

# O papel da genética na dependência do álcool

## The role of genetics in alcohol dependence

Guilherme Peres Messas<sup>a</sup> e Homero Pinto Vallada Filho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>UNIAD (Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas) da UNIFESP

<sup>b</sup>Instituto de Psiquiatria do HC da FMUSP

### Resumo

*Este artigo procura examinar a questão da herdabilidade na dependência do álcool. Através da revisão de estudos em famílias, em gêmeos e de adoção, encontramos evidências para afirmar a importância dos fatores genéticos na transmissão da vulnerabilidade a esta dependência. Essa transmissão pode ser melhor compreendida através de um modelo epigenético de desenvolvimento do transtorno, no qual condições biológicas hereditárias associem-se a situações ambientais ao longo da vida para a produção da dependência. Neste artigo, apresentamos essas condições biológicas intermediárias vinculadas ao alto risco para dependência do álcool. Por fim, descrevemos os estudos moleculares que vêm estabelecendo associações entre polimorfismos e a dependência do álcool, com relevo para o sistema dopaminérgico.*

*Descritores: Dependência à substância. Predisposição genética para doença. Vulnerabilidade.*

### Abstract

*In this article we examined the heritability of alcohol dependence. A review of family, twin and adoption studies, allowed us to support the thesis of an important genetic component in this dependence. The transmission of this heritability occurs through a biological vulnerability associated to environmental factors, in a model called epigenetic. We also discussed the relationship between biological vulnerability and high-risk phenotypes for alcohol dependence. In the end, we briefly comment on the molecular genetic studies associated with this disorder.*

*Keywords: Substance-related disorders. Genetic predisposition to disease. Vulnerability.*

#### Introdução

O estudo do componente genético nas dependências químicas em geral sofre da mesma dificuldade experimentada pelos demais transtornos da psiquiatria: a indefinição fenotípica, ou seja, a dificuldade de delimitar fronteiras claras para as categorias diagnósticas. No entanto, diversos trabalhos vêm examinando o tema, com resultados significativos, que discutiremos mais abaixo. Apresentaremos os estudos divididos em dois grupos, os estudos epidemiológicos e os moleculares. Os primeiros fornecem a base empírica para a realização dos segundos, orientando quais fenótipos podem ser mais influenciados geneticamente e, assim, mais férteis para a análise molecular. Neste artigo, iremos expor os principais resultados a respeito dos fatores genéticos na dependência do álcool. Contudo, devido ao fato de haver considerável sobreposição entre as categorias das diversas dependências, em alguns momentos, ao longo da exposição, será inevitável a apresentação de alguns dados relacionados à dependência de outras drogas.

#### Estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos dividem-se em três modalidades: os estudos em famílias, em gêmeos e de adoção. Os primeiros demonstram uma agregação familiar sugestiva de algum componente genético. No entanto, são incapazes de decidir isoladamente se a agregação se dá predominantemente por via genética ou pela via do ambiente compartilhado. Para aprimorar o exame desta distinção, são empregados os estudos em gêmeos e os de adoção. Os primeiros lançam mão do fato de gêmeos monozigóticos (MZ) compartilharem aproximadamente 100% de seus genes, ao passo que gêmeos dizigóticos (DZ) compartilham ao redor de 50%, estando ambos sujeitos a influências ambientais semelhantes. Distintas prevalências de um determinado traço ou transtorno entre as duas classes de gêmeos poderiam originar-se da diferença genética entre eles. Como a pressuposição fundamental de que os gêmeos ficam submetidos a influências ambientais semelhantes não pode ser determinada a priori, os estudos de adoção são necessários para o reforço da tese genética. Esses trabalhos exami-

nam populações de risco genético (ex.: filhos de dependentes do álcool) criadas em ambientes distintos do familiar original (no caso de dependência do álcool, por exemplo, adotivos criados desde poucos dias ou semanas de vida em lares sem história de problemas com o álcool). No caso de uma elevada prevalência do transtorno nessas crianças décadas após a adoção, comparada com a prevalência em outras crianças adotadas cujos pais biológicos não apresentam o problema (no caso, dependência química), pode-se afirmar a importância de fatores genéticos para esse transtorno. A reunião de todas estas modalidades de estudos fornece sólida evidência para a aceitação ou refutação da importância da genética para o traço ou o transtorno estudado.

### 1. Estudos em famílias

Os estudos em famílias vêm demonstrando, com segurança, a agregação familiar da dependência do álcool, encontrando aumento de três a quatro vezes na prevalência desta dependência em parentes de primeiro grau de dependentes quando comparado a indivíduos da população geral. Entretanto, a relação entre a agregação para dependência do álcool e outras drogas mostra um panorama menos definido. Alguns estudos encontraram um padrão de transmissão conjunta de dependência do álcool com dependência de outras drogas. Como cocaína ou heroína, onde o risco de dependência do álcool em parentes de primeiro grau é aumentado em familiares de dependentes dessas drogas, enquanto outros acharam padrões específicos de agregação para cada droga: para opiáceos, álcool, maconha, cocaína e nicotina. Nesses casos, o risco de desenvolvimento da dependência específica para cada droga, para um parente de primeiro grau, é significativamente maior que o risco para qualquer droga. Num estudo recente, Merikangas et al.<sup>1</sup> encontraram evidências para dois padrões de transmissão: um específico para cada dependência e outro geral para todas, numa síntese que parece ser o melhor resumo dos estudos em famílias, onde a transmissão hereditária deva ocorrer dentro de um espectro que, num extremo, acarrete uma vulnerabilidade geral para qualquer dependência e, no outro, proporcione condições para que uma forma específica de dependência se desenvolva.

### 2. Estudos em gêmeos

Diversos estudos encontraram influências genéticas moderadas ou elevadas em dependência do álcool para o sexo masculino, com estimativas de herdabilidade que variaram de 40% a 60%. A herdabilidade é um conceito epidemiológico que avalia, dentro de uma população, o quanto da variância de um traço ou transtorno é devido a fatores genéticos: portanto, não fornece informações precisas a respeito da maneira como a transmissão genética se efetiva. Para o sexo feminino, resultados mais controversos foram encontrados com estudos que mostraram importante contribuição genética; entretanto, em um estudo não foi confirmado esse achado. No entanto, esse único estudo baseou-se em uma amostra relativamente pequena (31MZ e 24 DZ), podendo-se interpretar os resultados como conseqüente a um viés de seleção.

Os estudos para dependência de outras drogas encontraram diversos valores para a herdabilidade entre elas, tendo, nos extremos, a menor herdabilidade específica para sedativos em mulheres (30%)<sup>2</sup> e a maior para abuso de cocaína em mulheres (79%).<sup>3</sup> De uma maneira geral, pode-se afirmar a presença de componente genético em todas as dependências de drogas. Um estudo encontrou evidências para uma vulnerabilidade comum para dependência do álcool e nicotina no sexo masculino.

### 3. Estudos de adoção

Esses estudos são, devido à sua capacidade de separar as influências genéticas das ambientais, os mais relevantes para o exame de uma atuação genética dentro de um transtorno. No entanto, as dificuldades próprias à realização de tais estudos fazem com que poucos tenham sido realizados. Os trabalhos que examinaram a questão na dependên-

cia do álcool ou em dependência de outras drogas encontraram, invariavelmente, uma prevalência significativamente maior de dependência do álcool ou de drogas em filhos de pais biológicos com diagnóstico semelhante do que em controles, no sexo masculino e feminino. Utilizando-se de uma modelagem de dados mais complexa, Cadoret et al.<sup>4</sup> demonstraram dois trajetos genéticos que levariam à dependência do álcool e outras drogas: um com proveniência direta de um pai com diagnóstico semelhante e outro através de um diagnóstico paterno/materno de transtorno de personalidade anti-social; esses achados fornecem importante insumo para o exame de distintas vulnerabilidades para os transtornos, sendo fundamentais para guiar os estudos moleculares.

### A complexidade da transmissão e o modelo epigenético

Se os estudos acima apresentados permitem concluir, de modo genérico, pela importância de fatores hereditários como causa de dependências químicas, eles pouco dizem a respeito dos modos de transmissão hereditária. A grande heterogeneidade dos resultados encontrados praticamente afasta um modelo de transmissão mendeliana para o problema da dependência química, onde apenas um gene seria responsável pelo surgimento do transtorno. Pelo contrário, a variação de resultados inclui as dependências químicas no modelo das chamadas doenças complexas, como diabetes ou hipertensão arterial, que vêm recebendo especial atenção nos últimos anos. Nessas doenças, o efeito genético é proveniente de vários genes atuando em conjunto para a produção de uma situação de vulnerabilidade que, em conjunto com a ação ambiental, produzem o fenótipo final. Ou seja, a herdabilidade efetiva é das condições de vulnerabilidade e não da doença ou do transtorno em si. No caso das dependências químicas, portanto, devemos falar, em nome do rigor lingüístico, de genética das condições de vulnerabilidade ou suscetibilidade. Este modelo, compreendendo a herança genética das vulnerabilidades e sua modulação ao longo dos anos pelos efeitos ambientais, é chamado de modelo epigenético. Para o suporte sólido do modelo epigenético é necessário que estudos demonstrem o componente genético de outros fenótipos associados às dependências: os fenótipos de vulnerabilidade ou de alto risco, que apresentaremos a seguir.

#### 1. Álcool e fenótipos de vulnerabilidade

Diversas condições de suscetibilidade vêm sendo demonstradas para dependência do álcool, podendo ser, grosseiramente, repartidas em dois subgrupos: as relativas ao traço de personalidade e aquelas relacionadas à ação bioquímica da droga no organismo.

Cinco traços de personalidade vêm sendo relacionados à vulnerabilidade ao alcoolismo:

1) Nível de atividade comportamental – Evidências de distintas fontes correlacionaram esta variável com o risco aumentando para o desenvolvimento de alcoolismo. Estudos longitudinais, retrospectivos e mesmo de adoção encontram essa associação. Além disso, um estudo observou escores significativamente mais elevados de nível de atividade comportamental em filhos de dependentes do álcool em relação a filhos de não-dependentes. Mais recentemente, no único estudo onde o nível de atividade foi avaliado diretamente (e não por meio escalas), através de um atígrafo ligado ao punho dos participantes, Moss et al.<sup>5</sup> confirmaram o resultado acima para filhos de dependentes do álcool ou abusadores de drogas em relação a não-dependentes.

2) Emotividade – Definindo esse traço como a propensão à grande reação emocional aos estímulos do ambiente, Sher et al.<sup>6</sup> encontraram maior resposta emocional em filhos de dependentes do álcool em relação a não-dependentes, medido como escores para neuroticismo. No mesmo sentido, Finn et al.<sup>7</sup> encontraram suscetibilidade aumentada para ativação do sistema nervoso autônomo em indivíduos de alto risco para desenvolvimento de dependência do álcool.

3) Capacidade de arrefecimento emocional – Um único estudo encon-

trou uma maior dificuldade, em jovens de sexo masculino de alto risco para dependência do álcool, para retornar à linha de base emocional após ativação autonômica, indicando a possibilidade deste traço estar envolvido na vulnerabilidade à dependência.

4) Persistência da atenção – Estudos têm demonstrado uma maior prevalência de distúrbios de atenção em populações de alto risco para desenvolvimento de dependência do álcool, indicando esse achado como um fator de vulnerabilidade. Ademais, uma investigação neurofisiológica encontrou alterações de onda P300 em filhos de dependentes do álcool, um marcador fisiológico relacionado a mecanismos de atenção.

5) Sociabilidade – Alguns estudos prospectivos de pessoas que vieram a desenvolver alcoolismo demonstram variações na maneira de socialização, que poderiam ser resumidas sob o nome de desinibição comportamental, seja como agressividade, busca de sensações, impulsividade ou inconformismo social.

Ao lado dos traços de personalidade associados à vulnerabilidade, o componente bioquímico mais estudado é a variação das enzimas metabolizadoras do álcool no organismo. A enzima álcool desidrogenase é responsável pela metabolização de álcool a acetaldeído que, em altos níveis sanguíneos, provoca reações desagradáveis, como náuseas e vômitos. No entanto, os níveis de acetaldeído mantêm-se baixos devido à ação de outra enzima, a aldeído desidrogenase (ALDH). Essa enzima possui pelo menos duas variantes (ALDH1 e ALDH2) geneticamente controladas, sendo que a ALDH2 é inativa biologicamente, o que faz com que os 10% da população asiática homocigota para este gene tenha intensos efeitos adversos, tornando-se protegida para o desenvolvimento de dependência do álcool. Outro fenótipo que vem sendo mais recentemente estudado, o nível de resposta ao álcool, traz perspectivas promissoras para o campo. Schuckit<sup>8</sup> encontrou associação entre um menor nível de resposta aos efeitos do álcool e desenvolvimento de dependência do álcool, abrindo terreno para que se iniciem estudos dos trajetos bioquímicos envolvidos nos efeitos do álcool, além da aldeído desidrogenase.

Uma outra estratégia que vem encontrando resultados interessantes é a de procurar vulnerabilidades em comum entre dependências de álcool, drogas e outros traços fenotípicos comportamentais. Assim, Comings et al.<sup>9</sup> encontraram evidências para uma vulnerabilidade genética comum para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, gagueira, tiques, transtorno de conduta, transtorno obsessivo-compulsivo, mania, ansiedade generalizada e abuso de álcool. Nesse modelo, diversos transtornos da psiquiatria apresentariam uma base genética comum, ficando a cargo do desenvolvimento epigenético o papel da produção de um fenótipo ou de outro. Voltaremos a este estudo ao tratarmos dos estudos moleculares.

### Estudos moleculares

Orientados pela força dos achados dos estudos epidemiológicos, que comprovam a existência de participação genética nos transtornos de dependência, e estimulados pelo avanço das técnicas em genética molecular, os pesquisadores vêm investindo com veemência nos estudos moleculares para abuso ou dependência do álcool. O primeiro artigo publicado com algum achado positivo, por Blum et al., em 1990<sup>10</sup>, conheceu grande repercussão internacional e um precoce otimismo para o encontro de um gene da dependência do álcool. Estes autores encontraram associação entre uma variante do gene do receptor dopaminérgico, subtipo 2 (DRD2 – alelo A1), e alcoolismo. No entanto, o otimismo inicial logo foi atenuado pela incapacidade de outros centros em replicar o resultado<sup>11,12</sup>, sugerindo que a resolução do problema não poderia resumir-se à procura de genes únicos. Dentro desta atmosfera de crescente complexidade, diversos estudos em genética molecular foram e estão sendo realizados, como apresentaremos a seguir.

Antes, no entanto, descreveremos as duas formas de realização de trabalhos em genética molecular: os estudos de ligação e os de associação. Nos primeiros, procuram-se genes de maior efeito; ou seja, para um determinado transtorno, busca-se aquele gene que possa ser capaz de, por si só, causar o desenvolvimento do distúrbio. Os estudos de associação investigam a participação de genes candidatos dentro do transtorno; ou seja, eles verificam em que percentual um determinado gene tem influência. É, portanto, o desenho mais apropriado para o estudo de fenótipos complexos, como a dependência do álcool. Ainda que estudos de ligação na área de dependências químicas não devam ser integralmente desprezados, sobretudo na investigação de condições em que há grande agregação familiar. Nos limitaremos aqui a apresentar os estudos de associação pertinentes à área. Como esses trabalhos, em sua maioria, investigam dependências de várias drogas ao mesmo tempo, trataremos deles em conjunto, sempre indicando, quando possível, as diferenças encontradas para as singularidades de cada droga. Em nome da clareza de exposição, dividiremos os trabalhos por sistema neurofisiológico estudado.

#### 1. Sistema dopaminérgico

É o mais estudado dentre os trajetos envolvidos no sistema de recompensa cerebral, com destaque para a investigação de variações polimórficas nos genes de seus cinco tipos de receptores (DRD1; DRD2; DRD3; DRD4 e DRD5). Polimorfismos são variações na sequência de bases de um determinado gene que podem acarretar diferenças em sua expressão e, por conseqüência, variações funcionais da proteína por ele gerada. Associações são encontradas entre determinados polimorfismos e dependência de drogas para todos os receptores.

DRD1 – Comings et al.<sup>13</sup> encontraram associação entre uma variação do gene para este receptor com diversos comportamentos impulsivos, incluindo abuso de drogas.

DRD2 – Devido à sua originalidade como primeiro achado positivo no campo da dependência do álcool, a associação entre alelos desse gene e dependência de drogas vem sendo muito estudada, fornecendo os mais densos resultados de todo o campo de pesquisa. Em uma meta-análise compreendendo 15 estudos americanos e europeus, num total de 1.015 alcoolistas e 898 controles, Noble<sup>14</sup> encontrou uma prevalência três vezes maior do alelo A1 desse gene em dependentes graves do álcool com relação a controles, ao passo que nenhuma diferença foi observada entre os controles e dependentes leves do álcool. Igualmente, encontrou associação entre uma outra variante, o alelo B1, e dependência de álcool. Essas associações também foram encontradas por outros autores para dependência de cocaína e abuso de polissubstâncias. Mais recentemente, Ponce et al.<sup>15</sup> encontraram associação do alelo A1 com transtorno de personalidade anti-social, dentro de uma amostra de dependentes de álcool. Há também resultados negativos observados em alguns estudos. Entretanto, podemos concluir que parece haver a presença de variações funcionais produzidas pelos polimorfismos. Três estudos reforçam essa hipótese: Noble et al.<sup>16</sup> encontraram associação entre DRD2-A1 e tempo de latência aumentado para ondas P300 em filhos de dependentes de álcool, em relação a controles, indicando um trajeto fisiológico para a atuação da herança dopaminérgica. Pohjalainen et al.<sup>17</sup>, estudando voluntários saudáveis em uma população finlandesa, encontraram associação entre DRD2-A1 e baixa disponibilidade de receptores D2. Como a baixa disponibilidade de receptores D2 já foi associada a certos traços de personalidade, esse achado reforça a hipótese da transmissão da herdabilidade através de traços de personalidade. Noble et al.<sup>18</sup>, também analisando sujeitos sem diagnóstico de abuso de álcool ou drogas, acharam metabolismo regional cerebral de glicose reduzido em portadores do alelo A1 desse receptor para áreas envolvidas no sistema de recompensa cerebral, como o nucleus accumbens, ou reguladoras de função frontal, como o córtex pré-frontal. Este trabalho original traz importante colaboração para o reconhecimento das diferenças individuais

na suscetibilidade ao alcoolismo.

DRD3 – Apesar de sua presença majoritária em regiões límbicas e, portanto, possível papel na regulação de emoções, o gene para este receptor ainda não recebeu muita atenção dos pesquisadores. Thome et al.<sup>19</sup> encontraram prevalência significativamente maior do alelo 1 em pacientes dependentes do álcool em relação a controles, enquanto Parsian et al.<sup>20</sup> não encontraram nenhuma associação.

DRD4 – O interesse nesse gene vem do fato da observação de sua influência na gênese do distúrbio de atenção e hiperatividade infantis, traço envolvido na vulnerabilidade às dependências. Os poucos estudos realizados investigando diretamente dependências são controversos, com associações negativas<sup>20</sup> e positivas<sup>21</sup> entre alelos longos (sete repetições) do gene de dependência do álcool, no primeiro estudo, e dependência de opióides, no segundo caso. Mais recentemente, surgiram evidências de que os alelos longos possam estar envolvidos na modulação da intensidade da fissura pelo álcool.

DRD5 – O único estudo<sup>22</sup> examinando polimorfismos neste gene encontrou resultados interessantes. O DRD5 expressa-se particularmente no hipocampo, região aparentemente envolvida nas respostas a novos estímulos. Os autores testaram uma possível associação entre um polimorfismo do gene e abuso de substâncias, mediado pelo traço de personalidade de busca de novidade. Encontraram esse achado positivo para o sexo feminino, sendo esse o primeiro estudo molecular destacando diferentes vias de vulnerabilidade entre os sexos.

## 2. Outros sistemas

A exigüidade do estudo dos outros sistemas cerebrais potencialmente envolvidos na dependência de drogas faz com que os coloquemos todos, momentaneamente, em uma única categoria. Kranzler et al.<sup>23</sup> encontraram modesta associação ( $p=0,03$ ) entre alelos do gene do receptor opióide e dependência de álcool e outras drogas. Outros três trabalhos foram incapazes de observar qualquer associação. O sistema gabaérgico, principal sistema inibitório cerebral, recebeu atenção em dois estudos: um com resultados negativos e outro com associação positiva entre polimorfismo no subtipo alfa3 e dependência do álcool.

Evidências preliminares de associação entre variantes do sistema adrenérgico, serotoninérgico e do gene da monoaminoxidase com dependência de álcool ou drogas, ou do gene da catecol-O-metiltransferase com comportamentos de risco para abuso de drogas, aguardam ulteriores investigações para a confirmação dessas associações.

## 3. Interação de genes

As chamadas doenças complexas têm como característica a intervenção de mais de um gene para a transmissão de sua herdabilidade. Um dos mecanismos pelo qual essa atuação conjunta de genes se dá é a chamada interação. Nesse mecanismo, a reunião de alguns genes específicos é capaz de produzir um fenótipo que, em ação isolada, não seria possível. A somatória da ação desses genes caracteriza menos uma atuação qualitativa, no sentido da existência ou não de algum traço, e mais um funcionamento quantitativo, onde o efeito (não patológico por si) de genes favorece o desenvolvimento do transtorno. Alguns trabalhos examinaram este efeito para as dependências. Noble et al.<sup>24</sup> investigaram a prevalência de variações polimórficas dos genes para receptores dopaminérgico (DRD2) e gabaérgico (subunidade beta 3 – GABRB3). Encontraram uma maior prevalência do alelo DRD2-A1 (já apresentado em estudos acima) e uma menor prevalência do alelo GABRB3-G1 em dependentes graves do álcool, quando comparados a controles sem o fenótipo, em análises separadas. Entretanto, ao analisar a combinação das duas variantes, o efeito sobre o risco de dependência do álcool mostrou-se mais robusto, indicando a presença de interação.

Num trabalho bastante criativo, Schuckit et al.<sup>25</sup> investigaram a interação de diferentes sistemas na gênese de um traço de vulnerabilidade da dependência do álcool, o nível de resposta (NR) ao álcool.

Para o alelo LL do gene do transportador de serotonina (5-HTT) e para o Pro/Ser do gene do receptor gabaérgico alfa6 (GABRA6), encontraram associação com baixo NR e maior prevalência de dependência do álcool. Analisando os sujeitos portadores, ambos os polimorfismos encontraram o NR mais baixo e 100% ( $n=4$ ) de história de dependência do álcool, mais uma vez indicando efeito de interação na intensidade do fenótipo. Um trabalho<sup>9</sup> detectou evidências de interação para dependência do álcool e traços possivelmente envolvidos na suscetibilidade ao desenvolvimento de dependências. Os autores observaram efeito aditivo entre polimorfismos de três genes dopaminérgicos (DRD2, dopamina beta-hidroxilase e transportador de dopamina) e gagueira, transtorno de atenção/hiperatividade infantis, transtorno de conduta e dependência do álcool.

## Conclusões

1. A mais forte conclusão da análise conjunta dos estudos epidemiológicos e moleculares é a presença de fatores hereditários na gênese do abuso ou dependência do álcool.

2. A heterogeneidade dos resultados em termos de definição dos limites dos fenótipos e mecanismos de transmissão hereditária indica o abuso ou dependência de álcool como resultante de uma complexa interação de fatores genéticos, psicossociais e culturais melhor compreendida dentro de um modelo desenvolvimental de psicopatologia.

3. Os trajetos para a gênese do abuso/dependência de álcool e outras drogas são múltiplos, compreendendo caminhos específicos para cada droga e outros gerais para todas as drogas: possivelmente os casos individuais sejam misturas, em variadas proporções, destes distintos trajetos.

4. Além de trajetos gerais e específicos para a transmissão hereditária da vulnerabilidade a abuso ou dependência de drogas, coexistem suscetibilidades comuns a diversos fenótipos da psiquiatria; em alguns casos, não é possível rejeitar a hipótese da transmissão de traço comum a todos os transtornos psiquiátricos.

5. Não há genes únicos para abuso ou dependência do álcool, assim como não há evidências de genes exclusivos para este fenótipo. Pelo contrário, os estudos moleculares apontam para transmissão genética (mediada por características de personalidades e diferenças individuais aos efeitos das drogas) de variações no balanço de sistemas de neurotransmissão e de metabolização bioquímica de drogas. A ação do meio ambiente sobre estas condições biológicas produz a expressão do fenótipo.

6. A variante menor do gene do receptor dopaminérgico DRD2, conhecida por DRD2-A1, parece representar um importante papel na transmissão da vulnerabilidade à dependência do álcool, assim como a outros fenótipos. Esta herdabilidade se dá, provavelmente, através de mecanismos neurofisiológicos que produzem variações funcionais nos sistemas cerebrais, acarretando padrões afetivos e neuropsicológicos vulneráveis ao surgimento do transtorno.

7. Evidências preliminares indicam um papel para outros genes do sistema dopaminérgico, serotoninérgico, gabaérgico e opióide que, atuando em conjunto, podem elevar a suscetibilidade individual de seus portadores a dependências.

8. A força dos resultados acima revisados leva diretamente à questão do tratamento para a dependência do álcool, por duas vias. Inicialmente, o reconhecimento gradual dos trajetos bioquímicos envolvidos na gênese e manutenção da dependência abre caminho para o aperfeiçoamento de psicofármacos que, atuando pontualmente em sítios de ação específicos (p.ex. receptores e transportadores fundamentais ao processo), podem agir com mais eficácia sobre o transtorno. Em segundo lugar, o reconhecimento, em nível molecular, das condições de vulnerabilidade para o transtorno permite ações preventivas sobre populações de risco, seja em evitar o contato com as drogas, seja na redução dos traços de suscetibilidade.

### Perspectivas futuras

Os estudos em genética de dependências químicas prometem resultados mais sólidos nos próximos anos, avançando através de trabalhos com metodologias mais complexas, em ação sinérgica. De um lado, a investigação mais detalhada de subfenótipos, ou seja, de condições neuropsicológicas e neurofisiológicas (incluindo estados subjetivos) associadas à vulnerabilidade; estes subfenótipos derivam de modo mais imediato de funções biológicas, tornando mais confiáveis os achados a eles associados, distintamente dos complexos construtos nosográficos da psiquiatria que, considerada a contínua ação do meio ambiente sobre a biologia, pouco dizem a respeito da base biológica dos transtornos psiquiátricos em geral. De outro lado, a investigação de efeitos de interação de certos agressores ambientais agindo sobre situações específicas de vulnerabilidade, gerando o transtorno. Em outras palavras, à medida que os pesquisadores da área forem abandonando as categorias diagnósticas estritas da psiquiatria e investigarem o fenômeno dos transtornos mentais como a composição de tendências neuropsicofisiológicas com fatores psicossociais, as estratégias de pesquisa facilitarão a elucidação de diversos enigmas do setor, aí incluída seguramente a dependência do álcool. Finalmente, o desenvolvimento da farmacogenética, isto é, determinantes genéticos para uma boa ou má resposta ao tratamento farmacológico, que incluem a verificação de diferenças interindividuais nos mecanismos farmacocinéticos – estudos que investigam variantes gênicas das enzimas metabolizadoras das drogas – e farmacodinâmicos – estudos que estudam as variantes funcionais dos genes que codificam os sítios envolvidos no mecanismo de ação desses medicamentos/drogas.

### Referências

- Merikangas K, Stolar M, Stevens D, O'Malley S, Rousanville B. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:973-9.
- van den Bree M, Johanson E, Neale M, Pickens R. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence* 1998;52:231-41.
- Kendler K, Prescott C. Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Brit J Psychiatry* 1998;173:345-50.
- Cadore R, Yates W, Troughton E, Woodworth G, Stewart M. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:42-52.
- Moss H, Black T, Martin C, Tarter R. Heightened motor activity level in male offspring of substance abuse fathers: association with temperament, behavior and psychiatric diagnosis. *Biol Psychiatry* 1992;32: 1125-47.
- Sher K, Walitzer K, Wood P, Brent E. Characteristics of children of alcoholics: putative risk factors, substance use and abuse, and psychopathology. *J Abnormal Psychology* 1991;100:427-88.
- Finn P, Zeitouni N, Pihl R. Effects of alcohol on psychophysiological hyperactivity to nonaversive and aversive stimuli in men at high risk for alcoholism. *Journal Ab Psychology* 1990;99:79-85.
- Schuckit M. Biological, psychological, and environmental predictors of the alcoholism risk: a longitudinal study. *J Stud Alcohol* 1998;59:485-94.
- Comings D, Wu S, Dietz G, Muhleman D. Polygenic inheritance of Tourette Syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder. *Am J Med Gen (Neuropsychiatric Genetics)* 1996;67:264-88.
- Blum K, Noble E, Sharidan P, Montgomery A, Ritchie T, Cohon J. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA* 1990;263(15):2055-60.
- Bolos A, Dean M, Lucas-Derse C, Ramsburg M, Brown G, Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor and alcoholism. *JAMA* 1990;264(24):3156-60.
- Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler H, Krystal J, Merikangas K, Kennedy J, Kidd K. No association between na allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 1991;266(13):1801-7.
- Comings D, Gade R, Wu S, Chiu C, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal R, Lesleur H, Rugle L, MacMurray P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44-56.
- Noble E, Zhang X, Ritche T, Lawford B, Grosser S, Young R, Sparkes R. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatr Res* 1998;81(2):133-47.
- Ponce G, Jimenez-Arriero M, Rubio G, Hoenicke J, Ampuero I, Ramos J, Palomo T. The A1 allele of the DRD2 gene (Taql A polymorphism) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry* 2003;18(7):356-60.
- Noble E, Berman S, Ozkaragoz T, Ritchie T. Prolonged P300 latency in children with D2 dopamine receptor A1 allele. *Am J Hum Genet* 1994;54:658-68.
- Pohjalainen T, Rinne J, Nagren K, Leikoinen P, Anttila K, Syvalahti E, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3(3):256-60.
- Noble E, Gottschalk L, Fallon J, Ritchie T, Wu J. D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet* 1997;74(2):162-6.
- Thome J, Weijers H, Wiesbeck G, Sian J, Nara K, Boning J, Riederer P. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and alcohol dependence: relation to personality rating. *Psychiatr Genet* 1999;9(1):17-21.
- Parsian A, Chakraverty S, Fisher L, Cloninger C. No association between polymorphisms in the human dopamine D3 and D4 receptors genes and alcoholism. *Am J Med Genet* 1997;74(3):281-5.
- Kottler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B, Kramer I, Zer-Zion M, Kletz I, Ebstein R. Excess dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997;2(3):251-4.
- Vanyukov M, Moss H, Gioio A, Hughes H, Kaplan B, Tarter R. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behavior Genetics* 1998;28(2):75-82.
- Kranzler H, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila C, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(6):1359-62.
- Noble E. The dopamine D2 receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998;16(1):33-45.
- Schuckit M, Mazzanti C, Smith T, Ahmed U, Radel M, Iwata N, Goldman D. Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;45(5):647-51.

### Correspondência

Guilherme Peres Messas

Instituto de Psiquiatria

Rua Dr. Ovidio Pires De Campos, s/n, 30 andar, sala 4051

05403-010 São Paulo, SP, Brasil

E-mail: messas@netpoint.com.br