O modelo final da análise discriminante corrobora os achados de estudos anteriores, confirmando que JP apresentam dificuldade de controle dos impulsos.
- O perfil de personalidade de jogadores patológicos sugere a existência de traços de personalidade do grupamento B, provavelmente prévios ao desenvolvimento do Jogo Patológico, o que é evidenciado pelas alterações observadas nas dimensões de temperamento, tidas como inatas e temporalmente estáveis.
- A presença do alelo 1 do polimorfismo -800 T/C do gene que codifica o receptor subtipo D1 de dopamina está associada ao Jogo Patológico nesta amostra. São necessários outros estudos para reprodução desta associação, bem como para verificar se este polimorfismo está associado a outras dependências.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abbott MW, Williams MM, Volberg RA. A prospective study of problem and regular nonproblem gamblers living in the community. *Subst Use Misuse* 2004; 39 (6):855-84.

Abecasis GR, Cardon LR, Cookson WO. A General Test of Association for Quantitative Traits in Nuclear Families. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:279-292.

Abecasis GR, Cherny SS, Cookson WO, CARDON LR. Merlin-rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat Genet.* 2002; 30:97-101.

Accili D, Fishburn CS, Drago J et al. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 (5):1945-9.

Alessi SM, Petry NM. Pathological gambling severity is associated with impulsivity in a delay discounting procedure. *Behav Processes.* 2003; 31(64):345-54.

Allcock CC, Grace DM. Pathological gamblers are neither impulsive nor sensation-seekers. *Australian and New Zealand. J Psychiatry.* 1988;22:307-11.

Allison DB. Transmission-disequilibrium tests for quantitative traits. *Am J Hum Genet.* 1997;60(3):676-90.

Allport G.W. *Psicologia de la personalidad.* Buenos Aires: Editora Paidos; 1961.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 1st, ed. Washington(DC): APA;1952.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3 rd, ed. Washington(DC): APA;1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4 rd, ed., Washington (DC): APA; 1994.

Anderson G, Brown RIF. Real and laboratory gambling, sensation seeking and arousal. *Br J Psychol,* 1984;75:401-10.

Andrade LHS, Werebe D, Silveira C. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, versão 2.1 para o português, mimio, 1998.

- Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Reich T, Coryell W. The family history approach to diagnosis. How useful is it? *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(5):421-9.
- Baik JH, Picetti R, Saiardi A, Thiriet G, Dierich A, Depaulis A, Le Meur M, Borrelli E. Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1995; 377 (6548):424-8.
- Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry*. 2000; 5 (5):548-51.
- Barrat ES. Impulsiveness subtraits: arousal and information processing. In: Spence JT, Izard CE. editores. *Motivation, Emotion, and Personality*. North-Holland: Elsevier Science; 1985. p.137-46.
- Barrat ES. Impulsivity: integrating cognitive, behavioral, biological and environmental data. In: McCowan W, Johnson J, Shure M. editores. *The Impulsive Client: theory, research and treatment*. Washington: D.C., American Psychological Association, 1993.
- Beaudoin CM, Cox Bj. Characteristics of problem gambling in a Canadian context: a preliminary study using a DSM-IV-based questionnaire. *Can J Psychiatry*. 1999. 44(5): 483-7.
- Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*. 2002;40(10):1690-705.
- Bechara A. Neurobiology of decision-making: risk and reward. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6(3):205-16.
- Beischlag TV, Marchese A, Meador-Woodruff JH et al. The human dopamine D5 receptor gene: cloning and characterization of the 5'-flanking and promoter region. *Biochemistry* 1995; 34 (17):5960-70.
- Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12 (1):81-4.
- Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional

polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry*. 2000a; 5(1):96-100.

Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, Belmaker RH, Valsky V, Drendel M, Ebstein RP. An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*. 2000b; 41(1):48-53.

Bergh C, Eklund T, Södersten P, Nordin C. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychol Med*.. 1997;27:473-75.

Bergh C, Kuehlhorn E. Social, psychological and physical consequences of pathological gambling in Sweden. *J Gambl Stud*. 1994;10:275-85.

Bermak JC, Li M, Bullock C et al. Regulation of transport of the dopamine D1 receptor by a new membrane-associated ER protein. *Nat Cell Biol* 2001; 3 (5):492-8.

Black DW, Goldstein RB, Noyes Jr R, Blum N. Compulsive behaviour and obsessive disorder (OCD): lack of a relationship between OCD, eating disorders, and gambling. *Compr Psychiatry*.1994;35(2):145-48.

Black DW, Moyer T, Schlosser S. Quality of life and family history in pathological gambling. *J Nerv Ment Dis*. 2003; 191 (2):124-6.

Black DW, Moyer T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behaviour. *Psychiatr Serv*. 1998;49(11):1434-39.

Blairy S, Massat I, Staner L, Le Bon O, Van Gestel S, Van Broeckhovenc, Hilger C, Hentges F, Souery D, Mendleweicz J. 5-HT2 a receptor polymorphism gene in bipolar disorder in harm avoidance personality trait. *Am J Med Genet*. 2000;96(3):360-4.

Blanco C, Moreyra P, Nunes EV, Sáiz-Ruiz J, Ibañez A. Pathological gambling: addiction or compulsion? *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(3):167-76.

Blanco C, Orensanz-Munoz L, Blanco-Jerez C et al. Pathological gambling and platelet MAO activity: a psychobiological study. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (1):119-21.

Bland RC, Newman SC, Orn H, Stebelsky G. Epidemiology of pathological gambling in Edmonton. *Can J Psychiatry*. 1993;38:108-12.

- Blaszczynski A, Steel Z, Mcconaghy N. Impulsivity in pathological gambling: the antisocial impulsivist. *Addiction*. 1997;92(1):75-87.
- Blaszczynski A. Pathological gambling and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychol Rep*. 1999;84(1):107-13.
- Blume SB, Lesieur HR. Identifying pathological gamblers in your practice: the South Oaks Gambling Screen (SOGS). *Clinical Update: The South Oaks Hospital Journal*. 1988;1(3):1-6.
- Blume SB. Pathological gambling: an addiction to an altered psychological state. *Br J Psychol*. 1995;311:522-3.
- Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134 (1):67-72.
- Boehnke M, Langefeld CD. Genetic association mapping based on discordant sib pairs: the discordant-alleles test. *Am J Hum Genet* 1998; 62 (4):950-61.
- Bouchard TJ, Jr., Loehlin JC. Genes, evolution, and personality. *Behav Genet* 2001; 31 (3):243-73.
- Brändström S, Schlette P, Pryzbeck TR, Lundberg M, Forsgren T, Sigvardsson S, Nylander PO, Nilsson LG, Cloninger CR, Dolfsson R. Swedish normative data on personality using the temperament and character inventory. *Compr Psychiatry*. 1998;39(3):122-8.
- Briegleb SK, Gulley JM, Hoover BR, Zahniser NR. Individual differences in cocaine- and amphetamine-induced activation of male Sprague-Dawley rats: contribution of the dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(12):2168-79.
- Brown S, Coventry L. *Queen of Hearts: the needs of women with gambling problems*. Melbourne, Financial and Consumers Rights Council, 1997.
- Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Crossetti SG, Ferreira ME, Hutz MH. Historical genetics:spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2003;15(6):824-34.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sagathapala L, Robbins TW, Evereritt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions on the nucleus accumbens core. *Science*. 2001;292:2499-501.

Castellani B, Wootton E, Rugle L, Wedgeworth R, Prabucki K, Olson R. Homelessness, negative affect, and coping among veterans with gambling problems who misused substances. *Psychiatr Serv.* 1996; 47(3):298-9.

Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000; 287 (5460):2020-2.

Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. Cultural versus biological inheritance: phenotypic transmission from parents to children. (A theory of the effect of parental phenotypes on children's phenotypes). *Am J Hum Genet* 1973; 25 (6):618-37.

Cetin T, Freudenberg F, Fuchtemeier M, Koch M. Dopamine in the orbitofrontal cortex regulates operant responding under a progressive ratio of reinforcement in rats. *Neurosci Lett* 2004; 370 (2-3):114-7.

Chambers AR, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1041-52.

Cichon S, Nothen MM, Stober G, Schroers R, Albus M, Maier W, Rietschel M, Korner J, Weigelt B, Franzek E, Wildenauer D, Fimmers R, Propping P. Systematic screening for mutations in the 5'-regulatory region of the human dopamine D1 receptor (DRD1) gene in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1996; 26;67(4):424-8.

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

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep.* 1991;69(3 Pt 1):1047-57.

Cloninger CR, Svrakic DM, Bayon C, Przybeck TR. Measurement of psychopathology as variants of personality. In: Cloninger, CR. editor. *Personality and Psychopathology*. Washington (DC): APA; 1999. p.33-65.

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:975-90.

Cloninger CR, Van Eerdewegh P, Goate A, Edenberg HJ, Blangero J, Hesselbrock V, Reich T, Nurnberger Jr. J, Schuckit M, Porjesz B, Crowe R, Rice JP, Foroud T, Przybeck TR, Almasy L, Bucholz K, Wu W, Shears S, Carr K, Crose C, Willig C, Zhao J, Tischfield JA, K. Li T, Conneally PM, Begleiter H. Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet.* 1998;81(4):313-7.

Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(6):573-88.

Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986; 4 (3):167-226.

Cloninger CR. Assessment of the impulsive-compulsive spectrum of behavior by the seven-factor model of temperament and character. In: Oldham, J.M.; Hollander, E.; Skodol, A.E. editores. *Impulsivity and Compulsivity.* Washington (DC), 1996. p. 59-95.

Cloninger CR. *Personality and Psychopathology.* Washington (DC): APA;1999.

Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res.* 2000;126:325-41.

Comings DE, Comings BG. A controlled family history study of Tourette's syndrome, II: Alcoholism, drug abuse, and obesity. *J Clin Psychiatry* 1990;51(7):281-7.

Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P.. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry.* 1997;2(1):44-56

Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N et al. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory. *Clin Genet* 2000; 58 (5):375-85.

Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C, Koh P, Farwell K, Blake H, Dietz G, Macmurray JP, Lesieur HR, Rugle LJ, Rosenthal RJ. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet.* 2001;60(2):107-16.

Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, Macmurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: tourette

syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet.* 1999;88(4), 358-68.

Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade RM. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics.*1996;6(3):223-34.

Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56 (4):993-8.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. New York. Oxford University Press, 1991.

Crisp BR, Thomas SA, Jackson AC, Thomason N, Smith S, Borrel J, Ho W, Holt TA. Sex differences in the treatment needs and outcomes for problem gamblers. *Res Soc Work Pract.* 2000;10(2):229-42.

Crockford DN, El-Guebaly N. Psychiatric comorbidity in pathological gambling: a critical review. *Can J Psychiatry.* 1998;43(1):43-50.

Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet.* 1992;29(12):858-60.

Curtis D. Re-analysis of collaborative study on the genetics of alcoholism pedigrees suggests the presence of loci influencing novelty-seeking near D12S391 and D17S1299. *Psychiatr Genet* 2004; 14 (3):151-5.

Curtis D. Use of siblings as controls in case-control association studies. *Ann Hum Genet.* 1997 ;61 ( Pt 4):319-33.

Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry.*1999;4(2):192-96.

Deakin J, Aitken M, Robbins T, Sahakian BJ. Risk taking during decision-making in normal volunteers changes with age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(4):590-8.

Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high

activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8(4): 621-4.

Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*. 2004; 47 Suppl 1:227-41.

DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 2003; 28 (1):27-38.

Dostoyevsky F. (1866). *The gambler*. Dover Thrift Editions, New York. 1996.

Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:422-3.

Dudbridge F Pedigree disequilibrium tests for multilocus haplotypes. *Genet Epidemiol*. 2003;25:115-21.

Eaves LJ, Eysenck HJ. Genetics and the development of social attitudes. *Nature* 1974; 249 (454):288-9.

Eaves LJ, Fulker DW, Heath AC. The effects of social homogamy and cultural inheritance on the covariances of twins and their parents: a LISREL model. *Behav Genet* 1989; 19 (1):113-22.

Ebstein RP, Nemanov L, Klotz I, Gritsenko I, Belmaker RH. Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry*.1997;2:472-77.

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Prul B, Osher Y, Baline D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet*. 1996;12:78-80.

Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J*. 1976;1(6017):1058-61.

Eisen AS, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, Goldberg J, Tsuang MT. Familial influences on gambling behavior: analysis of 3359 twin pairs. *Addiction*. 1998;93(9):1375-84.

Eisen AS, Slutske ES, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, Chantaruykapong S, Tsuang MT. The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(3):195-204.

- Ekelund J, Lichtermann D, Jarvelin MR et al. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (9):1453-5.
- Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet*. 2003;13(1):33-41.
- Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*. 1999;13(2):180-92.
- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdal-ventral-striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:412-38.
- Farmer A, Mahmood A, Redman K, Harris T, Sadler S, McGuffin P. A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):490-6.
- Fernandez-Montalvo J, Echeburua E. Pathological gambling and personality disorders: an exploratory study with the IPDE. *J Personal Disord*. 2004;18(5):500-5.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*. 2003;299(5614):1898-902.
- Freud S. (1905) Fragmento da análise de um caso de histeria [CD-Rom] In: Edição Eletrônica Brasileira das Obras Psicológicas de Sigmund Freud: Direção da Edição Brasileira Jayme Salomão.1989.
- Freud S. (1923) O ego e o id. [CD-Rom] In: Edição Eletrônica Brasileira das Obras Psicológicas de Sigmund Freud: Direção da Edição Brasileira Jayme Salomão.1989.
- Freud, S. (1910). Distúrbios psicogênicos da visão. In: Edição Eletrônica Brasileira das Obras Psicológicas de Sigmund Freud: Direção da Edição Brasileira Jayme Salomão.1989.
- Friedland N, Keinan G, Regev Y. Controlling the uncontrollable: effects of stress on illusory perceptions of controllability. *J Pers Soc Psychol*. 1992;63(6):923-31.
- Frost RO, Meagher BM, Riskind JH. Obsessive-compulsive features in pathological lottery and scratch-ticket gamblers. *J Gamb Stud*, 2001;17(1):5-19.

Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger - Validação da Versão em Português. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW. editores. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo, Lemos Editorial. 2000, p. 363-76.

Fuentes D. Jogo patológico: análise por neuroimagem, neuropsicológica e de personalidade. Teses (Doutorado) – São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; São Paulo, 2004.

Fulker DW, Cherny SS, Sham PC, Hewitt JK. Combined linkage and association sib-pair analysis for quantitative traits. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):259-67.

Galanter M, Keller DS, Dermatis H. Network Therapy for addiction: assessment of the clinical outcome of training. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1997; 23 (3):355-67.

Galanter M. Network Therapy. Textbook of Substance Abuse and Treatment. 2nd ed. In: Galanter M, Kleber HD, editores. The American Psychiatric press; 1999. p. 323-5.

Gambino B, Fitzgerald R, Shaffer HJ, Renner J, Courtage P. Perceived family history of problem gambling and scores on SOGS. *J Gambl Stud.* 1993;9:169-84.

Gebhardt C, Leisch F, Schussler P, Fuchs K, Stompe T, Sieghart W, Hornik K, Kasper S, Aschauer HN. Non-association of dopamine D4 and D2 receptor genes with personality in healthy individuals. *Psychiatr Genet.* 2000; 10 (3):131-7.

Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Silver L, New A, Mulgrew, CL. D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet.* 1997; 61(5):1144-52.

Getty HA, Watson J, Frisch GR. A comparison of depression and styles of coping in male and female GA members and controls. *J Gambl Stud.* 2000;16(4):377-91.

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

Giros B, Jaber M, Jones SR et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature.* 1996; 379 (6566):606-12.

- Gonzalez-Ibañez A, Aymami MN, Jimenez S, Domenech JM, Granero R, Lourido-Ferreira MR. Assessment of pathological gamblers who use slot machines. *Psychol Rep.* 2003;93,(3 (Pt 1):707-16.
- Goodwin FK, Jamieson, KR. Manic-depressive illness. New York, Oxford, oxford University Press, 1990. Cap 3, pp. 53-76: Evolution of the bipolar-unipolar concept.
- Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45 (5):778-85.
- Grandy DK, Zhang Y, Civelli O. PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet.* 1993;2(12):2197.
- Grandy DK, Zhang YA, Bouvier C, Zhou QY, Johnson RA, Allen L, Buck K, Bunzow JR, Salon J, Civelli O. Multiple human D5 dopamine receptor genes: a functional receptor and two pseudogenes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88 (20):9175-9.
- Grant JE, Kim SW. Gender differences in pathological gamblers seeking medication treatment. *Compr Psychiatry.* 2002; 43(1):56-62.
- Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, Lesch KP, Hamer D, Murphy DL. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet.* 2000; 96 (2):202-16.
- Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88 (9):3637-41.
- Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):170-2.
- Gupta R, Derevensky J. Familial and social influences on juvenile gambling behavior. *J Gambl Stud.* 1997;13(3):179-92.
- Gustavsson JP, Nothen MM, Jonsson EG, Neidt H, Forslund K, Rylander G, Mattila-Evenden M, Sedvall GC, Propping P, Asberg M. No association between serotonin transporter gene polymorphisms and personality traits. *Am J Med Genet* 1999; 88 (4):430-6.
- Habra J, Lee G. Problem gambling and policy advice: the mutability and relative effects of structural, associational and attitudinal variables. *J Gambl Stud.* 1995;11:105-21.

- Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Ryyanen OP, Koulu M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvalahti E, Hietala J, Tiihonen J. Lack of association between the functional variant of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *Am J Med Genet.* 2000;96(3):348-52.
- Hamer DH, Greenberg BD, Sabol SZ, Murphy DL. Role of the serotonin transporter gene in temperament and character. *J Personal Disord.* 1999; 13 (4):312-27.
- Hand I. Pathological gambling: a negative state model and its implications for behavioral treatments. *CNS Spectrums - The International. J Neuropsychiatr Med.* 1998;3(6):58-71.
- Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Ansseau A. Temperament and Character Inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res.* 1999;33: 31-6.
- Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M. Both low and high activities of platelet monoamine oxidase increase the probability of becoming a smoker. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Jan;14(1):65-9.
- Hawi Z, Lowe N, Kirley A et al. Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry.* 2003; 8 (3):299-308.
- Heath AC, Cloninger CR, Martin NG. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. *J Pers Soc Psychol.* 1994;66(4):762-75.
- Heinz A, Sander T, Harms H, Finckh U, Kuhn S, Dufeu P, Dettling M, Graf K, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (TaqIA) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity to alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20 (6):1109-13.
- Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Christensen H, Rodgers B, Tan X, Easteal S. COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *Am J Med Genet.* 2000;96(1):102-7.
- Holden C. 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science.* 2001;294(5544):980-2.
- Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 1995, 56(Suppl. 4:3-6):53-55.

Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, Ebstein RP. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *Am J Med Genet.* 2000; 96 (5):599-603.

Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, Ebstein RP. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *Am J Med Genet.* 2000;96(5):599-603.

Ibañez A, Blanco C, Donahue E, Lesieur HR, Perez De Castro I, Fernandez-Piqueras J, Saiz-Ruiz J. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1733-5.

Ibañez A, Blanco C, Moreyra P, Sáiz-Ruiz J. Gender differences in pathological gambling. *J Clin Psychiatry.* 2003;62:295-301.

Ibañez A, Pérez de Castro I, Fernández-Piqueras J, Blanco C, Sáiz-Ruiz J. Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Mol Psychiatry.* 2000;5(1):105-9.

Ibañez A, Pérez de Castro I, Fernández-Piqueras J, Sáiz-Ruiz J. Tyrosine hydroxylase gene and pathological gambling: an association study. *Mol Psychiatry.* 1999; 4 (Suppl1):s108-s9.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Volume Brasil, 2000.

Ishiguro H, Haruo Shibuya T, Toru M, Saito T, Arinami T. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism. *Psychiatr Genet.* 1999;9(3):135-8.

Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci.* 2002;22(14):6247-53.

Jaisoorya TS, Reddy YC, Srinath S. The relationship of obsessive-compulsive disorder to putative spectrum disorders: results from an Indian study. *Compr Psychiatry.* 2003;4(4):317- 23.

Jaspers K. General Psychopathology. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press, 1959. p.131-7.

- Jefferson S, Nicki R. A new instrument to measure cognitive distortions in video lottery terminal users: the informational biases scale (IBS). *J Gambli Stud.* 2003;19(4):387-403.
- Joffe RT, Bagby RM, Levitt AJ, Regan JJ, Parker JD. The Tridimensional Personality Questionnaire in major depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150(6):959-60.
- Jonsson EG, Damberg M, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Asberg M, Orelund L, Sedvall GC. No association between dopamine D4 receptor gene variants and novelty seeking. *Mol Psychiatry.* 2002; 7 (1):18-20.
- Jonsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Brene S, Tylec A, Propping P, Sedvall GC. Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (5):697-9.
- Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, Easteal S. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 1998; 3 (5):449-51.
- Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, Easteal S. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. *Am J Med Genet.* 2000;96(3):331-4.
- Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord.* 1994;30(1):35-46.
- Katsuragi S, Kunugi H, Sano A, Tsutsumi T, Isogawa K, Nanko S, Akiyoshi J. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (3):368-70.
- Kaye H, Pearce JM. The strength of the orienting response during Pavlovian conditioning. *J Exp Psychol Anim Behav Process.* 1984;10(1):90-109.
- Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron.* 2004; 44 (1):161-79.
- Kendler KS. Toward a philosophical structure for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2005 Mar;162(3):433-40.
- Ekelund J, Suhonen J, Jarvelin MR, Peltonen L, Lichtermann D. No association of the -521 C/T polymorphism in the promoter of DRD4 with novelty seeking. *Mol Psychiatry.* 2001

Nov;6(6):618-9.

Martin ER, Monks SA, Warren LL et al. A test for linkage and association in general pedigrees: the pedigree disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (1):146-54.

Kendler KS. Toward a philosophical structure for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):433-40

Kendler KS, Roy MA. Validity of a diagnosis of lifetime major depression obtained by personal interview versus family history. *Am J Psychiatry*. 1995;152(11):1608-14.

Kim SW, Grant JE. Personality dimensions in pathological gambling disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2001; 104 (3):205-12.

Kirk KM, Birley AJ, Statham DJ, Haddon B, Lake RI, Andrews JG, Martin NG. Anxiety and depression in twin and sib pairs extremely discordant and concordant for neuroticism: prodromus to a linkage study. *Twin Res*. 2000; 3 (4):299-309.

Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):712-7

Koepp M J, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*. 1998;393(6682):266-8.

Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;654:171-91.

Kraepelin E.(1920) Patterns of mental disorder. In: Themes and variations in European psychiatry. Hirsch SR, Shepherd M (editors). John Wright & Sons. Bristol. 1974.

Kuhn KU, Meyer K, Nothen MM, Gansicke M, Papassotiropoulos A, Maier W. Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. *Am J Med Genet* 1999. 16; 88(2):168-72.

Kumakiri C, Kodama K, Shimizu E, Yamanouchi N, Okada S, Noda S, Okamoto H, Sato T, Shirasawa H Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 1999; 263 (2-3):205-7.

- Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, 5-HT(2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord.* 2002; 68 (2-3):235-41.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996;6(3):243-50.
- Ladouceur R. Prevalence estimates of pathological gambling in Quebec. *Can J Psychiatry.* 1991;36:732-4.
- Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J. Dopamine transporter density and novelty seeking among alcoholics. *J Addict Dis.* 2001;20(4):91-6.
- Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet.* 1991; 87 (5):618-20.
- Lee SH, Minowa MT, Mouradian MM. Two distinct promoters drive transcription of the human D1A dopamine receptor gene. *J Biol Chem.* 1996; 271 (41):25292-9.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274 (5292):1527-31.
- Lesieur HR, Blume SB, Zoppa RM. Alcoholism, drug abuse, and gambling. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986 Jan-Feb;10(1):33-8
- Herbst JH, Zonderman AB, McCrae RR, Costa PT Jr. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry.* 2000 Aug;157(8):1285-90.
- Lesieur HR, Blume SB. Pathological gambling, eating disorders, and the psychoactive substance use disorders. *J Addictive Disord.* 1993;12(3):89-102.
- Lesieur HR, Cross J, Frank M, Welch M, White CM, Rubinstein G, Moseley K, Mark M. Gambling and pathological gambling among university students. *Addict Behav.* 1991; 16: 517-27.

- Li T, Chen CK, Hu X, Ball D, Lin SK, Chen W, Sham PC, Loh EI-W, Murray RM, Collier DA. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;129b(1):120-4.
- Li T, Zhu ZH, Liu X, Hu X, Zhao J, Sham PC, Collier DA. Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Mol Psychiatry.* 1997; 2 (5):413-6.
- Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hyper variable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet.* 1993;2(6):767-73.
- Limosin F, Loze JY, Dubertret C, Gouya L, Ades J, Rouillon F, Gorwood P. Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatr Genetics.* 2003a;13(2):127-9.
- Limosin F, Loze JY, Rouillon F, Ades J, Gorwood P. Association between dopamine receptor D1 gene Deo polymorphism and sensation seeking in alcohol-dependent men. *Alcoholism Clinical and Experimental Research.* 2003b;27(8):1226-28.
- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995;34(13):4202-10.
- Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad TA, Roques BP, Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature.* 1997; 388 (6642):586-9.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res.* 2000 Jul 24;95(1):9-23.
- Martins SS, Tavares H, da Silva Lobo DS, Galetti AM, Gentil V. Pathological gambling, gender, and risk-taking behaviors. *Addict Behav.* 2004; 29 (6):1231-5.
- Martins SS. Jogo patológico no gênero feminino: características clínicas e de personalidade. Teses (Doutorado) – São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; São Paulo, 2003.
- Masse LC, Tremblay RE. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:62-8.
- Masterman DL, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharmacology.* 1997;11(2):107-14.

- McCormick RA, Russo AM, Ramirez LF, Taber JI. Affective disorders among pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry*. 1984; 141 (2):215-8.
- McCormick RA. Disinhibition and negative affectivity in substance abusers with and without a gambling problem. *Addict Behav*. 1993;18:331-6.
- McElroy SL, Hudson JI, Pope JR. HG, Keck JR. PE, Schlesinger L. The DSM III-R impulsive control disorders not elsewhere classified: clinical characteristics and relationship to other psychiatric disorders . *Am J Psychiatr*. 1992;149:318-27.
- McIntyre LM, Martin ER, Simonsen KL, Kaplan NL. Circumventing multiple testing: a multilocus Monte Carlo approach to testing for association. *Genet Epidemiol*. 2000 Jul;19(1):18-29.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A single salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215.
- Minowa MT, Minowa T, Monsma Jr. FJ, Sibley DR, Mouradian MM. Characterization of the 5' flanking region of the human D1A dopamine receptor gene. *Proceeding National Academy of Science of U S A*. 1992;89(7):3045-49.
- Misener VL, Luca P, Azeke O et al. Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2004;9 (5):500-9.
- Molina JA. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15:869-72.
- Moran E. Gambling as a form of dependence. *Br J Addict*. 1970;64:419-28.
- Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, Nanba E, Adachi K. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet*. 1999;44 (1):15-7.
- Muramatsu T, Higuchi S, Murayama M, Matsushita S, Hayashida M. Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *J Med Genet*. 1996;33 (2):113-5.
- Nakamura T, Muramatsu T, Ono Y, Matsushita S, Higuchi S, Mizushima H, Yoshimura K, Kanba S, Asai M. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *Am J Med Genet*. 1997; 74 (5):544-5.

- Nazarian A, Russo SJ, Festa ED, Kraish M, Quinones-Jenab V. The role of D1 and D2 receptors in the cocaine conditioned place preference of male and female rats. *Brain Res Bull.* 2004; 63 (4):295-9.
- Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998; 81 (3):257-67.
- Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47 (6):419-27.
- Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, Yagi G, Kanha S, Asai M. Association between dopamine D4 receptor exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 1997; 74:501-3.
- Orvaschel H, Thompson WD, Belanger A, Prusoff BA, Kidd KK. Comparison of the family history method to direct interview. Factors affecting the diagnosis of depression. *J Affect Disord.* 1982; 4(1):49-59.
- Osher Y, Hamer D, Benjamin J. Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. *Mol Psychiatry* 2000; 5 (2):216-9.
- Ott J. Utility Program for Analysis of Genetic Linkage. 1988.
- Patton JH, Stanford MS, Barrat ES. Factor structure of the Barrat Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol.* 1995; 51(6):768-74.
- Payton A, Holmes J, Barrett JH et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet.* 2001; 105 (5):464-70.
- Pearce JM., Hall GA. A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychol. Rev.* 1980; 87:532.
- Pearson K. On the laws of inheritance in man.II. On the inheritance of the mental and moral characters in man, and its comparison with the inheritance of the physical characters. *Biometrika.* 1904; 3:131-90.

- Pérez de Castro I, Ibañez A, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic contribution to pathological gambling: possible association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-htt) and affected men. *Pharmacogenetics*. 1999;9(3):397-400.
- Pérez de Castro I, Ibañez A, Torres P, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras, J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*. 1997; 7(5):345-8.
- Petry NM, Casarella T. Excessive discounting of delayed rewards in substance abusers with gambling problems. *Drug Alcohol Depend*. 1999; 56:25-32.
- Petry NM. Psychiatric symptoms in problem gambling and non-problem gambling substance abusers. *Am J Addict*. 2000; 9:163-71.
- Petry NM. Substance abuse, pathological gambling and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*. 2001; 63:29-38.
- Pfohl B, Black D, Noyes Jr. R, Kelley M, Blum M. A test of the tridimensional personality theory: association with diagnoses and platelet imipramine binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1990; 28:41-6.
- Pfohl B. Axis I and Axis II: Comorbidity or Confusion? In: Cloninger CR, editor. *Personality and Psychopathology*. American Psychopathological Association. Washington (DC): London England, 1999, p.83-98.
- Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, Schwartz JC, Everitt BJ, Sokoloff P. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature*. 1999; 400 (6742):371-5.
- Plomin R. A twin and family study of personality in young children. *J Psychol*. 1976; 94:233-5.
- Polymeropoulos MH, Xiao H, Merrill CR. The human D5 dopamine receptor (DRD5) maps on chromosome 4. *Genomics*. 1991; 11 (3):777-8.
- Potenza MN, Fiellin DA, Heninger GR, Rounsaville BJ, Mazure CM. Gambling: an addictive behavior with health and primary care implications. *J Gen Intern Med*. 2002; 17 (9):721-32.
- Potenza MN, Kosten TR, Rounsaville BJ. Pathological Gambling. *Jama*. 2001;286(2):141-4.
- Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP et al. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 2003a; 160 (11):1990-4.

- Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Wu R, Rounsaville BJ, Krishnan-Sarin S, George TP, O'Malley SS. Characteristics of tobacco-smoking problem gamblers calling a gambling helpline. *Am J Addict.* 2004; 13(5):471-93.
- Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003b; 60 (8):828-36.
- Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics.* 2003 Jan; 19(1):149-50.
- Raylu N, Oei TPS. Pathological Gambling. A comprehensive review. *Clin Psychol Rev.* 2002; 22(7):1009-61.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, Advance online publication. 2005.
- Rezayof A, Zarrindast MR, Sahraei H, Haeri-Rohani A. Involvement of dopamine receptors of the dorsal hippocampus on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rats. *J Psychopharmacol.* 2003; 17(4):415-23.
- Richter J, Eisenmann M, Richter G. Temperament and Character Inventory during the course of unipolar depression among inpatients. *Europ Arch Psych Clin Neurosc.* 2000; 250:40-7.
- Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, Robbins TW. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1999; 19(20):9029-38.
- Rosenthal RJ, Lorenz VC. The pathological gambler as criminal offender. Comments on evaluation and treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1992; 15(3):647-60.
- Roy A, Dejong J, Linnoila A. Extraversion in pathological gamblers. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 45:369-73.
- Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(1):34-9.

Sabeti J, Gerhardt GA, Zahniser NR. Individual differences in cocaine-induced locomotor sensitization in low and high cocaine locomotor-responding rats are associated with differential inhibition of dopamine clearance in nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (1):180-90.

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998; 103(3):273-9.

Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FR 4th, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol.* 1999; 18(1):7-13.

Samochowiec J, Rybakowski F, Czernski P, Zakrzewska M, Stepień G, Pelka-Wysiecka J, Horodnicki J, Rybakowski JK, Hauser J. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2001; 43(4):248-53.

Samochowiec J, Syrek S, Michal P, Ryzewska-Wodecka A, Samochowiec A, Horodnicki J, Zakrzewska M, Kucharska-Mazur J. Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50 (2):174-81.

Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet.* 1995; 5 (4):171-6.

Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet.* 2002; 114 (6):643-8.

Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, Smolka M, Rommelspacher H, Samochowiec J, Lesch KP. Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm.* 2000; 107 (6):681-9.

Schofield G, Mummery K, Wang W, Dickson G. Epidemiological study of gambling in the non-metropolitan region of central Queensland. *Aust J Rural Health.* 2004; 12(1):6-10.

- Seedat S. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety*. 2000; 11:185-6.
- Self DW, Nestler EJ. Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 51(1-2):49-60.
- Serrano-Duenas M. Chronic dopamimetic drug addiction and pathologic gambling in patients with Parkinson's diseases – presentation of four cases. *German J Psychiatry*. 2002; 51:62-6.
- Shaffer HJ, Hall MN, Vander-Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health*. 1999; 89(9):1369-76.
- Slutske WS Eisen S, True WR Lyons MJ Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:666-73.
- Slutske WS, Eisen S, Xian H, True WR, Lyons MJ Goldberg J, Tsuang M. A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol*. 2001; 110(2):297-308.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990; 347 (6289):146-51.
- Staner L, Hilger C, Hentges F, Monreal J, Hoffmann A, Couturier M, Le Bon O, Stefos G, Souery D, Mendlewicz J. Association between novelty-seeking and the dopamine D3 receptor gene in bipolar patients: a preliminary report. *Am J Med Genet*. 1998; 81 (2):192-4.
- STATA - VERSÃO 8 PARA WINDOWS. Copyright 2004 StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA.
- Steel Z, Blaszczynski A. Impulsivity, personality disorders and pathological gambling severity. *Addiction*. 1998; 93(6):895-905.
- Stewart SH, Kushner MG. Recent research on the comorbidity of alcoholism and pathological gambling. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003; 27 (2):285-91.
- Stojanov W, Karayanidis F, Johnston P, Baily A, Voughan C, Schall U. Disrupted sensory gating in pathological gambling. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 474-84.

Strobel A, Lesch KP, Hohenberger K et al. No association between dopamine D4 receptor gene exon III and -521C/T polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*. 2002; 7 (6):537-8.

Strobel A, Wehr A, Michel A et al. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Mol Psychiatry*. 1999; 4 (4):378-84.

Sullivan PF, Eaves LJ, Kendler KS, Neale MC. Genetic case-control association studies in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(11):1015-24.

Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50(12):991-9.

Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (12):988-94.

Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(2):139-54.

Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998; 24(2):285-301.

Swerdlow NR, Lipska BK, Weinberger DR, Braff, DL, Jaskiw GE, Geyer MA. Increased sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. *Psychopharmacology*. 1995; 122(1):27-34.

Swerdlow NR, Platten A, Kim YK, Gaudet I, Shoemaker J, Pitcher L, Auerbach P. Sensitivity to the dopaminergic regulation of prepulse inhibition in rats: evidence for genetic, but not environmental determinants. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001; 70(2-3):219-26.

Swerdlow NR, Shoemaker JM, Pitcher L, Platten A, Kuczenski R, Eley CC, Auerbach P. Genetic differences in startle gating-disruptive effects of apomorphine: evidence for central mediation. *Behav Neurosci*. 2002. 116(4), 682-90.

Tabachnick BG, Fidel LS. Multiple Regression. Using Multivariate Statistics. Northridge: Harper Collins College Publishers, 1996. p. 132-4.

- Taber JJ, McCormick RA, Ramirez LF. The prevalence and impact of major life stressors among pathological gamblers. *Int J Addict*. 1987;22(1):71-9.
- Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. 2000; 5 (4):396-404.
- Tanaka E, Sakamoto S, Kijima N, Kitamura T. Different personalities between depression and anxiety. *J Clin Psychol*. 1998;54(8):1043-51.
- Tavares H, Gentil V, Oliveira CS, Tavares AG. Jogadores patológicos, uma revisão: psicopatologia, quadro clínico e tratamento. *Rev Psiq Clín*. 1999; 26 (4): 179-87.
- Tavares H, Martins SS, Lobo DS, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(4):433-8.
- Tavares H. Jogo patológico e suas correlações com o espectro impulsivo-compulsivo. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
- Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*. 1994; 223 (3):1049-59.
- Thompson M, Comings DE, Feder L, George SR, O'Dowd BF. Mutation screening of the dopamine D1 receptor gene in Tourette's syndrome and alcohol dependent patients. *Am J Med Genet*. 1998; 81 (3):241-4.
- Thompson WD, Orvaschel H, Prusoff BA, Kidd KK. An evaluation of the family history method for ascertaining psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(1):53-8.
- Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Fremeau RT Jr, Caron MG. Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88 (17):7491-5.
- Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Ryyanen OP, Koulu M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvalahti E, Hietala J. Association between the

functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(3):286-9.

Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Hakola P, Karhu J, Ryyanen OP, Fohr J. Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nat Med*. 1995; 1 (7):654-7.

Trotter L, Wakefield M, Borland R. Socially cued smoking in bars, nightclubs, and gaming venues: a case for introducing smoke-free policies. *Tob Control*. 2002;11(4):300-4.

Trout D, Decker J, Mueller C, Bernert JT, Pirkle J. Exposure of casino employees to environmental tobacco smoke. *J Occup Environ Med*. 1998; 40(3):270-6.

Tsai SJ, Hong CJ, Cheng CY. Serotonin transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in the Chinese. *Psychiatr Genet*. 2002; 12 (3):165-8.

Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young Chinese females. *Neuropsychobiology*. 2004, 50(2):153-6.

Uhl GR, Grow RW. The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(3):223-9.

Umekage T, Tochigi M, Marui T, Kato C, Hibino H, Otani T, Kohda K, Kato N, Sasaki T. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2003; 337 (1):13-6.

Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*. 2000; 408 (6809):199-203.

Van Gestel S, Forsgren T, Claes S, Del-Favero J, Van Duijn CM, Sluijs S, Nilsson LG, Adolfsson R, Van Broeckhoven C. Epistatic effect of genes from the dopamine and serotonin systems on the temperament traits of novelty seeking and harm avoidance. *Mol Psychiatry*. 2002; 7 (5):448-50.

Van Gestel S, Van Broeckhoven C. Genetics of personality: are we making progress? *Mol Psychiatry*. 2003; 8 (10):840-52.

Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*. 1991; 18;350(6319):610-4.

- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*. 1992; 358 (6382):149-52.
- Vandenbergh DJ, Persico AM, Uhl G. R. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Molec Brain Res*. 1992;15: 161-6.
- Vandenbergh DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Med Genetics*. 1997; 74(4):439-42.
- Vanyukov MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behav Genet*. 1998; 28(2):75-82.
- Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*. 2000; 10(3):318-25.
- Volkow, ND., Fowler, JS., Wang, GJ., Goldstein, RZ. .Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*. 2002, 78(3), 610-24.
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of learning theory. *Nature*. 2001; 412:43-8.
- Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P, Wolk S, Verdelli H, Olfson M. Brief screening for family psychiatric history: the family history screen. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(7):675-82.
- Werme M, Lindholm S, Thoren P, Franck J, Brene S. Running increases ethanol preference. *Behav Brain Res*. 2002; 133(2):301-8.
- Werme M, Thoren P, Olson L, Brene S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. *Eur JNeurosci*. 2000; 12(8):2967-74.
- Wing JK, Barbor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47:589-93.

Winters KC, Rich T. A twin study of adult gambling behavior. *J Gambl Stud.* 1999; 14(3): 213-25.

Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol.* 1989; 40: 191-225.

Xu M, Moratalla R, Gold LH et al. Dopamine D1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses. *Cell.* 1994; 79 (4):729-42.

Zohar AH, Dina C, Rosolio N, Osher Y, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Benjamin J, Belmaker RH, Ebstein RP. Tridimensional personality questionnaire trait of harm avoidance (anxiety proneness) is linked to a locus on chromosome 8p21. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;117(1):66-9.

Zuckerman M. Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking. New York, Cambridge University Press, 1994.

---