

Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo

Current status and perspectives on the genetics and epidemiology of alcoholism

Claiton Henrique Dotto Bau ¹

Abstract *Alcoholism is a world scale health problem. Alcohol abuse and dependence combined affect approximately 8% of the Brazilian population, generating a huge social cost. The recognition of a significant heritability contributed to the understanding of this condition as a specific disease of biological origin. Advances in the knowledge of the neurobiology of dependence made possible to delimit a series of candidate genes to the predisposition. Currently, investigations on the role of genetic polymorphisms in the response to treatment start taking place. The integration of clinical, epidemiological and molecular genetic approaches may identify clinical groups more responsive to specific therapeutic approaches.*

Key words *Alcoholism, Candidate genes, Heterogeneity, Neurotransmitters, Epidemiology*

Resumo *O alcoolismo é um problema de saúde pública de escala mundial. O abuso e dependência combinados afetam aproximadamente 8% da população brasileira, gerando um grande custo social. O reconhecimento da existência de uma herdabilidade significativa contribuiu para o entendimento do problema como uma doença específica com origem biológica. Os avanços no conhecimento da neurobiologia da dependência permitiram delimitar uma série de genes candidatos para a predisposição. Atualmente, iniciam-se os estudos sobre o papel de polimorfismos genéticos na resposta ao tratamento. A integração de abordagens clínicas, epidemiológicas e de genética molecular pode identificar grupos clínicos mais responsivos a abordagens terapêuticas específicas.*

Palavras-chave *Alcoolismo, Genes candidatos, Heterogeneidade, Neurotransmissores, Epidemiologia*

¹ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Caixa Postal 15.053 91501-970 Porto Alegre RS. claiton.bau@ufrgs.br

Definição e aspectos históricos

O alcoolismo pode ser definido como uma síndrome multifatorial, com comprometimento físico, mental e social (Edwards & Gross, 1976; Edwards *et al.*, 1976). Os critérios diagnósticos atuais são baseados na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (1993), e no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). O consumo de bebidas alcoólicas faz parte da história da humanidade há milhares de anos. Nas populações do antigo Oriente Médio do quarto milênio antes de Cristo, as bebidas fermentadas já eram um elemento pelo qual as elites emergentes controlavam a produção de bens (incluindo os recipientes), estabeleciam símbolos de *status* e praticavam o comércio entre populações distantes (Joffe, 1998).

A partir da Idade Média, as bebidas destiladas, que apresentam uma maior concentração de álcool, tiveram sua produção intensificada (Valle, 1998). Assim, os problemas relacionados com o álcool tornaram-se socialmente relevantes nos últimos séculos (Berridge, 1990).

Prevalência e problemas sociais relacionados com o alcoolismo

Estima-se que mais do que dois terços das pessoas em países ocidentais bebem mais do que apenas ocasionalmente (Schuckit, 1991). Nos Estados Unidos, aproximadamente 10% das mulheres e 20% dos homens preenchem critérios diagnósticos para abuso do álcool, e 3-5% das mulheres e 10% dos homens preenchem critérios para dependência ao longo da vida (Kaplan *et al.*, 1994). Neste país, o risco de alcoolismo é influenciado por fatores sociais como o sexo, o nível socioeconômico, a profissão e a religião (Schuckit, 1991). Assim como nos Estados Unidos, também na Suécia o risco é maior entre homens de nível socioeconômico mais baixo (Hemmingsson *et al.*, 1997).

No Brasil, um estudo de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas indicou que a prevalência combinada de abuso e dependência de álcool ao longo da vida seria de aproximadamente 8% no conjunto das amostras estudadas, representativas de São Paulo, Brasília e Porto Alegre. A avaliação em cada sexo revelou uma prevalência de 15-16% entre os homens e de

0-2,5% entre as mulheres (Almeida-Filho *et al.*, 1997).

O programa nacional de controle dos problemas relacionados com o consumo do álcool (Ministério da Saúde, 1987) estimou que no Brasil o alcoolismo seria: (1) a terceira principal causa de absenteísmo ao trabalho; (2) responsável pela ocupação de 9% a 32% dos leitos hospitalares e (3) relacionado com até 75% dos acidentes de trânsito.

O uso do álcool pelas mulheres grávidas também merece atenção especial na saúde pública, devido à grande prevalência e ao dano por ele provocado. A incidência da forma completa da síndrome do álcool fetal, que envolve alterações no crânio, face e outras malformações, além de retardo mental e déficit de crescimento, é estimada em aproximadamente 2,8-4,6 a cada 1000 nascimentos nos Estados Unidos. Esta prevalência sobe para 9,1 a cada 1000 se forem adicionados os casos de crianças com transtornos do desenvolvimento neurológico relacionado com o álcool, que não caracterizam a síndrome do álcool fetal (Sampson *et al.*, 1997). Este conjunto de problemas torna as consequências do uso de álcool pela mulher grávida uma das mais importantes causas de retardo mental. Por este motivo, e pelo desconhecimento de uma dose limite segura, é recomendada a abstinência total de álcool durante a gravidez (Robinson & Linden, 1993). Existe uma grande carência de estudos sobre a epidemiologia dos efeitos do álcool sobre o feto no Brasil, mas acredita-se que ele represente um grande problema de saúde pública.

O alcoolismo como problema multifatorial

Genes ou ambiente – estes dois fatores sempre polarizaram as discussões sobre a causa do alcoolismo, mesmo antes do surgimento da genética e da psiquiatria modernas. No início do século 20, o movimento eugênico incluía o alcoolismo em um grupo de “degenerescências mentais” hereditárias (Pessotti, 1984). Este movimento era repleto de preconceitos, e os seus participantes propunham até a esterilização dos doentes mentais, para que não transmitissem os seus males para as gerações futuras. Paralelamente, surgiam a psicologia e a psicanálise, propondo, em contraposição, uma forte influência ambiental. Atualmente, a dependência química, assim como a maioria dos outros pro-

blemas mentais são incluídos na categoria das doenças multifatoriais (Vogel & Motulsky, 1997). Nestas afecções, os fatores determinantes interagem entre si de maneira tão complexa que se torna difícil determinar um agente etiológico presente em todos os indivíduos afetados.

A maioria dos estudos com gêmeos observou uma concordância maior entre os monozigóticos em relação aos dizigóticos, sugerindo um efeito genético, principalmente no caso do alcoolismo masculino de início precoce (Cook & Gurling, 1991; Pickens *et al.*, 1991; McGue *et al.*, 1992). Nos últimos anos, vários estudos de herdabilidade foram realizados utilizando uma grande amostra de gêmeos com base na população geral do estado norte-americano de Virgínia. A herdabilidade foi estimada em aproximadamente 50-60%, tanto para homens (Prescott & Kendler, 1999) quanto para mulheres (Kendler *et al.*, 1992, 1994). Os autores também puderam inferir que embora a magnitude da influência genética seja igualmente elevada nos dois sexos, os genes envolvidos seriam apenas parcialmente compartilhados entre homens e mulheres (Prescott *et al.*, 1999).

A herdabilidade do alcoolismo é compartilhada em parte com a do tabagismo (True *et al.*, 1999), o que explica a forte associação entre os dois problemas. Já o abuso de drogas não parece ser preditivo do alcoolismo em parentes (Goldman & Bergen, 1998).

A existência de uma predisposição genética também foi proposta em diversos estudos com pessoas adotadas: filhos de pais biológicos alcoolistas, quando criados por pais adotivos não-alcoolistas, apresentam um risco maior de desenvolver o alcoolismo, quando comparados aos filhos de não-alcoolistas sujeitos ao mesmo tipo de adoção (Goodwin *et al.*, 1973; Cadoret & Gath, 1978; Bohman, 1978).

Outro indicio de existência de um componente genético vem de uma intensidade diminuída de reação ao etanol nos filhos de alcoolistas, quando comparados aos controles. Esta diferença fisiológica pode estar relacionada com uma maior suscetibilidade ao alcoolismo, devido a uma exposição mais freqüente (Schuckit, 1991). Tais alterações menos intensas estariam relacionadas com sensações subjetivas de intoxicação, e performance motora (Schuckit, 1988); níveis séricos de prolactina (Schuckit *et al.*, 1987a), níveis de cortisol e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) plasmáticos (Schuckit *et al.*, 1987b, 1988b); e alterações no eletroencefalograma (Schuckit *et al.*, 1988a; Eh-

lers & Schuckit, 1991). Além disso, Begleiter *et al.* (1984) verificaram que, independentemente de receberem ou não uma dose de etanol antes do exame, tanto os próprios alcoolistas como os filhos de alcoolistas apresentavam um déficit no potencial cerebral P 3, em relação aos controles.

Bases moleculares do alcoolismo

Variações no metabolismo do álcool

Variações genéticas nas enzimas responsáveis pelo metabolismo do álcool (aldeído desidrogenase e álcool desidrogenase) determinam diferenças interpopulacionais na prevalência do alcoolismo, e constituem os únicos genes com um papel confirmado no alcoolismo. Um modelo bem estudado se refere a uma variação genética que confere uma menor atividade do aldeído desidrogenase mitocondrial, freqüente em populações orientais, responsável por um menor risco de alcoolismo entre os portadores (Agarwal & Goedde, 1992). A enzima aldeído desidrogenase converte o acetaldeído, o primeiro produto do metabolismo do álcool, em ácido acético. A deficiência nesta enzima provoca um aumento no nível sérico de acetaldeído após o consumo de álcool. Estes indivíduos tendem, então, a beber menos, já que esse aumento do acetaldeído, que é tóxico, provoca uma reação desagradável, que inclui vasodilatação periférica, náusea, cefaléia e taquicardia. No entanto, esta deficiência não é prevalente em populações ocidentais, e portanto não deve influenciar o risco de alcoolismo nestes países (Suzuki *et al.*, 1994; Santos *et al.*, 1995).

Genes candidatos no sistema nervoso

Os estudos com gêmeos, pessoas adotadas e variações fisiológicas anteriormente descritos, embora demonstrem a existência de um componente genético, não permitem a identificação do mecanismo patológico e dos genes predisponentes à dependência. Além disso, os estudos familiares de ligação, que permitiram a identificação de inúmeros genes causadores de doenças mendelianas, não geraram resultados replicáveis por grupos independentes para loci ligados ao alcoolismo. Um dos motivos levantados é a grande heterogeneidade e número de genes envolvidos neste problema (Comings, 1998). Por este motivo, os estudos caso-contro-

le baseados no modelo de genes candidatos são hoje considerados mais promissores. Vale destacar que no caso de problemas multifatoriais, presume-se que existam muitos genes participantes, a maioria deles com um pequeno efeito (Vogel & Motulsky, 1997), fazendo que seja muito difícil identificá-los em estudos de ligação. É preciso, então, focalizar o interesse em certos genes que apresentam maiores chances de aumentar a suscetibilidade.

Entre os sistemas neurofisiológicos possivelmente envolvidos na fisiopatologia da dependência estão aqueles relacionados com os efeitos depressor, de prazer e de recompensa provocados pelo álcool no sistema nervoso central. O efeito depressor é mediado principalmente pela ação sobre os receptores de GABA (Grant *et al.*, 1990), sendo este sistema também responsável por grande parte do mecanismo de neuroadaptação que gera a síndrome de abstinência. Já as sensações de prazer e recompensa estão intimamente relacionadas com a ativação do sistema dopaminérgico (McKinney *et al.*, 2000).

A partir do relato de Blum *et al.* (1990) de uma associação significativa entre o alelo TaqI A1 gene do receptor D2 da dopamina (DRD2) e o alcoolismo, uma série de estudos independentes do tipo caso-controle (Noble, 1998; Noble *et al.*, 2000; Bau *et al.*, 2000) e familiares (Hill *et al.*, 1999) sugeriram que o alelo TaqI A1 localizado na região 5' à jusante do gene do receptor D2 da dopamina poderia ser um marcador para a predisposição ao alcoolismo. No entanto outro conjunto significativo de investigações não detectou o mesmo efeito (Bolos *et al.*, 1990, Edenberg *et al.*, 1998).

Estudando o efeito fisiológico do alelo TaqI A1 do receptor D2, Noble *et al.* (1991) observaram em exames de cérebros *post-mortem* um menor número de sítios de ligação dopaminérgicos nos portadores do alelo A1, resultado corroborado *in vivo* (Pohjalainen *et al.*, 1998). Outro resultado na mesma direção foi obtido em um estudo de tratamento de alcoolistas, utilizando a bromocriptina, agonista do receptor D2 (Lawford *et al.*, 1995). Os portadores do alelo A1 apresentaram uma diminuição mais acentuada na fissura e na ansiedade.

Como o polimorfismo está fora da região codificadora, a melhor explicação para uma menor expressão do receptor nos portadores do alelo TaqI A1 seria o desequilíbrio de ligação com alguma variante funcional nas regiões regulatória ou codificadora do gene. Tentando

resolver esta controvérsia, estudos com haplótipos incluíram variações funcionais do gene na análise (Goldman *et al.*, 1997; Gelernter *et al.*, 1997; Noble *et al.*, 2000), mas os resultados ainda não puderam fornecer uma explicação fisiológica para a associação previamente descrita para o alelo TaqI A1.

O alelo de 7 repetições do VNTR no terceiro exon do gene do receptor D4 da dopamina (DRD4) tem sido associado em estudos caso-controle e familiares com um conjunto de comportamentos considerados capazes de predispor ao alcoolismo. Essas associações incluem escores mais elevados na característica de personalidade, procura de novidades (Strobel *et al.*, 1999), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Barr *et al.*, 2000), tabagismo (Shields *et al.*, 1998) e abuso de drogas (Kotler *et al.*, 1997; Franke *et al.*, 2000). O alelo de 10 repetições de um VNTR na região 3' não traduzida do gene do transportador da dopamina (DAT1) também foi associado com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Waldman *et al.*, 1998, Daly *et al.*, 1999).

No Brasil, foram realizados estudos de associação envolvendo o RFLP TaqI A do DRD2 (Bau *et al.*, 2000), VNTR do exon 3 do DRD4 (Bau *et al.*, 1999; Roman *et al.*, 1999) e VNTR da região 3' do DAT1 (Bau *et al.*, 2001a). Os resultados sugeriram uma associação positiva do DRD2 com o alcoolismo, e também efeitos mais complexos para o DRD2, DRD4 e DAT1 (Bau *et al.*, 2000; 2001a). Partindo do fato de que nos problemas multifatoriais o papel de cada gene envolvido depende da presença de outros fatores, foram exploradas possíveis interações envolvendo genótipos candidatos e temperamento sobre o curso do alcoolismo. Verificou-se uma interação significativa entre o alelo TaqI A1 do DRD2 com o estresse e a prevenção de dano em medidas de gravidade (Bau *et al.*, 2000). Além disso, uma análise de regressão demonstrou interações entre os genótipos contendo o alelo de sete repetições do DRD4 e homozigotos 10/10 para o DAT1 com procura de novidades no nível de consumo de álcool (Bau *et al.*, 2001a). Se replicados, tais achados podem indicar para estes genes um efeito modificador do curso do alcoolismo, agravando a dependência ou aumentando o consumo em indivíduos com determinadas características de comportamento.

Estudos caso-controle (Sander *et al.*, 1997; Turker *et al.*, 1998) demonstraram uma associação entre um polimorfismo no gene do trans-

portador da serotonina (5-HTT) e o alcoolismo. Schuckit *et al.* (1999) constataram uma associação entre esse polimorfismo e um menor nível de resposta ao álcool, variável considerada uma possível mediadora da vulnerabilidade ao problema (Schuckit, 1991). Comparando homens e mulheres com alcoolismo e controles, Hwu & Chen (2000) detectaram uma associação entre uma variação no gene do receptor 2 A da serotonina (5HT2A) e o abuso de álcool em homens. Nielsen *et al.* (1998) obtiveram resultados positivos para associação e ligação entre o alcoolismo e comportamento suicida e um polimorfismo no intron 7 do gene da enzima triptofano hidroxilase, responsável pela síntese de serotonina.

O repertório de genes candidatos para o alcoolismo não se restringe apenas aos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Genes em outros sistemas apresentaram resultados preliminares positivos para a predisposição ao alcoolismo. Estes incluem o Promotor do gene da Colecistoquinina (Harada *et al.*, 1998), a Monoamino Oxidase (Gade *et al.*, 1998) e o receptor GABA_A6 (Schuckit *et al.*, 1999).

Heterogeneidade no alcoolismo

Tipos clínicos do alcoolismo

Embora praticamente todas as estratégias terapêuticas para o alcoolismo apresentem resultados positivos, incluindo psicoterapias e grupos de Alcoólicos Anônimos, muitos pacientes não apresentam melhora senão após várias tentativas fracassadas de tratamento ao longo dos anos. A explicação para este aparente paradoxo está justamente na variabilidade genética e ambiental que compõe a heterogeneidade clínica do problema. Um tipo de tratamento válido para um paciente pode ser inútil para outro. Portanto, a busca por estratégias mais eficazes pode se valer da aplicação do conhecimento sobre esta variabilidade.

Uma série de tentativas tem sido desenvolvida para estabelecer tipos de alcoolismo, tendo como um de seus principais objetivos gerar condições para o desenvolvimento de pesquisas sobre abordagens terapêuticas específicas para cada grupo de pacientes. Embora cada classificação tenha algumas particularidades, dois tipos básicos costumam estar presentes, representados, respectivamente, pelos tipos delta e gama de Jellinek (1960), B e C de Morey

et al. (1984), de desenvolvimento progressivo e anti-social de Zucker *et al.*, (1996), 1 e 2 de Cloninger (1987) e A e B de Babor *et al.* (1992).

As diferenças fundamentais entre os dois tipos estão relacionadas com a idade de início dos problemas – um grupo apresentaria início precoce, um curso mais grave e tendência para associação com outros problemas psiquiátricos, incluindo a personalidade anti-social, enquanto o outro grupo teria um início mais tardio e menor gravidade.

No entanto, o mais importante estudo voltado para a avaliação da resposta ao tratamento não foi capaz de confirmar a utilidade da classificação em dois grupos (Project Match Research Group, 1997). Uma das possíveis explicações para este insucesso poderia ser a persistência de heterogeneidade residual significativa dentro dos grupos. Reforça esta hipótese o fato de que alguns estudos têm sugerido a existência de três tipos de alcoolistas. Dois deles foram realizados no Brasil (Bau & Salzano, 1995; Bau *et al.*, 2001b) e outro foi desenvolvido na Polônia (Hauser & Rybakowski, 1997). Estes estudos sugerem a existência de dois grupos de início precoce, os quais diferem em relação aos problemas psiquiátricos associados, características de temperamento e resposta ao estresse.

Até o momento, nenhum dos estudos clínicos sobre a heterogeneidade foi capaz de apresentar uma estratégia simples e confiável para a identificação de subgrupos válidos de alcoolistas. A própria comparação entre os trabalhos é difícil, tendo em vista as variações nos instrumentos utilizados, na gravidade do problema nas amostras e em outras diferenças epidemiológicas.

Variabilidade genética e resposta ao tratamento

Nos últimos anos, vários polimorfismos genéticos têm sido descritos em genes candidatos nos sistemas neuronais alvo das drogas utilizadas no tratamento psiquiátrico. O estudo do efeito de polimorfismos genéticos na resposta ao tratamento oferece uma perspectiva promissora para uma medicina mais individualizada, que permita maior eficácia com menos efeitos colaterais. Quando comparadas às avaliações clínicas e do comportamento descritas anteriormente, as informações moleculares apresentam as vantagens de ser estáveis ao longo da vida e permitirem uma avaliação mais objetiva.

Embora estes estudos ainda estejam em uma fase inicial, pelo menos no caso da depressão maior, patologia frequentemente associada ao alcoolismo, alguns resultados já são promissores. Um polimorfismo funcional do tipo inserção/deleção localizado no gene da proteína transportadora da serotonina (5-HTT), associado à depressão e comportamento suicida (Du *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 1999; Bellivier *et al.*, 2000), demonstrou também um efeito importante sobre a resposta ao tratamento. Os indivíduos homocigotos para o alelo longo e os heterocigotos apresentaram uma melhor resposta ao antidepressivo fluvoxamina do que os heterocigotos para o alelo curto. Como o polimorfismo tem efeito funcional e os resultados correspondem à hipótese prévia, os autores (Smeraldi *et al.*, 1998) sugeriram que este genótipo pode ser um instrumento útil na individualização do tratamento para a depressão.

Destaca-se também um trabalho envolvendo o receptor μ de opióides e o consumo de drogas opióides e cocaína (Hoehe *et al.*, 2000). Embora ainda não exista um resultado positivo de associação com o alcoolismo, esse gene pode ser considerado um forte candidato para uma resposta diferencial ao Naltrexone no tratamento do problema, visto ser este um antagonista de opióides.

Considerações finais

O alcoolismo é um problema de grande prevalência populacional e elevado custo social. Embora o componente genético na vulnerabilidade seja significativo, a grande complexidade que o caracteriza tem dificultado a identificação de genes específicos. No entanto, a recente descrição de milhões de polimorfismos genéticos no genoma humano está abrindo uma perspectiva muito promissora para os estudos genéticos de associação com o alcoolismo. Além disso, muitos estudos estão sendo iniciados para avaliar o papel de variações genéticas na resposta ao tratamento farmacológico.

Pode-se imaginar que o progresso nos anos posteriores à publicação da seqüência do genoma humano será muito mais rápido do que nas décadas precedentes. Tendo em conta a complexidade das interações entre fatores genéticos e do ambiente que caracteriza o alcoolismo, é desejável a realização de estudos sobre a etiologia e resposta ao tratamento em populações com características sociais, econômicas, culturais e genéticas distintas.

Referências bibliográficas

- Agarwal D & Goedde HW 1992. Pharmacogenetics of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacogenetics* 2:48-62.
- Almeida-Filho N 1997. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity – methodological features and prevalence estimates. *The British Journal of Psychiatry* 171:524-529.
- American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Association. Washington D. C.
- Babor TF *et al.* 1992. Types of alcoholics, 1. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Archives of General Psychiatry* 49:599-608.
- Barr CL *et al.* 2000. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 96:262-267.
- Bau CHD & Salzano FM 1995. Alcoholism in Brazil: the role of personality and susceptibility to stress. *Addiction* 90:693-698.
- Bau CHD *et al.* 2001a. DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: interaction with novelty seeking on level of alcohol consumption. *Molecular Psychiatry* 6:7-9.
- Bau CHD *et al.* 2001b. Heterogeneity in early onset alcoholism suggests a third group of alcoholics. *Alcohol* 23:9-13.
- Bau CHD, Almeida S & Hutz MH 2000. The Taq I A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: Association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 96:302-306.
- Bau CHD, Roman T, Almeida S & Hutz MH 1999. Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. *Psychiatric Genetics* 9:139-143.

- Begleiter H, Porjesz B, Bihari B & Kissin B 1984. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 225:1.493-1.495.
- Bellivier F *et al.* 2000. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biological Psychiatry* 15:319-322.
- Berridge V 1990. Dependence: historical concepts and constructs, pp. 1-18. In G Edwards & M Lader (orgs.). *The nature of drug dependence*. Oxford University Press, Nova York.
- Blum K *et al.* 1990. Allelic association on human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association* 263:2.055-2.061.
- Bohman M 1978. Some genetic aspects of alcoholism and criminality. *Archives of General Psychiatry* 35:269-276.
- Bolos AM *et al.* 1990. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Journal of the American Medical Association* 264:3.156-3.160.
- Cadoret R & Gath A 1978. Inheritance of alcoholism in adoptees. *The British Journal of Psychiatry* 132:252-258.
- Cloninger CR 1987. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 236:410-416.
- Comings DE 1998. Why different rules are required for polygenic inheritance: Lessons from studies of the DRD2 gene. *Alcohol* 16:61-70.
- Cook CCH & Gurling HMD 1991. Genetic factors in alcoholism, pp. 182-210. In TN Palmer (org.). *The molecular pathology of alcoholism*. Oxford University Press, Nova York.
- Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M & Gill M 1999. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Molecular Psychiatry* 4:192-196.
- Du L *et al.* 1999. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biological Psychiatry* 46:196-201.
- Edenberg HJ *et al.* 1998. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22:505-512.
- Edwards G & Gross MM 1976. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *British Medical Journal* 1:1.058-1.061.
- Edwards G, Gross MM, Keller M & Moser J 1976. Alcohol-related problems in the disability perspective. *Journal of Studies on Alcohol* 37:1.360-1.382.
- Ehlers CL & Schuckit MA 1991. Evaluation of EEG alpha activity in sons of alcoholics. *Neuropsychopharmacology* 4:199-206.
- Franke P *et al.* 2000. DRD4 exon III VNTR polymorphism-susceptibility factor for heroin dependence? Results of a case-control and a family-based association approach. *Molecular Psychiatry* 5:101-104.
- Gade R *et al.* 1998. Correlation of length of VNTR alleles at the X-linked MAOA gene and phenotypic effect in Tourette Syndrome and drug abuse. *Molecular Psychiatry* 3:50-60.
- Gelernter J *et al.* 1997. D4 Dopamine-Receptor (DRD4) alleles and Novelty Seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. *American Journal of Human Genetics* 61:1.144-1.152.
- Goldman D & Bergen A 1998. General and specific inheritance of substance abuse and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 55:964-965.
- Goldman D, Urbanek R, Guenther D, Robin R & Long JC 1997. Linkage and association of a functional DRD2 variant [Ser311Cys] and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in southwestern American Indians. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 74:386-394.
- Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB & Winokur G 1973. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Archives of General Psychiatry* 28:238-243.
- Grant KA, Hoffman PL & Tabakoff B 1990. Neurobiologic and behavioral approaches to tolerance and dependence, pp. 135-139. In G Edwards & M Lader (orgs.). *The nature of drug dependence*. Oxford University, Nova York.
- Harada S, Okubo T, Tsutsumi M, Takase S & Muramatsu T 1998. A new genetic variant in the Sp1 binding Cis-element of Cholecystokinin gene promoter region and relationship to alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22: 93S-96S.
- Hauser J & Rybakowski J 1997. Three clusters of male alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence* 48:243-250.
- Hemmingson T, Lundberg I, Romelsjö A & Alfredsson L 1997. Alcoholism in social classes and occupations in Sweden. *International Journal of Epidemiology* 26: 584-591.
- Hill SY, Zezza N, Wipprecht G, Xu J & Neiswander K 1999. Linkage studies of D2 and D4 receptor genes and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 88:676-685.
- Hoehe MR *et al.* 2000. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Human Molecular Genetics* 9:2.895-2.908.
- Hwu H-G & Chen C-H 2000. Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 96:797-800.
- Jellinek EM 1960. Alcoholism, a genus and some of its species. *Canadian Medical Association Journal* 83: 1.341-1.345.
- Joffe AH 1998. Alcohol and social complexity in ancient Western Asia. *Current Anthropology* 39: 297-322.
- Kaplan HI, Sadock BJ & Grebb JAA 1994. *Synopsis of psychiatry (7a ed.)*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1257pp.
- Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC & Eaves LJ 1992. A population-based twin study of alcoholism in women. *Journal of the American Medical Association* 268:1.877-1.882.
- Kendler KS, Neale MC, Heath AC, Kessler RC & Eaves LJ 1994. A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry* 151:707-715.
- Kotler M *et al.* 1997. Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Molecular Psychiatry* 2:251-254.
- Lawford BR *et al.* 1995. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nature Medicine* 1:337-341.
- Liu W *et al.* 1999. Tentative association of the serotonin transporter with schizophrenia and unipolar depression but not with bipolar disorder in Han Chinese. *Pharmacogenetics* 9: 491-495.

- McGue M, Pickens, RW & Svikis DS 1992. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: a twin study. *Journal of Abnormal Psychology* 101:3-17.
- McKinney EF *et al.* 2000. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 10:483-491.
- Ministério da Saúde 1987. *Programa nacional de controle dos problemas relacionados com o consumo do álcool – PRONAL*. Ministério da Saúde. Brasília.
- Morey LC, Skinner HA & Blashfield RK 1984. A typology of alcohol abusers: Correlates and implications. *Journal of Abnormal Psychology* 93:408-417.
- Nielsen DA *et al.* 1998. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 55:593-602.
- Noble EP 1998. The D2 dopamine Receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 16:33-45.
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A & Sheridan PJ 1991. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 48:648-654.
- Noble EP, Zhang X, Ritchie TL & Sparkes RS 2000. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *American Journal or Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 96:622-631.
- Organização Mundial da Saúde 1993. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10*. Artes Médicas, Porto Alegre, 351pp.
- Pessotti I 1984. *Deficiência mental: da superstição à ciência*. TA Queiroz, São Paulo. 206 pp.
- Pickens RW *et al.* 1991. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. A study of male and female twins. *Archives of General Psychiatry* 48:19-28.
- Pohjalainen T *et al.* 1998. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Molecular Psychiatry* 3:256-260.
- Prescott CA & Kendler KS 1999. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry* 156:34-40.
- Prescott CA, Aggen SH & Kendler KS 1999. Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23:1.136-1.144.
- Project Match Research Group 1997. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *Journal of Studies on Alcohol* 58:7-29.
- Robinson A & Linden MG 1993. *Clinical Genetics Handbook*. Blackwell, Boston, 614pp.
- Roman T, Bau CHD, Almeida S & Hutz MH 1999. Lack of association of the Dopamine D4 receptor gene with alcoholism in a Brazilian population. *Addiction Biology* 4:203-208.
- Sampson PD 1997. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 56:317-326.
- Sander T *et al.* 1997. Association analysis of a regulatory variation of the Serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 21:1.356-1.359.
- Santos BR *et al.* 1995. Alcohol flushing, patch test, and ADH and ALDH genotypes in Brazilian ethnic groups. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 28: 513-518.
- Schuckit MA 1988. Reactions to alcohol in sons of alcoholics and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12:465-470.
- Schuckit MA 1991. *Abuso de álcool e drogas*. Artes Médicas, Porto Alegre, 356 pp.
- Schuckit MA *et al.* 1999. Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA_B receptors and serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biological Psychiatry* 45:647-651.
- Schuckit MA, Gold E & Risch C 1987a. Serum prolactin levels in sons of alcoholics and control subjects. *American Journal of Psychiatry* 144:854-859.
- Schuckit MA, Gold E & Risch C 1987b. Plasma cortisol levels following ethanol in sons of alcoholics and controls. *Archives of General Psychiatry* 44:942-945.
- Schuckit MA, Gold EO, Croot K, Finn P & Polich J 1988a. P 300 latency after ethanol ingestion in sons of alcoholics and controls. *Biological Psychiatry* 24:310-315.
- Schuckit MA, Risch C & Gold E 1988b. Alcohol consumption, ACTH level, and family history of alcoholism. *American Journal of Psychiatry* 145:1.391-1.395.
- Shields PG *et al.* 1998. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiology and Biomarkers* 7:453-458.
- Smeraldi E *et al.* 1998. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular Psychiatry* 3:508-511.
- Strobel A, Wehr A, Michel A & Brocke B 1999. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of novelty seeking in a German population. *Molecular Psychiatry* 4:378-384.
- Suzuki K, Uchida A, Mizoi Y & Fukunaga T 1994. A study on ADH2 and ALDH2 genotyping by PCR-RFLP and SSCP analyses with description of allele and genotype frequencies in Japanese, Finn, and Lapp populations. *Alcohol and Alcoholism* 29:21-27
- True WR *et al.* 1999. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry* 56:655-661.
- Turker T *et al.* 1998. High ethanol tolerance in young adults is associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene. *Neuroscience Letters* 248:147-150.
- Valle BL 1998. Alcohol in the western world. *Scientific American* 278:62-67.
- Vogel F, Motulsky AG 1997. *Human genetics, problems and approaches* (3a ed.). Springer-Verlag, Heidelberg, 684 pp.
- Waldman ID *et al.* 1998. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics* 63:1.767-1.776.
- Zucker RA, Ellis DA, Bingham CR & Fitzgerald HE 1996. The development of alcoholic subtypes. Risk variation among alcoholic families during the early childhood years. *Alcohol Health and Research World* 20:46-54.