

5

Endofenotipos e expressividade da personalidade do doente alcoólico: a actividade enzimática da monoamina oxidase (MAO)

SAMUEL POMBO^{1,2}, FILIPE BARBOSA¹, ANTÓNIO BARBOSA¹, PILAR LEVY², MANUEL BICHO², FATIMA ISMAIL¹, JOSE NEVES CARDOSO¹

¹ Serviço de Psiquiatria. Unidade de Alcoologia do Hospital da Santa Maria. Núcleo de Estudos e Tratamento do Etilo-Risco (N.E.T.E.R.).

² Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Artigo recebido em 30/03/2009; versão final aceite em 03/06/2009.

RESUMO

A definição da MAO-B plaquetária como potencial marcador biológico do alcoolismo e da personalidade tem sido largamente discutida.

O estudo tem como objectivo clarificar a relação entre a actividade da MAO-B plaquetária e algumas dimensões de personalidade encontradas em diferentes fenótipos alcoólicos (tipo I/II).

Foram avaliados sequencialmente 112 dependentes do álcool, recrutados na consulta de Etilo-Risco do Serviço de Psiquiatria do HSM.

A diminuição de actividade da MAO-B plaquetária associou-se à dimensão de neuroticismo e alexitimia, após controlar a influência das variáveis sexo, subtipos de alcoolismo e consumo de cigarros.

Os resultados fornecem evidência adicional da influência da actividade da MAO-B plaquetária ao nível da expressividade fenotípica de alguns traços de personalidade do doente alcoólico, particularmente, no desenvolvimento de um estilo cognitivo impulsivo.

Palavras-chave: Alcoolismo; Personalidade; MAO-B Plaquetária.

RÉSUMÉ

La définition de la MAO-B plaquettaire comme marqueur biologique de l'alcoolisme et de la personnalité a été très étudiée.

Cette étude a pour but connaître la relation entre l'activité de la MAO-B plaquettaire et quelques dimensions de la personnalité communes aux différents phénotypes alcooliques. (types I/II Cloninger).

Nous avons évalués séquentiellement 112 sujets avec alcoolodépendance, suivis par l'équipe de l'alcoolisme (NETER) du Service de Psychiatrie de l'Hôpital de Santa Maria, Lisbonne (Portugal).

La diminution de l'activité MAO-B plaquettaire a été associée aux dimensions de névrosisme et d'alexithymie, après control de l'influence des variables genre, sous-types d'alcoolisme et la consommation du tabac.

Les resultats montrent le rapport de l'activité de MAO-B plaquettaire en ce qui concerne la manifestation phénotypique de quelques traits de personnalité du malade alcoolique, surtout, dans le développement d'un style cognitif impulsif.

Mots-clé: Alcoolisme; Personnalité; MAO-B Plaquettaire.

ABSTRACT

Research on platelet MAO B as a potential trait marker for alcoholism and personality has been broadly discussed.

Our study aims to clarify the relationship between MAO B activity and personality dimensions according to different alcoholic phenotypes (type I/II).

A sample of 112 consecutive alcohol-dependent patients was recruited from the alcoholism unit of the Psychiatric Department of HSM.

Low levels of platelet MAO-B activity were related to neuroticism and alexithymia dimensions, after controlling for gender, alcoholism subtypes and cigarette consumption.

The results give additional evidence to the involvement of platelet MAO-B activity in the personality traits expression of alcoholic patients, particularly, in the further development of an impulsive cognitive style.

Key Words: Alcoholism; Personality; Platelet MAO-B.

1 – INTRODUÇÃO

Vários modelos de personalidade têm sido implicados no risco e expressão clínica de uma ampla variedade de comportamentos alcoólicos. O paradigma penta-factorial de Costa e McCrae (1992) tem fornecido alguns estudos em populações alcoólicas. Por exemplo, Pombo *et al.*, (2007a) verificaram valores baixos de extroversão e agradabilidade nos alcoólicos depressivos (timopáticos) e com poli-consumos (adictopáticos), respectivamente. A componente de neuroticismo correlaciona-se frequentemente com os sintomas de ansiedade e com a experiência de "craving" nos alcoólicos (Heinz *et al.*, 2003; Breese *et al.*, 2005; Cardoso *et al.*, 2006). A influência do défice alexitimico tem sido também conceptualizada enquanto traço estável da personalidade, resultando de um bloqueio temporário do desenvolvimento afectivo do indivíduo. A prevalência da alexitimia em pacientes dependentes do álcool varia ao longo dos estudos, oscilando de 48% (Ziolkowski *et al.*, 1995) a 78% (Rybakowski *et al.*, 1988). Vários estudos em populações alcoólicas têm associado a alexitimia a sintomas depressivos (Havilland *et al.*, 1988, Cardoso *et al.*, 2006), à gravidade da dependência do álcool (Cecero *et al.* 1997; Uzun, 2003; Barbosa *et al.*, 2004) e a factores de predisposição ao abuso e recaída do álcool (Rybakowski *et al.* 1988; Ziolkowski *et al.* 1995). Recentemente, um estudo tipológico na consulta de Etilo-Risco definiu um subtipo de alcoolismo caracterizado por uma alteração ao nível da regulação dos afectos (timopático), agrupando as dimensões de alexitimia, depressão, ideação suicida na fase de consumo agudo do álcool e problemas laborais (Cardoso *et al.*, 2006; Pombo *et al.*, 2007a; Pombo e Lesch, 2008c).

Ao longo dos anos, acumulou-se a evidência de que os traços de personalidade covariam com a actividade neuroquímica do cérebro. A monoamina oxidase (MAO) tem-se revelado um marcador biológico (endofenotipo) profícuo na compreensão da complexa relação entre o fenotipo da personalidade e os mecanismos neurobiológicos subjacentes. A MAO é uma enzima mitocondrial com larga distribuição pelo corpo humano, cuja função é degradar monoaminas exógenas (presentes na alimentação) e endógenas (caso dos neurotransmissores),

evitando assim a sua acumulação no organismo. Este processo de degradação é conhecido como desaminação oxidativa. Conhecem-se dois tipos de MAO, o tipo A e tipo B. A MAO-A metaboliza preferencialmente a serotonina e a MAO-B degrada a feniletilamina e benzilamina. Na literatura, alguns autores preconizam que a MAO-B presente nas plaquetas possui a mesma sequência de aminoácidos e partilha toda uma série de propriedades bioquímicas com a MAO-B encontrada no cérebro humano (Bench *et al.* 1991; Chen *et al.*, 1993; Shih *et al.* 1999). Este facto contextualiza a enzima MAO-B como um marcador biológico válido na investigação do funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). Por exemplo, Pombo *et al.*, (2008a) verificaram uma relação entre a actividade da MAO-B e a função executiva associada ao raciocínio não-verbal, corroborando a influência desta enzima no desenvolvimento de um estilo cognitivo impulsivo.

A actividade enzimática da MAO-B plaquetária tem-se relacionado extensivamente com a doença alcoólica e com a personalidade, proporcionando amiúde resultados controversos (Oreland, 2004). Numerosos estudos mostram diferenças de actividade da MAO-B entre doentes alcoólicos e controlos, verificando-se baixos níveis de actividade da MAO-B nos doentes alcoólicos, designadamente, aqueles classificados com o "tipo II de alcoolismo" (Sullivan *et al.*, 1978, 1979; von Knorring *et al.*, 1984; 1985; 1998; Pandey *et al.*, 1988; Sullivan *et al.*, 1990; Pombo *et al.*, 2008). Todavia, alguns estudos não confirmam esta associação (Anthenelli *et al.*, 1998; Farren *et al.*, 1998; Farren e Tipton, 1999; Whitfield *et al.*, 2000).

A relação entre a MAO-B e a personalidade foi inicialmente difundida através de uma "hipótese de vulnerabilidade" (Buchsbaum *et al.*, 1976). Esta refere que a diminuição da actividade da MAO-B está associada a determinados traços de personalidade, os quais aumentam a vulnerabilidade para o desenvolvimento de patologias, por exemplo, associadas ao abuso de substâncias, ou da adaptação social. Vários estudos em populações "saudáveis" e com abuso de substâncias, têm sustentado uma associação entre os níveis reduzidos de actividade da MAO-B e determinados traços de personalidade, como a procura de sensações, extrover-

são, impulsividade, evitamento da monotonia, neuroticismo e hostilidade (von Knorring *et al.*, 1984; Whitfield *et al.*, 2000; Oreland *et al.*, 2002; 2004; Oreland, 2004; Pombo *et al.*, 2008). Algumas destas características de personalidade são igualmente encontradas em fumadores (Oreland *et al.*, 2002; 2004). Observa-se igualmente, com alguma consistência, uma ligação entre a actividade da MAO-B e o consumo de cigarros, levando alguns autores a atribuir o efeito inibitório na actividade da MAO-B à nicotina (Norman *et al.*, 1987; Sher *et al.*, 1994; Whitfield *et al.*, 2000). Deste modo, alguns autores questionam se a relação verificada entre a actividade da MAO-B e a personalidade se deve às propriedades inibitórias da nicotina (Oreland, 2004; Oreland *et al.*, 2002; 2004). A literatura identifica outras associações com a actividade da MAO-B. Em adultos, a actividade da MAO-B parece aumentar gradualmente com o processo senescente (Bridge *et al.*, 1985; Parnetti *et al.*, 1992) e encontra-se aumentada nas mulheres quando comparadas com os homens (Veral *et al.*, 1997; Snell *et al.*, 2002). Estes factores previamente documentados podem contribuir para o enviesamento da interpretação da relação entre a actividade da MAO-B e as dimensões de personalidade dos alcoólicos.

O presente estudo tem como objectivo avaliar (1) a personalidade de dois fenótipos alcoólicos (tipo I e tipo II) e (2) a influência de um marcador biológico válido da doença alcoólica, a MAO-B, na expressividade fenotípica dos traços de personalidade dos indivíduos com dependência do álcool.

2 – MÉTODO

Foram incluídos no estudo 112 sujeitos diagnosticados com dependência do álcool, de acordo com os critérios da DSM-IV-TR (APA, 2000), recrutados na consulta de Etilo-Risco do Núcleo de Estudos e Tratamento do Etilo-Risco (NETER), grupo de alcoologia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria. A consulta de Etilo-Risco garante os cuidados clínicos aos doentes com problemas ligados ao álcool, seguindo um programa terapêutico que compreende o acolhimento, triagem, avaliação da motivação, entrevista familiar, consulta de psiquiatria, consulta de psicologia, desintoxicação am-

bulatória ou em internamento com supervisão diária, monitorização farmacológica, psicoterapia de apoio e grupo psicoterapêutico semanal.

Os doentes foram avaliados no decorrer do protocolo terapêutico da consulta. Aquando da admissão do doente foi colhido o sangue e realizada a avaliação clínica através do preenchimento da Entrevista Semi-Estruturada para Doentes Alcoólicos do Núcleo de Estudos e Tratamento do Etilo-Risco e do questionário MAST. Durante o período terapêutico, com os doentes em abstinência do álcool, procedeu-se à avaliação psicométrica da personalidade através do preenchimento dos questionários NEO-FFI e TAS-20. Todas as avaliações foram realizadas por Psiquiatras e Psicólogos Clínicos com experiência na área do alcoolismo. A classificação dos doentes de acordo com a tipologia dicotómica (Tipo I/Tipo II) de Cloninger *et al.*, (1981), foi baseada nos critérios de operacionalização de von Knorring *et al.*, (1985): tipo I - problemas com o álcool após os 25 anos, um primeiro contacto com um sistema de tratamento especializado após os 30 anos e baixa prevalência de complicações sociais associadas ao álcool; tipo II - problemas com o álcool antes dos 25 anos, um primeiro contacto com um sistema de tratamento especializado antes dos 30 anos e elevada prevalência de complicações sociais. A determinação da actividade da MAO-B plaquetária foi feita pelo método McEwen e Cohen (1963), que consiste num ensaio espectro-fotométrico baseado na conversão de benzilamina em benzaldeído, por acção da actividade catalítica da MAO-B. O sangue (5ml) foi colectado em tubos EDTA e centrifugado (100g por 10 min.) por forma a separar as plaquetas e obter valores plasmáticos. A actividade enzimática da MAO-B plaquetária expressa-se em nmol/mg de proteína/hora.

Considerou-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 perturbação psiquiátrica grave (esquizofrenia e outras perturbações psicóticas, demências, *delirium*). Todos os doentes foram informados acerca da natureza do estudo e deram consentimento por escrito da sua participação.

3 – INSTRUMENTOS

3.1 - Entrevista Semi-Estruturada para Doentes Alcoólicos do Núcleo de Estudos e Tratamento do Etilo-Risco

Esta entrevista explora as seguintes temáticas relacionadas com a doença alcoólica: motivo da consulta; encaminhamento; informação sócio-demográfica; tratamentos farmacológico prévio e actual; árvore genealógica; padrões de consumo do álcool, períodos de abstinência, tratamentos prévios, idades de início do consumo de álcool (1ª ingestão, excessivo, dependente) e um perfil de gravidade global da história pessoal progressiva do doente. Esta entrevista tem sido utilizada em vários estudos nacionais e internacionais levados a cabo pelo grupo do NETER (Pombo *et al.*, 2004; 2007a; 2007b; 2008a; 2008c; Barbosa *et al.*, 2004; Cardoso *et al.*, 2006).

3.2 - MAST (Michigan Alcoholism Screening Test)

Instrumento de triagem (*screening*) do consumo nocivo/excessivo do álcool, desenvolvido por Selzer (1971) e validado para a população portuguesa por Serra e Lima em 1973. É um questionário breve, de fácil aplicação e cotação, elaborado para auto-preenchimento e que permite o rastreio dos problemas ligados ao álcool. É constituído por 25 itens, com um formato de resposta dicotómico. Este questionário tem sido alvo de várias factorizações, no sentido de discriminar os problemas ligados ao álcool (Zung, 1978; Skinner, 1979; Cardoso *et al.* 2004).

3.3 - TAS-20 (Escala de Alexitimia de Toronto)

Escala Desenvolvida por Bagby *et al.* (1994) e adaptada para a população portuguesa por Prazeres (2000), contendo boas qualidades psicométricas. A TAS-20 é um instrumento de auto-avaliação do constructo de alexitimia, constituído por 20 itens. Neste é pedido que o indivíduo assinale o seu grau de concordância em cada item, numa escala tipo Likert de 1 (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente). De acordo com o resultado total da escala, a TAS-20 apresenta 3 *cut-off points*, designadamente, grupo alexitimico para um *score* total ≥ 61 e grupo não alexitimico para um *score* total ≤ 51 . Os indivíduos com um resultado total entre

52 e 60 são categorizados como intermediários. A sua análise factorial revelou a existência de 3 factores: (1) Dificuldade em identificar sentimentos e em distingui-los das sensações corporais da emoção; (2) Dificuldade em descrever os sentimentos aos outros e (3) Estilo de pensamento orientado para o exterior.

3.4 - NEO-FFI

O NEO-FFI é uma versão reduzida do questionário de personalidade NEO-PI-R (Costa e McCrae, 1992). O teste é constituído por 60 perguntas, tipo Likert, pedindo-se ao sujeito para determinar o seu grau de concordância com as afirmações, tendo de escolher desde "Discordo Totalmente" até "Concordo Totalmente". O NEO-FFI avalia cinco dimensões da personalidade: Neuroticismo (N), Extroversão (E), Abertura (O), Agradabilidade (A) e Conscienciosidade (C).

4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Considerando a distribuição normal dos dados (teste Kolmogorov-Smirnov >0.05), foi utilizada a estatística paramétrica para calcular as relações numéricas entre os dados. As variáveis são apresentadas com a média (X) e respectivo desvio padrão (dp). Foi utilizado o teste *t student* e Qui-quadrado para a comparação de dois grupos independentes. O estudo relacional entre a MAO-B e a personalidade foi avaliado através da análise de co-variância (ANCOVA) e de correlações parciais, utilizando as variáveis sexo; subtipos de alcoolismo e consumo de cigarros a covariar.

O tratamento e análise dos dados serão efectuados através do *software* SPSS (Statistical Package for Social Sciences), adoptando-se o intervalo de confiança de 95% (<0.05), como estatisticamente significativo.

5 – RESULTADOS

5.1 - Caracterização sócio-demográfica

A idade dos sujeitos oscila entre os 25 e os 62 anos, com uma média de idades de 48.2 anos (dp=10.2). A amostra é totalmente caucasiana, sendo 82.1% (N=92) do sexo masculino e 17.9% (N=20) do sexo feminino. No que respeita à distribuição do estado civil, 68.4% são casados ou vivem em convívio marital, 16.8% são

solteiros e os restantes estão separados (14.8%). A escolaridade média foi de 6.9 anos ($dp=4.1$). Não se verificaram diferenças significativas entre sexo no que se refere às variáveis sócio-demográficas.

5.2 - Caracterização clínica

Da população em estudo, 66.3% são fumadores regulares, com uma média de cigarros diárias de 25.2 unidades ($dp=13.2$). A média de anos de alcoolismo (idade compreendida entre o início do abuso do álcool e a actual) foi de 20.4 anos ($dp=11.9$), sendo significativamente ($p<.05$) superior nos homens ($X=22.2$; $dp=11.9$), quando comparado com as mulheres alcoólicas ($X=12.6$; $dp=8.5$). O *score* médio do questionário MAST foi de 23.8 ($dp=11.0$). De acordo com a tipologia de Cloninger et al. (1981), 74.4 % foram classificados com o tipo I e 25.6% com o tipo II. Os doentes alcoólicos classificados com o tipo II são significativamente mais novos ($p<0.05$) e apresentam um *score* significativamente mais elevado no questionário MAST ($p<0.01$), quando comparados com os alcoólicos tipo I. Não se verificaram outras diferenças significativas entre subtipos (tipo I vs. tipo II), relativamente às restantes variáveis em estudo.

5.3 - Personalidade e subtipos I e II de alcoolismo

A análise da estrutura interna da escala TAS-20 revelou um $\alpha = 0.84$, evidenciando as seguintes pontuações médias nos 3 factores e no resultado total: Factor 1 – 20.6 (6.8); Factor 2 – 15.8 (4.2); Factor 3 – 23.5 (4.2) e Total – 60.0 (12.5). Considerando os pontos de corte recomendados por Bagby et al. (1994), 55,5% da amostra foi classificada como alexitimica ($TAS-20 \geq 61$), 18,9% como intermédia ($TAS-20$ entre 52 e 60) e 25,3% constituiu o grupo não-alexitimico ($TAS-20 \leq 51$).

A análise da estrutura interna da escala NEO-FFI revelou um $\alpha = .70$, evidenciando as seguintes pontuações médias nas respectivas dimensões: Neuroticismo – 26.2 (8.2); Extroversão – 23.0 (5.4); Abertura – 23.8 (6.3); Agradabilidade – 32.3 (4.8) e Conscienciosidade – 31.7 (5.0). Considerando os subtipos de alcoolismo, na escala TAS-20, os doentes classificados com o tipo II apresentaram significativamente ($p<0.05$) maiores *score* no factor 3 e no resultados total da TAS-20, quando

comparado com os doentes tipo I. Na escala NEO-FFI verificou-se que, os doentes classificados com o tipo I de alcoolismo apresentaram significativamente ($p<0.05$) maiores níveis de conscienciosidade, quando comparados com os doentes tipo II. A tabela I sintetiza os *scores* médios das dimensões de personalidade de acordo com os subtipos I e II de alcoolismo.

TABELA I – Dimensões de personalidade de acordo com os subtipos I e II de alcoolismo

Personalidade	Subtipos de Alcoolismo		
	Tipo I	Tipo II	Est.
TAS-20			
Factor 1	19.9 (6.7)	22.8 (6.9)	ns
Factor 2	15.6 (3.8)	16.7 (3.7)	ns
Factor 3	22.9 (4.3)	25.1 (3.6)	0.05
Total	58.4 (12.2)	64.6 (12.3)	0.05
NEO-FFI			
Neuroticismo	25.7 (7.2)	27.6 (9.3)	ns
Extroversão	22.9 (5.6)	23.2 (5.0)	ns
Abertura	23.7 (4.6)	24.0 (6.8)	ns
Agradabilidade	32.7 (4.7)	30.9 (5.0)	ns
Conscienciosidade	32.5 (4.8)	29.2 (4.7)	0.01

5.4 - MAO B plaquetária, variáveis sócio-demográficas e clínicas

O valor médio de MAO-B plaquetária foi de 0.74 ($dp=0.64$). Quando avaliado comparativamente entre subtipos de alcoolismo, os doentes classificados com o tipo II apresentaram valores inferiores de MAO-B plaquetária ($X= 0.60$; $dp=0.47$), quando comparados com os do tipo I ($X= 0.78$; $dp=0.53$), no entanto, os resultados não se verificaram significativos ($p>0.05$).

A análise bivariada não verificou qualquer relação significativa entre a MAO-B plaquetária e as variáveis idade, sexo e consumo de cigarros.

5.5 - MAO-B plaquetária e personalidade

As correlações parciais verificaram uma relação significativa entre os valores médios de MAO-B plaquetária e a dimensão de neuroticismo do NEO-FFI, após controlar a influência das variáveis sexo ($p<0.01$), subtipos de alcoolismo ($p<0.01$), consumo de cigarros ($p<0.01$) e as três variáveis em simultâneo a covariar ($p<0.01$). Não se verificou qualquer correlação significativa entre

a actividade da MAO-B plaquetária e a dimensão de alexitimia. No entanto, quando avaliado comparativamente os grupos de doentes alcoólicos classificados como alexitimicos e não-alexitimicos (grupo qualificado como intermédio não foi incluído na análise estatística), de acordo com os pontos de corte recomendados por Bagby *et al.* (1994), verifica-se que o grupo alexitimico (55.5%; TAS-20 \geq 61), apresenta significativamente menores valores médios de MAO-B plaquetária ($X=0.55$; $dp=0.46$), quando comparado com o grupo não-alexitimico (25.3%; TAS-20 \leq 51), que apresentou um valor médio de 0.90 ($dp=0.71$), após controlar a influência das variáveis sexo, idade e consumo de cigarros ($F=4.4$; $p<0.05$). A **tabela II** sintetiza os coeficientes de correlação parcial entre a MAO-B plaquetária e as dimensões de personalidade, após controlar a influência das variáveis sexo, subtipos de alcoolismo e consumo de cigarros.

TABELA II – Coeficientes de correlação parcial entre a MAO-B plaquetária e as dimensões de personalidade nos doentes alcoólicos, após controlar a influência das variáveis sexo, subtipos de alcoolismo e consumo de cigarros.

Personalidade vs. MAO-B plaquetária	Co parciais	Est.
TAS-20		
Factor 1	-.21	ns
Factor 2	-.04	ns
Factor 3	-.21	ns
Total	-.20	ns
NEO-FFI		
Neuroticismo	-.38	0.01
Extroversão	.05	ns
Abertura	-.00	ns
Agradabilidade	.12	ns
Conscienciosidade	.05	ns

6 – DISCUSSÃO

A relação entre o alcoolismo e a estrutura da personalidade tem sido fundamentada a partir de uma díade causa - consequência. A perspectiva etiológica convencional que determinados traços de personalidade poderão instituir uma motivação básica para o início do consumo de bebidas alcoólicas, ou predispor ao consumo patológico. Por outro lado, a abordagem adaptativa, preconiza que os traços de personalidade representam

um processo adaptativo do consumo abusivo do álcool, partindo do pressuposto que as alterações biopsicossociais decorrentes da alcoolização crónica modificaram a estrutura de personalidade. A análise do modelo multifactorial de Costa e McCrae (1992) através da escala NEO-FFI verificou que, os doentes classificados com o tipo I de alcoolismo apresentaram significativamente ($p<0.05$) maiores níveis de conscienciosidade, quando comparados com os doentes tipo II. A dimensão de conscienciosidade actua como um mediador da percepção de risco do indivíduo. Baixos valores no traço de conscienciosidade dizem respeito à diminuição ou ausência de auto-controle, inibição de comportamentos impulsivos, grau de organização e persistência de um comportamento orientado para determinado objectivo. Este traço de personalidade é coerente com a organização tridimensional de personalidade proposta por Cloninger *et al.*, (1981) no seu modelo dicotómico de alcoolismo, em que o tipo I é caracterizado pelo evitamento do perigo e dependência da recompensa e o tipo II marcado pela procura de novidade e por de traços de impulsividade. O modelo tipológico de Cloninger *et al.*, (1981) encontrou igualmente diferenças relativamente ao mecanismo psicológico da denegação do problema do álcool, em que se verificou que os pacientes classificados com o Tipo II, apresentavam menores níveis de denegação do alcoolismo, quando comparados com os pacientes Tipo I. Este resultado pode ser explicado pelo nível superior e diversificado de confrontação com os problemas ligados ao alcoolismo característico do alcoolismo tipo II, implicando, assim, um grau inferior de denegação do alcoolismo (Pombo *et al.*, 2008b). Esta classificação fenotípica binária do alcoolismo, definida classicamente como subgrupo de baixa vulnerabilidade e gravidade (tipo I) e de elevada vulnerabilidade e gravidade (tipo II), tem sido validada por medidas psicológicas, comportamentais e neurofisiológicas (Babor e Caetano, 2006; Dvorak *et al.*, 2006; Pombo *et al.*, 2007a; 2007b; 2008a; 2008b; 2008c). A análise da dimensão de alexitimia também encontrou diferenças entre os subgrupos, com os doentes classificados com o tipo II a apresentaram significativamente maiores valores médios na dimensão relacionada com o estilo

de pensamento orientado para o exterior (factor 3) e no resultados total da TAS-20, quando comparado com os doentes tipo I. Este resultado associa a condição de alexitimia definida com uma perturbação do processo afectivo-emocional às formas mais graves de alcoolismo (Cecero *et al.* 1997, Uzun, 2003; Barbosa *et al.*, 2004), podendo traduzir uma consequência ou adaptação ao consumo dependente do álcool. Num estudo anterior, Barbosa *et al.*, (2004), verificaram na população alcoólica alexitimica níveis elevados de dependência do álcool, *craving*, neuroticismo, depressão e baixa auto-estima. O autor refere que é exigido um esforço acrescido ao dependente do álcool alexitimico ao nível do processamento da informação emocional e cognitiva, necessitando assim duma relação terapêutica prolongada para expressar/verbalizar os seus estados emocionais subjectivos associados à doença alcoólica. Do ponto de vista categorial, confirmou-se a elevada prevalência de alexitimia na população dependente do álcool (55,5%), indo de encontro com as taxas de prevalência encontradas noutros estudos de 50.4% (Haviland *et al.*, 1988); 50.0% (Taylor *et al.*, 1990); 48.0% (Ziolkowski *et al.*, 1995); 50.8% (Cecero *et al.*, 1997); 48.2% (Uzun, 2003) e 50.5% (Barbosa *et al.*, 2004) em populações alcoólicas, nas quais a componente categorial alexitimica está prevalente em sensivelmente metade da amostra. A relação entre alexitimia e o consumo excessivo/dependente do álcool ainda permanece pouco concludente no que concerne à sua direcionalidade e reciprocidade, sendo o número de ensaios nos países desenvolvidos limitado (Uzun, 2003).

A actividade da MAO-B plaquetária define um dos correlatos biológicos mais consistentes da personalidade e da doença alcoólica.

A avaliação comparativa da MAO-B nos doentes alcoólicos, verificou valores inferiores de actividade enzimática nos indivíduos classificados com o tipo II, quando comparado com o tipo I, todavia, a análise não se evidenciou significativa. Esta tendência confirma os resultados obtidos em estudos anteriores, em que se observa níveis significativamente inferiores de actividade da MAO-B nos doentes alcoólicos do tipo II, dando suporte adicional à actividade da MAO-B plaquetária

como um marcador endofenotípico estável da doença alcoólica, particularmente, do fenotipo tipo II de alcoolismo (Sullivan *et al.*, 1979; Pandey *et al.*, 1988; Faraj *et al.*, 1987; von Knorring *et al.*, 1984 ; 1985; 1998; Pombo *et al.*, 2008a).

Tal como noutros estudos, não se verificou qualquer relação significativa entre a actividade da MAO-B e o consumo de cigarros, idade ou o sexo, eliminado assim, a influência de algumas variáveis apontadas na literatura como potenciais factores de enviesamento da associação entre a função enzimática da MAO-B, o alcoolismo e a personalidade (Anthenelli *et al.*, 1998; Soyka *et al.*, 2000; Whitfield *et al.*, 2000; Berggren *et al.*, 2002; Coccini *et al.*, 2002; Berggren *et al.*, 2000). O facto de alguns traços de personalidade associados à actividade da MAO-B se observarem igualmente em fumadores e alcoólicos (Oreland *et al.*, 2002; 2004) e a literatura demonstrar uma relação com alguma consistência entre a actividade da MAO-B, o consumo de cigarros e o tipo II de alcoolismo (Sullivan *et al.*, 1979; Pandey *et al.*, 1988; Faraj *et al.*, 1987; von Knorring *et al.*, 1984; Norman *et al.*, 1987; Sher *et al.*, 1994; Whitfield *et al.*, 2000), tem levado alguns autores a atribuir a relação verificada entre a actividade da MAO-B e a personalidade do doente alcoólico ao subtipo de alcoolismo, ou às propriedades inibitórias da nicotina (Oreland, 2004; Oreland *et al.*, 2002; 2004). Assim, torna-se indispensável o controlo estatístico dos factores previamente documentados que possam contribuir para o enviesamento da interpretação da relação entre a actividade da MAO-B e as dimensões de personalidade dos alcoólicos. As correlações parciais verificaram uma relação significativa entre os valores médios de actividade da MAO-B plaquetária e a dimensão de neuroticismo, após controlar a influência das variáveis sexo, subtipos de alcoolismo, consumo de cigarros e as três variáveis em simultâneo a covariar. Este resultado corrobora o estudo de Whitfield *et al.*, (2000), que encontrou uma relação significativa entre a actividade da MAO-B e a dimensão de neuroticismo. Outros estudos têm demonstrado uma associação com a procura de sensações, extroversão, impulsividade, evitamento da monotonia e hostilidade (Oreland *et al.*, 2002; 2004;

Oreland; 2004; Pombo *et al.*, 2008; von Knorring *et al.*, 1984; Whitfield *et al.*, 2000). Assim, sugere-se que indivíduos instáveis emocionalmente, curiosos, impulsivos, excitáveis, distraídos, extrovertidos e com activação comportamental externalizada, tendem a apresentar níveis mais reduzidos de actividade de MAO-B. Por exemplo, Ruckin *et al.*, (2005), numa população de jovens delinquentes observou que a diminuição da actividade da MAO-B estava relacionada com um perfil de personalidade específico caracterizado por elevados níveis de procura de sensações, impulsividade e actividade exploratória. De acordo com os autores, este perfil de personalidade poderá predispor os indivíduos ao desenvolvimento de sintomatologia psicopatológica externalizada. Pombo *et al.*, (2008a) sugerem a influência da actividade da MAO-B no desenvolvimento de um estilo cognitivo impulsivo no doente alcoólico.

A análise comparativa verificou que o grupo alexitimico apresenta significativamente menores valores médios de actividade da MAO-B plaquetária, quando comparado com o grupo não-alexitimico, após controlar a influência das variáveis sexo, idade e consumo de cigarros. Este resultado associa a baixa actividade da MAO-B a uma dimensão da personalidade determinada por uma perturbação do processo afectivo-emocional, comportando as seguintes características: (1) dificuldade em identificar e descrever sentimentos próprios, (2) incapacidade para diferenciar sensações corporais; (3) padrão de pensamento orientado para exterior; (4) pensamento prático e ausente de simbolização, nomeadamente, pensamento operatório e (5) tendência para focalizar e amplificar as sensações somáticas que acompanham a actividade emocional.

De acordo Oreland (2004), existem 4 hipóteses explicativas da relação entre a actividade da MAO-B e os mecanismos da personalidade. 1º - a MAO-B plaquetária, ao se correlacionar com a MAO-B presente no cérebro, contribui para a constituição dos traços de personalidade. Esta relação resulta da acção da MAO-B ao nível da taxa de degradação dos neurotransmissores monoaminérgicos e na futura actividade monoaminérgica. 2º - a MAO-B influencia directamente o nível de alguns neurotransmissores relevantes na regulação do comportamento. 3º - a MAO-B plaquetária e (co)regu-

lada em associação com outras enzimas mitocondriais, implicando a diminuição concomitante da actividade da MAO-B plaquetária e da função mitocondrial em geral. Este mecanismo pode resultar numa diminuição da eficácia de determinados sistemas neurotransmissores. 4º - a MAO-B plaquetária representa um marcador genético, por exemplo, da capacidade de alguns sistemas transmissores centrais. Para o autor, a hipótese mais plausível é a de que a actividade da MAO-B plaquetária representa um marcador genético (4º), o qual é regulado por mecanismos que também alcançam algumas funções cerebrais proeminentes no desenvolvimento da personalidade, por exemplo, a serotonina. Os estudos mostram uma influência hereditária elevada na regulação da capacidade catalítica da MAO-B (Pedersen *et al.*, 1993; Garpenstrand *et al.* 2000) e sugerem o envolvimento do sistema serotoninérgico na co-regulação da actividade da MAO-B (Oreland *et al.*, 1981; Oreland *et al.*, 1999).

Neste estudo devem ser consideradas algumas limitações. Aquando da avaliação dos doentes na consulta, não foi avaliado o consumo de substâncias psicoactivas (incluindo o álcool) através da determinação de metabolitos nas análises de urina, nem a função hepática. O tempo de abstinência do doente alcoólico pode ter influenciado a estabilidade da actividade enzimática da MAO-B (Berggren *et al.*, 2000; Coccini *et al.*, 2002). Existem também outros factores que podem interferir com a actividade da MAO-B, como algumas alterações do metabolismo proteico e do sistema hormonal, bem como o impacto da componente genética na actividade da MAO-B, na personalidade e na patogénese da doença alcoólica.

7 – CONCLUSÕES

A actividade da MAO-B plaquetária tem sido tradicionalmente utilizada como modelo da MAO-B presente no cérebro, tendo em conta a similitude de processos neuroquímicos nos neurónios e nas plaquetas. Ao longo dos anos, os estudos têm consubstanciado a sua actividade enquanto endofenotipo característico da doença alcoólica e de alguns traços de personalidade. Os resultados fornecem evidência adicional da influência da actividade da MAO-B plaquetária ao nível da expressividade fenotípica de alguns traços de per-

sonalidade do doente alcoólico, com a diminuição de actividade da MAO-B a estar associada à dimensão de neuroticismo e alexitimia, após controlar a influência das variáveis sexo, subtipos de alcoolismo, consumo de cigarros e as três variáveis em simultâneo a covariar. O estudo sugere a preponderância do endofenotipo MAO-B no funcionamento psicológico e comportamental do doente alcoólico, por exemplo, no desenvolvimento de um estilo cognitivo impulsivo.

CONTACTO:

SAMUEL POMBO

Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de Santa Maria, Piso 3
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa.
samuelpombo@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anthenelli, R. M., Tipp, J., Li, T. K., Magnes, L., Schuckit, M. A., Rice, J., Daw, W. and Nurnberger, J. I., Jr (1998) Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 22, 598-604.
- (APA) American Psychiatric Association. (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th edn, APA press, Washington, DC.
- Babor e Caetano (2006). Subtypes of substance dependence and abuse: implications for diagnostic classification and empirical research. *Addiction*. 101(sup): 104-110.
- Bagby, R. M., Parker, J. D. y Taylor, G.J. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*. 38, 33-40.
- Barbosa, A., Pombo, S., Ismail, F., Cardoso, J. M. (2004). Alexithymia and alcohol dependence. Poster presented at ESBRA (European Society for Biomedical Research on Alcoholism) Nordmann Award Symposium organized in Lisbon. Portugal, May 28-29.
- Bench, C. J., Price, G. W., Lammertsma, A. A., Cremer, J. C., Luthra, S. K., Turton, D., Dolan, R. J., Kettler, R., Dingemans, J., Da Prada, M., Biziere, K., McClelland, G. R., Jamieson, V. L., Wood, N. D. and Frackowiak, R. S. J. (1991) Measurement of human cerebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor Ro 19-6327. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 40, 169-173.
- Berggren, U., Fahlke, C. e Balldin, J. (2000) Transient increase in platelet monoamine oxidase B activity during early abstinence in alcoholics: implications for research. *Alcohol and Alcoholism*. 35, 377-380.
- Berggren, M. Eriksson, C. Fahlke, K. Blennow, and J. Balldin (2002). Platelet monoamine oxidase B in family history positive and family history negative type 1 alcohol dependent subjects. *Alcohol and Alcoholism*. 37, 577-580.
- Breese, G. R., Chu, K., Dayas, C. V. (2005) Stress enhancement of craving during sobriety: a risk for relapse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 29, 185-195.
- Bridge, T. P., Soldo, B. J., Phelps, B. H., Wise, C. D., Francak, M. J., Wyatt, R. J. (1985) Platelet monoamine oxidase activity: demographic characteristics contribute to enzyme activity variability. *Journal Gerontology*. 40: 23-28.
- Buchsbaum, M. S., Coursey, R. D., Murphy, D. L. (1976). The biochemical high-risk paradigm: behavioural and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science* (NY). 194: 339-341.
- Cardoso, J. M., Pombo, S., Ismail, F., Barbosa, A. Factor analysis on MAST first interview in the alcoholism department. Poster presented at ESBRA (European Society for Biomedical Research on Alcoholism) Nordmann Award Symposium organized in Lisbon. 2004; Portugal, May 28-29.
- Cardoso, J. M., Barbosa, A., Ismail, F., Pombo, S. (2006). NETER ALCOHOLIC TYPOLOGY (NAT). *Alcohol & Alcoholism*. Vol. 41, No. 2, 133-139.
- Cecero, J. J., Holmstrom, R. W. (1997) Alexithymia and affect pathology among adult male alcoholics. *Journal of Clinical Psychology*. 53: 201-8.
- Chen, K., Wu, H. F. & Shih, J. C. (1993) The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical. *Journal of Neurochemistry*. 61, 187-190.
- Cloninger, C. R., Bohman, M. & Sigvardsson, S (1981). Inheritance alcohol abuse: cross fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry*. 38,861-868.
- Costa P. T., McCrae R. R. (1992). Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO five-factor Inventory. Manual, *Psychological Assessment Resources*.
- Coccini, T., Castoldi, A. F., Gandini, C., Randine, G., Vittadini, G., Baiardi P., Manzo, L. (2002) Platelet monoamine oxidase B activity as a state marker for alcoholism: Trend over time during withdrawal and influence of smoking and gender. *Alcohol and Alcoholism*. 37, 566-572.
- Dvorak, A., Pombo, S., Ismail, F., Barbosa, A., Cardoso, J. M., Figueira, M. L., Walter, H., Lesch, O.M. (2006) Tipologias da dependência do álcool e o seu significado para a terapêutica médica. *Acta Psiquiátrica Portuguesa*. 52:1693-1705.
- Faraj, B. A., Lenton, J. D., Kutner, M. (1987): Prevalence of low monoamine oxidase function in alcoholism. *Alcoholism: Clinical Experimental Research*. 11, 464-467.
- Farren, C. K., Clare, A. W., Tipton, K. F. and Dinan, T. G. (1998) Platelet MAO activity in subtypes of alcoholics and controls in a homogeneous population. *Journal of Psychiatric Research*. 32, 49-54.
- Farren, C. K. e Tipton, K. F. (1999) Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol and Alcoholism*. 34, 649-665.
- Garpenstrand, H., Ekblom, J., Forslund, K., Rylander, G., Orelund, L. (2000) Platelet monoamine oxidase is related to MAO B intron 13 genotype. *Journal of Neural Transmission*. 107, 523-530.
- Haviland, M. G., MacMurray, J. P., Cummings, M. A. (1988). The relationship between alexithymia and depressive symptoms in a sample of newly abstinent alcoholic inpatients. *Psychotherapy and psychosomatics*. 49: 37-40.
- Heinz, A., Lober, S., Georgi, A. (2003). Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol and Alcoholism*. 38, 35-39.
- McEwen, C. M., Cohen, J. D. (1963). An amine oxidase in normal human serum. *Journal Laboratory Clinical Medicine*. 62, 766-776.

- Norman, T. R., Chamberlain, K. G. e French, M. A. (1987). Platelet monoamine oxidase: low activity in cigarette smokers. *Psychiatry Research*. 20, 199-205.
- Oreland, L., Wiberg, A., Asberg, M., Traskman, L., Sjostrand, L., Thoren, P., Bertilsson, L., Tybring, G. (1981). Platelet MAO B activity and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in depressed and suicidal patients and healthy controls. *Psychiatry Research*. 4, 21-29.
- Oreland, L., Garpenstrand, H., Damberg, M., Alm, P. O., Thorell, L. H., of Klinteberg, B., Ekblom, J. (1999). The correlation between platelet MAO activity and personality-the effect of smoking and possible mechanisms behind the correlation. *Neurobiology*. 7, 191-203.
- Oreland, L.; Damberg, M.; Hallman, J e Garpenstrand H. (2002) Smoking only explains part of the associations between platelet monoamine oxidase activity and personality. *Journal Neural Transmission*. 109: 963-975.
- Oreland, L., Hallman, J., Damberg, M. (2004) Platelet MAO and personality-function and dysfunction. *Curr Med Chem*. 15:2007-16
- Oreland, L. (2004) Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology*. 25, 79-89.
- Parnetti, L., Mecocci, P., Reboldi, G. P., Santucci, C., Brunetti, M., Gaiti, A., Cadini, D., Senin, U. (1992). Platelet MAO-B activity and vitamin B12 in old age dementias. *Molecular Chemical Neuropathology*. 16, 23-32.
- Pedersen, N. L., Oreland, L., Reynolds, C., McClearn, G. E. (1993). Importance of genetic effects for monoamine oxidase activity in thrombocytes in twins reared apart and twins reared together. *Psychiatry Research*. 46, 239-251.
- Pombo, S., Reizinho, R., Ismail, F., Barbosa, A., Figueira, M. L., Cardoso, J., Lesch, O. M.. (2007a). NETER Alcoholic 5 Subtypes: Validity with Lesch 4 Evolutionary Subtypes. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 12, 55-64.
- Pombo S, Reizinho R, Ismail F, Cardoso J. M. (2007b) "Alcoholic patients' overlap among different typological classification schemes" *Alcohol and Alcoholism abstracts* from 11th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA); Vol.42 (sup.1), p. i12.
- Pombo, S., Levy, P., Bicho, M., Ismail, F., Cardoso, J. M.(2008a). Neuropsychological function and platelet monoamine oxidase activity levels in type I alcoholic patients. *Alcohol and Alcoholism*. 43, 423-430.
- Pombo, S., Reizinho, R., Ismail, F., Cardoso, J. M. (2008b). Denegação do alcoolismo nos subtipos I e II de Cloninger. *Análise Psicológica*, Série XXVI, 59-69.
- Pombo, S. & Lesch O.M. (2008c). The alcoholic phenotypes among different multidimensional typologies: similarities and their classification procedures. *Alcohol and Alcoholism* (in press).
- Pandey, G. N., Fawcett, J., Gibbons, R., Clark, D. C., David, J. M. (1988). Platelet monoamine oxidase in alcoholism. *Biological Psychiatry*. 24, 15-24.
- Prazeres, N., Parker, D. A., Taylor, J. (2000). Adaptação portuguesa da escala de alexitimia de toronto de 20 itens (tas-20). *RIDEP* 9, nº1.
- Rybakowski, J., Ziolkowski, M., Zaszczka, T., Brzezinski. (1988). High prevalence of alexithymia in male patients with alcohol dependence. *Drug Alcohol Dependence*. 21: 133-6.
- Selzer, M. L. (1971). The Michigan Alcoholism Screening Test: the Quest for a New Diagnostic Instrument. *American of Journal Psychiatry*. 127: 1653-1658.
- Serra, A. V., Lima, M.M. (1973). O uso do «Michigan Alcoholism Screening Test» como instrumento discriminador entre grupos de alcoólicos e de não-alcoólicos. *Coimbra Médica*. XX(I)197: 39-5.
- Skinner, H. A. (1979). A multivariate evaluation of the MAST. *Journal Studies on Alcohol*. 40: 831-43.
- Sher, K. J., Bylund, D. B., Walitzer, K. S., Hartmann, J. & Ray- Prenger, C. (1994). Platelet monoamine oxidase (MAO) activity: personality, substance use, and the stress-response-dampening effect of alcohol. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2, 53-81.
- Shih, J. C., Chen, K., Ridd, M. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annual Reviews Neuroscience*. 22, 197-217.
- Sullivan, J. L., Stanfield, C. N., Maltbie, A. A., Hammett, E., Cavenar, J. O. (1978). Stability of low blood platelet monoamine oxidase activity in human alcoholics. *Biological Psychiatry*. 13, 391-397.
- Snell L.D., Glanz J., Tabakoff B. (2002). Relationships between effects of smoking, gender, and alcohol dependence on platelet monoamine oxidase-B: activity, affinity labeling, and protein measurements. *Alcoholism: Clinical Experimental Research*. 26, 1105-13.
- Soyka, M., Bondy, B., Benda, E., Preuss, U., Hegerl, U. and Möller, H. (2000) Platelet monoamine oxidase activity in alcoholics with and without a family history of alcoholism. *European Addiction Research*. 6, 57-63.
- Sullivan, J. L., Cavenar, J. O., Maltbie, A. A., Lister, P., Zung, W. K. (1979) Familial biochemical and clinical correlates of alcoholics with low platelet monoamine oxidase activity. *Biological Psychiatry*. 14, 385-395.
- Sullivan, J. L., Baenziger, J. C., Wagner, D. L. (1990) Platelet MAO in subtypes of alcoholism. *Biological Psychiatry*. 27, 911-922.
- Taylor, G.J. ; Parker, J. D., Bagby, R. M. (1990). A preliminary investigation of alexithymia in men with psychoactive substance dependence. *American Journal of Psychiatry*. 147, 1228-1230.
- Uzun, O. (2003) Alexithymia in male alcoholics: study in a Turkish sample. *Comprehensive Psychiatry*. 44, 349-352.
- Veral, A., Alper, G., Mentés, G., Ersöz, B. (1997). Age and sex related alterations in serum and platelet monoamine oxidase. *European Journal Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 35, 265-8.
- von Knorring, A. L., Oreland, L., Winblad, B. (1984). Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Research*. 12, 11-26.
- von Knorring, A. L., Bohman, M., von Knorring, L. and Oreland, L. (1985). Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 72, 51-58.
- von Knorring, A. L., Hallman, J., von Knorring, L., Oreland, L. (1998). Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 22, 598-604.
- Ziolkowski, M. ; Gruss, T.; Rybakowski, J. K. (1995) Does alexithymia in male alcoholics constitute a negative factor for maintaining abstinence? *Psychotherapy and Psychosomatics*. 63: 169-73.
- Zung B. J. (1978). Factor structure of the Michigan Alcoholism Screening Test. *Journal of Studies on Alcohol*. 39, 56-67.
- Whitfield, J. B., Pang, D., Bucholz, K. K., Madden, P. A. F., Martin, N. G. and Heath, A. C. (2000). Monoamine oxidase: Associations with smoking, alcohol dependence, and other measures of psychopathology. *Psychological Medicine*. 30, 443-454.