

# ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO FUNCIONAL DO PROMOTOR LIGADO AO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (5-HTTLPR) Agressividade Externalizada e Internalizada e Abuso do Álcool

Samuel POMBO, Pilar DE QUINHONES LEVY, Manuel BICHO, António BARBOSA, Fátima ISMAIL, Neves CARDOSO

## RESUMO

Na genética do alcoolismo evidenciam-se repercussões na heterogeneidade fenotípica da dependência do álcool, possibilitando a maior, ou menor expressão de comportamentos associados de agressividade.

A patogénese do alcoolismo e do comportamento anti-social tem sido relacionada com a desregulação do sistema serotoninérgico, sustentando assim, a investigação do polimorfismo de inserção/delecção de 44 bases do gene transportador da serotonina (5-HTT). O estudo tem como objectivo avaliar a relação entre o polimorfismo 5-HTTLPR, o comportamento agressivo e o consumo do álcool.

Foram recrutados 97 dependentes do álcool da consulta de Etilo-Risco do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria. Durante o programa terapêutico foi colhido sangue para extracção de ADN e realizada a avaliação clínica e comportamental.

Para o polimorfismo 5-HTTLPR, 30.7% dos doentes alcoólicos são homocigóticos para o alelo l, 19.8% dos doentes alcoólicos são homocigóticos para o alelo s e 49.5% são heterocigóticos l/s.

Verificou-se significativamente menores scores de agressividade durante a fase de consumo agudo do álcool nos alcoólicos portadores do alelo l (ll/l) e scores mais elevados de agressividade (em período de consumo agudo e abstinência) nos alcoólicos portadores do alelo s (ss/l), embora este resultado não tenha sido significativo.

A associação da natureza funcional do alelo s do polimorfismo 5-HTTLPR com o comportamento agressivo é consistente com os modelos de agressividade que relatam uma diminuição central da actividade serotoninérgica associada a condutas impulsivas e anti-sociais.

Os resultados revelam uma associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e o comportamento de auto e heteroagressividade na população dependente do álcool, sobretudo, quando a agressividade emerge sob o efeito do álcool. Neste período de consumo de bebidas alcoólicas a presença do alelo l afigura-se como um factor *protector* do desenvolvimento de comportamentos agressivos, enquanto que a tendência dos resultados aponta o alelo s (curto) como factor de predisposição. Estes resultados sugerem que a presença do alelo s pode conferir uma vulnerabilidade genética no doente alcoólico à manifestação de comportamentos de agressividade, particularmente quando em interacção com o efeito agudo do álcool.

S.P., A.B., F.I., N.C.: Serviço de Psiquiatria. Hospital de Santa Maria. Faculdade Medicina de Lisboa. Lisboa

P.Q.L., M.B.: Centro de Endocrinologia e Metabolismo do Laboratório de Genética. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

© 2008 CELOM

## SUMMARY

### ASSOCIATION OF THE FUNCTIONAL SEROTONIN TRANSPORTER PROMOTER POLYMORPHISM (5-HTTLPR)

#### With Externalizing and Internalizing Aggressivity and Alcohol Abuse

Genetic factors of alcoholism influence the phenotypic heterogeneity of alcohol dependence, allowing the higher or lower expression of related aggressive behaviours. The pathogenesis of alcoholism and anti-social behaviour has been connected to serotonergic system dysfunction, given support to examine the association with 44-basepair insertion/deletion polymorphism of serotonin gene transporter (5-HTT).

The study aims to assess the relationship between 5-HTTLPR polymorphism, aggressive behaviour and alcohol consumption pattern.

There were recruited 97 alcohol dependent patients from the alcoholism unit (Etilo-Risco) of the Psychiatric Service of Santa Maria Hospital.

Blood for DNA extraction and clinical and behavioural information was collected during the therapeutic program.

Regarding 5-HTTLPR polymorphism prevalence in alcoholic population, 30.7% were homozygotic to l allele, 19.8% were homozygotic to s allele and 49.5% were heterozygotic l/s.

Alcoholic patients carrying the l allele from 5-HTTLPR genotype showed significant lower scores of aggressivity during acute alcohol consumption, and alcoholic patients carrying the s allele showed significant higher scores of aggressivity (during acute alcohol consumption and abstinence), however, the results were not significant.

The association between the functional nature of the s allele of 5-HTTLPR polymorphism with aggressive behaviour is in agreement with the general models of aggressivity that report low levels of central serotonergic activity related to impulsive and anti-social behaviours.

The results demonstrate an association between 5-HTTLPR polymorphism and the auto and heteroaggressive behaviour in alcohol dependent population, particularly when aggressivity appears under acute alcohol consumption. During acute alcohol consumption stage, the presence of the l allele may act as a *protective* factor of aggressive behaviour risk, whereas the results tendency showed the s allele as *susceptibility* factor.

Data suggests that the presence of s allele may confer a genetic vulnerability factor to the development of aggressive behaviour in alcohol dependent subjects, specially, in interaction with acute alcohol consumption stage.

## INTRODUÇÃO

A influência hereditária na doença alcoólica repercute-se na heterogeneidade fenotípica do abuso e/ou dependência do álcool, possibilitando a maior ou menor expressão de comportamentos associados de agressividade. Ao longo dos anos, a literatura empírica sobre as tipologias multivariadas do alcoolismo introduziu vários subtipos de doentes alcoólicos, dos quais se destaca alguns caracterizados predominantemente pelo comportamento agressivo. Cloninger et al (1981)<sup>1</sup>, com base nos resultados de estudos genéticos de adopção bastante influentes na área da investigação em alcoologia, sugeriram a dicotomia tipo I/tipo II. O tipo II, quase ex-

clusivo do sexo masculino, inicia-se numa fase jovem adulto e é marcado pela impulsividade e comportamento anti-social. Neste subtipo, preconiza-se uma possível vulnerabilidade ao nível do sistema serotoninérgico<sup>2,3</sup>. A tipologia A/B de Babor et al (1992)<sup>4</sup>, em certa medida bastante semelhante ao modelo de classificação de Cloninger (tipo I/II), integra os traços de personalidade anti-social no tipo B. Considerando o comportamento agressivo internalizado (pe., suicídio) e externalizado (pe., agressões, destruição de objectos) na caracterização do fenotipo alcoólico, salienta-se ainda o tipo II (*exposões* agressivas sob a influência do álcool, especialmente com a família) e III (tentativas de suicídio) de Lesch et al (1988)<sup>5</sup>, e os sub-tipos anti-social de Zucker et al

(1987)<sup>6</sup> e Windle and Scheidt (2004)<sup>7</sup>, o grupo de investigação do Núcleo de Estudos e Tratamento do Etilo-Risco (NETER) do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria de Lisboa, publicou uma tipologia clínica de bebedores dependentes do álcool – NAT (*NETER Alcoholic Typology*)<sup>8</sup>. A solução factorial extraiu cinco dimensões das quais se destaca o sub-grupo ansiopático, marcado pelo comportamento agressivo na fase de abstinência do álcool e o sociopático, que tipifica um comportamento agressivo aquando do consumo do álcool e por antecedentes legais<sup>8,9</sup>.

A desregulação do sistema serotoninérgico tem sido implicada na patogénese do alcoolismo e do comportamento anti-social. Vários estudos mostram uma diminuição da função serotoninérgica em indivíduos com problemas ao nível do controlo dos impulsos, alcoolismo e agressividade<sup>10-13</sup>. Ao nível da genética, a investigação demonstra uma associação entre o gene transportador da serotonina (5-HTT), o uso do álcool e as alterações do comportamento. O promotor do gene 5-HTT apresenta um polimorfismo de inserção/delecção de 44 bases que origina uma forma longa (l) e outra curta (s). O resultado de uma meta-análise com mais de 5800 indivíduos, confirmou a relação entre o polimorfismo do promotor ligado ao transportador de serotonina (5-HTTLPR) e o diagnóstico de dependência do álcool, destacando a presença do alelo s como principal factor de vulnerabilidade. A análise com elevado rigor metodológico de 17 estudos comparativos (alcoólicos vs controlos), demonstrou que os indivíduos portadores do alelo s do polimorfismo 5-HTTLPR, têm um risco acrescido de 18% para o diagnóstico de dependência do álcool ao longo da vida. Para os casos em que os dependentes do álcool são homozigóticos para o alelo s (s/s) o risco aumenta para 39%<sup>14</sup>.

Estudos recentes em populações alcoólicas têm sugerido igualmente a influência do alelo s do 5-HTTLPR e o comportamento impulsivo, agressivo, suicidário e até de violência extrema<sup>15-17</sup>. Deste modo, tendo em conta que a proteína transportadora de serotonina (5-HTT) regula a actividade serotoninérgica ao controlar a concentração extracelular de 5-HT, o gene que codifica a proteína 5-HTT tem sido avaliado como gene candidato à vulnerabilidade para a dependência do álcool e para o comportamento de agressividade.

No sentido de estudar a contribuição da interacção genética/ambiente na expressão do comportamento do doente alcoólico, o estudo tem como objectivo avaliar a relação entre o polimorfismo do promotor ligado ao transportador de serotonina (5-HTTLPR), o comportamento agressivo e o consumo do álcool.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram recrutados 97 dependentes do álcool, diagnosticados de acordo com o DSM-IV-TR<sup>18</sup>, da consulta de Etilo-Risco do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria. A amostra incluída no estudo integra o Projecto de Saúde Pública financiado pela Fundação Calouste Gulbenkian *Alcoolismo Transgeracional: detecção de grupos de risco (comportamental e genético) em descendentes de alcoólicos* levado a cabo pelas equipas de investigação do NETER do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria e pelo Centro de Endocrinologia e Metabolismo do Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Consideraram-se os seguintes critérios de exclusão: História pregressa ou actual de abuso ou dependência de drogas ilícitas; História pregressa ou actual de abuso ou dependência de BZD'S; Evidência de defeito cognitivo marcado e comorbilidade psiquiátrica (esquizofrenia e outras perturbações psicóticas, demências, *delirium*).

Durante o programa terapêutico foi colhido sangue para extracção de DNA e realizada a avaliação clínica e psicométrica. Aquando da admissão do doente na consulta foi aplicada a Entrevista Semi-Estruturada para Doentes Alcoólicos do NETER. Esta explora a informação socio-demográfica e os principais aspectos psicológicos, físicos e sociais, relacionados com a doença alcoólica. Esta entrevista tem sido utilizada em vários estudos levados a cabo pelo grupo de investigação do NETER<sup>8,9,19,20</sup>. O comportamento agressivo foi avaliado em dois momentos (fase de consumo agudo do álcool e de abstinência) através da Escala de Agressividade e Disfunção Social (EADS)<sup>21</sup>. Esta escala, constituída por 11 itens, dos quais nove avaliam a agressividade externalizada (física e verbal) e dois itens avaliam a agressividade internalizada (auto-mutilação, pensamentos e impulsos suicidas), tem como objectivo avaliar as cognições e comportamentos agressivos do indivíduo. O formato das respostas corresponde a uma escala de tipo Likert de cinco pontos (0 – ausente a 4 – extremamente severo) onde o sujeito refere a gravidade do comportamento hostil.

O polimorfismo de inserção/delecção 5-HTTLPR de 44 pb no promotor do gene SERT foi estudado usando o primer forward 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' e o primer reverse 5'-GGGACTGAGCTGGACAACCAC-3'. A reacção de PCR foi efectuada num volume final de 50 ml com 200 ng de DNA genómico, 10 pmol de primers, 0.2 mM de cada dNTP, 75 mM Tris-HCl (pH 8.8), 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.1% Tween 20, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> e 1U Taq DNA Polymerase. A reacção de PCR começou por uma desnaturação inicial a

94°C durante 10 minutos, seguida de 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 61°C e 45 segundos a 72°C, com uma extensão final de cinco minutos a 72°C. Os fragmentos foram separados por electroforese num gel de agarose 3% a 80 V durante 60 minutos e visualizados com brometo de etídio sob U.V. Obtiveram-se fragmentos de 528 e 484 pb para os alelos com e sem o fragmento de inserção.

Todos os doentes, após esclarecimento prévio, assinaram consentimento informado.

### Análise Estatística

Considerando a distribuição não-normal dos dados (Kolmogorov-Smirnov test), utilizou-se uma metodologia não-paramétrica. Assim, para grupos não emparelhados foi aplicado o teste U de Mann-Whitney, no sentido de avaliar os níveis de agressividade de acordo com o sexo e com o genotipo do polimorfismo 5-HTTLPR. Para grupos emparelhados, foi aplicado o teste de Wilcoxon, de forma a comparar os níveis de agressividade na fase de abstinência e consumo agudo do álcool. A comparação de frequências foi feita através do teste qui-quadrado. O tratamento e análise dos dados foram efectuados através do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 12), tendo-se adoptado o intervalo de confiança de 95% ( $p < .05$ ), como estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### 1. Caracterização Sócio-Demográfica

A população estudada é constituída por 97 dependentes do álcool, 80.4% do sexo masculino (N=78) e 19.6% do sexo feminino (N=19). A idade dos sujeitos oscila entre os 28 e os 64 anos, com uma média de idades de 48.1 (dp=10.62) anos. A amostra é totalmente caucasiana (100%), com uma média de 7.1 (dp=4.19) anos de escolaridade. Quanto à distribuição do estado civil, 66.6% são casados, 17.5% são solteiros e 16.5% estão separados ou divorciados. Relativamente à distribuição da classe social, 7.2% enquadraram-se na alta ou média-alta, 27.8% na média, 50.5% na média-baixa e 14.4% na baixa. Não se verificaram diferenças significativas ( $p > .05$ ) entre o sexo, no que respeita às variáveis sócio-demográficas.

### 2. Caracterização da história do alcoolismo

A média de anos de duração do consumo do álcool foi de 33.86, de abuso foi 9.93, de dependência foi 13.8 e de duração do alcoolismo foi de 20.7 anos.

O consumo médio de álcool puro referente a um dia típico (24 horas) de ingestão de bebidas alcoólicas, situou-se nas 118.7 gramas. 58% dos casos reportaram história familiar de problemas ligados ao álcool. Não se verificaram diferenças significativas ( $p > .05$ ) entre sexos, no que respeita às variáveis clínicas da história pregressa do alcoolismo.

### 3. Avaliação dos Padrões de Agressividade

A avaliação do grau de agressividade e disfunção social e o consumo do álcool na população alcoólica verificou que, 74.3% da amostra reportou algum tipo de comportamento agressivo (verbal ou físico), registando-se a predominância da agressividade externalizada (64.3% durante o período de abstinência do álcool e 82.2% durante a fase de ingestão aguda do álcool) em relação com a internalizada (30.7% durante o período de abstinência do álcool e 39.6% durante a fase de ingestão aguda do álcool). A análise comparativa entre sexos através do teste não paramétrico Mann-Whitney não revelou diferenças significativas, no entanto, salienta-se o facto de as mulheres alcoólicas apresentarem *scores* médios superiores na EADS durante o período de ingestão aguda do álcool, em comparação com os homens.

A análise emparelhada (Wilcoxon test) entre o comportamento agressivo e a fase de abstinência ou consumo agudo do álcool revelou que, os níveis médios de agressividade externalizada, internalizada e total endossados, são significativamente ( $p < .01$ ) superiores na fase de consumo agudo do álcool (respectivamente;  $Z = -5.1$ ;  $Z = -3.5$ ;  $Z = -5.4$ ). O Quadro 1 sintetiza a pontuações obtidas na EADS de acordo com o sexo e o período de abstinência ou consumo do álcool.

### 4. Polimorfismo do gene promotor da serotonina (5-HTTLPR)

A avaliação do equilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo 5-HTTLPR foi assegurado pela aplicação do teste qui-quadrado ( $p > .05$ ).

Quadro 1 – Pontuações da Escala de Agressividade e Disfunção Social (EADS)

	Total	Masculino	Feminino
	M (dp)	M (dp)	M (dp)
<b>Fase Abstinente</b>			
Agressividade externalizada	4.6 (5.5)	4.7 (5.9)	4.3 (3.4)
Agressividade internalizada	.46 (1.0)	.42 (.98)	.63 (1.1)
<b>Agressividade Total</b>	<b>5.0 (6.0)</b>	<b>5.1 (5.5)</b>	<b>4.2 (4.1)</b>
<b>Fase de Consumo de Álcool</b>			
Agressividade externalizada	9.5 (8.4)	8.9 (8.1)	12.2 (8.1)
Agressividade internalizada	1.0 (1.2)	.87 (1.1)	1.6 (2.2)
<b>Agressividade Total</b>	<b>10.6 (9.8)</b>	<b>9.8 (9.2)</b>	<b>13.4 (9.4)</b>

Quadro 2 – Genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR vs. Agressividade (EADS)

	l/l	l/s	s/s	Est.
<b>Ag. Fase Abstinência</b>				
Externalizada	4.2 (6.6)	4.8 (5.4)	5.0 (4.7)	n.s.
Internalizada	.31 (.72)	.62(1.0)	.44 (.81)	n.s.
<b>Total</b>	<b>4.4 (6.9)</b>	<b>5.4 (5.9)</b>	<b>5.5 (5.0)</b>	<b>n.s.</b>
<b>Ag. Fase Consumo Álcool</b>				
Externalizada	8.0 (7.6)	9.7 (8.7)	11.4 (9.8)	n.s.
Internalizada	.93 (1.1)	.85 (1.3)	.16 (2.1)	n.s.
<b>Total</b>	<b>9.0 (8.4)</b>	<b>10.5 (4.9)</b>	<b>13.0 (11.4)</b>	<b>n.s.</b>

Para o polimorfismo 5-HTTLPR, 30.7% dos doentes alcoólicos são homozigóticos para o alelo l, 19.8% dos doentes alcoólicos são homozigóticos para o alelo s e 49.5% são heterozigóticos l/s, verificando-se a prevalência de 80.2% para o alelo l e 69.3% para o alelo s. Não se verificaram diferenças significativas entre as frequências do genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR e as variáveis sócio-demográficas e clínicas em estudo ( $p > .05$ ).

A aplicação do teste qui-quadrado não encontrou diferenças significativas no que respeita ao genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR, porém, regista-se uma tendência para reportar maiores scores de agressividade na EADS durante a fase de abstinência e consumo agudo do álcool nos doentes alcoólicos homozigóticos para o alelo s (s/s).

Quando avaliadas as frequências alélicas, verificaram-se significativamente menores scores de agressividade (EADS) durante a fase de consumo agudo do álcool nos alcoólicos portadores do alelo l (ll/l) e scores mais elevados de agressividade (em período de consumo agudo e abstinência) nos alcoólicos portadores do alelo s (ss/l), embora este resultado não tenha sido significativo. Os quadros 2 e 3 sintetizam as pontuações obtidas na Escala de Agressividade e Disfunção Social (EADS) na fase de consumo e abstinência do álcool, tendo em conta o genótipo e as frequências alélicas do polimorfismo 5-HTTLPR.

Quadro 3 – Alelos do polimorfismo 5-HTTLPR vs. Agressividade (EADS)

	alelo l		alelo s	
	Sim	Não	Sim	Não
<b>Ag. Fase Abstinência</b>				
Externalizada	4.6 (5.8)	5.6 (4.7)	4.9 (5.2)	4.1 (6.5)
Internalizada	.4 (1.0)		.5 (1.2)	.3 (.7)
<b>Total</b>	<b>5.0 (6.3)</b>		<b>5.5 (5.6)</b>	<b>4.5 (6.9)</b>
<b>Ag. Fase Consumo Álcool</b>				
Externalizada	8.7 (7.8)	12.7 (10.5)*	10.3 (9.0)	8.1 (7.5)
Internalizada	.8 (1.5)	2.0 (2.4)*	1.2 (1.2)	1.1 (1.2)
<b>Total</b>	<b>9.5 (8.7)</b>	<b>14.8 (12.4)*</b>	<b>11.3 (10.4)</b>	<b>9.3 (8.5)</b>

Nota: Ag.=agressividade; \*  $p < .05$ .

## DISCUSSÃO

O estudo demonstrou uma elevada prevalência de comportamentos de agressividade (74.3%), que se traduzem pela agressividade verbal dirigida (ameaças) e não-dirigida (gritos), irritabilidade, negativismo, conduta social perturbada (provocador), até ao comportamento de violência física. Estes comportamentos emergem, ou são exponenciados na fase de consumo agudo do álcool. O consumo do álcool aumenta o risco de comportamentos de agressividade ao interferir com a capacidade cognitiva de decisão e de domínio dos impulsos (função executiva do lobo frontal). Quando intoxicado pelo álcool, com ou sem memória para o sucedido, o doente alcoólico pode envolver-se com frequência em actividades que colocam em risco a sua segurança e a dos outros<sup>19</sup> qualquer forma, os estudos mostram que a agressividade evidenciada pelo doente alcoólico não está apenas relacionada com o efeito neurofarmacológico directo do álcool. A análise comparativa entre o genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR e o comportamento agressivo no período de abstinência e consumo agudo do álcool não se verificou significativa, contudo, regista-se uma tendência dos indivíduos alcoólicos homozigóticos s/s para reportar níveis mais elevados de agressividade e disfunção social externalizada e internalizada durante o período de consumo agudo do álcool. Tal como noutros estudos, a tendência dos resultados demonstra uma associação entre o alelo s (curto) do polimorfismo 5-HTTLPR e o comportamento agressivo internalizado (p.e., suicídio) e externalizado (heteroagressividade) na população dependente do álcool, sobretudo, quando a agressividade emerge sob o efeito do álcool.

O polimorfismo de 44-bp de inserção/delecção possui um alelo *curto* (s), de baixa expressividade na região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTTLPR), comparando com o alelo *longo* (l). A associação da natureza funcional do alelo s do polimorfismo 5-HTTLPR com o comportamento agressivo, é consistente com os modelos de agressividade que relatam uma diminuição central da actividade serotoninérgica associada a condutas impulsivas e anti-sociais. Este modelo tem sido validado em populações alcoólicas<sup>10-13</sup>, particularmente, nos alcoólicos classificados com o fenótipo tipo II<sup>1,3,8,9</sup>.

Os estudos têm encontrado frequências mais elevadas do alelo *s* do polimorfismo 5-HTTLPR nos alcoólicos caracterizados por um comportamento agressivo e anti-social (tipo II), quando comparado com populações de controlo<sup>22,23</sup>. Outros trabalhos têm sustentado a relação entre o polimorfismo 5-HTTLPR, a agressividade<sup>15,24</sup> e o alcoolismo<sup>16</sup>.

O alelo mais *longo* (*l*) do polimorfismo 5-HTTLPR, normalmente associado a taxas de transcrição mais elevadas, pode condicionar a quantidade de 5-HT recaptada, com consequente repercussão nos níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica<sup>25-27</sup>. Isto é, teoricamente, temos maior actividade de transporte de 5-HT, resultando no aumento da sua recaptação e redução de 5-HT intrasináptica<sup>28</sup>. A análise das frequências alélicas demonstrou que os doentes alcoólicos portadores do alelo *l* (genótipo *ll*/ls), reportam significativamente menores níveis de agressividade externalizada e internalizada, durante a fase de consumo agudo do álcool. Embora este resultado seja congruente com o modelo neurobiológico serotoninérgico da agressividade, um estudo recente<sup>29</sup> revelou que o alelo *l* do 5-HTTLPR estava associado ao alcoolismo, particularmente, nos doentes com história pregressa de comportamentos violentos, história familiar de alcoolismo e de início precoce do problema do álcool. Todavia, esta investigação foi levada a cabo em coreanos alcoólicos do sexo masculino, o que pode introduzir algum viés étnico.

No estudo é importante realçar algumas limitações: primeiro, as investigações no que respeita à relação entre o polimorfismo 5-HTTLPR, alcoolismo e agressividade têm produzido alguns resultados contraditórios e inconclusivos<sup>30-34</sup>. Segundo, é importante notar que nem sempre o aumento ou diminuição da função do transportador está necessariamente associada ao correspondente aumento ou diminuição da função central serotoninérgica<sup>24</sup>. Terceiro, o nível de fiabilidade dos relatos de doentes alcoólicos pode ser limitado, na medida que durante a entrevista clínica os doentes tendem a subestimar e negar o consumo do álcool e os problemas associados, especialmente, se forem de agressividade ou violência<sup>35</sup>. Por último, devemos igualmente considerar o impacto de outros factores neurobiológicos na actividade do sistema serotoninérgico ao nível da etiopatogenese da agressividade no doente alcoólico. Por exemplo, as enzimas mitocondriais monoaminoxidase (MAO) tipo A e tipo B, têm sido implicadas na regulação da actividade do sistema serotoninérgico<sup>36</sup>. Um estudo em alcoólicos de Pombo et al (2008) verificou que os doentes com menores níveis de actividade MAO-B plaquetária apresentavam scores mais elevados na dimensão de hostilidade<sup>20</sup>.

Em suma, os dados do estudo apontam para a influência do 5-HTTLPR na modulação da expressividade do comportamento agressivo no alcoólico, sobretudo, durante a fase de consumo agudo do álcool. Neste período de consumo de bebidas alcoólicas, a presença do alelo *l* afigura-se como um factor *protector* do desenvolvimento de comportamentos agressivos, enquanto que a tendência dos resultados aponta o alelo *s* (curto) como factor de predisposição. Tendo em conta a interferência ao nível da função serotoninérgica da natureza funcional do polimorfismo avaliado e o potencial uso de terapêuticas farmacológicas com inibidores da recaptação de serotonina (SSRI's), estes resultados podem sugerir algum envolvimento no tratamento da dependência do álcool, particularmente, em alcoólicos cujo o fenotipo (subtipo) é marcado pelo comportamento agressivo, impulsivo e anti-social associado (sociopata).

Considerando natureza preliminar do estudo e o número reduzido de indivíduos incluídos na amostra, estes dados necessitam de replicação.

#### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

#### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. CLONINGER CR, BOHMAN M, SIGVARDSSON S: Inheritance alcohol abuse: cross fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry 1981;38:861-8
2. CLONINGER CR: Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. Science 1987; 236:410-6
3. DVORAK A, POMBO S, ISMAIL F et al: Tipologias da dependência do álcool e o seu significado para a terapêutica médica. Acta Psiquiátrica Port 2006;52(2):1693-1705
4. BABOR TF, DE HOFMANN MI, BOCA FK et al: Types of alcoholics, I: evidence for an empirically derived typology based on indicator of vulnerability and severity. Arch Gen Psychiatry 1992;49:599-608
5. LESCH OM, DIETZEL M, MUSALEK M, WALTER H, ZEILER K: The course of alcoholism. Long-term prognosis in different Types. Forensic Science Intr 1988;36:121-138
6. ZUCKER RA: The four alcoholisms: A developmental account of the etiologic process. Nebr Symp Motiv 1987;34:27-83
7. WINDLE M, SCHEIT DM: Alcoholic subtypes: are two sufficient?. Addiction 2004;99:1508-19
8. CARDOSO J.M., BARBOSA A., ISMAIL F, S POMBO: Neter Alcoholic Typology (NAT). Alcohol & Alcoholism. 2006;41(2):133-9
9. POMBO S, REIZINHO R, ISMAIL F et al: NETER Alcoholic 5 Subtypes: Validity with Lesch 4 Evolutionary Subtypes. Intr J Psychiatry Clin Practice 2007;12:55-64

10. BAILLY D, VIGNAU J, LAUTH B et al: Platelet serotonin decrease in alcoholic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(1):68-72
11. SOLOFF P, LYNCH K, MOSS H: serotonin, impulsivity and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study. *Alcoholism: Clin Exp Research* 2000;24(11):1609-19
12. MOELLER F, DOUGHERTY D: Antisocial personality disorder, alcohol, and aggression. *Alcohol Research and Health* 2001;25(1):5-11
13. PIVAC N, SELER-MUCK D, MUSTAPIC M, NENADIC-SVIGLIN K, KOZARIC-KOVACIC D: platelet serotonin concentration in alcoholic subjects. *Life Sciences* 2004;76:521-531.
14. FEINN R, NELLISSERY M, KRANZLER HR: Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genetics* 2005;(part B. 133B):79-84
15. LIAO DL, HONG CJ, SHIH HL, TSIA SJ: Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiol* 2004;50(4):284-7
16. LIMOSIN F, LOZE JY, BONI C et al: Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects. *J Psychiatr Res* 2005;39(2):179-182
17. PASCUAL J, SOLER J, BAIGET M et al: Association between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ). *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:382-386
18. APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) 4th ed. Text Revision. APA Publishers 2000
19. POMBO S: As respostas mnésicas do cérebro perante a presença do álcool. *Acta Psiquiátrica Port* 2008;54:1919-26
20. POMBO S, LEVY P, BICHO M, ISMAIL F, CARDOSO JM.: Neuropsychological function and platelet monoamine oxidase activity levels in type I alcoholic patients. *Alcohol and Alcoholism* 2008;4:423-430
21. WISTED B, RASMUSSEN A, PEDERSEN L et al: The development of an observer-scale for measuring social dysfunction and aggression. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:249-252
22. HAALLIKAINEN T, SAITO T, LACHMAN HM et al: Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behaviour. *Molecular Psychiatry* 1999;4:385-8
23. SANDER T, HARMS H, DUFEU P et al: Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissociated personality disorder. *Biological Psychiatry* 1998;43:908-912
24. BEITCHMAN J, BALDASSARRA L, MIK H et al: Serotonin Transporter Polymorphisms and Persistent, Pervasive Childhood Aggression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1103-5
25. GREENBERG D, TOLLIVER J, HUANG J, LI Q, BENDEL D, MURPHY DL: Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999;88:83-7
26. HEILS A, TEUFEL A, PETRI S et al: Allelic variation of human serotonin transporter gene expression, *J Neurochem* 1996;66:2621-4
27. MACKENZIE A, QUINN J: A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;15251-5
28. KRANZLER H, LAPPALAINEN J, NELLISSERY M, GELERNTER J: Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcoholism Clin Exp Research* 2002;26:1330-5
29. KWEON Y, LEE H, CHUNG L, LEE K, PAE C: Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *J Psychiatric Research* 2005;39:371-6
30. KONISHI T, CALVILLO M, LENG AS, LIN KM, WAN YJ: Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter, and GABA(A) receptor beta(3) subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans. *Alcohol* 2004 32(1):45-52
31. CHOI G, KEE S, SON G et al: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenase, dopamine and serotonin transporters in familial and non-familial alcoholism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(2):123-8
32. DICK M, PLUNKETT J, HAMLIN D et al: Association analyses of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample. *Psychiatr Genet* 2007;17(1):35-8.
33. MATSUSHITA S, YOSHINO A, MURAYAMA M, KIMURA M, MURAMATSU T, HIGUCHI S: Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *Am J Med Genetics* 2001;105:446-450
34. STOLTENBERG SF, TWITCHELL GR, HANNA GL et al: Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genetics* 2002;114:230-4
35. POMBO S, REIZINHO R, ISMAIL F, CARDOSO JM: Denegação do alcoolismo nos subtipos I e II de Cloninger *Análise Psicológica* 2008; XXVI:59-69
36. SHIH JC, CHEN K, RIDD M: Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neuroci* 1999, 22 197-217



*Hospital Santa Maria, Lisboa*