

Luís Manuel Vasconcelos Mendonça

Avaliação dos efeitos positivos do consumo moderado de álcool

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013



Luís Manuel Vasconcelos Mendonça

Avaliação dos efeitos positivos do consumo moderado de álcool

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Luís Manuel Vasconcelos Mendonça

Avaliação dos efeitos positivos do consumo moderado de álcool

Assinatura do Aluno

---

(Luís Manuel Vasconcelos Mendonça)

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas

## Sumário

O uso de bebidas alcoólicas é provavelmente o hábito social mais antigo, difundido na cultura ocidental. De facto, o consumo de álcool é popular, legal na maioria dos países, e remonta a tempos imemoriais. Hoje em dia é largamente consumido em todo o mundo, sendo um fator de risco de inúmeras patologias e de acidentes rodoviários. Apesar de todos os riscos que são atribuídos ao consumo exagerado de álcool, nas últimas décadas alguns estudos revelaram que o consumo moderado e regular de álcool tem efeitos positivos na saúde humana, principalmente sobre o sistema cardiovascular e doenças como a diabetes. Mesmo assim é necessário consciencializar a população do significado de consumo moderado, pois o álcool é uma substância na qual existe uma linha muito ténue no que se refere aos efeitos positivos e negativos do seu consumo, sendo os seus efeitos totalmente dependentes da forma como é consumido. Contudo, e apesar de todas as evidências que apontam para uma ação benéfica do consumo moderado de álcool, os seus mecanismos de ação ainda não estão totalmente esclarecidos. Assim, é necessário continuar a investigação nesta área de forma a obter novos resultados e validar de forma inequívoca os resultados obtidos anteriormente.

Palavras-chave: álcool; metabolismo; bebidas alcoólicas; consumo moderado; efeitos positivos

## Abstract

The use of alcohol is probably the oldest social habit, widespread in Western culture. In fact, alcohol consumption is popular, legal in most countries, and dates back to ancient times. Nowadays it is widely consumed throughout the world, being a risk factor for numerous diseases and road accidents. Despite all the risks that are attributed to alcohol abuse in recent decades some studies have shown that regular and moderate consumption of alcohol has positive effects on human health, particularly on the cardiovascular system and diseases such as diabetes. Even so the population must be aware of the significance of moderate drinking because alcohol is a substance in which there has a borderline when it comes to the positive and negative effects of its consumption, being its effects totally dependent on its consumption pattern. However, despite all the evidence pointing to a beneficial effect of moderate alcohol consumption, their mechanisms of action are not yet fully understood. Thus, it is necessary to continue research in this area in order to obtain new results and validate unequivocally the results obtained previously.

Keywords: alcohol; metabolism; alcoholic beverages; moderate consumption; positive effects

## Índice

I. Introdução.....	1
II. História e evolução do consumo de bebidas alcoólicas na sociedade .....	2
2.1 Álcool.....	2
2.2 Perspetiva histórica .....	3
2.3 Consumo de bebidas alcoólicas .....	4
III. Parâmetros farmacocinéticos do álcool .....	9
3.1 Absorção e distribuição.....	9
3.2 Metabolização e eliminação.....	10
IV. Consequências associadas ao consumo abusivo de álcool .....	13
4.1 Sistema cardiovascular .....	14
4.2 Sistema nervoso central .....	15
4.3 Sistema gastrointestinal .....	16
4.4 Sistema hepático .....	18
4.5 Cancro.....	19
4.6 Riscos sociais.....	20
V. Efeitos positivos do consumo moderado de álcool .....	20
5.1 Sistema cardiovascular .....	22
5.1.1 Mecanismos de proteção cardiovascular.....	25
5.1.2 Aterosclerose.....	28

5.1.3 Doença arterial coronária .....	29
5.1.4 Acidente vascular cerebral .....	31
5.1.5 Enfarte agudo do miocárdio .....	32
5.1.6 Pressão arterial .....	33
5.2 Sistema nervoso central .....	34
5.3 Efeito anti-inflamatório na degeneração do disco intervertebral.....	39
5.4 Sistema endócrino .....	40
5.5 Efeitos positivos de outras espécies químicas existentes nas bebidas alcoólicas: etanol <i>versus</i> compostos não alcoólicos .....	45
VI. Conclusão .....	47
VII. Bibliografia .....	48

## Índice de figuras

Figura 1. Estrutura química do álcool etílico/etanol.....	2
Figura 2. Representação gráfica do consumo mundial per capita de bebidas alcoólicas em adultos em 2005 (OMS, 2011). .....	6
Figura 3. Representação gráfica de abstémicos maiores de 15 anos em 2005 em Portugal (OMS, 2009).....	8
Figura 4. Representação gráfica do consumo médio per capita em adultos (15+) entre 2003 e 2005 em Portugal (OMS, 2009).....	8
Figura 5. Metabolismo do etanol pela via álcool desidrogenase .....	11
Figura 6. Vias de oxidação do etanol .....	12
Figura 7. Mecanismos benéficos do consumo ligeiro a moderado de álcool.....	21
Figura 8. Efeitos do consumo moderado de álcool e potenciais mecanismos de resposta cardiovascular .....	23
Figura 9. Mecanismo de vasodilatação provocado pelo óxido nítrico .....	25
Figura 10. Efeitos positivos da ação do óxido nítrico .....	26
Figura 11. Mecanismo de ação intracelular da adiponectina nas células endoteliais.....	43
Figura 12. Efeitos da ação da adiponectina .....	444

## **Abreviaturas**

OMS – Organização Mundial de Saúde

ADH – Álcool desidrogenase

NAD<sup>+</sup> – Dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado oxidado

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado reduzido

HDL-C – Colesterol da lipoproteína de alta densidade

LDL-C – Colesterol da lipoproteína de baixa densidade

CYP2E1 – Citocromo P450 2E1

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

IARC – Agência Internacional para Pesquisa sobre o Cancro

IL-6 – Interleucina 6

NOS – Óxido nítrico sintase

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

RCP – Proteína C-reativa

AMP – Adenosina monofosfato

AMPK – Proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato

cAMP-PKA – Proteína cinase A da AMP cíclico

## **Agradecimentos**

Após a conclusão de mais esta etapa estou cada vez mais perto de alcançar o primeiro dos objetivos de vida a que me propus. Os meus sinceros agradecimentos à orientadora Professora Doutora Renata Souto e coorientadora Professora Doutora Adriana Pimenta pela sua ajuda preciosa na elaboração e conclusão deste trabalho.

Um agradecimento especial para os meus amigos, principalmente para a Joana, pela sua paciência e pela motivação nos momentos mais complicados.

Por fim o maior dos agradecimentos para os meus pais, os meus grandes impulsionadores.

Muito obrigado a todos.

## I. Introdução

O consumo de bebidas alcoólicas é atualmente um grave problema de saúde pública que afeta todas as classes sociais. O seu uso remonta há milhares de anos não havendo outra substância psicoativa com atividade similar à do álcool que seja usada de forma tão ampla e por períodos de tempo tão longos (Hornsey, 2012).

De facto, o consumo crónico de álcool está associado com sérias e graves questões sociais e inúmeros efeitos adversos, dos quais se destacam distúrbios a nível gastrointestinal, cardiovascular e do sistema nervoso central (Sharma *et alli*, 2010).

Por outro lado, estudos mais recentes sugerem a ideia de que o consumo moderado e regular de bebidas alcoólicas pode ter alguns benefícios, principalmente a nível do sistema cardiovascular e em patologias como a diabetes (Bau *et alli*, 2007). Estudos epidemiológicos têm fornecido pistas importantes sobre os mecanismos pelos quais este padrão de consumo pode exercer efeitos positivos. Os mecanismos subjacentes aos efeitos cardioprotetores podem estar relacionados com mudanças induzidas pelo álcool em lípidos, lipoproteínas, proteínas de coagulação do sangue, plaquetas, citocinas inflamatórias e na resistência à insulina (Hines and Rimm, 2001).

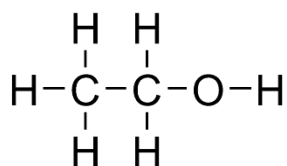
O presente trabalho monográfico pretende reunir informações acerca dos efeitos positivos decorrentes do consumo moderado e regular de álcool. É o resultado de uma recolha bibliográfica visando a elaboração de uma revisão crítica tendo por base a literatura existente, onde são referidas as evidências clínicas bem como as controvérsias sobre este assunto.

O trabalho está dividido em sete capítulos. O primeiro capítulo é a introdução, o segundo capítulo aborda a história e evolução do álcool e o seu consumo na sociedade em geral. No terceiro capítulo expõe-se de forma sintética os princípios básicos que regulam os parâmetros farmacocinéticos e transformações metabólicas do etanol nos fluidos e tecidos corporais. No quarto capítulo referem-se os riscos associados ao consumo abusivo de álcool. No quinto capítulo, efetua-se uma revisão dos potenciais efeitos positivos do consumo regular e moderado de álcool. Por fim o sexto e sétimo capítulo, englobam a conclusão e a bibliografia, respetivamente.

## II. História e evolução do consumo de bebidas alcoólicas na sociedade

### 2.1 Álcool

O álcool, também designado de álcool etílico ou etanol (Figura 1), é considerado um produto de grande valor desde os tempos mais remotos devido às inúmeras aplicações em diversas áreas.



**Figura 1.** Estrutura química do álcool etílico/etanol.

O termo é frequentemente empregue como sinónimo da designação “bebida alcoólica” que se refere a toda a bebida que contém álcool etílico, na sua constituição. De facto, segundo o Dicionário da Língua Portuguesa (2013), a palavra álcool poderá ter vários significados: “nome genérico dos compostos orgânicos cuja fórmula se pode obter da de um hidrocarboneto, por substituição de um ou mais átomos de hidrogénio por igual número de grupos OH”, “líquido incolor volátil e inflamável, e obtido através da destilação de substâncias açucaradas ou farináceas, utilizado na composição de muitas bebidas como o vinho, a cerveja e a aguardente; etanol”, “líquido que contém grande percentagem de álcool etílico (por exemplo, 70%) e que é usado como antisséptico;”, “bebida que contém esse líquido”, “álcool desnaturado QUIMICA álcool etílico alterado com aditivo que o torna impróprio para a produção de bebidas, servindo apenas para queimar (como combustível) ou para fins industriais;” ou “álcool etílico QUIMICA substância obtida da fermentação de açúcares, usada em bebidas (cerveja, vinho, etc.) e perfumaria, etanol”.

## **2.2 Perspetiva histórica**

Os vestígios do consumo de álcool remontam ao Paleolítico. Nesta época o Homem recolhia e procedia ao armazenamento do mel em recipientes artesanais que acabavam por fermentar, dando assim origem a uma substância com um ligeiro teor alcoólico denominada como “hidromel”, que era muito utilizada na época.

Existem evidências arqueológicas e etnográficas de que o álcool foi fundamental em muitas culturas na evolução de aspetos sociais, religiosos, económicos e políticos. Não é certo quando foi consumido pela primeira vez, e provavelmente a primeira bebida alcoólica foi fruto de um acaso ocorrido há milhares de anos por ocorrência de fermentações espontâneas de açúcares presentes em frutos apodrecidos (Hornsey, 2012).

Os Romanos foram os grandes impulsionadores do consumo de álcool e as suas técnicas de fabrico difundiram-se até outros povos (Secades, 2001 *cit. in* Nunes, 2007). Até ao século X as bebidas alcoólicas existentes eram apenas produzidas por processos fermentativos, mas durante a Idade Média os árabes descobriram o processo de destilação. A utilização de alambiques e da destilação como processo de produção deu origem a bebidas de teor alcoólico muito mais elevado.

A destilação parece ter-se generalizado na Europa a partir do século XI, com a expansão Colonial Europeia e, o álcool fixou-se como um produto de enorme valor comercial ocupando um lugar de destaque nos mercados mundiais (Secades, 2001 *cit. in* Nunes, 2007; Mello *et alli*, 2001). Só no final do século XVI é que o álcool adota esta designação, sendo antes conhecido como “*aqua vitae*” (Ferreira-Borges, 2004).

A partir da revolução industrial, o consumo de álcool atinge níveis até aí nunca alcançados devido ao crescimento exponencial da produção e comercialização de álcool destilado (Mello *et alli*, 2001). O consumo deixa de estar restrito às classes sociais mais elevadas, e torna-se generalizado (Secades, 2001 *cit. in* Nunes, 2007).

Atualmente, este consumo generalizado e global constitui um grave problema de saúde pública, e apesar de o seu consumo ser um hábito de há milhares de anos, o alcoolismo só foi considerado como uma doença nos finais do século XVIII (Mello *et alli*, 2001).

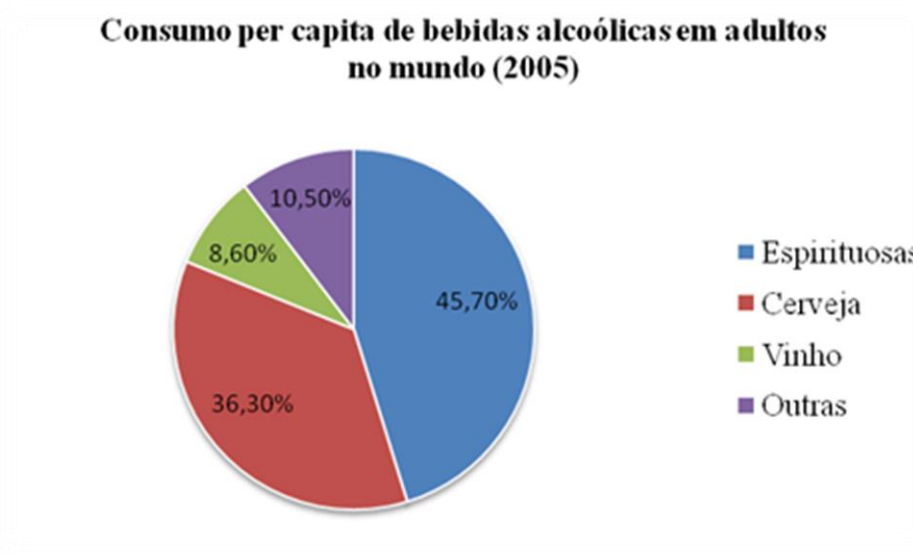
### **2.3 Consumo de bebidas alcoólicas**

Um dos principais componentes das bebidas alcoólicas (fermentadas ou destiladas) é o álcool etílico ou etanol.

No caso das bebidas fermentadas, o etanol resulta da ação de leveduras que promovem a fermentação de açúcares que se encontram presentes em produtos de origem vegetal. Dentro destas bebidas estão incluídas a cerveja, o vinho, a cidra e todas as outras que sejam resultado da fermentação natural do sumo de frutas. A sua graduação alcoólica é relativamente reduzida e pode variar entre 2 a 13 graus.

As bebidas destiladas (ou espirituosas) possuem uma maior graduação alcoólica (15 a 50 graus). Neste caso, após a fermentação inicial, estes líquidos são sujeitos a um processo de destilação que lhes aumenta o teor em etanol (Mello *et alli*, 2001 ; Ferreira *et alli*, 2007). São, por isso, resultado da destilação de bebidas fermentadas, como por exemplo o vinho, frutos, sementes ou melaço de cana sacarina (Mello *et alli*, 2001).

As diferenças geográficas influenciam o tipo de bebida consumida. Na Ásia e nos países do leste da Europa as bebidas espirituosas são as mais consumidas, enquanto na maior parte dos países europeus o vinho e a cerveja são as bebidas de eleição. No resto do mundo a bebida mais consumida é a cerveja. Em Portugal, o vinho é a bebida alcoólica mais consumida, seguida da cerveja (OMS, 2009). A Figura 2 mostra o panorama mundial do consumo de bebidas alcoólicas em adultos.



**Figura 2.** Representação gráfica do consumo mundial *per capita* de bebidas alcoólicas em adultos em 2005 (OMS, 2011).

Cerca de 2 bilhões de pessoas adultas consomem álcool, o que corresponde a metade da população adulta no mundo. No entanto, devido a diferenças sociais, culturais e económicas, o padrão de consumo não é uniforme em toda a população. Indivíduos com menores rendimentos tendem a ter padrões de consumo mais exagerados do que aqueles que apresentam maiores rendimentos e/ou pertencem a classes sociais mais elevadas. As estimativas apontam para a existência de cerca de 76,4 milhões de consumidores abusivos de álcool. Destes, 63,7 milhões são homens e 12,7 milhões são mulheres, indicando uma maior prevalência do problema nos homens (Anderson, 2006). Este consumo excessivo desencadeia sérias e graves questões sociais e de desenvolvimento, bem como vários efeitos adversos em termos de saúde (OMS, 2011).

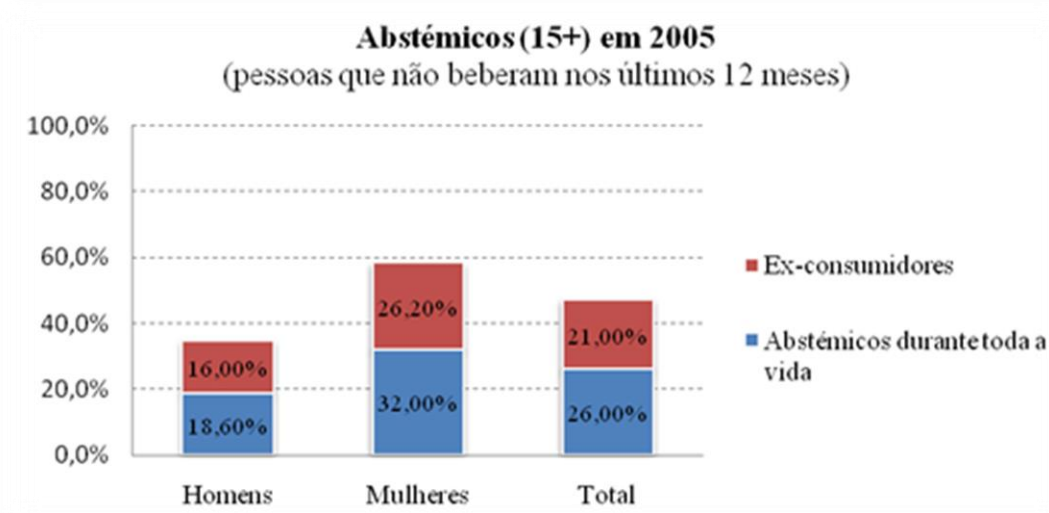
É na Europa que o consumo é mais elevado. O consumo exagerado ocasional é generalizado e cerca de um quinto da população com mais de 15 anos bebe de forma excessiva (mais de cinco bebidas ou cerca de 60 gramas de álcool) pelo menos uma vez por semana (OMS, 2013). De facto, é comum os adolescentes e jovens adultos consumirem elevadas quantidades de álcool em curtos períodos de tempo, principalmente

aos fins de semana (Van Wersch e Walker, 2009 *cit. in* Kuntsche and Labhart, 2012), com riscos acrescidos para a sua saúde física e mental (Gmel *et alli*, 2011 & Windle, 2003 *cit. in* Kuntsche and Labhart, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os padrões de consumo são tão importantes quanto o consumo *per capita* na criação de uma imagem precisa do impacto do consumo mundial de álcool sobre a saúde (OMS, 2011).

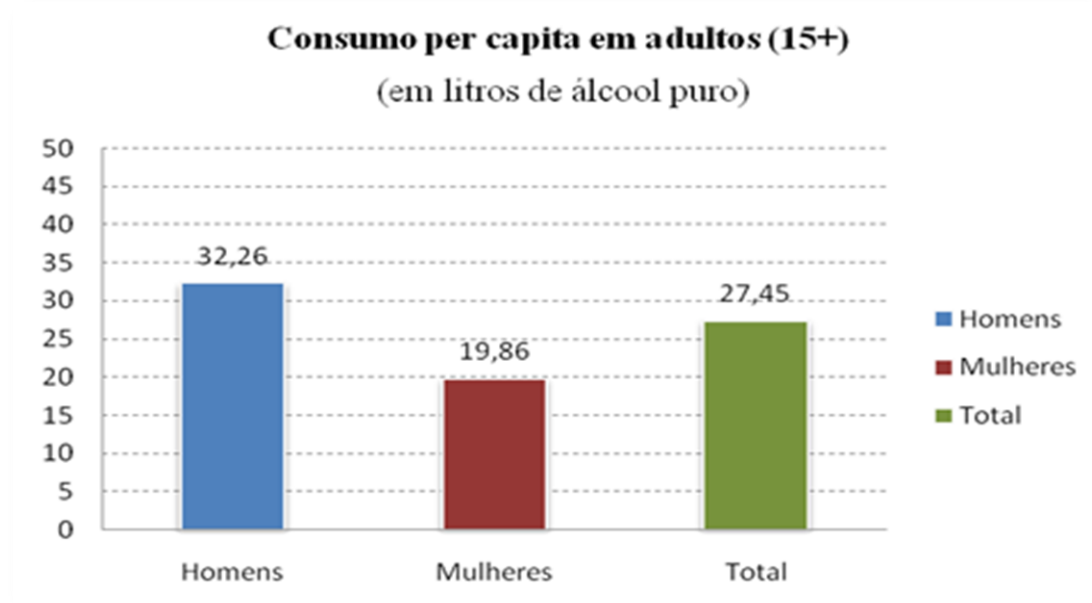
Deste modo a OMS criou um sistema de pontuação referente aos padrões de consumo. Esta medida reflete a forma como as pessoas bebem, numa escala de 1 (padrão de consumo menos arriscado) a 5 (padrão mais arriscado). Para criar esse indicador são usados fatores que incluem, entre outros: a quantidade de álcool consumida por ocasião, o consumo em ocasiões festivas, a proporção de consumidores que bebem diariamente, o consumo durante as refeições e em lugares públicos.

Em Portugal, segundo a OMS, em 2005 cerca de 47% da população portuguesa acima dos 15 anos era abstémica. Estes dados, representados na Figura 3, incluem indivíduos abstémicos durante toda a vida e ex-consumidores (OMS, 2009).



**Figura 3.** Representação gráfica de abstêmicos maiores de 15 anos em 2005 em Portugal (OMS, 2009).

No que toca o consumo médio *per capita* em termos de litros de álcool puro entre 2003 e 2005, o consumo é maior nos homens do que nas mulheres, como mostra a Figura 4.



**Figura 4.** Representação gráfica do consumo médio *per capita* em adultos (15+) entre 2003 e 2005 em Portugal (OMS, 2009).

### III. Parâmetros farmacocinéticos do álcool

#### 3.1 Absorção e distribuição

O álcool é uma molécula de pequenas dimensões, lipossolúvel, com uma absorção rápida por difusão. Quando ingerido, a sua absorção dá-se maioritariamente a partir do intestino delgado (80%), e em muito menor extensão a partir do estômago e do intestino grosso (Wallgreen, 1970 & Kalant, 1971 *cit. in* Agarwal *et alli*, 1990). A presença de alimentos no estômago provoca um atraso do esvaziamento gástrico reduzindo a eficiência da absorção do etanol (Katzung *et alli*, 2011).

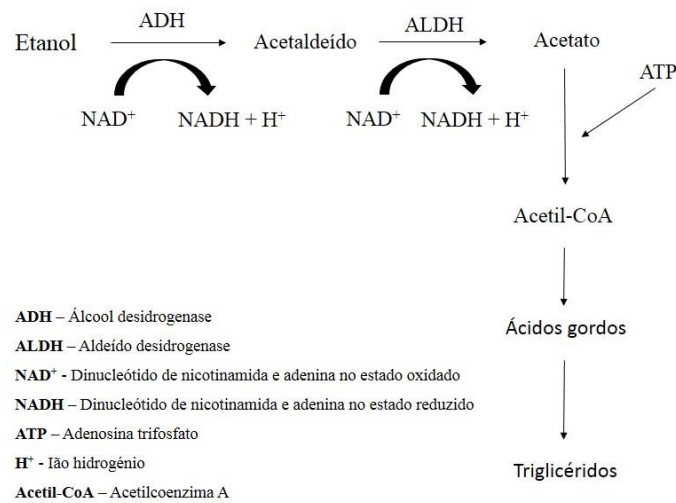
Apesar de a absorção depender da bebida, o álcool normalmente é totalmente absorvido duas horas após a ingestão, havendo uma sobreposição da fase de absorção com a fase de difusão durante a qual o etanol é distribuído por todo o corpo (Zink, 1980 *cit. in* Agarwal, 1990).

Durante a fase de absorção, há passagem de etanol a partir do lúmen do intestino para a veia porta hepática, coração e circulação periférica. A existência de um gradiente de concentração significa que o sangue arterial que transporta o álcool para todos os tecidos e fluidos corporais contém uma concentração mais elevada do que a do sangue venoso que drena dos tecidos do músculo-esquelético e que retorna ao coração. Na fase pós-absorção, o álcool está totalmente equilibrado em todos os fluidos corporais e tecidos, sendo que a sua concentração no sangue venoso e arterial é momentaneamente a mesma. Após este ponto de equilíbrio, a concentração de álcool no sangue venoso excederá a concentração de álcool no sangue arterial, pois o álcool é removido de forma contínua a partir do sangue central devido ao metabolismo que ocorre no fígado (Jones *et alli*, 2004).

O álcool é rapidamente distribuído, para os tecidos individuais sendo a taxa de distribuição depende principalmente do fluxo sanguíneo.

### 3.2 Metabolização e eliminação

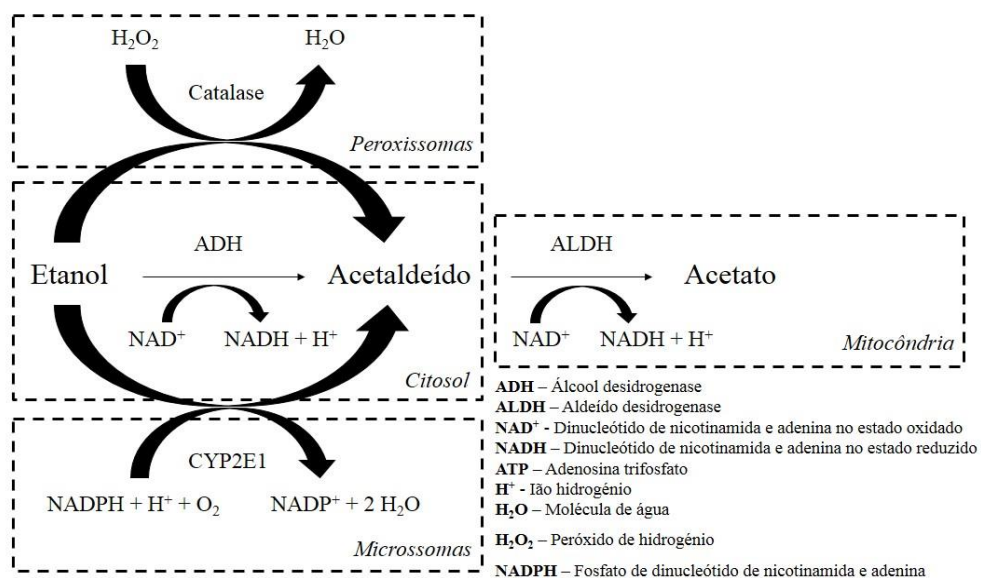
Depois da ingestão, o álcool absorvido é transportado para o fígado, onde é exposto a enzimas e metabolizado. Cerca de 90% é metabolizado a acetaldeído por 3 vias diferentes, sendo o restante eliminado de forma inalterado no ar expirado, suor e na urina. A álcool-desidrogenase (ADH), o sistema microsomal de oxidação do etanol e a catalase são enzimas muito importantes neste processo. A principal via de metabolismo oxidativo do álcool envolve a ADH (Figura 5). Neste processo, grande parte é metabolizado e transformado em acetaldeído (Ogden e Wight, 1998). Esta etapa oxidativa envolve um transportador intermédio de eletrões, o dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado oxidado ( $\text{NAD}^+$ ), que é reduzido por dois eletrões a dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado reduzido (NADH) (Figura 6). Assim a oxidação de elevadas quantidades de etanol aumenta a relação  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ , inibindo a metabolização de ácidos gordos, a síntese de proteínas e aumentando a peroxidação lípidica e formação de radicais livres. O etanol é primeiro metabolizado pela ADH a acetaldeído e depois, nas mitocôndrias, pela aldeído-desidrogenase (ALDH) a acetato. O metabolismo segue uma cinética de ordem zero (velocidade máxima de cerca de 10 mL/hora) havendo por isso uma diminuição linear da concentração plasmática de etanol com o tempo (Rang *et alli*, 2007).



**Figura 5.** Metabolismo do etanol pela via álcool desidrogenase

Outra via oxidativa do etanol no fígado envolve o citocromo P450. A CYP2E1, uma isoenzima do citocromo P450 que está presente maioritariamente nos microssomas, ou vesículas do retículo endoplasmático, e assume um papel importante no metabolismo do álcool em acetaldeído na presença de concentrações elevadas de etanol (Figura 6). Esta oxidação pode também ocorrer noutros tecidos, como o cérebro, onde a atividade da ADH é menor. Esta via tem maior importância em indivíduos com consumos crónicos de álcool, utiliza oxigénio e nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato hidrogenado (NADPH) e além de acetaldeído produz radicais livres (espécies reativas de oxigénio), o que aumenta o risco de danos nos tecidos (Zakhari, 2006). A formação de radicais livres de oxigénio causa a peroxidação de membranas celulares e agressão às células. Quando estas lesões acontecem nas mitocôndrias há uma redução na oxidação de ácidos gordos favorecendo a esteatose.

A terceira via oxidativa dá-se nos peroxissomas, é uma via de recurso tóxica, que envolve a enzima catalase, e é a menos importante das 3 vias, sendo responsável por cerca de 10% do metabolismo do álcool (Figura 6).



**Figura 6.** Vias de oxidação do etanol

Quando o álcool é consumido em grandes quantidades, há uma sobrecarga sobre os sistemas oxidativos hepáticos. Estas reações deixam as células do fígado vulneráveis aos danos provocados pelos metabolitos do álcool, como os radicais livres e o acetaldeído (Rang *et alli*, 2007).

De facto, todos estes metabolismos oxidativos, resultam na produção de acetaldeído e acetato que produzem diversos efeitos tóxicos nas células e tecidos. O acetaldeído em elevada quantidade produz lesões nos organelos, sobretudo mitocôndrias e microtúbulos, pela peroxidação lipídica e possui a capacidade de se ligar a proteínas causando lesões do citoesqueleto e membranas. Dificulta o transporte das lipoproteínas o que favorece o processo de esteatose. Pode também formar adutos com o neurotransmissor dopamina dando origem ao salsolinol, o que pode contribuir para a dependência do álcool. O acetato,

produto da oxidação do acetaldeído pela ALDH, sai maioritariamente do fígado para a corrente sanguínea. Por meio da enzima acetil-Coa sintase dá origem a acetil-CoA que pode depois ser metabolizada em dióxido de carbono, água e energia ou gerar ácidos gordos e corpos cetónicos, favorecendo a acumulação de gordura nos hepatócitos.

O metabolismo não oxidativo do álcool é reduzido e dá-se por duas vias. Uma leva à formação de moléculas de ésteres etílicos de ácidos gordos, devido à reação do álcool com ácidos gordos. Outra está relacionada com a reação com a enzima fosfolipase D, que resulta na formação de um fosfolípido conhecido como fosfatidil etanol (Laposata, 1999 ; Zakhari, 2006).

As vias oxidativas e não oxidativas do metabolismo do álcool estão interligados. A inibição da oxidação do etanol por compostos que inibem a ADH, CYP2E1, e a catalase resulta num aumento do metabolismo não oxidativo do álcool e aumento da produção de ésteres etílicos de ácidos gordos no fígado e pâncreas (Werner *et alli*, 2002).

#### **IV. Consequências associadas ao consumo abusivo de álcool**

No passado foi dada particular ênfase aos aspetos sociais, culturais e médicos associados ao abuso do álcool. Mais recentemente, tem havido um crescente reconhecimento de que fatores biológicos podem ser igualmente importantes no desenvolvimento do alcoolismo, reconhecido como uma das mais graves doenças que causam dependência.

Muitos progressos têm sido feitos na elucidação de que variáveis bioquímicas e farmacogenéticas podem ser determinantes no que toca à dependência,

tolerância/intolerância ao álcool, bem como danos em órgãos e tecidos provocados pelo álcool.

O consumo abusivo de álcool sempre esteve associado a vários problemas de saúde que aumentam a mortalidade e morbidade. Crises depressivas, ansiedade, insónias, desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e gastrointestinais e até mesmo cancro são alguns dos distúrbios provocados pelo consumo exagerado de álcool (Schuckit, 2009).

Dados da OMS apontam para que 6,2% das mortes que ocorrem no mundo estejam associadas a este problema. Segundo esta organização o consumo exagerado de álcool resulta em 2,5 milhões de mortes por ano, 320 mil das quais em jovens com idades entre os 15 e os 29 (OMS *cit. in* De Haan *et alli*, 2012).

Por estas razões o álcool é considerado o 3º maior fator de risco a nível mundial no que se refere ao desenvolvimento de doenças, sendo o 2º maior fator no continente europeu (OMS, 2011).

#### **4.1 Sistema cardiovascular**

O consumo abusivo de álcool é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tais como: hipertensão arterial, cardiomiopatia, alterações do ritmo cardíaco e acidente vascular cerebral (Klatsky, 2010).

Estudos epidemiológicos mostram que para um consumo superior a duas bebidas por dia, existe uma consistente relação linear entre o consumo de álcool e o aumento da pressão arterial de uma forma dependente da dose (Lucas *et alli*, 2005 ; Beilin e Puddey, 2006).

O consumo excessivo por longos períodos, está associado a um aumento do *stress* oxidativo. Isso explica alguns dos efeitos adversos que o álcool tem sobre o sistema cardiovascular (Piano, 2002). Conforme descrito anteriormente, em concentrações elevadas, o álcool é metabolizado pelo sistema de oxidação microsossômico (Vasdev *et alli*, 2006), havendo formação de espécies reativas de oxigênio, que exercem uma ação inflamatória sobre o sistema cardiovascular. Este é também o fator inicial na patogênese da cardiomiopatia cardiovascular (Wu *et alli*, 2006 *cit. in* Bau *et alli*, 2007) podendo também causar danos no miocárdio que conduzem à da insuficiência cardíaca (Klatsky *et alli*, 2005).

#### **4.2 Sistema nervoso central**

O cérebro é um dos principais alvos da ação do álcool. O álcool ingerido a partir de bebidas alcoólicas atravessa a barreira hemato-encefálica muito facilmente, sendo capaz de exercer os seus efeitos sobre o sistema nervoso. A longo prazo o consumo de álcool pode causar danos funcionais e estruturais no cérebro (Clapp *et alli*, 2008 ; Neiman, 1998).

Dois dos efeitos mais devastadores provocados pelo álcool são a atrofia do cérebro e a perda de células nervosas em regiões específicas, por meio de um mecanismo que envolve a excito toxicidade e *stress* oxidativo (Chandrasekar, 2013).

A atrofia cerebral tem sido documentada em pacientes que sofrem de alcoolismo. Traduz-se numa perda de matéria branca e cinzenta e redução de neurónios nos lobos frontais. Provoca também uma diminuição generalizada do fluxo sanguíneo cerebral, mas mais acentuada nos lobos frontais (Mancall, 1961 ; Moselhy *et alli*, 2001 ; Harper *et alli*, 1985 ; Cala *et alli*, 1978 ; Gansler *et alli*, 2000 *cit. in* Alderazi e Brett, 2007).

O consumo abusivo de álcool durante a gravidez afeta também o cérebro em desenvolvimento. A síndrome alcoólica fetal, caracterizada por atraso de crescimento e disfunção do sistema nervoso central, é uma das patologias que pode ser resultado da exposição pré-natal ao álcool (Riley e McGee, 2005).

Outros efeitos diretos do consumo de álcool estão relacionados com lesões provocadas por quedas, agressões físicas ou acidentes de trânsito. As quedas podem provocar fraturas no crânio e contusões, e são o principal fator de risco para hematomas subdurais que posteriormente poderão levar ao coma (Savola *et alli*, 2005 ; Adhiyaman *et alli*, 2002).

Outra doença provocada pelo alcoolismo crónico é a doença de Marchiafva-Bignami que afeta o corpo caloso. Há destruição dos axónios e mielina nas áreas afetadas. Os indivíduos afetados apresentam sintomas agudos que vão desde confusão, ataxia, convulsões até o coma potencialmente fatal. Na fase crónica ocorre paralisia espástica e demência (Mancall, 1961 ; Koeppen e Barron, 1978 *cit. in* Alderazi e Brett, 2007).

### **4.3 Sistema gastrointestinal**

Estudos revelaram que o consumo crónico de álcool pode provocar atrofia epitelial da mucosa oral associada a uma hiper-proliferação, que leva a um aumento da

suscetibilidade do epitélio da mucosa aos carcinogénicos químicos. Pensa-se que esta hiper-proliferação seja causada por um efeito citotóxico do álcool, mas os seus mecanismos não estão ainda claramente esclarecidos (Masres *et alli*, 1984; Maier *et alli*, 1994 *cit. in* Riedel *et alli*, 2003). Outros trabalhos sugerem que o álcool pode afetar a mucosa oral atuando sobre a bicamada fosfolipídica da membrana celular, removendo algum do seu conteúdo lipídico. Isto faz com que a mucosa se torne mais permeável e mais suscetível à penetração de agentes cancerígenos, como por exemplo o nitrosonornicotina presente no tabaco (Ogden e Wight, 1998 ; Simanowski *et alli*, 1995 ; Squier *et alli*, 1986 *cit. in* Riedel *et alli*, 2003).

Já no que diz respeito às glândulas salivares o efeito é uma diminuição do fluxo salivar, provavelmente devido à atrofia das glândulas. Esta diminuição leva a um aumento das concentrações de bactérias presentes na cavidade oral e uma alteração da flora bacteriana (Homann *et alli*, 2000 ; Maier *et alli*, 1986).

O consumo de álcool induz, frequentemente, sintomas de azia. No caso de ingestões agudas de álcool há uma diminuição temporária na pressão do esfíncter esofágico inferior e inibição do movimento peristáltico do esófago, que se traduz numa *clearance* esofágica reduzida. Em consumos crónicos, há indução de distúrbios de motilidade na zona distal do esófago, provocando contrações prolongadas (Mincis *et alli*, 1995 ; Hogan *et alli*, 1972 ; Kjellen e Tibbling 1978 ; Keshavarzian *et alli*, 1990 ; Silver *et alli*, 1986 ; Keshavarzian *et alli*, 1992 *cit. in* Teyssen e Singer 2003). Assim, os estudos clínicos sugerem que os pacientes que consomem álcool de forma abusiva são mais suscetíveis à esofagite crónica. O desenvolvimento de lesões nas mucosas pode ser induzido pela indução do refluxo gastro-esofágico e pelos distúrbios da motilidade do esófago, consequência da ingestão aguda de álcool (Teyssen e Singer 2003).

Algumas bebidas alcoólicas como a cerveja e vinho estimulam fortemente a produção de ácido gástrico e libertação de gastrina. Por outro lado, bebidas com elevado teor em álcool

(bebidas destiladas) não produzem qualquer estímulo na produção de ácido gástrico ou libertação de gastrina (Singer *et alli*, 1987; Teysseu *et alli*, 1997) o que sugere que a menor extensão dos danos possa ser devido à ação protetora de outros compostos presentes nestas bebidas.

Em relação ao intestino, o álcool é conhecido por interferir na absorção de vários nutrientes, incluindo vitaminas, contribuindo para a desnutrição frequentemente observada nos alcoólicos. Diarreias, devido à inibição da absorção de sódio e água, bem como hemorragias, erosões duodenais e lesões na mucosa do jejuno superior são também comuns (Bode, 1980 ; Mezey, 1985 *cit. in* Bode e Bode, 2003).

#### **4.4 Sistema hepático**

O álcool é considerado o maior fator de risco para todas as doenças hepáticas, pois o número de patologias associadas ao seu consumo crónico (desde a esteatose hepática até cirrose e carcinoma hepatocelular) é significativo (Blachier *et alli*, 2013 ; Mandrekar e Szabo, 2009). Segundo a OMS (2010), mais de um milhão de mortes estão relacionadas com cirrose hepática devida ao consumo abusivo de álcool, o que representa cerca de 2% das mortes globais.

O consumo de álcool leva a que haja alterações no metabolismo dos lípidos resultando numa acumulação anormal de lípidos nos hepatócitos, designada por fígado gordo ou esteatose hepática. Em alguns casos, provoca uma resposta inflamatória, conhecida como hepatite alcoólica ou doença hepática gordurosa se for acompanhada por acumulação de lípidos nos hepatócitos (Rehm *et alli*, 2013).

Os sintomas clínicos das doenças hepáticas podem variar desde esteatose hepática assintomática até desconforto abdominal, anorexia, icterícia ou hepatomegalia dolorosa (Rehm *et alli*, 2013). A evolução da lesão hepática é promovida pelos efeitos diretos álcool bem como pelos seus efeitos indiretos devidos a metabolitos, *stress* oxidativo e reações inflamatórias (Mandrekar e Szabo, 2009).

#### 4.5 Cancro

De acordo com Agência Internacional para Pesquisa sobre o Cancro (IARC), o álcool e o metabolito acetaldeído, são considerados substâncias cancerígenas. Tanto os estudos *in vivo* como estudos *in vitro* demonstraram que o acetaldeído é genotóxico, capaz de formar adutos de DNA estáveis que causam mutações no DNA, podendo resultar em cancro (Dunty *et alli*, 2011 *cit. in* Zakhari *et alli*, 2011).

A IARC considera que há um risco acrescido de 7% a 10% por cada 10 g de álcool consumido diariamente por mulheres adultas de desenvolver cancro de mama (Chen *et alli*, 2011 ; Smith-Warner *et alli*, 1998). O consumo de álcool no final da adolescência e início da idade adulta está também associado a um risco aumentado de doença proliferativa benigna da mama, um importante marcador de risco para o cancro da mama (Byrne *et alli*, 2002 ; Liu *et alli*, 2012).

Vários mecanismos têm sido propostos para estes múltiplos efeitos cancerígenos. Estes mecanismos incluem formação de acetaldeído, mudanças na razão NADH/NAD<sup>+</sup>, o aumento de *stress* oxidativo, indução do CYP2E1, ativação pró-carcinogénica, alterações no metabolismo do folato e metionina, e os efeitos sobre o metabolismo do retinóide (Murray *et alli*, 2011 *cit. in* Zakhari *et alli*, 2011).

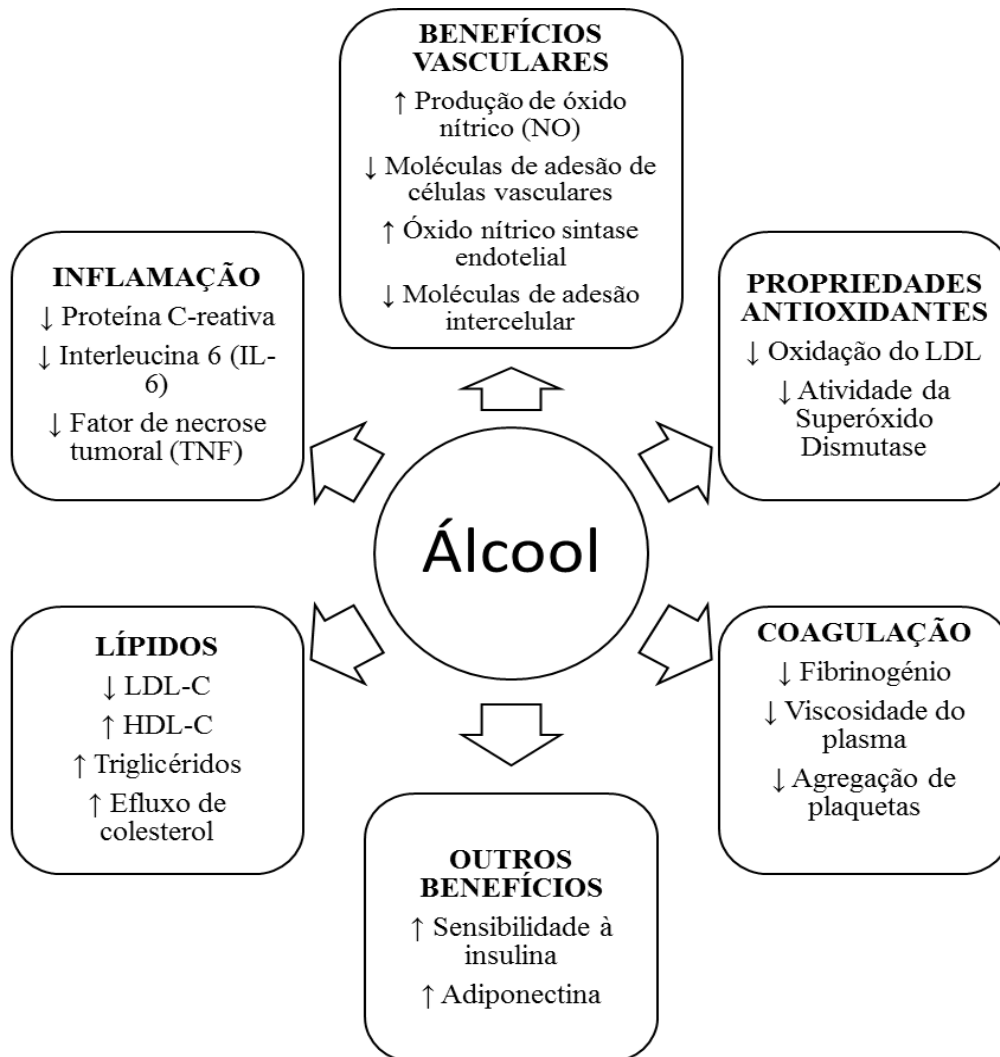
#### **4.6 Riscos sociais**

Uma das consequências do consumo de álcool é o aumento de acidentes rodoviários. Os acidentes de trânsito são uma das principais causas de morte e lesões no mundo industrializado, sendo que o excesso de álcool é considerado um dos fatores de risco mais importantes (Barquín *et alli*, 2007).

Nos últimos anos, a condução sob a influência do álcool tem sido alvo de crescente preocupação. Nesse sentido surgiu a necessidade de sensibilizar as populações para estes problemas e a criação e posterior aplicação de legislação de modo a evitar um agravamento dos mesmos, bem como o desenvolvimento de métodos que permitam uma quantificação precisa dos níveis de álcool no sangue. Em Portugal o limite legal para o teor em álcool no sangue é de 0,5 g por litro de sangue (Chang, 2005), e verifica-se que o consumo de bebidas alcoólicas é muitas vezes inadequado ou excessivo.

### **V. Efeitos positivos do consumo moderado de álcool**

Apesar de o consumo excessivo de álcool ser sem dúvida prejudicial, nas últimas décadas, vários estudos sugeriram que a sua ingestão moderada e por longos períodos de tempo pode exercer efeitos benéficos em termos de proteção cardiovascular e redução da incidência de doenças metabólicas e neurodegenerativas. Os mecanismos propostos responsáveis por estes efeitos benéficos são diversos e estão resumidos na Figura 7.



**Figura 7.** Mecanismos benéficos do consumo ligeiro a moderado de álcool (adaptado de Movva and Figueredo, 2012).

Em sociedades industrializadas, onde há um crescente envelhecimento das populações, estes aspetos têm evidentes impactos positivos já que as doenças cardiovasculares e neurodegenerativas são das principais causas de mortalidade e morbidade.

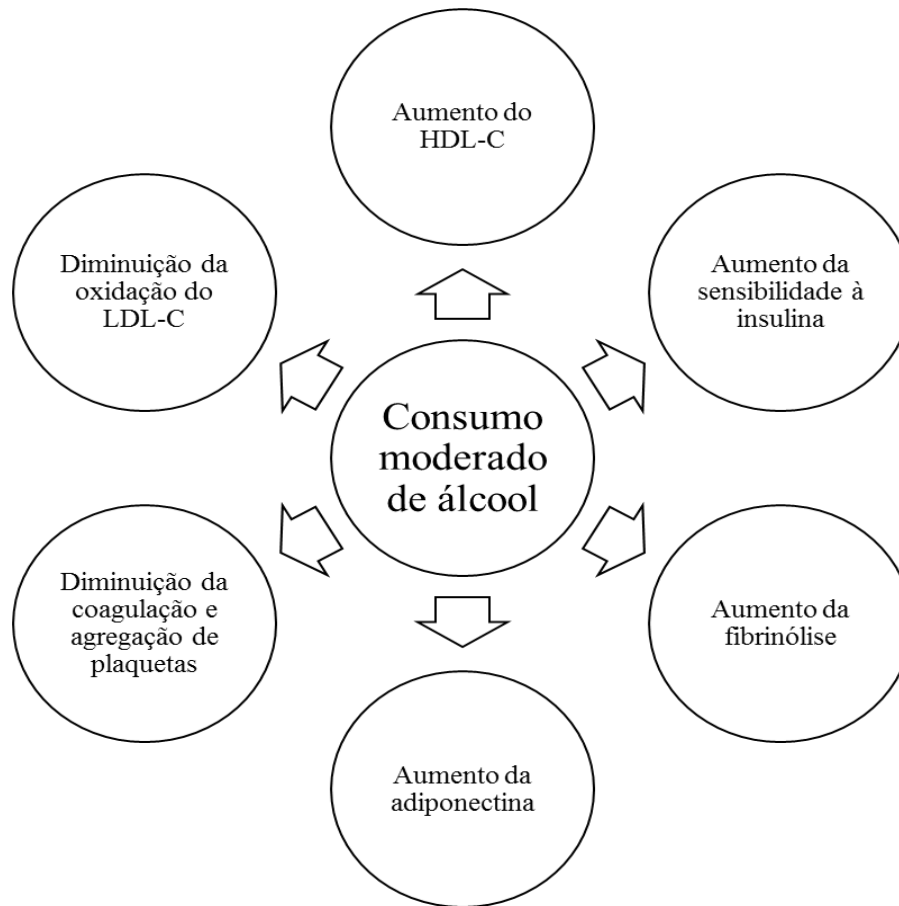
Assim, a ingestão diária e controlada de álcool poderá corresponder a uma janela de oportunidades para a saúde destas populações, sendo nestas circunstâncias o álcool considerado como um tónico em vez de um veneno.

## 5.1 Sistema cardiovascular

Vários estudos mostram que o consumo continuado de quantidades ligeiras a moderadas de bebidas alcoólicas, em particular o vinho tinto, está associado a um efeito cardioprotetor (Klatsky *et alli*, 1974 *cit. in* Krenz e Korthuis, 2012), especialmente na doença arterial coronária e lesão de isquemia/reperfusão (O’Keefe *et alli*, 2007; Lucas *et alli*, 2005). A maioria dos estudos relata reduções no risco de doença cardíaca de 30 a 35 % (Bau *et alli*, 2007; Kabagambe *et alli*, 2005 ; Mukamal *et alli*, 2005).

De acordo com alguns autores (Di Castelnuovo *et alli*, 2002 ; Klatsky, 2007), esse padrão de consumo ocasiona mesmo uma menor morbidade e mortalidade cardiovascular quando comparado com os abstêmicos, reportando a existência de curvas em forma de J, em que os consumidores leves a moderados têm menor risco do que os abstêmicos (O’Keefe *et alli*, 2007).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos cardioprotetores do consumo moderado de álcool podem estar relacionados com mudanças induzidas pelo álcool em lípidos, lipoproteínas, proteínas de coagulação do sangue, plaquetas, citocinas inflamatórias e resistência à insulina (Hines e Rimm, 2001) (Figura 8). No entanto, os melhoramentos na inflamação e na obesidade abdominal também podem desempenhar papéis menores na cardioproteção resultantes do consumo de álcool (Freiberg e Samet, 2005).



**Figura 8.** Efeitos do consumo moderado de álcool e potenciais mecanismos de resposta cardiovascular (adaptado de Lucas *et alli*, 2005)

O efeito benéfico de doses baixas do álcool, também tem sido relacionada com a libertação de óxido nítrico (Puddey *et alli*, 2001). Esta hipótese foi apoiada quando descobriram que doses moderadas de etanol aumentam a expressão da óxido nítrico sintase endotelial em ratos. Foi sugerido que o relaxamento vascular resultante de um aumento de óxido nítrico pode explicar, em parte, os benefícios cardioprotetores do consumo moderado (Abou-Agag *et alli*, 2005).

Outro dos mecanismos pelo qual o consumo moderado de álcool pode reduzir o risco cardiovascular seria por inibição da reatividade das plaquetas (Belleville, 2002). A diminuição da agregação plaquetária promove o aumento da atividade fibrinolítica e

reduz os níveis de fibrinogénio. Há evidências de que o álcool atua simultaneamente como ativador e inibidor da função plaquetária. Neste sentido, o álcool pode ser um fator de ativação parcial de plaquetas, ocorrendo apenas uma desgranulação parcial e permitindo a circulação contínua das plaquetas com uma função alterada (Abou-Agag *et alli*, 2005 ; Salem and Laposata, 2005 *cit. in* Bau *et alli*, 2007).

Estes mecanismos, reconhecidos como positivos em pessoas saudáveis, podem ser igualmente eficazes em pessoas com historial de doença cardiovascular (Costanzo *et alli*, 2010).

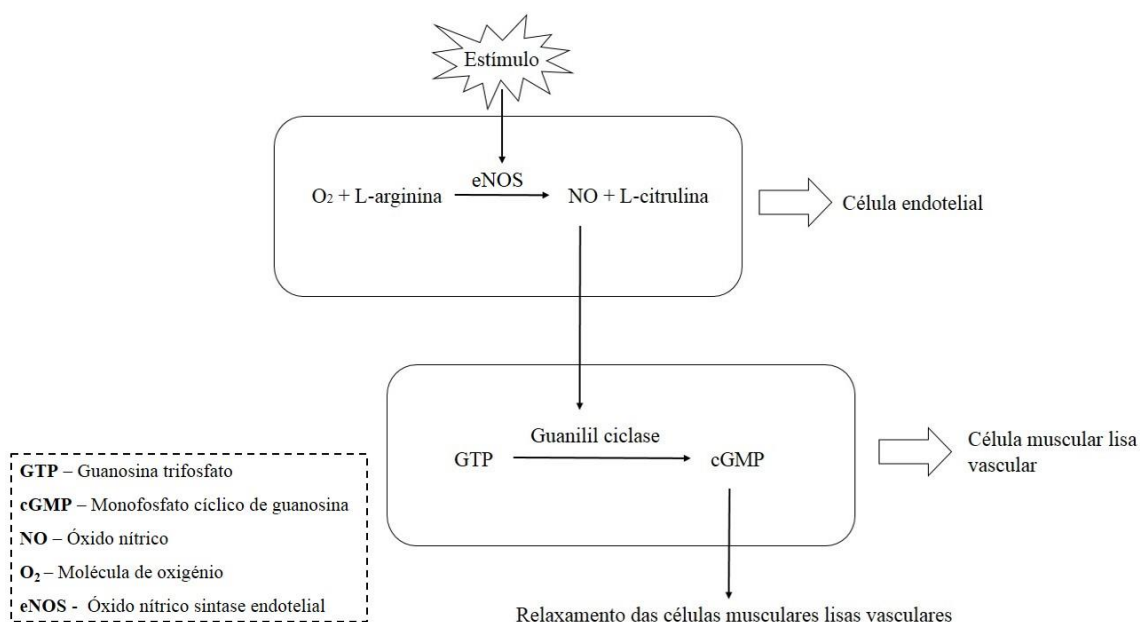
Apesar de a incidência de doença arterial coronária abaixo dos 40 e 50 anos de idade ser reduzida, um estudo recente concluiu que os jovens que consomem álcool moderadamente também apresentam uma redução significativa do risco de doença coronária em comparação com os abstêmicos, embora esse efeito protetor seja mais baixo do que o observado em adultos de meia-idade ou idosos (Hvidtfeldt *et alli*, 2010).

O risco de doença cardiovascular também é menor em indivíduos que além do consumo de álcool moderado aderem a comportamentos de vida saudáveis. Homens que se exercitavam regularmente (pelo menos 30 min por dia), que não fumavam, com uma dieta saudável e que mantinham o seu índice de massa corporal abaixo de 25 kg/m<sup>2</sup> obtiveram uma redução de 40-50% no risco de enfarte do miocárdio (Mukamal *et alli*, 2006).

Um grande número de estudos epidemiológicos sugere que o consumo regular de bebidas alcoólicas de forma ligeira a moderada (1-2 doses por dia), pode induzir tolerância à isquemia, mesmo que existam fatores de risco coexistentes, permitindo desenvolver novas estratégias terapêuticas para limitar a lesão de isquemia/reperfusão, que permaneçam eficazes apesar da presença de fatores de risco (Brust, 2010 ; Wang *et alli*, 2010 *cit. in* Krenz e Korthuis, 2012).

### 5.1.1 Mecanismos de proteção cardiovascular

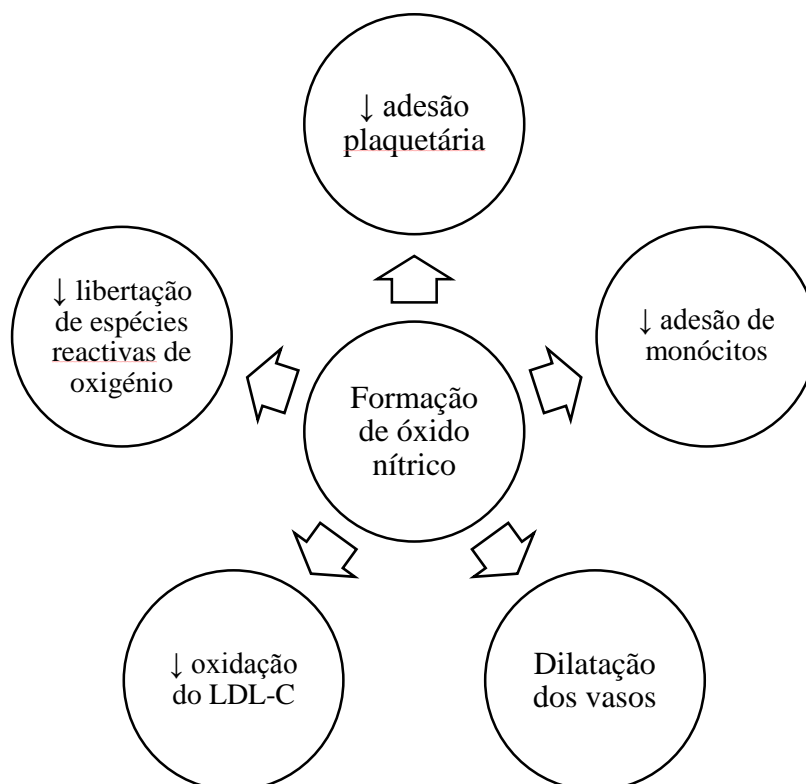
O endotélio produz óxido nítrico (NO), uma substância responsável pela vasodilatação. É um mediador químico gerado a partir da L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (Figura 9) (Rang *et alli*, 2007). O óxido nítrico e os seus metabolitos têm sido indicados como marcadores clínicos de disfunção endotelial (Raitakari e Celermajer, 2000; Vallance e Chan, 2001).



**Figura 9.** Mecanismo de vasodilatação provocado pelo óxido nítrico

O óxido nítrico tem vários efeitos, desde a vasodilatação, a inibição da adesão e agregação de plaquetas e monócitos até à inibição da proliferação de músculo liso e proteção contra aterosclerose (Figura 9) (Rang *et alli*, 2007). O efeito benéfico de doses baixas do álcool sobre o sistema cardiovascular, também tem sido relacionada com a libertação de óxido nítrico (Puddey *et alli*, 2001). Esta hipótese foi equacionada quando se descobriu que doses moderadas de etanol aumentaram a expressão de óxido nítrico sintase endotelial

(eNOS) em ratos. O relaxamento vascular resultante de um aumento de NO pode explicar, pelo menos em parte, os benefícios cardioprotetores do consumo moderado (Abou-Agag *et alli*, 2005).



**Figura 10.** Efeitos positivos da ação do óxido nítrico

Outro indicador de disfunção endotelial e um passo importante na aterogénese é a expressão das moléculas de adesão sobre a superfície do endotélio vascular em resposta a lesões (Fries *et alli*, 1993). A molécula de adesão intercelular permite a adesão e transmigração de células inflamatórias para a parede vascular (Ridker *et alli*, 1998). A emissão destas moléculas no plasma pode ser considerada um marcador da aterogénese e disfunção endotelial. O consumo moderado de álcool parece reduzir a expressão destas moléculas no endotélio (Sacanella e Estruch, 2003), sendo que esta informação foi confirmada num estudo prospetivo, em que o consumo de álcool mostrou-se inversamente associado com os níveis de moléculas de adesão (Shai *et alli*, 2006).

A interleucina-6 (IL-6) pode também ser um elo de ligação entre o efeito positivo do álcool e aterosclerose. O consumo moderado de álcool pode inibir a síntese de IL-6 que desempenha um papel fundamental na resposta inflamatória aguda (McCarty, 1999). Um estudo prospectivo mostrou uma relação inversa entre os marcadores inflamatórios IL-6, e outros marcadores, e o consumo moderado de álcool (Pai *et alli*, 2006). Os autores sugeriram que esses marcadores inflamatórios podem constituir fatores mediadores da ação protetora do consumo moderado de álcool sobre o risco cardiovascular.

Um estudo analisou o efeito do consumo moderado de vinho tinto e *gin* sobre a adesão de monócitos a células endoteliais humanas em homens saudáveis. A adesão de monócitos às células endoteliais induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) foi praticamente suprimida após o consumo de vinho tinto, mas foi apenas parcialmente reduzida após o consumo de *gin*. Este efeito pode ser devido à regulação negativa das moléculas de adesão na superfície de monócitos (Badia *et alli*, 2004).

A proteína C-reativa (CRP) também é um marcador da resposta de fase aguda da inflamação. É produzida pelo fígado em resposta à inflamação sistêmica. Normalmente, os seus níveis são elevados em pacientes com isquemia e enfarte agudo do miocárdio (Biasucci *et alli*, 1999). É um fator preditivo de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Ridker *et alli*, 1998), e favorece a aterosclerose, através da ativação endotelial e recrutamento de macrófagos. As suas ações fisiológicas têm como resultado uma libertação diminuída de NO e um aumento da expressão da IL-6 e IL-8, moléculas de adesão de células vasculares, e moléculas de adesão intercelular. Para além disso, aumenta a expressão do recetor para produtos finais de glicação avançada, a quem é atribuída a aceleração do processo de aterogénese (Zhong *et alli*, 2006).

### 5.1.2 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença difusa, e a sua apresentação pode variar dependendo do leito vascular onde ocorre. Na aterosclerose das coronárias, pode ocorrer um evento clínico agudo pela indução da ruptura da placa em lesões lipídicas que pode levar à formação de trombos, oclusão parcial ou completa das artérias, angina instável ou enfarte do miocárdio e/ou morte súbita (Corti *et alli*, 2001 cit in. Lucas *et alli*, 2005).

Há mais de uma década, que é conhecido que a aterosclerose não deriva somente da acumulação de lípidos simples na parede arterial de certas zonas do sistema vascular, mas que é também acompanhada por uma reação inflamatória crônica de baixa intensidade, que contribui para a formação de placas de ateroma (Ross, 1999 cit. in Arranz *et alli*, 2012).

Os mecanismos bioquímicos e celulares que conduzem ao início e progressão da aterosclerose têm sido amplamente estudados (Libby, 2002). Este processo complexo envolve a participação de células muito diferentes. A primeira fase da aterosclerose consiste na adesão de monócitos e linfócitos ao endotélio facilitada pelas moléculas de adesão. Estas células migram depois para o espaço sub-endotelial, onde se acumulam os lípidos e produzem citocinas, fatores de crescimento e enzimas hidrolíticas, que também induzem a migração e proliferação de células musculares lisas neste espaço sub-endotelial. A continuidade deste processo dá origem à formação de placas de ateroma, que se torna sintomático quando há formação de uma placa instável e induz a geração de trombos em placas ulceradas, que, se não for rapidamente degradada, pode obstruir de forma significativa o lúmen vascular e dar origem a eventos clínicos, tais como enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (Maseri e Fuster, 2003).

Os componentes das vias inflamatórias e trombóticas, que são fatores-chave na aterogênese, também são influenciados pelo álcool (Lucas *et alli*, 2005). Estudos indicam que o álcool, quando consumido moderadamente, tem um efeito antiaterosclerótico. Investigadores com recurso a avaliação por angiografia coronária, tomografia coronária computadorizada para detecção de cálcio, e ultrassom da carótida, relataram que o consumo moderado de álcool está associado a uma diminuição da carga de aterosclerose. A ingestão moderada de álcool também tem sido associada a uma diminuição da incidência da doença arterial periférica (Femia *et alli*, 2006 ; Lucas *et alli*, 2005 ; Schminke *et alli*, 2005 ; Vliegthart *et alli*, 2004 *cit. in* O'Keefe *et alli*, 2007).

O aumento dos níveis de HDL-C parecem proteger contra a iniciação do processo aterosclerótico muito cedo na cascata de acontecimentos ao proteger contra a oxidação do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), promovendo o efluxo de lípidos e de colesterol a partir da lesão aterosclerótica.

### **5.1.3 Doença arterial coronária**

A modulação do colesterol circulante é o fator de proteção mais bem estabelecido do consumo de álcool. Há evidências de que uma parte significativa da associação observada entre o consumo de álcool e doença coronária ser mediada por um aumento de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) (Beulens *et alli*, 2007). Acredita-se que o aumento do HDL-C em cerca de 30% leva a uma redução do risco de desenvolver doença arterial coronária de aproximadamente 50% (Gaziano *et alli*, 1993).

Schafer *et alli*, (2007) avaliaram a influência do consumo de álcool na composição das lipoproteínas de alta densidade e suas subfrações. Para além do aumento esperado nos níveis de HDL-C, também observaram mudanças qualitativas nas mesmas. O álcool liga-se também ao colesterol de lipoproteínas de alta densidade nos tecidos e pode auxiliar na

prevenção da oxidação de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (Klatsky, 2010 ; Rimm *et alli*, 1999 *cit. in* Arranz *et alli*, 2012). O álcool aumentou o teor lipídico das lipoproteínas de alta densidade, aumentando assim o seu efeito antiaterogénico.

Uma meta-análise de 42 estudos experimentais que avaliaram os efeitos do consumo moderado de álcool sobre as concentrações de colesterol de lipoproteína de alta densidade, apolipoproteína AI, fibrinogénio, triglicéridos e outros marcadores biológicos concluíram que o consumo de álcool durante apenas 1 a 9 semanas leva a mudanças significativas em lípidos no sangue e fatores de coagulação (Rimm *et alli*, 1999). Além disso, o consumo regular de álcool leve a moderado também tem efeitos benéficos em relação à diabetes e hipertensão, dois dos principais fatores de risco da doença arterial coronária (Marfella *et alli*, 2006).

Uma meta-análise sobre todas as causas de mortalidade demonstrou uma associação inversa entre o consumo leve a moderado e mortalidade total (Gmel *et alli*, 2003). A curva resultante tem forma de J (ou seja refere-se a uma variedade de esquemas independentes em forma de J, onde uma curva decresce inicialmente, e em seguida, eleva-se a um ponto acima do ponto de partida), com o risco de mortalidade mais baixa que ocorre no nível de 1 a 2 doses por dia (Lucas *et alli*, 2005). Ainda outra meta-análise mostrou que, em comparação com a abstenção, o consumo moderado de álcool (até 30 g/dia) está relacionado a uma redução de 20 a 45% no risco de desenvolvimento de doença arterial coronária (Rimm *et alli*, 1999 ; Kabagambe *et alli*, 2005 ; Mukamal *et alli*, 2005).

Os triglicéridos podem desempenhar um papel independente no risco de doença arterial coronária. O consumo excessivo leva a um aumento substancial dos níveis de triglicéridos, situação que é pouco observado em pessoas que consomem de forma ligeira e moderada (Foerster *et alli*, 2009).

Costanzo *et alli*, (2010) analisaram vários estudos e concluíram que os resultados obtidos fornecem evidências consistentes de haver uma redução na incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença cardiovascular relatada anteriormente (Di Castelnuovo *et alli*, 2002 ; Di Castelnuovo *et alli*, 2006). Neste contexto, os médicos devem estar cientes de que a associação de uma terapia medicamentosa adequada, com um estilo de vida e dieta alimentar saudáveis, e o consumo moderado de álcool de forma regular, poderia diminuir substancialmente o nível de risco cardiovascular ou mortalidade dos seus pacientes (Costanzo *et alli*, 2010).

#### **5.1.4 Acidente vascular cerebral**

Um conjunto considerável de literatura epidemiológica também associa o consumo moderado de álcool a uma redução significativa do risco acidente vascular cerebral (isquémico) (Collins *et alli*, 2009).

No entanto, a compreensão dos mecanismos pelos quais a exposição antecedente ao álcool limita a lesão de isquemia/reperfusão cerebral é bem menos desenvolvida. Em 2007, foi relatado um dos primeiros estudos nesta área que indicou que a ingestão de álcool 24 horas antes da indução da isquemia/reperfusão cerebral protegia o cérebro contra a morte neuronal retardada pós-isquêmica, degeneração neuronal e dendrítica, lesões oxidativas do DNA, e a ativação das células gliais (Wang *et alli*, 2007).

A ingestão de álcool aumenta a tolerância dos cardiomiócitos à lesão de isquemia/reperfusão, por ativação direta de programas de sobrevivência celular. A administração aguda e crônica de álcool em modelos animais tem mostrado uma diminuição na morte de células pós-isquêmicas e na dimensão do enfarte e, uma indução na expressão de proteínas cardioprotetoras conhecidas, tais como óxido nítrico sintase, proteínas de choque térmico e superóxido dismutase. Curiosamente, a ingestão antecedente de álcool parece desencadear a ativação de cascatas de sinalização que são

semelhantes às envolvidas noutra intervenção cardioprotetora bem estudada, pré-condicionamento isquémico (Murry *et alli*, 1986 *cit. in* Krenz e Korthuis, 2012).

### **5.1.5 Enfarte agudo do miocárdio**

Os resultados de um estudo demonstraram uma forte associação positiva entre o uso moderado de álcool e sobrevivência num grupo de pacientes após enfarte agudo do miocárdio quando comparados com abstémicos e consumidores excessivos (Brugger-Andersen *et alli*, 2009). Um estudo longitudinal realizado durante 16 anos com 11 711 homens hipertensos, mostrou que uma bebida por dia reduz o risco de enfarte agudo do miocárdio em cerca de 30% (Beulens *et alli*, 2007 *cit. in* O’Keefe *et alli*, 2007). Outro estudo revela que os homens que consumiam uma ou duas bebidas por dia apresentaram uma redução de 50% no risco de enfarte agudo do miocárdio em comparação com os abstémicos (Malyutina *et alli*, 2002).

Embora os efeitos do consumo de álcool sobre o resultado cardiovascular em homens sem doença pré-existente (Doll *et alli*, 1994 ; Thun *et alli*, 1997) ou doença arterial coronária estabelecida (Mukamal *et alli*, 2001 ; Mukamal *et alli*, 2005) tenham sido estudados anteriormente, os resultados de um estudo populacional com enfarte agudo do miocárdio apresentam uma nova perspetiva sobre o assunto. Tal como os estudos anteriores, também sugerem uma relação em forma de J entre o uso de álcool e sobrevida após enfarte agudo do miocárdio com um aumento da mortalidade cardiovascular associada tanto à abstinência como ao consumo excessivo (Shaper *et alli*, 1988). No entanto, foi sugerido que esta associação inversa não representa uma relação causal verdadeira, sendo os fatores socioeconómicos e estilo de vida saudáveis os responsáveis pela redução do risco (Hart *et alli*, 1999 *cit. in* Brugger-Andersen *et alli*, 2009).

### 5.1.6 Pressão arterial

A relação entre o consumo de álcool e a pressão arterial é complexa. O consumo diário abusivo é um fator de risco estabelecido para a hipertensão, conduzindo a um aumento da pressão sanguínea sistólica em cerca de 2 mm Hg em homens normotensos (Zilkens *et alli*, 2005).

Em homens jovens, valores de menor pressão arterial sistólica foram encontrados em indivíduos que tomam 1 a 3 bebidas por dia. No entanto, ainda não é conhecido se isto se aplica a outras faixas etárias ou se pode ser reproduzido em pacientes que já são hipertensos. A compreensão dos mecanismos subjacentes à redução da pressão sanguínea não é clara (Gillman *et alli*, 1995 *cit. in* Krenz e Korthuis, 2012).

A resposta da pressão arterial ao álcool ocorre em duas fases. Enquanto nas primeiras horas após o consumo há dilatação arterial acompanhado por hipotensão, aproximadamente 11 a 13 horas após o consumo há uma elevação da pressão sanguínea (Abe *et alli*, 1994; Bau *et alli*, 2005; Rosito *et alli*, 1999).

Foram revistos os possíveis mecanismos bioquímicos para o efeito benéfico de baixas doses de álcool. Os autores sugeriram que a via bioquímica para o efeito diferencial de doses baixas em oposição a doses elevadas estaria relacionada com a capacidade de doses baixas de álcool em aumentar a atividade antioxidante, em diminuir a resistência à insulina e reduzir os produtos finais de glicação avançada, impedindo assim hipertensão arterial e aterosclerose (Vasdev *et alli*, 2006 *cit. in* Bau *et alli*, 2007).

## 5.2 Sistema nervoso central

O álcool atravessa a barreira hemato-encefálica muito rapidamente, podendo exercer os seus efeitos farmacológicos sobre o sistema nervoso.

A quantidade de literatura que sugere que o consumo ligeiro a moderado de álcool tem um efeito protetor para o cérebro tem vindo a crescer (Ganguli *et alli*, 2005 ; Espeland *et alli*, 2005 ; Stampfer *et alli*, 2005 ; Mukamal *et alli*, 2003; Ngandu *et alli*, 2007).

O traumatismo crânio-encefálico é uma das causas mais importantes de mortalidade e morbidade em países industrializados (Fink *et alli*, 1999). Embora os efeitos deletérios da intoxicação alcoólica aguda no traumatismo crânio-encefálico sejam bem conhecidos, nos últimos anos foram relatados efeitos neuroprotetores de doses mais baixas de álcool consumidas antes de um episódio de traumatismo. A inibição da excitotoxicidade mediada pelo recetor N-metil-D-aspartato por doses baixas de álcool é responsável por esta proteção (Tureci *et alli*, 2004). A apoptose é uma das características patológicas da lesão cerebral traumática (Lu *et alli*, 2003). As caspases são ativadas durante o processo pós-traumático do dano cerebral e, estudos anteriores mostraram que a atividade da caspase-3 nestas circunstâncias é elevada (Fink *et alli*, 1999).

Os resultados de outro estudo mostraram que o álcool pode ter um efeito neuroprotetor sobre a morte celular por apoptose em lesão cerebral traumática quando consumido em doses mais baixas. O efeito citoprotetor do consumo moderado de álcool no traumatismo crânio-encefálico pode depender da prevenção da neuroapoptose mediada da caspase-3 via diminuição da libertação lisosomal (Kanbak *et alli*, 2012).

O consumo excessivo de álcool está associado ao aumento da atrofia cerebral (Ding *et alli*, 2004). No entanto, existem evidências que sugerem que os indivíduos que consomem álcool de forma ligeira a moderada apresentam um menor risco de demência ou melhorias nas funções cognitivas, bem como uma redução do risco de acidente vascular cerebral isquêmico relativamente a abstêmicos ou que consumidores excessivos. Vários marcadores de neuro-imagem, como por exemplo o volume cerebral, estão relacionados com a função cognitiva, risco de demência e acidente vascular cerebral. Um estudo realizado numa população idosa sem demência, revelou que os idosos que consumiam vinho de forma ligeira e moderada tinham volumes cerebrais maiores do que os abstêmicos. Outros estudos sugerem que existe uma associação entre o consumo moderado e o aumento da densidade de matéria cinzenta e branca (Gu *et alli*, 2013).

Num outro estudo, realizado com uma população de consumidores ligeiros a moderados, concluiu-se que o nível de consumo de álcool tinha uma associação linear com um maior volume de massa cinzenta e um menor volume de substância branca em certas regiões do cérebro. O significado funcional destas alterações morfométricas não ficou claro mas os resultados sugerem um quadro complexo de efeitos cerebrais cujo resultado final, possivelmente devido a uma combinação de efeitos múltiplos, tem uma relação em forma de U com a cognição. Assim, os resultados sugerem uma relação não linear entre o volume de substância cinzenta e consumo de álcool, apontando para um possível efeito protetor do consumo moderado (Sachdev *et alli*, 2007).

Dois estudos, o Estudo de Roterdão e Estudo de Saúde Cardiovascular, relataram que idosos que consumiam álcool de forma ligeira a moderada eram menos afetados por lesões da substância branca e enfartes cerebrais que os abstêmicos (den Heijer *et alli*, 2004; Mukamal *et alli*, 2001).

O mecanismo para o potencial efeito positivo do consumo ligeiro e moderado de álcool sobre o volume cerebral total é desconhecido, mas é provável que esteja relacionado com

a ação do álcool na redução do processo inflamatório, redução das lipoproteínas de baixa densidade e aumento das lipoproteínas de alta densidade, bem como a redução da resistência e aumento da sensibilidade à insulina. O consumo moderado está também relacionado com uma redução do risco de doenças cardiovascular e diabetes, que por sua vez está associado a uma menor atrofia cerebral (Gu *et alli*, 2013).

O consumo ligeiro e moderado de álcool está associado a uma melhoria cerebral (Ngandu *et alli*, 2007 ; Ronksley *et alli*, 2011) levando a uma melhoria da função cognitiva em pessoas de meia-idade. O álcool está associado a mudanças na matéria branca e diminuição de enfartes, o que pode refletir um mecanismo vascular responsável pela associação observada entre o álcool e a função cognitiva., visto que tem efeitos benéficos sobre vários fatores de risco cardiovasculares que também são fatores de risco para a demência e função cognitiva diminuída (Ngandu *et alli*, 2007). Um estudo em mulheres idosas demonstrou uma redução de 50% no risco de demência associado ao consumo moderado de álcool (Espeland *et alli*, 2005). Outro trabalho, também com mulheres idosas, relevou que o consumo de uma dose de álcool por dia melhorava o desempenho em tarefas cognitivas quando comparado com abstêmicos, tendo também se verificado uma redução do risco de declínio cognitivo (Stampfer *et alli*, 2005).

Vários estudos prospectivos relataram que mulheres idosas que consumiam quantidades moderadas de álcool apresentaram maiores níveis de funcionamento cognitivo (Espeland *et alli*, 2005 ; Stampfer *et alli*, 2005). Os resultados sugerem que o consumo moderado de álcool (uma média de uma dose ou menos por dia), por pessoas com o funcionamento cognitivo dentro da normalidade, tem um efeito protetor sobre o funcionamento cognitivo das mulheres, mas o mesmo não acontece nos homens. Estes resultados são consistentes com pesquisas feitas anteriormente e que relataram que o consumo moderado de álcool é benéfico para manter o funcionamento cognitivo nas mulheres (Espeland *et al.*, 2005 ; Stampfer *et alli*, 2005 *cit. in* McGuire *et alli*, 2007). Um outro estudo revelou que não encontrou nenhuma associação entre o consumo de álcool e função cognitiva em homens, mas um efeito protetor nas mulheres (Dufouil *et alli*, 1997).

A redução de fatores de risco cardiovasculares (Naimi *et alli*, 2005 ) e menores taxas de doença cardiovascular (Gaziano *et alli*, 2000), está associada ao consumo moderado de álcool. Desta forma, pode proteger a vasculatura cerebral e prevenir acidentes vasculares cerebrais, resultando num melhor desempenho cognitivo. Os adultos mais velhos que não sofriam de doença cerebrovascular e que consumiam quantidades moderadas de álcool tinham menos anomalias na matéria branca cerebral e enfartes do que os abstêmicos (Stampfer *et alli*, 2005). Assim, o consumo moderado de álcool em mulheres mais velhas pode minimizar a degeneração no funcionamento cognitivo relacionadas com a idade (McGuire *et alli*, 2007). O facto dos homens que consumiram quantidades de álcool equivalentes ao consumido pelas mulheres não mostrarem evidências de um efeito protetor cognitivo pode estar relacionado com as diferenças fisiológicas entre homens e mulheres referentes ao metabolismo do álcool (Mumenthaler *et alli*, 1999).

Outro estudo realizado em animais revelou que baixos níveis de álcool aumentaram a formação de novos neurónios no cérebro (neurogénese), após a ingestão de álcool durante um período de 60 dias antes do estudo (Aberg *et alli*, 2005). Desta forma, é possível que o consumo a longo prazo de baixo níveis de álcool tenha efeitos positivos sobre a neurogénese adulta (Anderson *et alli*, 2012).

A doença cerebral mais comum em idosos é a demência. A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa, sendo a causa mais comum de demência nos idosos e a quarta principal causa de morte nos países desenvolvidos (Smorgon *et alli*, 2004). Alguns trabalhos têm apontado para o alumínio como um possível fator para o desenvolvimento da doença (Rondeau, 2002), na medida em que este metal é propício ao *stress* oxidativo no cérebro, sendo esse o principal fator de risco para estas e outras doenças neurodegenerativas (Matsuzaki *et alli*, 2004). Um estudo demonstrou que o consumo de cerveja, exerce um efeito sobre a cinética de absorção e excreção de alumínio pois contém compostos que diminuem a biodisponibilidade do alumínio e impedem a reabsorção pelos

rins (Parry *et alli*, 1998 ; Reffitt *et alli*, 1999). Portanto, o consumo moderado de cerveja pode ser incluído nos hábitos alimentares da população como um possível fator de proteção.

Em alguns estudos, o consumo de álcool foi associado a um menor risco de demência (Letenneur, 2007). O primeiro estudo prospectivo a explorar a ingestão de álcool relatou menores riscos de desenvolver demência entre os consumidores que em abstêmicos mas essa relação foi significativa apenas para os consumidores moderados. Não houve nenhum efeito de modificação encontrado de acordo com o sexo e a associação não se alterou após o ajuste para idade, sexo, educação, ocupação e cognição inicial (Orgogozo *et alli*, 1997).

Outro estudo apresentou resultados que indicam que o risco de desenvolver demência era mais baixo entre os consumidores em comparação com os abstêmicos. Não foi encontrada diferença de acordo com o tipo de bebida, embora a cerveja tendesse a apresentar marginalmente menor risco do que o vinho (Ruitenberg *et alli*, 2002).

Um estudo prospectivo mais recente em idosos que pretendia analisar a associação entre cada tipo de bebida alcoólica e demência, verificou existir um menor risco em consumidores ligeiros a moderados de vinho. Ao analisar o risco de doença de Alzheimer ajustada para a idade e sexo, a diminuição do risco foi observada em consumidores de vinho. Quando o vinho, cerveja e bebidas espirituosas foram analisados simultaneamente com ajuste total, o risco para a doença de Alzheimer foi menor nos consumidores de vinho, mas maior em consumidores de cerveja ou bebidas espirituosas (Luchsinger *et alli*, 2004).

Um estudo realizado no Canadá relatou que, o consumo de álcool semanal foi associado a uma diminuição do risco de doença de Alzheimer (Lindsay *et alli*, 2002).

Muitos estudos realizados revelaram uma associação entre a redução do risco de demência e Doença de Alzheimer e o consumo moderado de álcool, em comparação com abstêmicos. O álcool pode reduzir o risco cerebrovascular através do seu efeito anti-inflamatório, sendo capaz de reduzir o dano sináptico induzido pela proteína  $\beta$ -amilóide e pela sinucleína, que estão ligadas ao aparecimento da doença de Alzheimer (Poli *et alli*, 2013).

Em suma, estes estudos tendem a apontar o mesmo resultado, o consumo ligeiro a moderado de álcool está associado a um menor risco de desenvolver demência. O mecanismo que pode estar envolvido na redução do risco pode ser o facto do álcool poder ter um efeito direto sobre a cognição através da libertação de acetilcolina no hipocampo (Espeland *et alli*, 2005 ; Letenneur, 2007), que está ligado a problemas com aprendizagem, memória e atenção (Perry e Keeling-Tucker, 1998). Estudo em animais indicaram que doses baixas de álcool podem estimular a libertação de acetilcolina no hipocampo (Henn *et alli*, 1998).

### **5.3 Efeito anti-inflamatório na degeneração do disco intervertebral**

A degeneração do disco intervertebral é uma causa comum de morbidade e deterioração da qualidade de vida (Waddell, 1996 ; Richardson *et alli*, 2007). A inflamação é um fator importante para a degradação da matriz no disco intervertebral (Ulrich *et alli*, 2007). Foi colocada a hipótese que o consumo moderado de álcool pode reduzir o risco de degeneração. Muitos estudos avaliaram a associação entre consumo de álcool e a degeneração do disco intervertebral (Zhang *et alli*, 2008). Um estudo que decorreu durante 25 anos descobriu que a aterosclerose avançada aumenta o risco para o desenvolvimento da degeneração do disco e está associada com a ocorrência de dor nas costas (Kauppila *et alli*, 1997). A investigação nos últimos anos, permitiu concluir que o consumo de álcool moderado inibe a progressão de aterosclerose e lesão (Emeson *et alli*, 2000 ; Bo *et alli*, 2001).

Assim, as propriedades anti-inflamatórias do álcool podem desempenhar um papel importante na inibição da degeneração de disco intervertebral. Para além disso, dois estudos experimentais, descobriram que a exposição ao álcool pode aumentar a expressão de transcritos de RNA mensageiro de colagénio do tipo II e resultar num efeito estimulador sobre a acumulação de glicosaminoglicanos da matriz, os principais constituintes da matriz do núcleo pulposo (Hoffman e Kulyk, 1999 ; Kulyk e Hoffman, 1996). Dadas as considerações, é tentador supor que o consumo moderado de álcool pode ter um papel importante na redução do risco de degeneração de disco intervertebral (Zhang *et alli*, 2008).

#### **5.4 Sistema endócrino**

A prevalência de diabetes tipo 2 está a aumentar, e o consumo moderado de álcool tem sido sugerido como um fator que pode modificar o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Hendricks, 2007).

Ao contrário do que acontece com o consumo excessivo de álcool, associado a níveis de glicose elevados no sangue (Criqui e Golomb, 1999 ; Koppes *et alli*, 2005), o consumo ligeiro tem sido associado a um menor risco de desenvolver diabetes (Hu *et alli*, 2001 ; Conigrave *et alli*, 2001 ; Nakanishi *et alli*, 2003 ; Beulens *et alli*, 2005), bem como com possíveis alterações benéficas nos níveis de insulina e no metabolismo de glicose (Carlsson *et alli*, 2003 ; Scognamiglio *et alli*, 2004).

Sabe-se que o consumo de álcool aumenta as concentrações do colesterol de lipoproteínas de alta densidade, e em quantidades moderadas, tem sido associado a uma menor concentração de triglicéridos (Gaziano *et alli*, 1993 ; Thornton *et alli*, 1983 ; Davies *et alli*, 2002 ; Razay *et alli*, 1992). Estas alterações metabólicas estão associadas ao aumento da sensibilidade à insulina, e visto que a resistência à insulina aumenta o risco de doença

cardiovascular e diabetes tipo 2, o consumo moderado de álcool, diminui o risco destas patologias (Reaven, 1988 ; Reaven, 2003 ; Kim *et alli*, 2009).

A maioria dos estudos relata uma curva de associação em forma de U ou J entre o consumo de álcool e o risco de desenvolver diabetes tipo 2, sendo que pessoas que consomem álcool de forma ligeira a moderada diariamente têm um menor risco de desenvolver diabetes em comparação com abstêmicos ou consumidores excessivos (Pietraszek *et alli*, 2010).

A associação em forma de U foi obtida após a partilha de todos os dados, sugerindo uma redução de 30% do risco de diabetes tipo 2 em consumidores moderados de álcool (Koppes *et alli*, 2005).

Um estudo realizado em mulheres relatou uma associação linear inversa entre o consumo moderado de álcool e o risco de diabetes tipo 2. O tipo de bebida alcoólica não pareceu ter qualquer tipo de influência na associação (Beulens *et alli*, 2005).

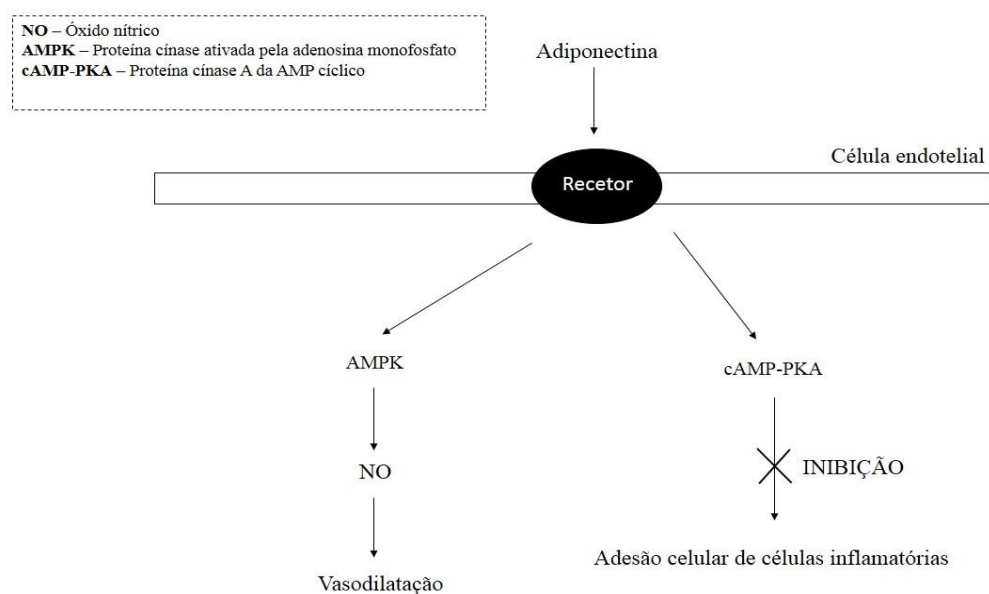
A associação entre o consumo de álcool e a sensibilidade à insulina é relatada de forma consistente em estudos transversais (Bell *et alli*, 2000 ; Kiechl *et alli*, 1996). Um ensaio clínico randomizado mostrou que o consumo diário de 30 g de álcool durante um período de 8 semanas teve efeitos benéficos sobre as concentrações de triglicéridos, de insulina e na sensibilidade à insulina num grupo de 51 mulheres não diabéticas que se encontravam numa fase pós-menopausa (Davies *et alli*, 2002).

A sensibilidade à insulina pode ser afetada pelo consumo moderado de álcool através de vários mecanismos. Estes incluem a modulação do metabolismo, a modulação de

alterações no funcionamento endócrino do tecido adiposo, ou a modulação do estado inflamatório de vários órgãos. Recentemente, o tecido adiposo tem sido visto como um órgão que está ativamente envolvido na comunicação com outros órgãos através de mecanismos endócrinos e outros mecanismos, por exemplo, através da produção de adipocitoquinas, como a adiponectina. As concentrações plasmáticas de adiponectina são significativamente menores em indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2. O aumento das concentrações de adiponectina devido ao consumo moderado de álcool é suportado por estudos epidemiológicos (Shai *et alli*, 2004). Estudos controlados mostraram que o consumo moderado de álcool pode aumentar os níveis plasmáticos de adiponectina em cerca de 11%. Nestes ensaios, o aumento das concentrações plasmáticas de adiponectina está correlacionado com o aumento da sensibilidade à insulina. É provável que a adiponectina melhore a sensibilidade à insulina devido à supressão da produção de glucose, ao aumento da absorção de glucose e oxidação de ácidos gordos no tecido muscular (Sierksma *et alli*, 2004 ; Beulens *et alli*, 2006).

A adiponectina tem ações relevantes no sistema endócrino. Os seus níveis séricos estão alterados em doenças metabólicas como a diabetes *mellitus* tipo 2, apresentando desta forma valor prognóstico. É uma hormona secretada em maior quantidade pelo tecido adiposo (Maia-Fernandes *et alli*, 2008), que atua como modulador de vários processos metabólicos, nos quais se inserem a regulação da glicemia (Figura 11). Exerce efeitos sensibilizadores de insulina no fígado e no músculo-esquelético através da proteína cinase activada pela adenosina monofosfato, que inibe a expressão de genes que estão envolvidos na gluconeogénese e lipogénese, e por ativação dos recetores  $\alpha$  ativados por proliferadores do peroxissoma. Estes recetores são necessários para o processo de oxidação de ácidos gordos promovido pela adiponectina, que impede a acumulação de lípidos no músculo-esquelético. Isto traduz-se numa melhoria na sensibilidade à insulina. Pode suprimir o desenvolvimento da aterosclerose nas paredes vasculares através de vários efeitos anti-inflamatórios. Estudos recentes têm demonstrado que a adiponectina protege contra danos induzidos por stress oxidativo no endotélio vascular e miocárdio (Maia-Fernandes *et alli*, 2008 ; Matsuda e Shimomura, 2013).

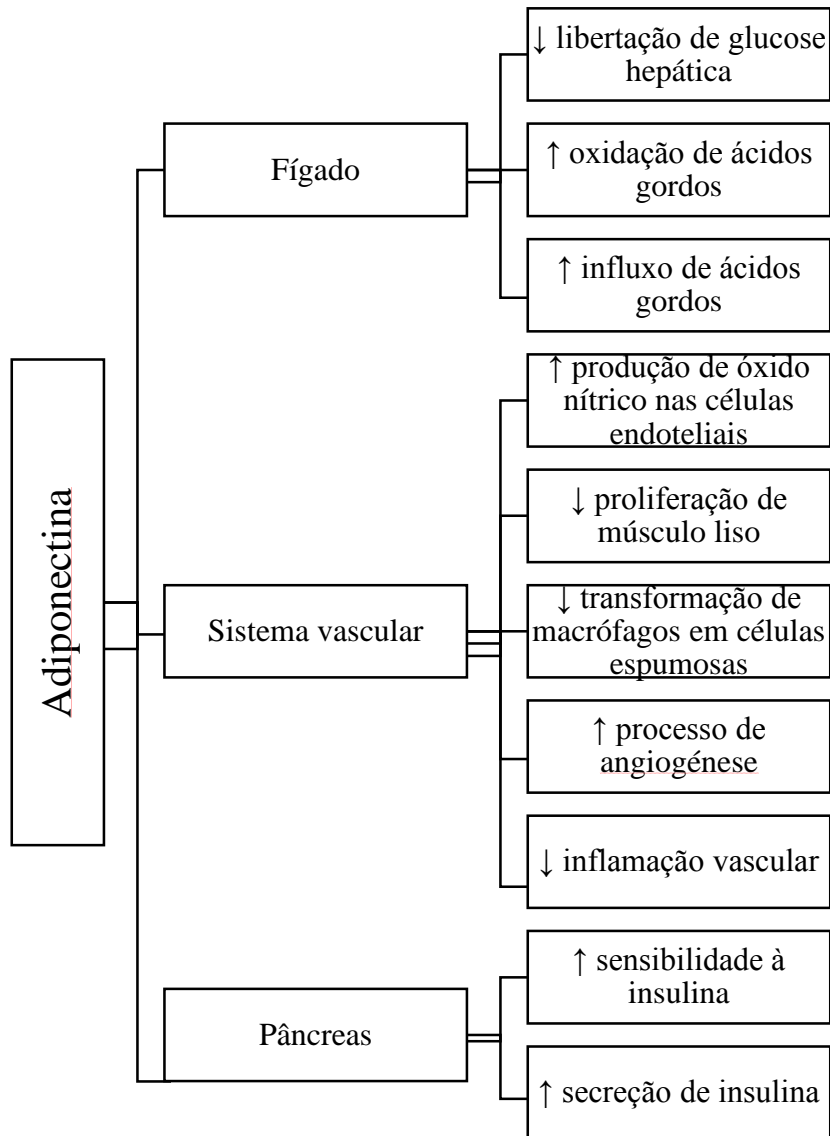
Tem uma ação anti-inflamatória a nível vascular, por diminuição da expressão de moléculas de adesão e indução da produção de proteínas anti-inflamatórias. Tem também um papel importante também na disfunção endotelial (Figura 11), pois a adiponectina induz a produção de óxido nítrico, responsável pela vasodilatação, pelas células endoteliais. Isto acontece devido à ativação da proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK) e consequente aumento da expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Também se observa a ativação da proteína cinase A do AMP cíclico (cAMP-PKA) que atenua as vias inflamatórias mediadas pelo TNF- $\alpha$  e inibe a adesão celular de células inflamatórias. Inibe a formação de células espumosas, responsáveis pela formação de lesões fibrosas, o que faz com que a adiponectina favoreça a estabilização da placa aterosclerótica diminuindo o risco de trombose (Maia-Fernandes *et alli*, 2008).



**Figura 11.** Mecanismo de ação intracelular da adiponectina nas células endoteliais (adaptado de Maia-Fernandes *et alli*, 2008)

Em suma, a ação do álcool sobre adiponectina tem um papel importante na supressão de eventos metabólicos que podem originar diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica (Díez e Iglesias, 2003 ; Ukkola e Santaniemi, 2002 ; Renaldi *et al.*, 2009), através da regulação

da ação da insulina, homeostasia energética e obesidade. Provoca uma melhoria na sensibilidade à insulina e inibe processos de inflamação vascular (Figura 12) (Renaldi *et alli*, 2009). Para além disso, é conhecido que o metabolismo do álcool inibe a gluconeogénese, bem como a glicogenólise (Pietraszek *et alli*, 2010).



**Figura 12.** Efeitos da ação da adiponectina

### **5.5 Efeitos positivos de outras espécies químicas existentes nas bebidas alcoólicas: etanol *versus* compostos não alcoólicos**

As bebidas alcoólicas contêm além álcool muitos outros componentes. Vários estudos sugerem que os componentes não alcoólicos podem ter um papel protetor importante na saúde. Foi colocada a hipótese de que as bebidas alcoólicas ricas em compostos polifenólicos, como por exemplo o vinho tinto, poderiam ter um efeito protetor superior em relação a bebidas com um teor de compostos polifenólicos reduzido (Poli *et alli*, 2013).

Os compostos fenólicos são fitoquímicos que consistem em fenóis simples, como por exemplo o ácido benzóico e cinâmico, cumarinas, taninos, ligninas, lignanas e flavonóides. São moléculas que podem atuar como antioxidantes para prevenir doenças cardiovasculares, reduzir a inflamação, diminuir a incidência de cânceros e diabetes, bem como reduzir as taxas de mutação nas células humanas (Khoddami *et alli*, 2013).

O vinho possui diversos compostos polifenólicos com propriedades anti-aterogénicas, dos quais se salientam o resveratrol e os flavonóides catequina, epicatequina e queracetina. Estes compostos não são exclusivos do vinho, estando presentes no chá, no café, nos frutos e também nos vegetais. Alguns autores sugerem que o conteúdo da cerveja em antioxidantes será equivalente ao do vinho. A principal diferença é que os flavonóides que existem na cerveja dependem da cevada e do lúpulo, enquanto que os encontrados no vinho dependem das uvas através a partir do qual é produzido. Os flavonóides têm a capacidade de reagir com diversos oxidantes, através da inativação e inibição do processo da oxidação das LDL. Ao reduzir a concentração das LDL oxidadas, é reduzido um dos principais estímulos para o desenvolvimento da aterosclerose. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que os polifenóis do vinho inibiram de forma significativa a proliferação das

células musculares lisas vasculares e reduziram a suscetibilidade das LDL à oxidação (Moura, 2010).

Inúmeros estudos têm incidido a sua atenção sobre os componentes fenólicos do vinho tinto, a fim de explicar a relação inversa observada entre o consumo moderado de vinho e a incidência de doenças cardiovasculares, assim como os diferentes efeitos dos diversos tipos de bebidas alcoólicas, abrindo deste modo a discussão sobre o efeito do tipo de bebida alcoólica nas propriedades cardioprotetoras (Arranz *et alli*, 2012).

Um estudo para determinar os possíveis efeitos benéficos dos componentes alcoólicos e não alcoólicos do vinho tinto, comparou vinhos utilizando uma solução com a mesma quantidade de álcool, e outra de vinho tinto sem álcool (Senault *et alli*, 2000). Houve um efeito benéfico ligeiramente maior nos níveis de lípidos, quando havia o consumo moderado de vinho tinto com álcool, provavelmente devido à ação do álcool e dos polifenóis sobre as lipoproteínas. O efeito antioxidante de diversos compostos presentes na casca de uva, tais como o resveratrol e ácido tânico, diminuem a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o risco de doenças cardiovasculares (Belleville, 2002).

No entanto, embora possa haver efeitos específicos de vinho, existem sinais de redução do risco de doença coronária devido unicamente ao etanol, independente do tipo de bebida alcoólica (Goldberg *et alli*, 2001).

Noutros estudos prospetivos, tem-se observado que o consumo moderado de bebidas com um grau alcoólico elevado, como por exemplo licores e destilados, também tem um efeito cardioprotetor (Van der Gaag *et alli*, 1999). Isto explica o facto de que uma parte dos efeitos benéficos de bebidas alcoólicas é devida unicamente ao etanol, e não a outros componentes específicos de cada tipo de bebida. Desta forma, a questão sobre se os

efeitos benéficos de bebidas alcoólicas dependerem dos seus componentes alcoólicos ou não alcoólicos permanece em aberto e não pode ser respondida com base nos resultados de estudos epidemiológicos por si sós (Arranz *et alli*, 2012).

## **VI. Conclusão**

O álcool é a substância psicoativa mais utilizada, não havendo outra substância com atividade similar que seja usada de forma tão ampla e por períodos de tempo tão longos. O consumo exagerado de álcool é um problema de saúde pública mundial, que está associado a graves questões sociais e de desenvolvimento, assim como a uma variedade de patologias.

A população em geral não lhe reconhece qualquer benefício para o organismo humano, no entanto, existem evidências crescentes de que o consumo moderado e regular de álcool tem benefícios para o organismo dependendo, por isso, da forma como é consumido.

O consumo ligeiro a moderado de álcool apresenta um efeito protetor comprovado sobre o sistema cardiovascular, estando mesmo associado a uma menor morbidade e mortalidade cardiovascular quando comparada à abstinência e ao consumo excessivo. É conhecido também que o álcool tem um papel no processo inflamatório, tendo propriedades anti-inflamatórias. Este tipo de consumo, está também associado a efeitos benéficos a nível cerebral com uma melhoria da função cognitiva em pessoas de meia-idade.

Além das evidências que mostram existir uma associação benéfica entre o consumo regular moderado de álcool e a saúde mental, há também estudos que revelam que as

peessoas com este padrão de consumo têm um menor risco de desenvolver diabetes em comparação com abstêmicos ou consumidores excessivos. O menor risco de desenvolver diabetes é atribuído a possíveis alterações benéficas nos níveis de insulina e no metabolismo de glicose.

Uma vez que os efeitos do álcool dependem do padrão de consumo, é necessário sensibilizar a população de forma a alterar comportamentos de risco e adotar uma posição de moderação relativamente ao álcool, podendo assim tirar partido dos seus potenciais efeitos benéficos. Apesar de toda a literatura existente que suporta os benefícios do consumo ligeiro a moderado de álcool, ainda há muito espaço para a investigação e realização de estudos sobre este tema para comprovar de forma inequívoca os efeitos positivos do consumo moderado de álcool.

## VII. Bibliografia

Abe, H., *et alli*(1994). Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation*, 89. 2626-2633.

Abou-Agag, L. H., *et alli*(2005). Evidence of cardiovascular protection by moderate alcohol: role of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*, 39. 540-548.

Adhiyaman, V., *et alli*(2002). Chronic subdural haematoma in the elderly. *Postgrad Med J*, 78. 71-75.

Agarwal, D. P., *et alli*(1990). *Alcohol Metabolism, Alcohol Intolerance, and Alcoholism*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Alderazi, Y. e Brett, F.(2007). Alcohol and the nervous system. *Current Diagnostic Pathology*, 13. 203-209.

Anderson, P.(2006). Global use of alcohol, drugs and tobacco. *Drug Alcohol Rev*, 25. 489-502.

Anderson, M. L., *et alli*(2012). Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience*, 224. 202-209.

Arranz, S., *et alli*(2012). Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 4. 759-781.

- Badia, E., *et alli*(2004). Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr*, 80. 225-230.
- Barquin, J., Luna Jde, D. e Hernandez, A. F.(2008). A controlled study of the time-course of breath alcohol concentration after moderate ingestion of ethanol following a social drinking session. *Forensic Sci Int*, 177. 140-145.
- Bau, P. F., *et alli*(2007). Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol*, 41. 479-488.
- Beilin, L. J. e Puddey, I. B.(2006). Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension*, 47. 1035-1038.
- Bell, R. A., *et alli*(2000). Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 23. 1630-1636.
- Belleville, J.(2002). The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition*, 18. 173-177.
- Beulens, J. W., *et alli*(2007). Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med*, 146. 10-19.
- Beulens, J. W., *et alli*(2005). Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes among older women. *Diabetes Care*, 28. 2933-2938.
- Beulens, J. W., *et alli*(2006). The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)*, 14. 60-66.
- Biasucci, L. M., *et alli*(1999). Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*, 99. 855-860.
- Blachier, M., *et alli*(2013). The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58. 593-608.
- Bo, P., *et alli*(2001). Effects of moderate and high doses of alcohol on carotid atherogenesis. *Eur Neurol*, 45. 97-103.
- Bode, C. e Bode, J. C.(2003). Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17. 575-592.
- Bode, J. C.(1980). Alcohol and the gastrointestinal tract. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*, 45. 1-75.
- Brugger-Andersen, T., *et alli*(2009). Moderate alcohol consumption is associated with reduced long-term cardiovascular risk in patients following a complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 133. 229-232.

- Brust, J. C.(2010). Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health*, 7. 1540-1557.
- Byrne, C., *et alli*(2002). Alcohol consumption and incidence of benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11. 1369-1374.
- Cala, L. A., *et alli*(1978). Brain atrophy and intellectual impairment in heavy drinkers--a clinical, psychometric and computerized tomography study. *Aust N Z J Med*, 8. 147-153.
- Carlsson, S., *et alli*(2003). Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care*, 26. 2785-2790.
- Chandrasekar, R.(2013). Alcohol and NMDA receptor: current research and future direction. *Front Mol Neurosci*, 6. 14.
- Chang, R. (2005). *Química*. 8ª edição. McGraw-Hill.
- Chen, W. Y., *et alli*(2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*, 306. 1884-1890.
- Clapp, P., Bhave, S. V. e Hoffman, P. L.(2008). How Adaptation of the Brain to Alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective. *Alcohol Res Health*, 31. 310-339.
- Collins, M. A., *et alli*(2009). Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res*, 33. 206-219.
- Conigrave, K. M., *et alli*(2001). A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes*, 50. 2390-2395.
- Corti, R., *et alli*(2001). New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann N Y Acad Sci*, 947. 181-195; discussion 195-188.
- Costanzo, S., *et alli*(2010). Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55. 1339-1347.
- Criqui, M. H. e Golomb, B. A.(1999). Should patients with diabetes drink to their health? *Jama*, 282. 279-280.
- Davies, M. J., *et alli*(2002). Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*, 287. 2559-2562.
- De Haan, L., *et alli*(2012). Effects of consuming alcohol mixed with energy drinks versus consuming alcohol only on overall alcohol consumption and negative alcohol-related consequences. *Int J Gen Med*, 5. 953-960.

Den Heijer, T., *et alli*(2004). Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr*, 80. 992-997.

Di Castelnuovo, A., *et alli*(2006). Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*, 166. 2437-2445.

Di Castelnuovo, A., *et alli*(2002). Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*, 105. 2836-2844.

Dicionário da Língua Portuguesa (2013). Porto, Porto Editora.

Diez, J. J. e Iglesias, P.(2003). The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 148. 293-300.

Ding, J., *et alli*(2004). Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 35. 16-21.

Doll, R., *et alli*(1994). Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 309. 911-918.

Dufouil, C., Ducimetiere, P. e Alperovitch, A.(1997). Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Am J Epidemiol*, 146. 405-412.

Emeson, E. E., *et alli*(2000). Alcohol inhibits the progression as well as the initiation of atherosclerotic lesions in C57Bl/6 hyperlipidemic mice. *Alcohol Clin Exp Res*, 24. 1456-1466.

Espeland, M. A., *et alli*(2005). Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol*, 161. 228-238.

Femia, R., *et alli*(2006). Coronary atherosclerosis and alcohol consumption: angiographic and mortality data. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26. 1607-1612.

Ferreira-Borges, C. (2004). *Alcoolismo e Toxicodependência: Usos, Abusos e Dependências*. Lisboa, Climepsi Editoras.

Ferreira, M., *et alli*(2007). *Química Orgânica*. Porto Alegre, Artmed.

Fink, K. B., *et alli*(1999). Reduction of post-traumatic brain injury and free radical production by inhibition of the caspase-1 cascade. *Neuroscience*, 94. 1213-1218.

Foerster, M., *et alli*(2009). Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol*, 103. 361-368.

Freiberg, M. S. e Samet, J. H.(2005). Alcohol and coronary heart disease: the answer awaits a randomized controlled trial. *Circulation*, 112. 1379-1381.

Fries, J. W., *et alli*(1993). Expression of VCAM-1 and E-selectin in an in vivo model of endothelial activation. *Am J Pathol*, 143. 725-737.

Ganguli, M., *et alli*(2005). Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*, 65. 1210-1217.

Gansler, D. A., *et alli*(2000). Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol*, 61. 32-37.

Gaziano, J. M., *et alli*(1993). Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329. 1829-1834.

Gaziano, J. M., *et alli*(2000). Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol*, 35. 96-105.

Gillman, M. W., *et alli*(1995). Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*, 25. 1106-1110.

Gmel, G., Gutjahr, E. e Rehm, J.(2003). How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 18. 631-642.

Gmel, G., Kuntsche, E. e Rehm, J.(2011). Risky single-occasion drinking: bingeing is not bingeing. *Addiction*, 106. 1037-1045.

Goldberg, I. J., *et alli*(2001). AHA Science Advisory. Wine and your heart: A science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Stroke*, 32. 591-594.

Gu, Y., *et alli*(2013). Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Clin Nutr*.

Harper, C. G., Kril, J. J. e Holloway, R. L.(1985). Brain shrinkage in chronic alcoholics: a pathological study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 290. 501-504.

Hart, C. L., *et alli*(1999). Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of scottish men with 21 years of follow up. *Bmj*, 318. 1725-1729.

Hendriks, H. F. J.(2007). Moderate Alcohol Consumption and Insulin Sensitivity: Observations and Possible Mechanisms. *Annals of Epidemiology*, 17. S40-S42.

- Henn, C., Loffelholz, K. e Klein, J.(1998). Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 357. 640-647.
- Hines, L. M. e Rimm, E. B.(2001). Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J*, 77. 747-752.
- Hoffman, L. M. e Kulyk, W. M.(1999). Alcohol promotes in vitro chondrogenesis in embryonic facial mesenchyme. *Int J Dev Biol*, 43. 167-174.
- Hoffmeister, A., *et alli*(2003). [Moderate alcohol consumption and plasma concentration of sensitive markers of inflammation. Comment on an atheroprotective relationship]. *Dtsch Med Wochenschr*, 128. 2237-2241.
- Hogan, W. J., Viegas De Andrade, S. R. e Winship, D. H.(1972). Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J Appl Physiol*, 32. 755-760.
- Homann, N., *et alli*(2000). Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*, 21. 663-668.
- Hornsey, Ian S.(2012). *Alcohol and its Role in the Evolution of Human Society*. RSC Publishing.
- Hu, F. B., *et alli*(2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345. 790-797.
- Hvidtfeldt, U. A., *et alli*(2010). Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*, 121. 1589-1597.
- Imhof, A., *et alli*(2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*, 357. 763-767.
- Jones, A. W., Lindberg, L. e Olsson, S. G.(2004). Magnitude and time-course of arterio-venous differences in blood-alcohol concentration in healthy men. *Clin Pharmacokinet*, 43. 1157-1166.
- Kabagambe, E. K., *et alli*(2005). Alcohol intake, drinking patterns, and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Am J Clin Nutr*, 82. 1336-1345.
- Kanbak, G., *et alli*(2013). The neuroprotective effect of acute moderate alcohol consumption on caspase-3 mediated neuroapoptosis in traumatic brain injury: the role of lysosomal cathepsin L and nitric oxide. *Gene*, 512. 492-495.
- Katzung, B., *et alli*(2011). *Basic and Clinical Pharmacology*. 12ª edição. McGraw Hill.
- Kauppila, L. I., *et alli*(1997). Disc degeneration/back pain and calcification of the abdominal aorta. A 25-year follow-up study in Framingham. *Spine (Phila Pa 1976)*, 22. 1642-1647; discussion 1648-1649.

Keshavarzian, A., *et alli*(1990). Esophageal motor disorder in alcoholics: result of alcoholism or withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res*, 14. 561-567.

Keshavarzian, A., *et alli*(1992). Secondary esophageal contractions are abnormal in chronic alcoholics. *Dig Dis Sci*, 37. 517-522.

Khoddami, A., Wilkes, M. A. e Roberts, T. H.(2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18. 2328-2375.

Kiechl, S., *et alli*(1996). Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *Bmj*, 313. 1040-1044.

Kim, S. H., *et alli*(2009). Effect of moderate alcoholic beverage consumption on insulin sensitivity in insulin-resistant, nondiabetic individuals. *Metabolism*, 58. 387-392.

Kjellen, G. e Tibbling, L.(1978). Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol*, 13. 283-288.

Klatsky, A. L.(2007). Alcohol, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*, 55. 237-247.

Klatsky, A. L.(2010). Alcohol and cardiovascular health. *Physiol Behav*, 100. 76-81.

Klatsky, A. L., *et alli*(2005). Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 96. 346-351.

Klatsky, A. L., Friedman, G. D. e Siegelau, A. B.(1974). Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 81. 294-301.

Koeppen, A. H. e Barron, K. D.(1978). Marchiafava-Bignami disease. *Neurology*, 28. 290-294.

Koppes, L. L., *et alli*(2005). Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*, 28. 719-725.

Krenz, M. e Korthuis, R. J.(2012). Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*, 52. 93-104.

Kulyk, W. M. e Hoffman, L. M.(1996). Ethanol exposure stimulates cartilage differentiation by embryonic limb mesenchyme cells. *Exp Cell Res*, 223. 290-300.

Kuntsche, E. e Labhart, F.(2012). Investigating the drinking patterns of young people over the course of the evening at weekends. *Drug Alcohol Depend*, 124. 319-324.

Laposata, M.(1999). Assessment of ethanol intake. Current tests and new assays on the horizon. *Am J Clin Pathol*, 112. 443-450.

Letenneur, L.(2007). Moderate Alcohol Consumption and Risk of Developing Dementia in the Elderly: The Contribution of Prospective Studies. *Annals of Epidemiology*, 17. S43-S45.

Libby, P.(2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420. 868-874.

Lindsay, J., *et alli*(2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156. 445-453.

Liu, Y., *et alli*(2012). Intakes of alcohol and folate during adolescence and risk of proliferative benign breast disease. *Pediatrics*, 129. e1192-1198.

Lu, J., *et alli*(2003). Nitric oxide induces macrophage apoptosis following traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett*, 339. 147-150.

Lucas, D. L., *et alli*(2005). Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 45. 1916-1924.

Luchsinger, J. A., *et alli*(2004). Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 52. 540-546.

Maia-Fernandes, T., *et alli*(2008). Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications. *Rev Port Cardiol*, 27. 1431-49.

Maier, H., *et alli*(1986). The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcohol Clin Exp Res*, 10. 425-427.

Malyutina, S., *et alli*(2002). Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. *Lancet*, 360. 1448-1454.

Mancall, E. L.(1961). Some unusual neurologic diseases complicating chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*, 9. 404-413.

Mandrekar, P., *et alli*(2006). Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10. *Alcohol Clin Exp Res*, 30. 135-139.

Mandrekar, P. e Szabo, G.(2009). Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *J Hepatol*, 50. 1258-1266.

Marfella, R., *et alli*(2006). Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 23. 974-981.

- Maseri, A. e Fuster, V.(2003). Is there a vulnerable plaque? *Circulation*, 107. 2068-2071.
- Matsuda, M. e Shimomura, I.(2013). Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*.
- Matsuzaki, S., *et alli*(2004). Metals accelerate production of the aberrant splicing isoform of the presenilin-2. *J Neurochem*, 88. 1345-1351.
- Mccarty, M. F.(1999). Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses*, 52. 465-477.
- Mcguire, L. C., Ajani, U. A. e Ford, E. S.(2007). Cognitive functioning in late life: the impact of moderate alcohol consumption. *Ann Epidemiol*, 17. 93-99.
- Mello, M., *et alli*(2001). *Álcool e problemas, ligados ao álcool em Portugal*. Lisboa, Direcção Geral de Saúde.
- Mincis, M., *et alli*(1995). [Ethanol and the gastrointestinal tract]. *Arq Gastroenterol*, 32. 131-139.
- Moselhy, H. F., Georgiou, G. e Kahn, A.(2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol*, 36. 357-368.
- Moura, J. M. P. (2010). Consumo de Bebidas Alcoólicas e o Risco Cardiovascular. *Revista Factores de Risco*, 18 [Em linha]. Disponível em <<http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/267.pdf>> [Consultado em 21/08/2013].
- Movva, R. e Figueredo, V. M.(2013). Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*, 164. 267-276.
- Mukamal, K. J., Chiuve, S. E. e Rimm, E. B.(2006). Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med*, 166. 2145-2150.
- Mukamal, K. J., *et alli*(2005a). Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*, 112. 1406-1413.
- Mukamal, K. J., *et alli*(2003). Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *Jama*, 289. 1405-1413.
- Mukamal, K. J., *et alli*(2001a). Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*, 32. 1939-1946.
- Mukamal, K. J., *et alli*(2005b). Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation*, 112. 3839-3845.

- Mukamal, K. J., *et alli*(2001b). Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *Jama*, 285. 1965-1970.
- Mumenthaler, M. S., (1999). Gender Differences in Moderate Drinking Effects. *Alcohol Research & Health*, 23, 55-64.
- Murry, C. E., Jennings, R. B. e Reimer, K. A.(1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74. 1124-1136.
- Naimi, T. S., *et alli*(2005). Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med*, 28. 369-373.
- Nakanishi, N., Suzuki, K. e Tatara, K.(2003). Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, 26. 48-54.
- Neiman, J.(1998). Alcohol as a risk factor for brain damage: neurologic aspects. *Alcohol Clin Exp Res*, 22. 346s-351s.
- Ngandu, T., *et alli*(2007). Alcohol drinking and cognitive functions: findings from the Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE) Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23. 140-149.
- Nunes, L. M.(2007). *Drogas e Comportamentos de Adicção: um Manual para Estudantes e Profissionais de Saúde*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa.
- O'keefe, J. H., Bybee, K. A. e Lavie, C. J.(2007). Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*, 50. 1009-1014.
- Ogden, G. R. e Wight, A. J.(1998). Aetiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 36. 247-251.
- Organização Mundial de Saúde [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/en/>> [Consultado em 15/05/2013].
- Orgogozo, J. M., *et alli*(1997). Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*, 153. 185-192.
- Pai, J. K., *et alli*(2006). Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*, 186. 113-120.
- Parry, R., *et alli*(1998). Silicon and aluminium interactions in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 13. 1759-1762.
- Perry, C. C. e Keeling-Tucker, T.(1998). Aspects of the bioinorganic chemistry of silicon in conjunction with the biometals calcium, iron and aluminium. *J Inorg Biochem*, 69. 181-191.
- Piano, M. R.(2002). Alcohol and heart failure. *J Card Fail*, 8. 239-246.

- Pietraszek, A., Gregersen, S. e Hermansen, K.(2010). Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20. 366-375.
- Poli, A., *et alli*(2013). Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23. 487-504.
- Puddey, I. B., *et alli*(2001). Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28. 1020-1024.
- Raitakari, O. T. e Celermajer, D. S.(2000). Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*, 32. 293-304.
- Rang, H. P., *et alli*(2007). *Farmacologia*. 6ª edição. Elsevier Ltda.
- Razay, G., *et alli*(1992). Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *Bmj*, 304. 80-83.
- Reaven, G. M.(1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37. 1595-1607.
- Reaven, G. M.(2003). The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep*, 5. 364-371.
- Reffitt, D. M., *et alli*(1999). Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *J Inorg Biochem*, 76. 141-147.
- Rehm, J., Samokhvalov, A. V. e Shield, K. D.(2013). Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*, 59. 160-168.
- Renaldi, O., *et alli*(2009). Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones*, 41. 20-24.
- Richardson, S. M., *et alli*(2007). Intervertebral disc biology, degeneration and novel tissue engineering and regenerative medicine therapies. *Histol Histopathol*, 22. 1033-1041.
- Ridker, P. M., *et alli*(1998). Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 97. 425-428.
- Riedel, F., Goessler, U. e Hormann, K.(2003). Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17. 543-555.
- Riley, E. P. e Mcgee, C. L.(2005). Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Exp Biol Med (Maywood)*, 230. 357-365.
- Rimm, E. B., *et alli*(1999). Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Bmj*, 319. 1523-1528.

- Rondeau, V.(2002). A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health*, 17. 107-121.
- Ronksley, P. E., *et alli*(2011). Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 342. d671.
- Rosito, G. A., Fuchs, F. D. e Duncan, B. B.(1999). Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertens*, 12. 236-240.
- Ross, R.(1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340. 115-126.
- Ruitenber, A., *et alli*(2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359. 281-286.
- Sacanella, E. e Estruch, R.(2003). The effect of alcohol consumption on endothelial adhesion molecule expression. *Addict Biol*, 8. 371-378.
- Sachdev, P. S., *et alli*(2008). Light to moderate alcohol use is associated with increased cortical gray matter in middle-aged men: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res*, 163. 61-69.
- Salem, R. O. e Laposata, M.(2005). Effects of alcohol on hemostasis. *Am J Clin Pathol*, 123 Suppl. S96-105.
- Savola, O., Niemela, O. e Hillbom, M.(2005). Alcohol intake and the pattern of trauma in young adults and working aged people admitted after trauma. *Alcohol Alcohol*, 40. 269-273.
- Schafer, C., *et alli*(2007). Beyond HDL-cholesterol increase: phospholipid enrichment and shift from HDL3 to HDL2 in alcohol consumers. *J Lipid Res*, 48. 1550-1558.
- Schminke, U., *et alli*(2005). Association between alcohol consumption and subclinical carotid atherosclerosis: the Study of Health in Pomerania. *Stroke*, 36. 1746-1752.
- Schuckit, M. A.(2009). Alcohol-use disorders. *Lancet*, 373. 492-501.
- Scognamiglio, R., *et alli*(2004). Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol*, 93. 17a-20a.
- Senault, C., *et alli*(2000). Beneficial effects of a moderate consumption of red wine on cellular cholesterol efflux in young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 10. 63-69.
- Shai, I., *et alli*(2006). Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*, 14. 2099-2106.
- Shai, I., *et alli*(2004). Moderate alcohol intake and markers of inflammation and endothelial dysfunction among diabetic men. *Diabetologia*, 47. 1760-1767.

- Shaper, A. G., Wannamethee, G. e Walker, M.(1988). Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet*, 2. 1267-1273.
- Sharma, K., Sharma, S. P. e Lahiri, S. C.(2010). Estimation of blood alcohol concentration by horizontal attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy. *Alcohol*, 44. 351-357.
- Sierksma, A., *et alli*(2004). Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 27. 184-189.
- Silver, L. S., Worner, T. M. e Korsten, M. A.(1986). Esophageal function in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol*, 81. 423-427.
- Singer, M. V., *et alli*(1987). Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology*, 93. 1247-1254.
- Smith-Warner, S. A., *et alli*(1998). Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*, 279. 535-540.
- Smorgon, C., *et alli*(2004). Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 393-402.
- Stampfer, M. J., *et alli*(2005). Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med*, 352. 245-253.
- Teysse, S., *et alli*(1997). Alcoholic beverages produced by alcoholic fermentation but not by distillation are powerful stimulants of gastric acid secretion in humans. *Gut*, 40. 49-56.
- Teysse, S. e Singer, M. V.(2003). Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17. 557-573.
- Thornton, J., Symes, C. e Heaton, K.(1983). Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet*, 2. 819-822.
- Thun, M. J., *et alli*(1997). Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*, 337. 1705-1714.
- Tureci, E., *et alli*(2004). Acute ethanol intoxication in a model of traumatic brain injury: the protective role of moderate doses demonstrated by immunoreactivity of synaptophysin in hippocampal neurons. *Neurol Res*, 26. 108-112.
- Ukkola, O. e Santaniemi, M.(2002). Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med (Berl)*, 80. 696-702.
- Ulrich, J. A., *et alli*(2007). ISSLS prize winner: repeated disc injury causes persistent inflammation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32. 2812-2819.

- Vallance, P. e Chan, N.(2001). Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart*, 85. 342-350.
- Van Der Gaag, M. S., *et alli*(1999). Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*, 147. 405-410.
- Van Wersch, A. e Walker, W.(2009). Binge-drinking in Britain as a social and cultural phenomenon: the development of a grounded theoretical model. *J Health Psychol*, 14. 124-134.
- Vasdev, S., Gill, V. e Singal, P. K.(2006). Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *Vasc Health Risk Manag*, 2. 263-276.
- Vliedenthart, R., *et alli*(2004). Alcohol consumption and coronary calcification in a general population. *Arch Intern Med*, 164. 2355-2360.
- Volpato, S., *et alli*(2004). Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation*, 109. 607-612.
- Waddell, G.(1996). Low back pain: a twentieth century health care enigma. *Spine (Phila Pa 1976)*, 21. 2820-2825.
- Wang, Q., *et alli*(2007). Ethanol preconditioning protects against ischemia/reperfusion-induced brain damage: role of NADPH oxidase-derived ROS. *Free Radic Biol Med*, 43. 1048-1060.
- Wang, Y., Seitz, H. K. e Wang, X. D.(2010). Moderate alcohol consumption aggravates high-fat diet induced steatohepatitis in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 34. 567-573.
- Werner, J., *et alli*(2002). Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 283. G65-73.
- Wight, A. J. e Ogden, G. R.(1998). Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer--a review. *Oral Oncol*, 34. 441-447.
- Wu, D., Zhai, Q. e Shi, X.(2006). Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J Gastroenterol Hepatol*, 21 Suppl 3. S26-29.
- Zakhari, S.(2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*, 29. 245-254.
- Zakhari, S., *et alli*(2011). *Alcohol and Cancer*. Springer New York.

Zhang, N., *et alli*(2008). Moderate alcohol consumption may decrease risk of intervertebral disc degeneration. *Med Hypotheses*, 71. 501-504.

Zilkens, R. R., *et alli*(2005). Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension*, 45. 874-879.