

Ana Isabel Oliveira Cardoso

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Ana Isabel Oliveira Cardoso

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Ana Isabel Oliveira Cardoso

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

Orientadora de Tese

(Professora Doutora Fátima Guedes)

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

(Ana Isabel Oliveira Cardoso)

Porto, 2012

Resumo

Desde o início das civilizações, que o álcool possui um papel fundamental na história da humanidade, participando conjuntamente no sagrado e no profano.

Embora sejam os fatores individuais e do meio que condicionam o consumo excessivo de álcool, promovendo a ação patogénica e a criação de dependência ao fim de um tempo, cabe ressaltar que o álcool é classificado como o agente da doença alcoólica.

Desta forma, é importante reconhecer que a doença alcoólica é um problema de todos os estratos sociais e económicos, de todas as idades, religiões, países e de ambos os sexos, sendo portanto, um dos maiores problemas de saúde pública com que se defrontam muitos países do mundo.

Por outro lado, é sabido que subsistem muitas incertezas e questões relativamente à génese e à origem das dependências, sendo que vários autores destacam a existência de múltiplos fatores sociogénicos e culturais que explicam a vulnerabilidade individual e as grandes discrepâncias de reação ao álcool.

Palavras-chave: álcool, doença alcoólica, etiopatogenia da doença alcoólica.

Abstract

Since the beginning of times, alcohol has played a fundamental role in the history of mankind, being a part of both the holy and the profane.

Even though it's a known fact that both social and individual elements are directly related to the excessive alcohol consumption, thus promoting the pathogenic action and addiction after a while, we should reinforce that alcohol is classified as the agent of the alcoholic disease.

It's important to acknowledge that the alcoholic disease is a common problem to all social and economic layers, to all ages, religions, countries and sexes. It's one of the biggest health problems in the world.

On the other hand, it's known that there are a lot of uncertainties and questions regarding the genesis and the origin of the addictions and several authors reinforce the existence of multiple sociogenetic and cultural factors that explain the individual vulnerability and the big discrepancies in the reaction to alcohol.

Keywords: Alcohol, alcoholic disease, etiopathogenesis of alcoholic disease.

Résumé

Dés le début des civilisations que l'alcool joue un rôle fondamental dans l'histoire de l'humanité, ou participant conjointement le sacré et le profane.

Bien que ce soient des facteurs individuels et du milieu que conditionnent la consommation excessive d'alcool, promouvant l'action pathogène et la création d'une dépendance après un certain temps; il faut noter que l'alcool est classé comme l'agent de la maladie alcoolique.

Ainsi, il faut reconnaître que la maladie alcoolique est un problème de toutes les couches sociales et économiques, de tous âges, religions, pays et des deux sexes. Donc c'est un des plus grands problèmes de santé publique auxquels on a faire de nombreux pays du monde.

D'autre part, plusieurs incertitudes et certaines questions demeurent concernant la Genèse et l'origine des dépendances. Plusieurs auteurs soulignent l'existence de multiples facteurs culturels et sociogénétiques qui expliquant la vulnérabilité individuel et les différentes réactions à l'alcool.

Mots-clés: alcool, maladie alcoolique, la pathogénie de la maladie alcoolique.

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus pais por me terem apoiado e ajudado a tornar este sonho realidade...

Agradecimentos

Com a entrega do trabalho final de curso, quero expressar os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, tornaram possível e facilitaram este caminho.

À Prof. Doutora Fátima Guedes por me ter acompanhado ao longo desta fase tão importante e por toda a ajuda que possibilitou a realização deste trabalho.

Aos meus pais, a quem tudo devo, por me tornarem a pessoa que sou hoje e por todo o apoio neste e em outros momentos.

Ao meu namorado Ivo, que sempre me apoiou nas minhas escolhas e por toda a compreensão nas horas de ausência e *stress*.

Ao meu irmão Filipe pelo carinho e exemplo de que o esforço trará, pelo menos um dia, uma recompensa.

Às minhas “amigas do Porto” que me acompanharam nestes 5 anos da minha vida, demonstrando o quanto fundamental é a criação de laços para “sobreviver”, diariamente, a um mundo novo repleto de provas, às quais todos queremos ultrapassar.

Aos meus “amigos de Barcelos” por todo o apoio incondicional e preocupação.

A todos, o meu muito obrigado!

Índice

Capítulo I – Introdução.....	1
Capítulo II – Álcool	5
1. Metabolismo e toxicidade do álcool.....	7
Capítulo III – Doença Alcoólica	12
1. Do Alcoolismo à Dependência alcoólica.....	13
2. Consequências imediatas do consumo de álcool.....	15
2.1 Intoxicação alcoólica aguda	15
2.2 Perda de consciência	17
2.3 Intoxicação patológica (“Beber patológico”).....	17
2.4 Ressaca.....	18
3. Consequências a longo prazo do consumo crônico e excessivo de álcool.....	18
3.1 Intoxicação alcoólica crônica.....	18
3.2 Álcool e o Sistema Gastrointestinal	19
3.3 Álcool e o Sistema Cardiovascular	19
3.4 Álcool e o Sistema Nervoso	20
3.5 Álcool e o Sistema Respiratório.....	21
3.6 Álcool e as Neoplasias	22
3.6.1 Álcool e o Cancro Hepático	23
3.6.2 Álcool e o Cancro Oral	23
3.6.3 Álcool e o Cancro da Mama.....	24
4. Transtornos Psiquiátricos associados ao consumo de álcool.....	25
5. Tipologia dos consumidores de álcool	26
6. Etiopatogenia da Doença Alcoólica	28
6.1 Fatores Psicológicos.....	29
6.2 Fatores Socioculturais	30
6.3 Fatores Biológicos.....	31
6.3.1 Papel dos Fatores Genéticos	31
6.3.2 Papel dos Fatores Neurobiológicos	34
6.3.2.1. Etanol e aminoácidos neurotransmissores	36
6.3.2.2. Etanol e ácido gama-aminobutírico	37

6.3.2.3. Etanol e monoaminas	38
Capítulo IV – Conclusão	46
Capítulo V – Bibliografia	50

Índice de Figuras

Figura 1. Representação dos diversos povos na cultura do álcool	6
Figura 2. Estrutura química e tridimensional do etanol	7
Figura 3. Representação dos locais no aparelho digestivo, nos quais ocorre absorção de álcool	7
Figura 4. Distribuição do álcool pelo organismo, acumulando-se em tecidos com maiores quantidades de água.	8
Figura 5. Vias metabólicas do álcool em humanos	9
Figura 6. Representação do Hipocampo relacionando as perdas de consciência e o consumo de álcool	17
Figura 7. Anomalias causadas a nível gastrointestinal pelo consumo excessivo de álcool, estando representada a esteatose, hepatite alcoólica e cirrose, respetivamente..	19
Figura 8. Distúrbios cardiovasculares causados pelo consumo excessivo de álcool, considerando as cardiomiopatias, hipertensão, doença coronária arterial e acidente vascular cerebral (AVC).....	20
Figura 9. Alterações cerebrais causadas pelo consumo excessivo de álcool, destacando as diferentes estruturas e atividades cerebrais em alcoólicos e não alcoólicos.	21
Figura 10. Representação da síndrome de doença respiratória aguda e pneumonia causadas pelo consumo excessivo de álcool.....	22
Figura 11. Tipos de carcinomas hepatocelulares provocado pelo consumo excessivo de álcool.	23
Figura 12. Associação entre o consumo excessivo de álcool e o cancro oral.	23
Figura 13. Associação entre o consumo excessivo de álcool e o cancro da mama.	24
Figura 14. Representação das consequências psiquiátricas associadas ao consumo excessivo de álcool.	25
Figura 15. Fatores psicológicas.	29
Figura 16. Fatores Socioculturais	30
Figura 17. Fatores genéticos.....	31
Figura 18. Papel dos fatores genéticos	34
Figura 19. Representação esquemática dos efeitos do álcool no equilíbrio da neurotransmissão inibitória e excitatória no cérebro	35
Figura 20. Receptor Glutamatérgico (NMDA)	36

Figura 21. Receptor GABA _A	38
Figura 22. Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.....	39
Figura 23. Receptor Dopaminérgico	41
Figura 24. Síntese de Noradrenalina.	44
Figura 25. Alterações neurofarmacológicas do uso crónico e da síndrome de abstinência de álcool-SAA	45

Índice de Quadros

Quadro 1. Principais sintomas clínicos da intoxicação alcoólica aguda.....	16
-----------------------------------------------------------------------------------	----

Abreviaturas

AC- Adenil ciclase;

ADH- Álcool desidrogenase;

ALDH- Aldeído desidrogenase;

AMPC- Adenosina monofosfato cíclico;

AVC- Acidente vascular cerebral;

BRCA1- Breast Cancer 1 Gene;

Ca²⁺- Cálcio;

CAT- Catalase;

CYP2E1- Citocromo P450 2E1;

DA- Dopamina;

DAT- Transportador da dopamina;

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica;

GABA- Ácido gama-aminobutírico;

GABAA- Ácido gama-aminobutírico receptor A;

GABAB- Ácido gama-aminobutírico receptor B;

GSH- Glutathiona reduzida;

HDLs- Lipoproteínas de alta densidade;

K⁺- Potássio;

L-DOPA- L-dihidroxi-fenilalanina;

MAO- monoaminoxidase;

MEOS- Sistema de oxidação microsomal do etanol;

Mg²⁺- Magnésio;

NA- Noradrenalina;

Na⁺- Sódio;

NAD⁺- Nicotinamida adenina nucleótido na forma oxidada;

NADH- Nicotinamida adenina nucleótido na forma reduzida;

NAT- Transportador da noradrenalina;

NET- Transportador da norepinefrina;

NMDA- Receptor N-metil-D-aspartato;

ROS- Espécies reativas de oxigénio;

SAA- Síndrome de abstinência de álcool;

SERT- Transportador da serotonina;

Etiopatogenia da Doença Alcoólica

SNC- Sistema nervoso central;

TH- Tirosina hidroxilase;

5-HIAA- Ácido-5-hidroxiindolacético;

5-HT- 5-hidroxitriptamina/serotonina.

Capítulo I – Introdução

O álcool possui um papel importante na história da humanidade, desde o início das civilizações (Pérez, 2003) e, é classificado como uma substância psicotrópica lícita com uma grande aceitação social, levando portanto, a que o seu consumo seja encarado como um enorme desafio para a nossa sociedade. Desta forma, é necessário aprender a viver com esta substância de forma mais saudável, reduzindo o seu consumo, no sentido de um estilo de vida saudável (Michel, 2002).

Outro aspeto a considerar é que a molécula de álcool é pequena e solúvel, tanto em água como em lípidos, possuindo desta forma a capacidade de penetrar em todos os tecidos do organismo, afetando as suas funções vitais (Mukherjee *et al.*, 2007).

Além disso, a biotransformação do álcool ocorre predominantemente a nível hepático, essencialmente por oxidação (Edwards *et al.*, 2005) e, embora a ADH seja a principal via para a oxidação do álcool, ele pode também ser oxidado pelo sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS) e pela catalase (CAT) (Liu *et al.*, 2005).

O consumo inadequado de álcool leva a consequências importantes, podendo aparecer de forma imediata após uma ingestão exagerada (intoxicação alcoólica aguda, perda de consciência, intoxicação patológica e ressaca), ou se expressar após anos de uso abusivo continuado (intoxicação alcoólica crónica e efeitos no organismo) (Alderazi e Brett, 2007; Campanella *et al.*, 2009; Kiritzé-Topor e Bénard, 2007; Zeigler *et al.*, 2005).

De acordo com Edwards *et al.* (2005), o consumo prolongado de etanol é considerado como sendo um dos factores com maior capacidade para provocar efeitos tóxicos em vários órgãos, particularmente no fígado, uma vez que este é o órgão que se encontra exposto a níveis mais elevados deste xenobiótico.

Para além das modificações fisiológicas que ocorrem com o álcool, os pacientes alcoólicos podem apresentar síndromes psiquiátricas, sobretudo de ansiedade e depressão, que com frequência são induzidos ou agravados pelo próprio consumo de álcool (Casas e Guardia, 2002).

Estudos têm demonstrado que os efeitos produzidos pelo consumo de álcool expressam uma relação dose-efeito, por outras palavras, as suas consequências positivas ou negativas relacionam-se com a dose ingerida (Bau *et al.*, 2007).

É sabido que o álcool constitui o elemento fundamental no desenvolvimento da doença alcoólica, embora sejam os fatores individuais e do meio os responsáveis por condicionar o consumo excessivo de álcool, favorecendo a ação patogénica e a criação de dependência ao fim de um tempo (Mello *et al.*, 2001).

Desta forma, é importante reconhecer que a doença alcoólica é um problema de todos os estratos sociais e económicos, de todas as idades, religiões, países e de ambos os sexos (Schuckit, 1998), sendo portanto, um dos maiores problemas de saúde pública com que se defrontam muitos países do mundo (Pérez, 2003).

O termo alcoolismo, outrora utilizado na literatura médica e, ainda muito usado na linguagem quotidiana, é insatisfatório como termo técnico, por ter mais de um significado. Para tal, atualmente distinguem-se três modalidades de comportamentos alcoólicos: consumo excessivo de álcool, uso indevido de álcool e dependência de álcool (Gelder *et al.*, 2006).

O desenvolvimento do consumo excessivo crónico de álcool e depois da dependência, implica a presença de fatores de risco ou de vulnerabilidade, cuja ação sinérgica determina por si só o aparecimento do comportamento alcoólico (Adès e Lejoyeux, 1997).

É de amplo conhecimento, que subsistem muitas incertezas e questões relativamente à génese e à origem das dependências, sendo que vários autores destacam a existência de múltiplos fatores sociogénéticos e culturais que explicam a vulnerabilidade individual e as grandes discrepâncias de reação ao álcool (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007).

Desta forma, o alcoolismo pode ser definido como uma síndrome multifatorial com comprometimento mental, social e biológico (Edwards, *cit. in* Bau, 2002), sendo também evidenciado o papel dos fatores genéticos e dos neurotransmissores (Adès e Lejoyeux, 1997).

Assim, com o intuito de finalizar o Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, foi proposto a realização de um trabalho de revisão bibliográfica, escolhido para tema “Etiopatogenia da Doença Alcoólica”.

Como este se trata de um trabalho de revisão bibliográfica, a metodologia é de cariz teórico e tem por base publicações científicas na área da doença alcoólica e na sua

etiopatogenia. Tendo isto por base, pesquisou-se em motores de busca como: ScienceDirect, PubMed e Medline.

Assim, a escolha do tema em questão teve como fator determinante, a relevância clínica da doença alcoólica, enquanto problema médico-social de alto custo, em que a participação do profissional de Ciências Farmacêuticas, enquanto profissional de saúde, assume espaço de grande importância, na orientação dos doentes alcoólicos.

Capítulo II – Álcool

O álcool possui um papel importante na história da humanidade, desde o início das civilizações, participando conjuntamente no sagrado e no profano (Pérez, 2003). Assim, os seus efeitos patológicos são conhecidos desde os mais remotos tempos e a sua utilização remonta a algumas dezenas de milhares de anos antes da era cristã (Mello *et al.*, 2001).

Egípcios, gregos e romanos (Fig.1), são exemplos de povos que conheceram e desenvolveram as artes do fabrico de bebidas alcoólicas, assim como os efeitos do seu uso pelo Homem (Pérez, 2003).



Figura 1. Representação dos diversos povos na cultura do álcool.

Fonte: (Crayolamom, 2009; Gaidos, 2011; Talk, 2011).

Segundo Secades, em meados do século XIV, os vinhos e os licores eram apenas acessíveis aos povos como o Clero, Nobreza e Burguesia. Mas, com a expansão Colonial Europeia, no século XVI, o álcool etílico tornou-se um importante produto comercial, levando a que, já no século XIX, com a Revolução Industrial, o mercado dos destilados adquirisse uma expansão bastante maior, aumentando assim o seu consumo e consequentemente os problemas relacionados com estes produtos (Nunes e Jóluskin, 2007).

O etanol é um líquido incolor, volátil, de cheiro agradável e característico, de sabor queimoso, densidade 0,8 e ponto de ebulição de 78,5°C (Fig.2). As suas propriedades conferem-lhe miscibilidade em água e a sua separação pode ser conseguida por destilação (Mello *et al.*, 2001).

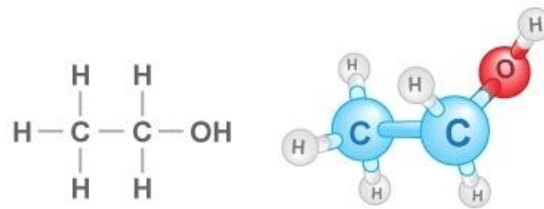


Figura 2. Estrutura química e tridimensional do etanol.

Fonte: (Neto, 2007).

Ele é reconhecido como um produto suscetível de causar embriaguez, no início sob a forma de produtos fermentados, logo de fácil produção, e mais tarde como destilado (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007). Mesmo diante desta realidade, o álcool é uma droga subestimada atualmente, pois a nossa cultura encara-o como causa integrante de uma vida “normal”, podendo assim aparecer em todos os ambientes e situações (Michel, 2002).

É sabido que o álcool constitui o elemento fundamental no desenvolvimento da doença alcoólica, embora sejam os factores individuais e do meio que condicionam o consumo excessivo de álcool, favorecendo a acção patogénica e a criação de dependência ao fim de um tempo, geralmente prolongado, mas variável de indivíduo para indivíduo (Mello *et al.*, 2001).

1. Metabolismo e toxicidade do álcool

O álcool possui a capacidade de atravessar a mucosa digestiva sem sofrer digestão, ao contrário do que se verifica com os alimentos (Mello *et al.*, 2001). E, a sua absorção (Fig.3) ocorre em pequenas quantidades pela mucosa da boca e do esófago, em moderada quantidade no estômago, sendo o duodeno o principal local de absorção e o restante no cólon (Edwards *et al.*, 2005; Norberg *et al.*, 2003).

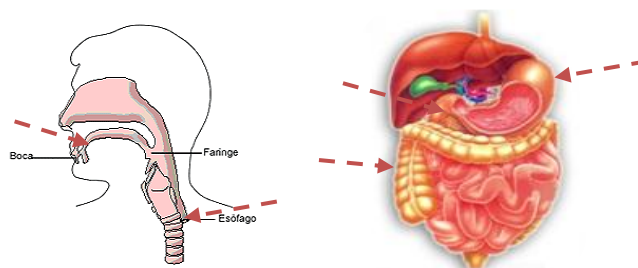


Figura 3. Representação dos locais no aparelho digestivo, nos quais ocorre absorção de álcool.

Fonte: (adaptado de Stocco, 2011; Varela, 2012).

Ainda de acordo com Edwards *et al.* (2005), a velocidade de absorção é dependente de diversos fatores como a plenitude gástrica, temperatura corporal, tipo, quantidade, concentração da bebida ingerida, entre outros.

Após ingestão oral, entre 90 e 98% do álcool é eliminado do organismo pela oxidação para dióxido de carbono e água, sendo esta metabolização realizada pelo fígado, no hepatócito (Edwards *et al.*, 2005). A transformação dos 2 a 10% de álcool que escapa à oxidação é excretada inalterada pelos pulmões (o que permite o doseamento da alcoolémia pela sua pesquisa no ar expirado), pela urina e pelo suor (Lieber e Abittan, 1999). A eliminação do álcool por essas vias pode aumentar após uma elevada ingestão do mesmo (Edwards *et al.*, 2005).

O álcool é distribuído por todo o organismo (Fig.4), e sendo este hidrossolúvel tem a capacidade de acumular-se em tecidos com maiores quantidades de água. Órgãos altamente permeáveis, como o cérebro, os pulmões e os rins, apresentam maiores níveis de álcool, o que não acontece nos tecidos com menor fluxo sanguíneo, como os músculos (Crabb *et al.*, 2004).

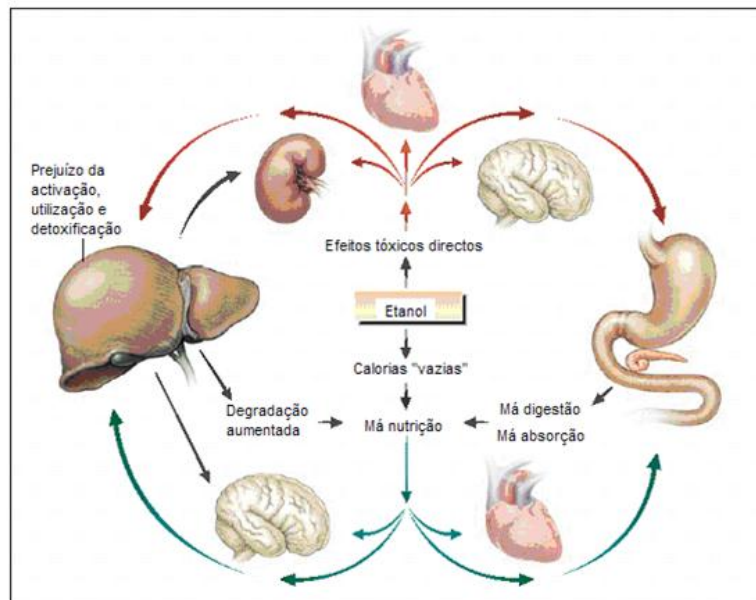


Figura 4. Distribuição do álcool pelo organismo, acumulando-se em tecidos com maiores quantidades de água.

Fonte: (Guedes, 2011).

A biotransformação do etanol ocorre predominantemente a nível hepático (Fig.5) (Edwards *et al.*, 2005), essencialmente por oxidação, sendo o acetaldeído o primeiro metabolito a ser originado, através da enzima álcool desidrogenase (ADH) existente no citosol (Mello *et al.*, 2001). Este metabolito é considerado um tóxico altamente reativo, sendo rapidamente oxidado pela aldeído desidrogenase (ALDH) em ácido acético, que finalmente é oxidado em CO_2 e H_2O pelo Ciclo de Krebs (Gemma *et al.*, 2006). Tanto a ADH quanto a ALDH são dependentes de dinucleótidos de adenina nicotinamida (NAD), e as oxidações de álcool e acetaldeído reduzem a NAD para NADH (Edwards *et al.*, 2005).

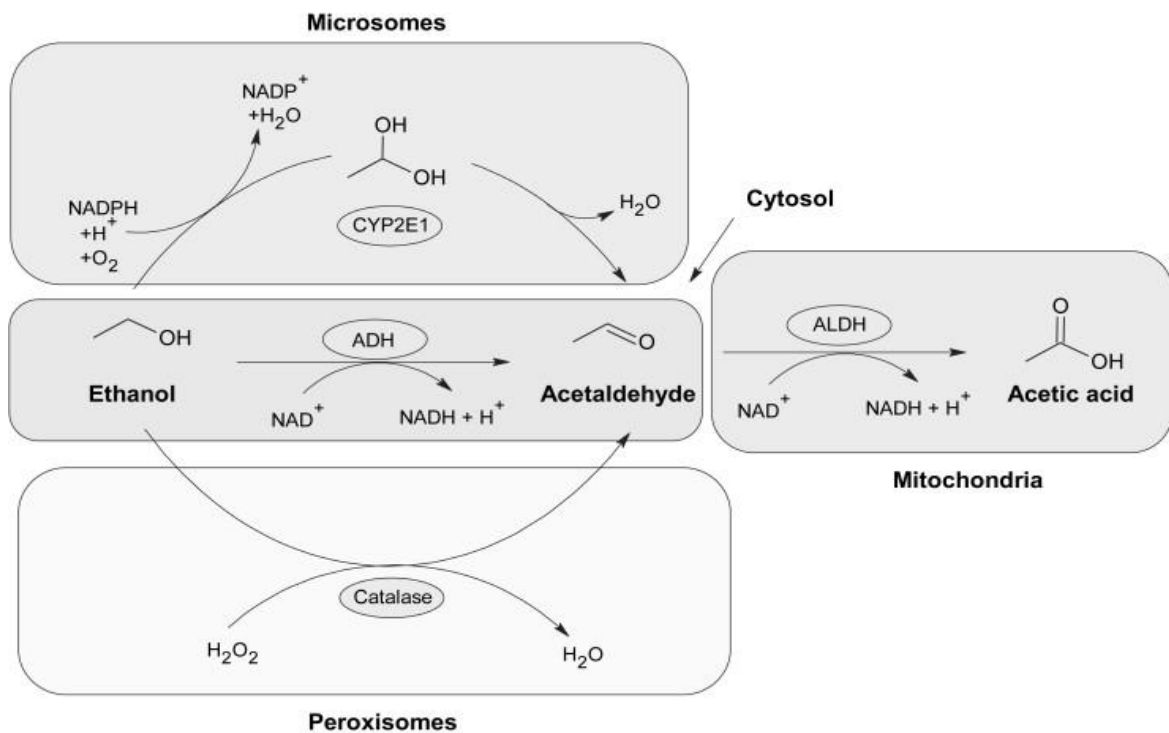


Figura 5. Vias metabólicas do álcool em humanos.

Fonte: (Wang *et al.*, 2010).

Embora a ADH seja a principal via para a oxidação do álcool, ele pode também ser oxidado por dois outros sistemas enzimáticos, o sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS), localizado no retículo endoplasmático liso, e o sistema da catalase (CAT), localizado nos peroxissomas (Liu *et al.*, 2005). Estes dois sistemas enzimáticos são conhecidos como “vias de recurso” pois são chamados a intervir quando a atividade da ADH está sobrecarregada, como pode acontecer em alcoólicos crônicos (Mello *et al.*, 2001).

Acredita-se que a contribuição da catalase seja mínima e que o papel do sistema MEOS no metabolismo do álcool seja pequeno, mas que este cresce com um maior consumo de álcool (Edwards *et al.*, 2005).

O componente principal do MEOS é a molécula citocromo P450, que existe em diversas variantes, sendo a CYP2E1 a mais importante para o metabolismo do álcool, e tal como a ADH, converte o álcool em acetaldeído (Lieber, 2003).

No decorrer da oxidação do álcool são geradas espécies reativas de oxigênio (ROS), intermediários altamente reativos que, contribuem para os danos hepáticos induzidos pelo álcool (Jaeschke *et al.*, 2002). É importante prevenir ou reduzir o *stress* oxidativo associado com o metabolismo do álcool, sendo para isso necessário assegurar que as células têm níveis adequados de antioxidantes, particularmente, GSH (glutathiona), pois esta tem a vantagem de “capturar” as espécies reativas de oxigênio e dividi-las ou convertê-las em moléculas menos nocivas (Lieber, 2003).

Os efeitos produzidos pelo consumo de álcool expressam uma relação dose-efeito, por outras palavras, as suas consequências positivas ou negativas relacionam-se com a dose ingerida (Bau *et al.*, 2007).

Cabe ressaltar que os efeitos imediatos do consumo de álcool, em doses moderadas, são mencionados pelo consumidor como agradáveis. No caso de um indivíduo saudável, não alcoólico, a dose de álcool até duas bebidas por dia pode ser benéfica, de modo a melhorar a sociabilidade deste, assim como, a possível estimulação do apetite e diminuição do risco de doença cardiovascular, uma vez que reduz as lipoproteínas de alta densidade (HDLs). Contudo, se o consumo for considerado excessivo (superior a 2 bebidas por dia) ou se os indivíduos forem doentes, poderão potenciar danos no organismo (Schuckit, 1998).

Os prejuízos para a saúde podem resultar de uma ação tóxica do etanol a nível do sistema cardiovascular (Batlouni, 2006; Bau *et al.*, 2007; Lucas *et al.*, 2005), do aparelho digestivo (Salaspuro, 2003; Teysen e Singer, 2003), do sistema nervoso (Alderazi e Brett, 2007; Fadda e Rossetti, 1998), do sistema reprodutor (Lenz *et al.*, 2012; Witt, 2007), do sistema respiratório (Boé *et al.*, 2009), ou a partir de fenómenos correlacionados, incluindo deficiência em vitamina B, hipoglicemia, desidratação,

abstinência alcoólica e substâncias tóxicas presentes nas bebidas alcoólicas (Barraclough e Gill, 1997).

Para além de todos os prejuízos para a saúde anteriormente referidos, a ingestão crónica de álcool está também associada ao aumento do risco de cancro em vários órgãos, tais como o cancro da cavidade oral, da mama, do ovário, do fígado, do estômago e do pâncreas (Purohit *et al.*, 2005).

Capítulo III – Doença Alcoólica

O conceito de alcoolismo como doença e não um vício desenvolveu-se na segunda metade do século XIX (Mello *et al.*, 2001), permitindo a muitas pessoas compreenderem a razão da sua inexplicável conduta alcoólica (Pérez, 2003).

A doença alcoólica é um dos maiores problemas de saúde pública com que se defrontam muitos países do mundo, embora nem sempre se tenha consciência disso e a maior parte da sociedade desconheça esse problema (Pérez, 2003), ou seja, é importante reconhecer que a doença alcoólica é um problema de todos os estratos sociais e económicos, de todas as idades, religiões, países e de ambos os sexos (Schuckit, 1998).

1. Do Alcoolismo à Dependência alcoólica

Antigamente, o termo *alcoholismo* era utilizado na literatura médica. Embora ainda seja muito usado na linguagem quotidiana, é insatisfatório como termo técnico, por ter mais de um significado. Ele pode ser atribuído ao consumo habitual de álcool, que é considerado como excessivo em quantidade; pode-se referir aos danos mentais, físicos ou sociais decorrentes desse consumo excessivo ou ainda indicar uma entidade mórbida específica que supostamente necessita de tratamento médico. Para tal, atualmente, distinguem-se três modalidades de comportamentos alcoólicos: consumo excessivo de álcool, uso indevido de álcool e dependência de álcool (Gelder *et al.*, 2006).

O consumo excessivo de álcool designa uma ingestão diária ou semanal de álcool, superando uma quantidade específica, enquanto o uso indevido de álcool descreve a ingestão de álcool que causa prejuízos mentais, físicos ou sociais a um indivíduo (Gelder *et al.*, 2006). E por sua vez, a dependência de álcool define-se por um desejo irreprimível de beber em determinadas circunstâncias, ou por uma necessidade irresistível de o consumir e de repetir esse comportamento (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007).

A dependência de álcool está relacionada intimamente com a tolerância e a abstinência alcoólica. Este acontecimento ocorre, no sentido em que, o indivíduo dependente apresenta tolerância ao álcool, podendo realizar a sua atividade diária sob o efeito deste e após a supressão do seu consumo é denotável a sua falta, designando-se abstinência (Nunes e Jólluskin, 2007). Assim, os pacientes que apresentam uma dependência

marcada têm de começar a beber de manhã para evitar que surjam sinais de privação após uma noite sem álcool, sendo que o agravamento desta dependência pode levar ao consumo do primeiro copo de álcool logo ao acordar e, quanto mais um indivíduo fica dependente, menos consegue modificar a frequência e a quantidade das suas alcoolizações (Adès e Lejoyeux, 1997).

Desta forma, é possível afirmar que, a administração repetida de álcool produz uma diminuição da intensidade dos seus efeitos, lavando à tolerância, e que a presença de sintomatologia de abstinência é responsável por alguns consumos continuados, de modo a aliviar o mal-estar (Ayesta, 2002).

Neste contexto, o estudo da tolerância alcoólica permite analisar tanto os efeitos crónicos do etanol, como a resposta do organismo a eles, colaborando também na análise dos mecanismos responsáveis pela sintomatologia de abstinência (Ayesta, 2002).

No que concerne aos sintomas físicos da dependência, eles podem surgir por ocasião de abstinência total ou quando baixa a concentração sanguínea de álcool. A necessidade de atenuar os sintomas de abstinência, como o tremor ou simplesmente a inquietação antecipada dos sinais de privação reforçam a dependência alcoólica e podem até desencadear a vontade de beber. Por sua vez, os sintomas psíquicos da dependência centram-se na perda de controlo sobre a alcoolização e no desejo obsessivo de álcool (Adès e Lejoyeux, 1997).

A percepção de que existe uma condição como a dependência de álcool e a compreensão das implicações pessoais desse diagnóstico podem, frequentemente, auxiliar no alívio do sentimento de confusão e desnorreamento do paciente. A capacidade de diagnosticar a dependência e reconhecer o seu grau é vital para estabelecer o objetivo do tratamento (Edwards *et al.*, 2005).

Segundo Edwards *et al.* (2005), o efeito estimulante do álcool e redutor da ansiedade, mediado pelo aumento da libertação de dopamina e sua ação sobre o receptor GABA_A, respetivamente, é menor do que o observado nos estimulantes do SNC, anfetamina e cocaína. Porém, o reforço positivo associado com a sensação de euforia e relaxamento/autoconfiança pode também explicar o desenvolvimento de uma dependência psicológica ao álcool.

Tem sido referido que, o abuso de álcool e a doença alcoólica estão entre os principais problemas médicos, afetando tanto homens como mulheres. E, embora sejam os homens que exibem uma maior prevalência de alcoolismo, são as mulheres que sofrem complicações somáticas mais frequentes e mais severas, principalmente devido a duas razões farmacocinéticas (Ceylan-Isik *et al.*, 2010).

Existem relatos de que as mulheres apresentam maior proporção de gordura corporal, logo menor quantidade de água e conseqüentemente menor volume de distribuição; e o outro aspeto a considerar é o facto das mulheres exibirem menor capacidade de metabolização da enzima álcool desidrogenase gástrica, levando ao aumento da absorção do etanol e conseqüentemente dos seus níveis sanguíneos (Mello *et al.*, 2001).

De acordo com Adès e Lejoyeux (1997), o início da doença alcoólica no homem é muitas vezes precoce e dá-se na adolescência entre os 20 e os 30 anos, instalando-se progressivamente a dependência aos 30-40 anos, sendo importante frisar que nem todas as alcoolizações excessivas do adulto jovem evoluem até à dependência. No entanto, a prevalência da doença alcoólica diminui depois nos sujeitos entre os 60 a 70 anos, uma vez que a mortalidade dos sujeitos dependentes é bastante elevada.

Por outro lado, a evolução da doença alcoólica na mulher começa mais tarde e está mais vezes associada a outras perturbações mentais, como a depressão, ansiedade e perturbação neurótica, que pela sua evolução própria, alteraram o percurso da dependência (Adès e Lejoyeux, 1997).

2. Consequências imediatas do consumo de álcool

2.1 Intoxicação alcoólica aguda

A intoxicação alcoólica aguda é uma condição clinicamente prejudicial que normalmente acompanha a ingestão de uma grande quantidade de álcool, sendo que vários fatores, para além da quantidade de álcool ingerido podem influenciar a extensão da intoxicação. Assim, o peso corporal, a tolerância ao álcool, a percentagem de álcool na bebida e o período de ingestão de álcool parecem ser particularmente importantes (Vonghia *et al.*, 2008).

Possuindo o álcool a capacidade de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica, a sua concentração no cérebro assemelha-se à do sangue. No caso dos consumidores esporádicos, a intoxicação óbvia ocorre quando se atingem níveis de álcool no sangue de 50-150mg/dl. A sintomatologia varia proporcionalmente com a taxa de bebida e poderá incluir euforia, descoordenação, ataxia, sonolência, perda de inibições e melancolia. Com o aumento dos níveis sanguíneos, os efeitos depressivos diretos do álcool engrandecem, podendo ocorrer letargia, bradicardia, hipotensão e depressão respiratória (Zeigler *et al.*, 2005). A morte atribuída à intoxicação alcoólica aguda, geralmente, ocorre em níveis de álcool no sangue superiores a 500 mg/dl (108.5 mmol/l), embora a dose letal de álcool possa ser variável (Quadro 1) (Wallgren *et al.*, *cit. in* Vonghia *et al.*, 2008).

Sintomas	Taxa de álcool no sangue
Comprometimento de algumas tarefas que exigem habilidade	TAS < 50 mg/dl (10,9 mmol/l)
Aumento da loquacidade	
Relaxamento	
Ataxia	TAS > 100 mg/dl (21,7 mmol/l)
Hiperreflexia	
Dificuldade de raciocínio	
Falta de coordenação	
Humor e alterações comportamentais	
Tempo de reação prolongado	
Fala arrastada	TAS > 200 mg/dl (43,4 mmol/l)
Amnésia	
Diplopia	
Disartria	
Hipotermia	
Náuseas	
Vômitos	TAS > 400 mg/dl (86,8 mmol/l)
Depressão Respiratória	
Coma	
Morte	

Quadro 1. Principais sintomas clínicos da intoxicação alcoólica aguda.

Fonte: (Vonghia *et al.*, 2008).

2.2 Perda de consciência

Um consumo excessivo de álcool pode levar a um “blackout” ou perda de memória para acontecimentos que ocorreram durante o episódio de consumo, sendo que as perdas de consciência parecem ser causadas por uma disfunção aguda do hipocampo (Fig.6), impossibilitando a conversão da memória recente em memória a longo prazo (Zeigler *et al.*, 2005).

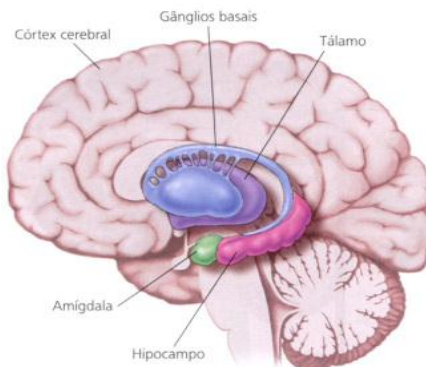


Figura 6. Representação do Hipocampo relacionando as perdas de consciência e o consumo de álcool.

Fonte: (Beresford, 2012).

Durante estes episódios, os indivíduos são capazes de agir adequadamente, conversar e realizar atividades pois o comprometimento da memória é anterógrado, ou seja, posterior (Alderazi e Brett, 2007).

A perda de memória pode ser classificada de duas maneiras, por apagões em bloco, sendo aqueles em que o indivíduo não se lembra de nenhum dos eventos que tiveram lugar sob a influência de álcool, e por apagões fragmentários/parciais, em que ocorre comprometimento da memória para alguns eventos ou detalhes durante o consumo. Os apagões parciais são mais comuns do que os apagões em bloco (Alderazi e Brett, 2007).

2.3 Intoxicação patológica (“Beber patológico”)

Cabe ressaltar que a intoxicação patológica é caracterizada por uma agressividade acentuada ou comportamento de ataque a outras pessoas, que não seria típico do indivíduo, fazendo com que, mesmo com a ingestão de pequenas quantidades de álcool, em indivíduos dependentes e susceptíveis, possa ocorrer este fenômeno de intoxicação (UNIAD, 2012).

2.4 Ressaca

A ressaca é uma consequência da intoxicação alcoólica aguda, altamente associada ao padrão de consumo excessivo de álcool, sendo esta caracterizada por efeitos adversos físicos e mentais que ocorrem na manhã seguinte, após a ingestão de doses tóxicas de álcool (Prat *et al.*, 2008).

Ela é uma síndrome que ocorre entre 8h a 16 horas após o consumo de álcool com um nível zero de álcool (Kim *et al.*, 2003).

A sintomatologia, normalmente, inclui dores de cabeça, tonturas, náuseas e vômitos, fraqueza dos músculos ou dor, tremores, taquicardia, hiperventilação, suores, depressão e irritabilidade (Zeigler *et al.*, 2005).

3. Consequências a longo prazo do consumo crônico e excessivo de álcool

De acordo com Edwards *et al.* (2005), praticamente nenhum sistema do organismo é poupado aos efeitos nocivos do álcool. No caso de indivíduos saudáveis com um consumo moderado, a maioria das alterações patológicas que ocorrem no organismo são reversíveis, mas quando o consumo se torna mais elevado ou os consumidores possuem uma ou mais patologias prévias, as lesões nos diversos órgãos tornam-se mais graves e irreversíveis.

3.1 Intoxicação alcoólica crônica

O consumo regular e excessivo de bebidas alcoólicas durante um prolongado período de tempo costuma provocar uma série de lesões orgânicas, especialmente a nível do trato gastrointestinal, sistema cardiovascular e ainda no sistema nervoso (Campanella *et al.*, 2009), acarretando assim, várias repercussões significativas a nível afetivo, social e profissional (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007; Medipédia, 2012).

3.2 Álcool e o Sistema Gastrointestinal

O consumo de álcool produz um espectro de anormalidades histopatológicas no fígado, incluindo esteatose (fígado gordo), esteatose hepática (hepatite alcoólica) e cirrose (Fig.7) (Sween e Burt, *cit. in* Diehl, 2002).

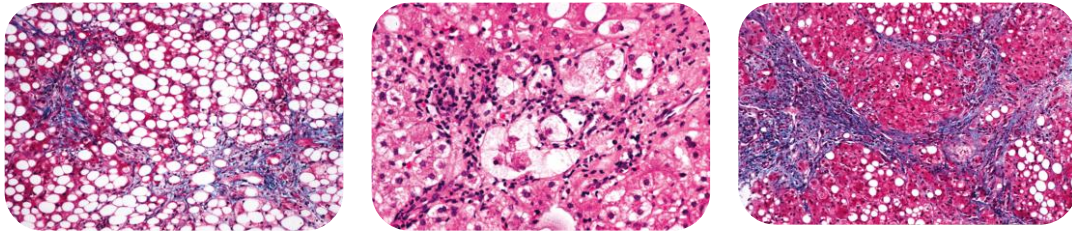


Figura 7. Anomalias causadas a nível gastrointestinal pelo consumo excessivo de álcool, estando representada a esteatose, hepatite alcoólica e cirrose, respetivamente. Fonte: (Fairbanks, 2011).

O fígado gordo é o primeiro estágio da doença hepática alcoólica, no qual ocorre acumulação de lípidos em pequenas e grandes gotículas dentro dos hepatócitos (Morgan, *cit. in* Diehl, 2002). Esta é considerada como uma lesão benigna porque é tipicamente reversível dentro de algumas semanas de interrupção do consumo de álcool (Wang e Yue, 2011). Por sua vez, a esteatose hepática é geralmente considerada como uma fase histologicamente mais avançada que a esteatose e eventualmente, pode evoluir para cirrose em alguns pacientes. A evolução da cirrose é importante porque a maioria da morbidade hepática e mortalidade ocorre no subconjunto de indivíduos que se tornaram cirróticos, ou seja, o consumo de álcool continua a influenciar o prognóstico, mesmo após o desenvolvimento da cirrose. Os pacientes com cirrose compensada clinicamente que se tornaram abstinentes têm 90% de taxa de sobrevivência por 5 anos, mas pelo contrário, se esses mesmos pacientes continuarem a consumir, a probabilidade diminui para cerca de 70% (Galambos, *cit. in* Diehl, 2002).

3.3 Álcool e o Sistema Cardiovascular

As doenças cardiovasculares estão entre as causas líderes mundiais da baixa expectativa e perda de qualidade de vida. Assim, qualquer influência da dieta ou hábitos de vida sobre o sistema cardiovascular pode ter implicações importantes para a saúde pública (Bau *et al.*, 2007).

O consumo excessivo de álcool tem sido associado com distúrbios cardiovasculares, incluindo cardiomiopatia, hipertensão, doença coronária arterial e acidente vascular cerebral (AVC) (Fig.8) (Lucas *et al.*, 2005), pois este tem a capacidade de deprimir a contratilidade miocárdica e pode precipitar arritmias, sobretudo em doses elevadas, sendo de extrema importância a orientação em pacientes com insuficiência cardíaca, no sentido de minimizar ou evitar a ingestão de bebidas alcoólicas (Batlouni, 2006). No entanto, evidências recentes sugerem que o consumo moderado de álcool pode realmente fornecer uma medida de cardioproteção, sendo a medida de consumo até uma bebida por dia para as mulheres e duas bebidas por dia para os homens, a ideia de consumo moderado que prevalece entre os médicos e o público em geral (Fuchs e Chambless, 2007). Entretanto, se o consumo moderado de álcool é permitido a quem já tem esse hábito, não se deve recomendar o seu uso a indivíduos abstêmicos, porque não é possível prever o seu comportamento e eventuais riscos sociais (Batlouni, 2006).

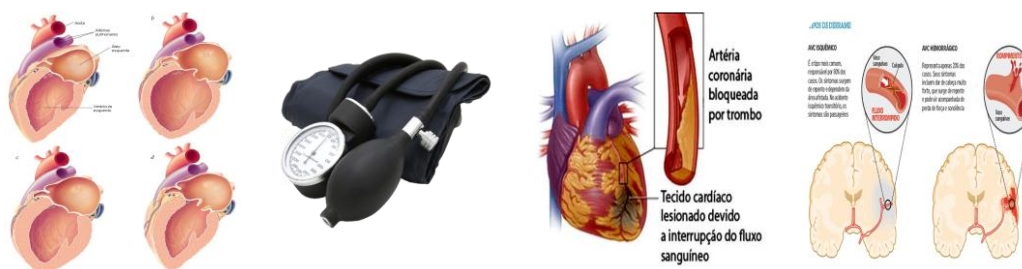


Figura 8. Distúrbios cardiovasculares causados pelo consumo excessivo de álcool, considerando as cardiomiopatias, hipertensão, doença coronária arterial e acidente vascular cerebral (AVC).

Fonte: (Hennemann, 2012; Jessup, 2012; Moreira, 2012; Sovena, 2011).

3.4 Álcool e o Sistema Nervoso

Os efeitos do álcool no cérebro dependem da dose e da taxa de incremento da concentração de álcool no sangue (Edwards *et al.*, 2005). Uma vez que o álcool atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, a concentração de álcool no cérebro assemelha-se à concentração estabelecida no sangue (Zeigler *et al.*, 2005).

O álcool afeta a função cerebral através de muitos mecanismos diferentes e afeta o comportamento e os sentimentos, que são influenciados pelas expectativas pessoais e pelo ambiente em que o consumo ocorre (Zeigler *et al.*, 2005).

Deste modo, um consumo crónico excessivo poderá levar a neurodegeneração e lesões cerebrais (Fig.9), como também a alterações na personalidade, mas um consumo moderado pode conduzir a efeitos benéficos (Alderazi e Brett, 2007).

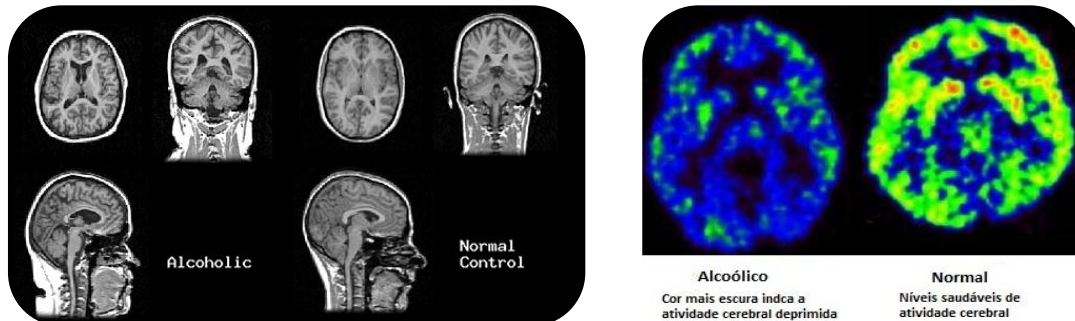


Figura 9. Alterações cerebrais causadas pelo consumo excessivo de álcool, destacando as diferentes estruturas e atividades cerebrais em alcoólicos e não alcoólicos.

Fonte: (Neurowiki, 2012).

3.5 Álcool e o Sistema Respiratório

Tem sido referido que, uma breve exposição a concentrações moderadas de álcool, confere uma função protetora, que se explica através do efeito broncodilatador, relaxando o músculo liso dos brônquios, atenuando a inflamação das vias aéreas e a lesão observada na asma e na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (Sisson, 2007).

Entretanto, os alcoólicos são habitualmente infetados com patógenos respiratórios altamente virulentos, o que resulta num aumento da mortalidade e morbilidade destes (Happel e Nelson, 2005). Contudo, o efeito do álcool sobre as funções pulmonares das vias aéreas é dependente da concentração, duração e via de exposição (Sisson, 2007).

Por um lado, o álcool apresenta um papel patogénico no desenvolvimento de várias doenças das vias aéreas, dentre as quais se destacam o aumento da incidência de síndrome de doença respiratória aguda e pneumonias (Fig.10) (Boé *et al.*, 2009; Polikandriotis *et al.*, 2007).

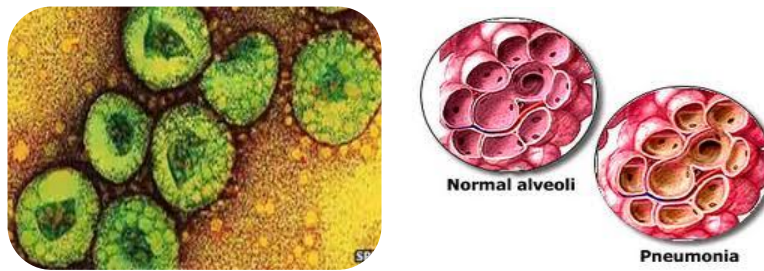


Figura 10. Representação da síndrome de doença respiratória aguda e pneumonia causadas pelo consumo excessivo de álcool.

Fonte: (Nair, 2012; Posel, 2012).

3.6 Álcool e as Neoplasias

O consumo crônico de álcool está associado com um risco aumentado para cancro de muitos órgãos, como a cavidade oral, faringe, laringe e esôfago, da mama, fígado, ovário, cólon, reto, estômago e pâncreas, sendo a compreensão dos mecanismos subjacentes, através da qual o consumo crônico de álcool promove a carcinogênese, bastante importante para o desenvolvimento de estratégias para a prevenção e tratamento de neoplasias associadas ao consumo de álcool (Purohit *et al.*, 2005).

O risco para o desenvolvimento de neoplasias varia de baixa a moderada e a alta, dependendo do tipo de órgão afetado, bem como da quantidade de álcool consumida (Bagnardi, cit. in Purohit *et al.*, 2005).

É importante realçar que os retinoides (vitamina A e os seus derivados) são conhecidos por exercer efeitos profundos sobre o crescimento celular, diferenciação celular, apoptose e, assim, controlar a carcinogênese. Neste sentido, é possível que a homeostasia do ácido retinóico mantenha a proliferação de células normais e a apoptose, reduzindo assim o risco de doenças relacionadas como o álcool no fígado, bem como em órgãos periféricos (Wang, 2005).

Ainda de acordo com Wang (2005), os indivíduos com um consumo alcoólico excessivo têm exibido baixos níveis de vitamina A hepática.

3.6.1 Álcool e o Cancro Hepático

O carcinoma hepatocelular é o oitavo cancro mais frequente no Mundo, sendo responsável por aproximadamente 500.000 mortes por ano (McKillop e Schrum, 2005).

Ao contrário de muitas malignidades, o carcinoma hepatocelular ocorre predominantemente no contexto de fatores de risco conhecidos, sendo a cirrose hepática o precursor mais comum (McKillop e Schrum, 2005).

No que respeita à forma e tamanho, distingue-se o tipo nodular, indicando uma massa arredondada como limites bem definidos em relação ao parênquima circundante; o tipo maciço, no qual uma grande massa aparenta invadir o parênquima adjacente; e o tipo difuso, no qual variados nódulos semelhantes a nódulos cirróticos são encontrados por todo o fígado (Fig.11) (Kojiro *et al.*, 1996).

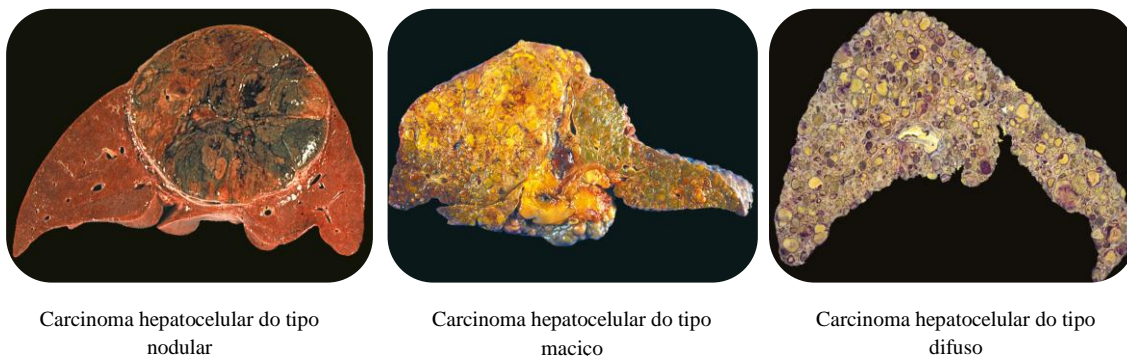


Figura 11. Tipos de carcinomas hepatocelulares provocado pelo consumo excessivo de álcool.

Fonte: (WHO, 2012).

3.6.2 Álcool e o Cancro Oral

O consumo de álcool tem sido desde há muito reconhecido como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro oral (Fig.12) (Warnakulasuriya e Ogden, *cit. in* Reidy *et al.*, 2011).

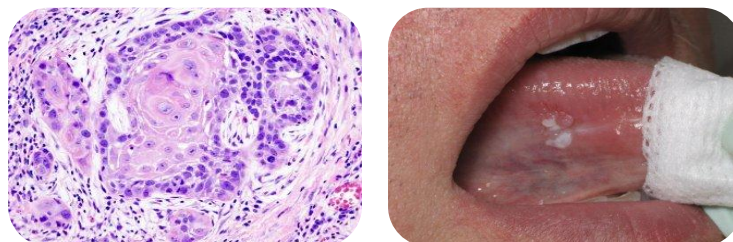


Figura 12. Associação entre o consumo excessivo de álcool e o cancro oral.

Fonte: (Cooney, 2011; Diwan, 2012).

Apesar da associação entre o consumo crónico de álcool e o cancro oral, o papel exato do álcool na patogénese da doença não é totalmente compreendido, e deve ser considerado que nem todos os pacientes com cancro oral consomem bebidas alcoólicas e nem todas as pessoas que bebem bebidas alcoólicas desenvolvem cancro oral (Wight, *cit. in Reidy et al.*, 2011).

O álcool, principalmente quando associado ao uso de tabaco, foi reconhecido como um importante fator de risco para o cancro oral. Estes fatores, em simultâneo, estão associados com, aproximadamente, 75% das neoplasias do trato aerodigestivo superior (La Vecchia *et al.*, *cit. in Ogden*, 2005).

3.6.3 Álcool e o Cancro da Mama

O cancro da mama (Fig.13) apresenta como fatores de risco o aumento da idade, a história familiar, os fatores hormonais, os estilos de vida e o consumo de álcool, sendo estes dois últimos possíveis de serem modificados (Dumitrescu e Shields, 2005).

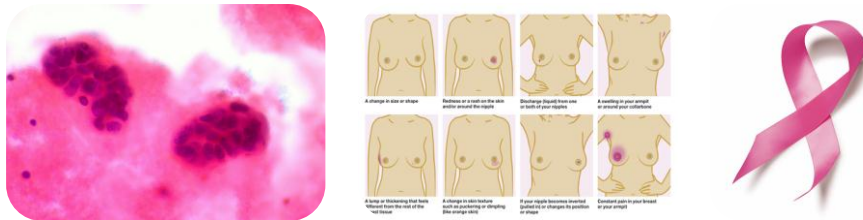


Figura 13. Associação entre o consumo excessivo de álcool e o cancro da mama.

Fonte: (Mullins, 2010; SmalBiz, 2012; SU, 2012).

A capacidade que o álcool dispõe para aumentar o risco deste tipo de cancro deve-se à função inativadora do Breast Cancer 1 Gene (BRCA1), e à alteração do metabolismo dos estrogénios através do seu aumento, sendo possível afirmar que o aumento do risco de cancro da mama em mulheres pré e pós-menopausa se encontra associado ao consumo de álcool (Dumitrescu e Shields, 2005).

4. Transtornos Psiquiátricos associados ao consumo de álcool

Para além das modificações fisiológicas que ocorrem com o álcool, os pacientes alcoólicos podem apresentar síndromes psiquiátricas (Fig.14), sobretudo de ansiedade e depressão, que com frequência são induzidos ou agravados pelo próprio consumo de álcool e que tende a melhorar em poucas semanas quando o paciente realiza um tratamento de desintoxicação e consegue manter-se em remissão da doença alcoólica (Casas e Guardia, 2002). Com doses permanentes mais elevadas, o álcool pode provocar quase todos os sintomas psiquiátricos, incluindo deterioração da personalidade, transtorno afetivo, comportamento suicida, alteração da função psicosexual, ciúme patológico e alucinose alcoólica (Casas e Guardia, 2002; Edwards *et al.*, 2005; Gelder *et al.*, 2006).



Figura 14. Representação das consequências psiquiátricas associadas ao consumo excessivo de álcool.

Fonte: (Guedes, 2011).

Segundo Gelder *et al.* (2006), à medida que o paciente se envolve mais e mais com a necessidade de obter o álcool, as habilidades interpessoais e a adesão aos interesses e responsabilidades habituais podem deteriorar-se.

Além disso, tem sido verificada uma grande complexidade na relação entre o consumo de álcool e o humor. Por um lado, alguns pacientes deprimidos bebem em excesso na tentativa de melhorar o seu humor, mas por outro lado, beber em excesso pode induzir depressão ou ansiedade persistente (Gelder *et al.*, 2006).

Outro aspeto importante a considerar é que, quando aumenta o consumo de álcool e a sua venda num determinado país, tende a aumentar também as taxas de suicídio e de homicídio (Casas e Guardia, 2002). Neste sentido, segundo Murphy e Wetzel, *cit. in*

Edwards *et al.* (2005), o risco de morte por suicídio em dependentes de álcool é de 60 a 100 vezes maior que na população em geral.

São comuns a disfunção erétil e a ejaculação retardada, sendo que estas podem ainda ser agravadas quando a bebida acarreta problemas conjugais ou a esposa passa a apresentar repulsa por relações sexuais com um parceiro bêbedo (Gelder *et al.*, 2006).

Os alcoólicos podem vir a apresentar uma ideia supervalorizada ou delirante de que o parceiro é infiel, podendo gerar graves consequências comportamentais (Gelder *et al.*, 2006).

Segundo Casas e Guardia (2002), a alucinose alcoólica caracteriza-se por alucinações auditivas e/ou visuais, geralmente vozes que expressam insultos ou ameaças, ocorrendo em estado de consciência lúcida. O paciente geralmente fica muito angustiado e inquieto com essas vivências.

5. Tipologia dos consumidores de álcool

Os comportamentos alcoólicos constituem um grupo heterogêneo cujo único traço comum incontestável é um consumo excessivo de álcool, nocivo para a saúde física, mental e para a integração social do indivíduo. Com o objetivo de se tentar definir subgrupos mais homogêneos de sujeitos, foram propostas muitas classificações (Adès e Lejoyeux, 1997), sendo elas puramente clínicas ou tipológicas, mas referindo-se todas elas à dependência alcoólica (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007).

Alguns sistemas de classificação, puramente clínicos, distinguem as alcoolizações crônicas das intermitentes, enquanto outras classificações mais recentes são autênticas tipologias (Adès e Lejoyeux, 1997).

De acordo com Jellinek, *cit. in* Kiritzé-Topor *et al.* (2007), existem cinco formas, designadas pelas cinco primeiras letras do alfabeto grego:

- Alcoolismo *alfa*: É caracterizado como alcoolismo social, no qual o álcool é utilizado como fator desinibitório das relações interpessoais e os sintomas são pura e exclusivamente físicos, ou seja, decorrentes da intoxicação.

- Alcoolismo *beta*: É um tipo de alcoolismo em que as complicações físicas são maiores e podem persistir mesmo que não haja dependência física ou psicológica.
- Alcoolismo *gama*: É uma espécie de alcoolismo em que existe um aumento de tolerância ao álcool, passando-se de uma dependência psicológica para uma dependência física; há uma grande dificuldade de parar de beber, com graves comprometimentos sociais.
- Alcoolismo *delta*: É uma espécie de alcoolismo em que ocorre síndrome de desmame quando interrompido o consumo de álcool, mas sem perda de controle; típico de grandes consumidores de álcool, sem grandes prejuízos sociais ou psicológicos mas com grave comprometimento físico.
- Alcoolismo *épsilon*: é considerado como alcoolismo periódico, típico de um indivíduo que, em processo de recuperação, tem uma recaída e, por remorsos volta à abstinência.

Por outro lado, apoiando-se na genética e na epidemiologia, alguns estudos têm classificado o alcoolismo em dois tipos: o alcoolismo tipo I ou alcoolismo decorrente do meio, que é a forma mais frequente, com igual equivalência em ambos os sexos, de progressão lenta e a iniciar-se após os 20 anos de idade, e o alcoolismo tipo II, que foi definido como o alcoolismo exclusivamente masculino, com início antes dos 20 anos de idade, de rápida progressão para a dependência em sujeitos muito impulsivos e com fatores genéticos predisponentes (Adès e Lejoyeux, 1997; Cloninger cit. in Kiritzé-Topor e Bénard, 2007).

Por sua vez, Babor, cit. in Adès e Lejoyeux (1997), propôs duas tipologias (A e B) a partir da análise de dezassete características encontradas em indivíduos alcoólicos.

O tipo A, mais frequentemente tratado em ambulatório, foi classificado como aquele que possui um início tardio, uma evolução lenta, com menor frequência de psicopatologia associada e melhor prognóstico. Já o tipo B foi classificado como sendo mais precoce, frequentemente tratado em meio hospitalar, mais toxicómano, no qual se registaria uma fixação mais grave da dependência e existiria mais facilmente uma psicopatologia associada (Kiritzé-Topor e Bénard, 2007).

Finalmente, Adès e Lejoyeux (1997) propuseram uma classificação que integra a classificação de Cloninger com o alcoolismo primário e secundário, definindo como alcoolismo primário aquele que engloba 70% das formas de alcoolismo, em que a predominância é exclusivamente masculina, de início antes dos 20 anos de idade e evolução rápida para a dependência. Os principais fatores psicopatológicos que favorecem o aparecimento da dependência alcoólica são a impulsividade, as alterações do comportamento de natureza sociopática e a procura de sensações fortes. O alcoolismo secundário, por sua vez, engloba os 30% restantes das formas de alcoolismo, em que a predominância masculina é menos marcada, de início tardio (após os 20 anos de idade) e evolução mais lenta, com fatores de risco que podem ser biológicos ou genéticos, também menos marcados. O grande fator de risco deste tipo de alcoolismo é o consumo do álcool como automedicação, causado por perturbações ansiosas, depressivas ou esquizofrênicas.

6. Etiopatogenia da Doença Alcoólica

O desenvolvimento do consumo excessivo crônico de álcool, e depois da dependência, implica a presença de fatores de risco ou de vulnerabilidade, cuja ação sinérgica determina por si só o aparecimento do comportamento alcoólico (Adès e Lejoyeux, 1997).

Tem sido postulado que, o primeiro passo para construir uma teoria sobre a etiopatogenia de um fenómeno é descrever o fenómeno em si. Assim, à primeira vista parece um processo fácil, mas no que concerne ao alcoolismo é mais complicado devido à multiplicidade de teorias que existem sobre este tema (Schuckit, 1989). Os fatores determinantes interagem entre si de maneira tão complexa que se torna difícil determinar um agente etiológico presente em todos os indivíduos (Bau, 2002).

Desta forma, tem sido defendido que, o alcoolismo é um comportamento patológico de determinismo multifactorial, sendo que este foi objetivo de muitos estudos em campos tão diversos como a biologia molecular, a neurobiologia, a psicofarmacologia, a psicologia, a sociologia e a psicopatologia. Atualmente, devido à elevada pesquisa na área, os fatores de origem psicológica (Fig. 15), social (Fig. 16) e biológica (Fig. 17 e 18) são identificados com mais exatidão (Adès e Lejoyeux, 1997).

6.1 Fatores Psicológicos



Figura 15. Fatores psicológicas.

Fonte: (SiteAT, 2012).

As teorias psicológicas estudam a relação existente entre os transtornos psicológicos e o alcoolismo, entretanto, os maiores problemas que se encontram são o elevado número de diferenças psicológicas entre os alcoólicos e o estabelecimento de quais as características psicológicas anteriores ao alcoolismo e as que resultaram dele (Schuckit, 1989).

Diversas teorias psicológicas acerca do comportamento de beber foram formuladas (Edwards *et al.*, 2005), das quais pode-se referenciar a *Teoria da redução da ansiedade*, *Teorias de recompensa* e, por último, as *Teorias transacionais* (Schuckit, 1989).

A *Teoria da redução da ansiedade* pretende que os alcoólicos bebam na tentativa de reduzir o seu nível de stresse, apesar de todas as provas fisiológicas de que o álcool aumenta a tensão (Young, *cit. in* Schuckit, 1998). Ou seja, a ação ansiolítica do álcool é teoricamente um efeito “recompensador”, com a capacidade de intensificar o consumo adicional e colaborar para o desenvolvimento da dependência psicológica (Edwards *et al.*, 2005).

Pode-se então afirmar que, a associação entre o consumo de álcool e o stresse, é portanto, complexa, não devendo ser vista como simples relação de causa-efeito (Edwards *et al.*, 2005).

Por sua vez, a *Teoria da recompensa* baseia-se na premissa de que as pessoas começam a beber, a abusar do álcool, ou continuam alcoólicas porque o álcool, de certo modo, reforça ou recompensa o seu comportamento, isto porque lhes facilita as relações sociais, lhes proporciona uma sensação de poder, lhes dá prazer ou ajuda a autodestruir/eliminar recordações desagradáveis (Hill, *cit. in* Schuckit, 1998).

Segundo as *Teorias transacionais*, o alcoolismo é uma forma de interação entre o alcoólico e a sua família, que utilizam o álcool e as suas consequências como uma desculpa para o seu comportamento. Desta forma, quando um alcoólico interrompe o consumo de álcool, o núcleo familiar perde coesão e torna-se disfuncional, sendo necessário estabelecer novas regras para que a família possa sobreviver (Ward, cit. in Kohnke, 2008).

6.2 Fatores Socioculturais



Figura 16. Fatores Socioculturais.

Fonte: (Prioritário, 2012).

Os fatores socioculturais podem ser aplicados ao estudo dos aspetos históricos do consumo excessivo crónico de álcool, ao estudo comparativo do conceito de alcoolismo nas diferentes culturas e, à análise do significado de alcoolismo e da forma em que a sociedade o promove (Heath, cit. in Kohnke, 2008).

A possibilidade de acesso ao álcool e os fatores que a influenciam (por exemplo, económicos), não são os únicos aspetos de relevância para a análise populacional. O grau de aceitação sociocultural do consumo de álcool também desempenha um papel importante, visto que é determinado, em grande parte, por valores sociais e culturais (Edwards *et al.*, 2005).

Os fatores socioculturais recorrem à observação das semelhanças e diferenças da relação de grupos e subgrupos culturais com padrões de ingestão (Schuckit, 1998), uma vez que existem algumas culturas e sociedades que promovem a total abstinência, sendo que, nestes casos, há uma valorização explicitamente negativa da ingestão de álcool. Mas, por outro lado, também existem culturas permissivas, entre as quais incluem-se muitos países mediterrâneos, onde o consumo de álcool é ativamente defendido,

levando a que tenham altos índices de morbidade atribuíveis, sobretudo a doenças do fígado causadas pelo álcool (Edwards *et al.*, 2005).

Deste modo, os fatores que determinam a incidência do álcool numa determinada cultura podem não ser relevantes noutra cultura (Schuckit, 1989).

A cultura pode influenciar o padrão de consumo, o contexto em que é feito, a quantidade de álcool consumido, bem como o modo como as pessoas se comportam quando embriagadas. Assim, o comportamento durante a embriaguez pode ser determinado não apenas pelos efeitos biológicos do álcool, mas também pelas expectativas sociais e culturais sobre como as pessoas agem quando bebem (Edwards *et al.*, 2005).

Uma outra causa do consumo de álcool é a “cultura” familiar, pois além das influências genéticas, parece provável que os filhos adquiram dos pais padrões de consumo excessivo, assimilando esse comportamento, bem como os valores ou as crenças a ele relacionados (Edwards *et al.*, 2005).

6.3 Fatores Biológicos

6.3.1 Papel dos Fatores Genéticos

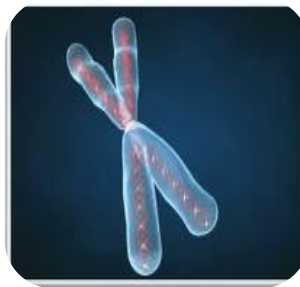


Figura 17. Fatores genéticos.

Fonte: (Schumanna *et al.*, 2011).

A relativa facilidade com que se podem estudar as possíveis influências genéticas no alcoolismo e a grande quantidade de investigações a este respeito, permitem tratar estas hipóteses de uma forma mais ampla que as anteriores (Schuckit, 1989).

Os fatores genéticos, cuja importância é irrefutável, não podem por si só conduzir à dependência alcoólica. Ou seja, mesmo quando um sujeito tem uma predisposição genética, tem de estar regularmente exposto ao álcool para se tornar eventualmente alcoólico (Adès e Lejoyeux, 1997).

Uma série de estudos estabeleceram a importância dos fatores genéticos na gênese do alcoolismo (Schuckit, 1998), sendo eles os *estudos em gêmeos, adoções de crianças com pais alcoólicos, filhos biológicos de alcoólicos e estudos de genética molecular* (Adès e Lejoyeux, 1997).

Os *estudos em gêmeos* centram-se principalmente na comparação entre gêmeos geneticamente idênticos (monozigóticos) e gêmeos que não possuem mais características genéticas comuns que dois irmãos (dizigóticos) (Kohnke, 2008). E, o facto de os gêmeos monozigóticos se revelarem mais concordantes entre si em relação ao alcoolismo do que os dizigóticos intensifica a ideia de uma etiologia da doença mais genética do que ambiental (Adès e Lejoyeux, 1997).

Diversos autores criticaram esta interpretação e fizeram notar que não é possível fazer tal comparação entre gêmeos, uma vez que os monozigóticos são submetidos a condições ambientais e de educação que os aproximam mais do que os dizigóticos. Segundo estes autores, a maior concordância quanto ao alcoolismo entre monozigóticos não resulta unicamente de fatores genéticos, mas sim da interação com os fatores ambientais (Adès e Lejoyeux, 1997).

A existência de uma predisposição genética também foi proposta em diversos estudos com pessoas adotadas (Bau, 2002). Estes *estudos de adoção* centram-se na evolução das crianças adoptadas à nascença e na comparação da incidência respectiva do alcoolismo dos pais biológicos e adoptivos. Todos estes estudos demonstraram que os filhos de pais biológicos alcoólicos, quando criados por pais adoptivos não-alcoólicos, apresentam um risco maior de desenvolver dependência alcoólica, quando comparados aos filhos de não-alcoólicos sujeitos ao mesmo tipo de adoção (Adès e Lejoyeux, 1997).

Outro indício da existência de um comportamento genético vem de uma maior resistência aos efeitos do álcool por parte dos *filhos de alcoólicos*, quando comparados aos controlos (Bau, 2002).

Deste modo, após uma ingestão excessiva de álcool, a coordenação motora é menos afetada nos filhos de pais alcoólicos do que nos sujeitos de controle, podendo concluir que um dos fatores de transmissão hereditária do alcoolismo poderia ser a “resistência aos efeitos negativos da alcoolização” (Adès e Lejoyeux, 1997).

Porém, a vulnerabilidade ao alcoolismo dos sujeitos resistentes ao álcool pode, do mesmo modo, ativar fatores ambientais. Ou seja, aqueles que em sociedade “aguentam” melhor o álcool, têm sem dúvida tendência para beber mais a fim de atingir um estado de embriaguez semelhante à dos outros. Mas, estes sujeitos resistentes ao álcool não são prevenidos do seu grau de consumo por sinais comportamentais, tais como a sonolência ou a descoordenação motora, uma vez que são resistentes aos efeitos negativos associados ao álcool, podendo levá-los a adquirir o hábito de um consumo excessivo e posteriormente à dependência alcoólica (Adès e Lejoyeux, 1997).

Por último, muitos estudos a nível da genética molecular foram realizados, com o intuito de pesquisar genes ou configurações genéticas mais frequentes nos alcoólicos (Adès e Lejoyeux, 1997).

Estes estudos revelaram, nomeadamente, a presença de uma forma alélica particular (polimorfismo DR/D2) do gene codificador dopaminérgico D2 nos alcoólicos, cuja frequência na população ronda entre 15% a 30%. No entanto, os resultados obtidos pertencem ainda ao domínio da pesquisa e não têm aplicação prática de rotina (Adès e Lejoyeux, 1997).

6.3.2 Papel dos Fatores Neurobiológicos

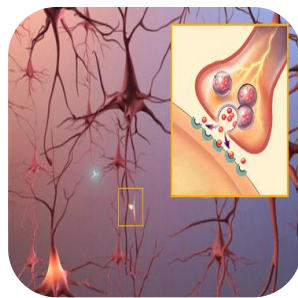


Figura 18. Papel dos fatores genéticos

Fonte: (association, 2012).

Como a comunicação entre os neurónios é organizada em níveis de interação, e o nível mais básico da complexidade é o arranjo de conexões entre os neurónios individuais, um neurónio pode se conectar com centenas ou até milhares de neurónios adjacentes (Pastor, *cit. in* Valenzuela, 1997), sendo capaz de libertar um ou alguns diferentes tipos de neurotransmissores (Valenzuela, 1997).

Neste sentido, tem sido bastante estudada a participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do etanol, tais como monoaminas, acetilcolina e aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros mecanismos de ação (Zaleski *et al.*, 2004).

Neste contexto, o álcool é classificado como uma droga psicoativa relativamente não específica que interage com os principais sistemas neurotransmissores, possuindo a capacidade de infiltrar-se ao nível de todas as membranas celulares e de todos os receptores, nos quais tem a capacidade de modificar a estrutura, a composição e a funcionalidade (Adès e Lejoyeux, 1997; Edwards *et al.*, 2005).

Tem sido demonstrado que, o álcool influencia a libertação dos principais neurotransmissores presentes no SNC: dopamina (DA), serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e péptidos opióides (Zaleski *et al.*, 2004).

Um consumo de álcool tem a capacidade de, a curto prazo, deprimir a função cerebral, alterando o equilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e excitatória. Ou seja, o álcool pode atuar como um depressor, aumentando a neurotransmissão inibitória, diminuindo a neurotransmissão excitatória, ou através de uma combinação de ambas (Valenzuela, 1997).

Pode-se então afirmar que, sob condições normais, existe um equilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios no cérebro e, quando ocorre uma exposição ao álcool, a curto prazo, este equilíbrio é desfeito, inclinando a balança para a inibição, tanto pelo aumento da função de neurotransmissores inibitórios (GABA), como pela diminuição da função de neurotransmissores excitatórios (glutamato) (Fig.19) (Valenzuela, 1997).

Conforme as postulações de Valenzuela (1997), o cérebro, após a exposição ao álcool durante um período prolongado, tenta restaurar o equilíbrio, compensando os efeitos depressores do álcool, diminuindo portanto os neurotransmissores inibitórios e aumentando os neurotransmissores excitatórios (Fig.19).

Por outro lado, durante a retirada do álcool, estas alterações de compensação não são mais opostas pela presença de álcool e o equilíbrio desloca-se para um estado de excitação excessiva, levando a convulsões, delírios e ansiedade (Fig.19) (Valenzuela, 1997).

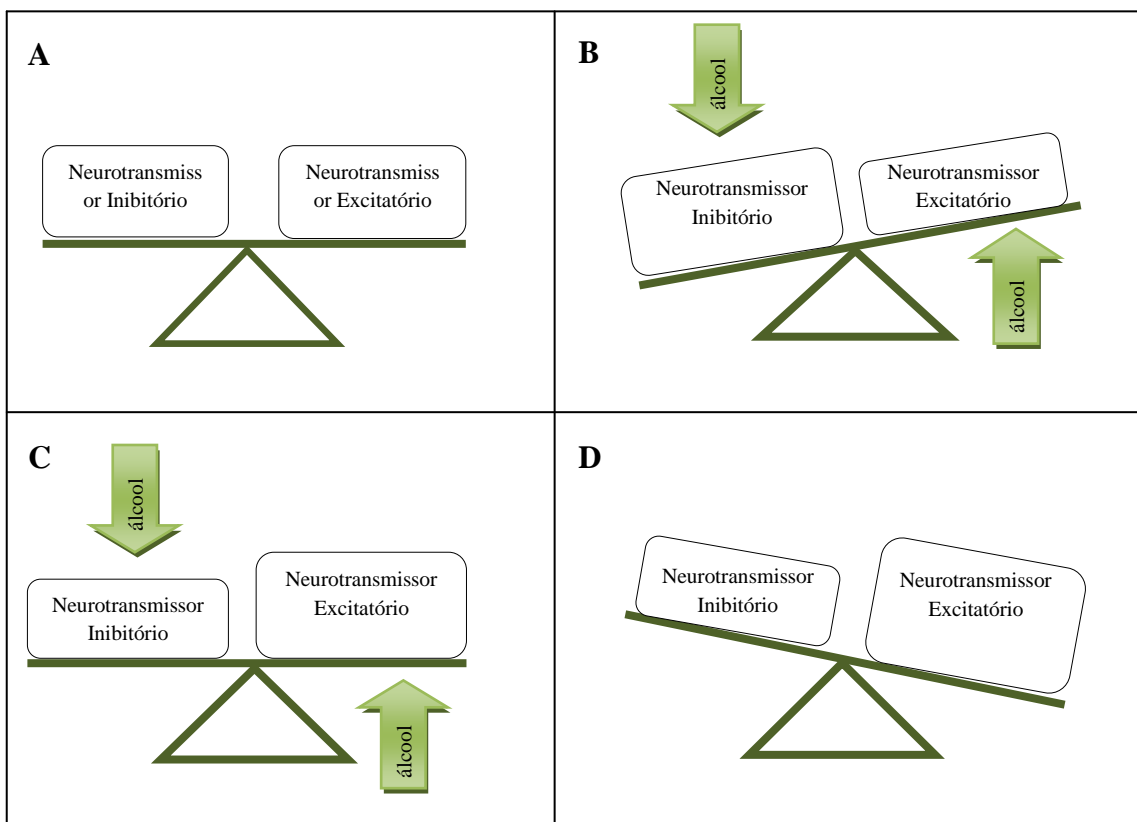


Figura 19. Representação esquemática dos efeitos do álcool no equilíbrio da neurotransmissão inibitória e excitatória no cérebro. Fonte: (adaptado de Valenzuela, 1997).

6.3.2.1. Etanol e aminoácidos neurotransmissores

Recentemente, vários autores têm estudado as ações do álcool em sistemas de aminoácidos neurotransmissores, destacando-se o papel do principal neurotransmissor excitatório do SNC, o glutamato. E, embora ele atue sobre pelo menos três diferentes tipos de receptores, os efeitos do álcool mais proeminentes parecem ser mediados por um deles, o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Ayesta, 2002; Tsai e Cols, cit. in Edwards *et al.*, 2005; Zaleski *et al.*, 2004).

Este receptor está localizado na membrana celular (Fig.20) e está acoplado a um canal catiónico, ou seja, a sua ativação dá lugar a um aumento da permeabilidade de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , que se traduz numa despolarização da membrana neuronal (Ayesta, 2002).

Tem sido descrito que, para a abertura do canal iónico do receptor NMDA é necessária a presença da glicina, um aminoácido que possui um sítio próprio, atuando como co-agonista (Zaleski *et al.*, 2004).

Assim, dada a potencial toxicidade intracelular de elevadas concentrações de Ca^{2+} , este canal está comumente bloqueado pelo íon magnésio (Mg^{2+}) que impede o fluxo intracelular de Ca^{2+} . Deste modo, quando o neurónio está parcialmente despolarizado, o bloqueio por Mg^{2+} é removido, permitindo desta forma que o Ca^{2+} entre na célula, onde o glutamato se liga habitualmente ao ponto de ligação do receptor NMDA (Edwards *et al.*, 2005).

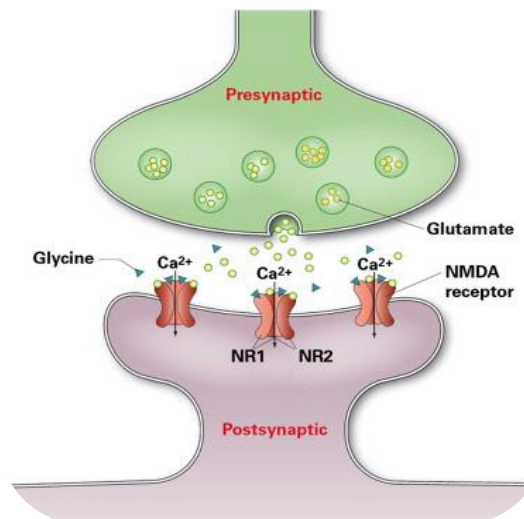


Figura 20. Receptor Glutamatérgico (NMDA).

Fonte: (Wandinger *et al.*, 2011).

Cabe salientar portanto, que o álcool age como um bloqueador do canal NMDA, opondo-se assim, aos efeitos do glutamato (Edwards et al., 2005).

Há evidências, que o consumo crónico de bebidas alcoólicas, provoca um aumento na densidade dos receptores NMDA, levando a que na privação de álcool ocorra uma resposta aumentada ao neurotransmissor fisiologicamente libertado (Zaleski *et al.*, 2004).

6.3.2.2. Etanol e ácido gama-aminobutírico

Contrariamente ao glutamato, o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro e age em dois subtipos de receptores: GABA_A e GABA_B. Mas, no que concerne ao álcool, ele interfere principalmente ao nível dos receptores GABA_A (Edwards *et al.*, 2005; Kohnke, 2008).

O neurotransmissor GABA é armazenado em vesículas sinápticas dentro do neurónio e à medida que as vesículas se movem na membrana celular, elas libertam o seu conteúdo na fenda sináptica (Wong *et al.*, 2008). Nos neurónios pós-sinápticos estão presentes os receptores gabaérgicos, aos quais estão acoplados canais de cloro e associados receptores benzodiazepínicos, o que forma um complexo funcional (Ayesta, 2002).

O complexo receptor ionóforo GABA_A (Fig.21) é uma proteína constituída por cinco subunidades, montadas para formar um canal interior que flui através da membrana neuronal, sendo possível passar, através dele, moléculas de pequeno tamanho carregadas negativamente, especialmente o anião Cl⁻ (Ayesta, 2002). Desta forma, quando a molécula GABA se acopla ao seu receptor, promove um aumento na frequência da abertura dos canais de cloro, permitindo assim a passagem de maior quantidade deste ião para o meio intracelular, tornando-se ainda mais negativo e promovendo, assim, a hiperpolarização neuronal (Grobin *et al.*, *cit. in* Wong *et al.*, 2008).

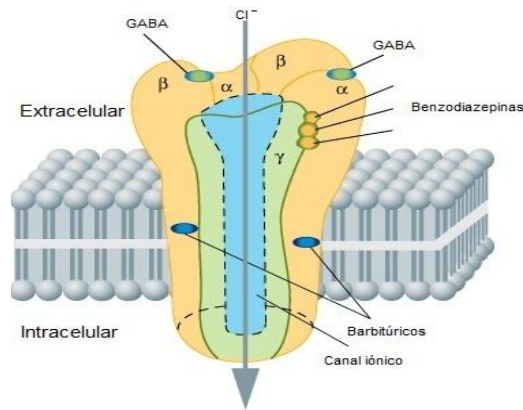


Figura 21. Receptor GABA_A

Fonte: (Katzung *et al.*, 2009).

Assim, quando o álcool se liga ao receptor gabaérgico, promove uma facilitação da inibição gabaérgica, sendo o resultado um efeito muito mais inibitório no cérebro, levando assim ao relaxamento e sedação do organismo (Ayesta, 2002).

Há evidências de que tanto a dependência quanto a síndrome de abstinência ao álcool causa alterações na expressão do gene da subunidade do receptor GABA_A (Bittencourt, 2000).

6.3.2.3. Etanol e monoaminas

Entre as monoaminas, a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), vem sendo associada à etiologia da dependência alcoólica, particularmente de início precoce, e desempenhando um papel crítico na modulação do humor, no ciclo de sono-vigília, na motivação, na percepção da dor e na função neuroendócrina (Edwards *et al.*, 2005; Lovinger, 1999).

A distribuição da 5-HT no organismo, consiste em cerca de 90% nas células enterocromafins do tubo digestivo, 8% nas plaquetas e 2% no sistema nervoso central. Os neurónios e as células enterocromafins sintetizam e captam 5-hidroxitriptamina, mas as plaquetas não têm capacidade para a sintetizar, ou seja, toda a 5-hidroxitriptamina que as plaquetas transportam, é pré-formada e captada do exterior (FMUP, 2003).

Desta forma, a 5-HT tem origem a partir de uma via biossintética semelhante àquela que gere a noradrenalina, embora o aminoácido precursor seja o triptofano em vez da

tirosina (Rang *et al.*, 2008). Ou seja, a síntese da serotonina é influenciada pela quantidade do precursor triptofano no cérebro, o qual necessita de competir com outros aminoácidos para dar entrada no cérebro (Ratsma *et al.*, 2002).

Assim, o triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano, pela ação da triptofano hidroxilase, uma enzima exclusiva de células produtoras de 5-HT, e seguidamente, pela ação do ácido L-aminoácido aromático descarboxilase converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina (Fig.22) (Rang *et al.*, 2008).

A 5-hidroxitriptamina é transportada na membrana neuronal pelo seu transportador específico, ou seja, transportador da serotonina (SERT) (FMUP, 2003), e a sua degradação (Fig.22) ocorre principalmente por meio de desaminação oxidativa, catalisada pela monoaminoxidase (MAO), seguida de oxidação para ácido-5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que funciona como indicador da produção de 5-HT no organismo, e é excretado na urina (Rang *et al.*, 2008).

Cabe ainda ressaltar que, embora com menor especificidade, a 5-HT também é transportada pelas moléculas transportadoras da noradrenalina (NAT ou NET) e da dopamina (DAT), tendo estes como função reciclar a 5-HT da fenda sináptica de volta ao neurónio pré-sináptico (FMUP, 2003).

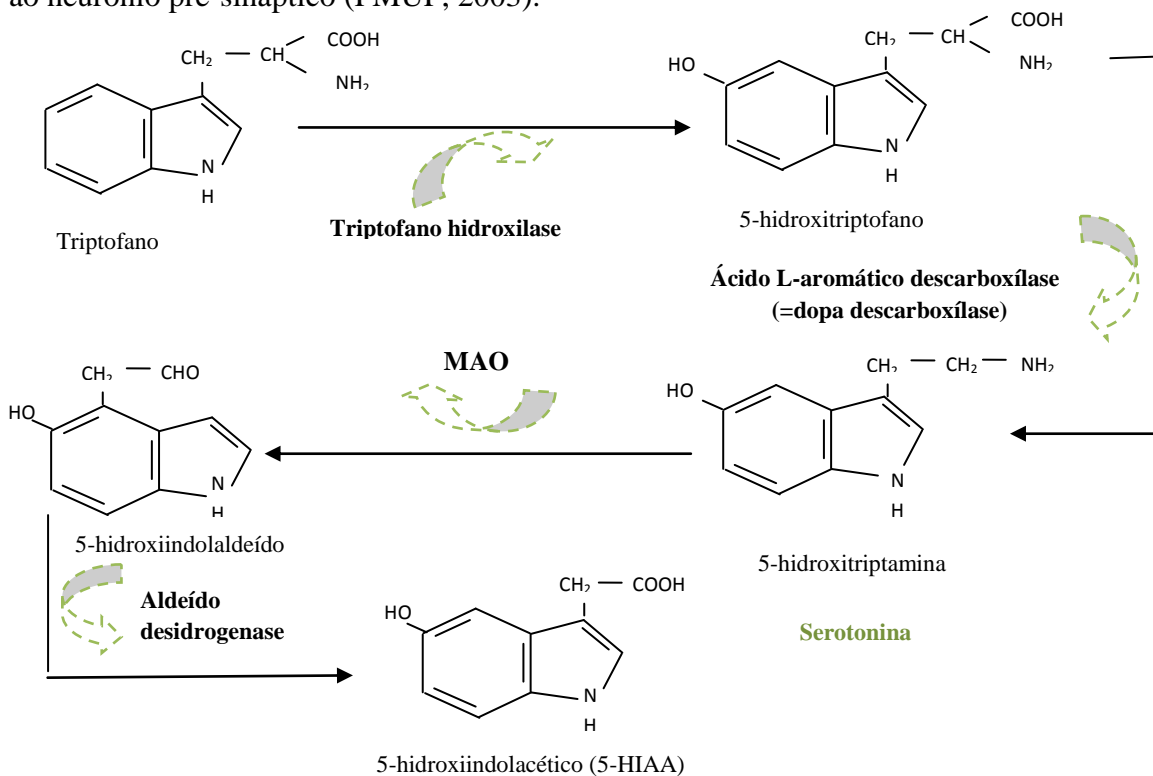


Figura 22. Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.

Fonte: (adaptado de Rang *et al.*, 2008).

Atualmente são descritos sete tipos de receptores da 5-HT, numerados de 1 a 7, sendo o receptor 5-HT₃ um canal iônico, permeável ao sódio e ao potássio, enquanto os restantes tipos de receptores da 5-HT são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) (FMUP, 2003).

No que respeita aos receptores 5-HT₁, os seus subtipos são diferenciados com base na sua distribuição regional e especificidade farmacológica, sendo por exemplo, o subtipo 5-HT_{1A} particularmente importante no sistema nervoso central, interferindo na ansiedade, humor e comportamento (Rang *et al.*, 2008).

Por outro lado, os receptores 5-HT₂ são particularmente importantes em estruturas periféricas, uma vez que os efeitos da 5-HT no músculo liso e nas plaquetas, conhecidos há muitos anos, são mediados pelo receptor 5-HT_{2A}, sendo este subtipo classificado como o mais importante, enquanto os restantes possuem uma distribuição e papel muito mais limitados (Rang *et al.*, 2008).

Por sua vez, os receptores 5-HT₃ são excecionais pelo fato de estarem ligados diretamente a canais iônicos de membrana e causarem excitação diretamente, sem o envolvimento de um segundo mensageiro (SiteAT, 2012). Como estes receptores existem na área postrema, que é um centro emético importante, e em terminações nervosas sensitivas, detêm a capacidade de interferir com o reflexo do vômito. Ou seja, com a estimulação destes receptores ocorre a abertura dos seus canais e a passagem de correntes catiónicas que excitam neurónios desencadeadores do vômito (Schumanna *et al.*, 2011), sendo portanto, os antagonistas seletivos da 5-HT₃ utilizados como drogas antieméticas (Rang *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar que o papel da serotonina no reforço pelo álcool é complexo e dependente de uma variedade de tipos e subtipos de receptores para este neurotransmissor, ou seja, vários desses receptores produzem inibição comportamental, enquanto outros, como os receptores 5-HT₃, possuem características excitatórias e parecem estar envolvidos no aumento de dopamina no núcleo accumbens. Portanto, uma ação agonista em nível desses receptores poderia ter um efeito inverso, aumentando assim o consumo de álcool (Zaleski *et al.*, 2004).

Assim, a relação entre o álcool e os receptores 5-HT₃ tem sido demonstrada em inúmeros trabalhos centrados na teoria de que baixos níveis de 5-HT no cérebro pode ser um fator de risco para a doença alcoólica (Zaleski *et al.*, 2004).

Por outro lado, a dopamina (DA) é o mais importante neurotransmissor catecolaminérgico do Sistema Nervoso Central (SNC), sintetizada no cérebro através da ativação da enzima tirosina hidroxilase (TH), que converte o aminoácido tirosina em L-DOPA (L-dihidroxifenilalanina), que por sua vez é descarboxilado para formar a DA (Fig.23) (Trujillo *et al.*, 2000).

É portanto, a partir deste neurotransmissor que se controla uma variedade de funções, incluindo a atividade locomotora e o controlo motor, o conhecimento, a emoção, o reforço positivo e a regulação endócrina (Sousa *et al.*, 2002).

Esta catecolamina tem também importantes papéis fora do SNC, onde atua como modulador da função cardiovascular, da libertação de outras catecolaminas, da secreção hormonal, da função renal e da motilidade gastrointestinal (Missale, *cit. in* Sousa *et al.*, 2002).

Segundo Trujillo *et al.* (2000), a ação da DA nas células alvo depende do tipo de receptores presentes neles, e com base nas suas características moleculares foram descritos 5 subtipos de receptores para este neurotransmissor, os quais estão acoplados a proteínas Gs e foram agrupados em duas famílias farmacológicas, denominadas D1 e D2.

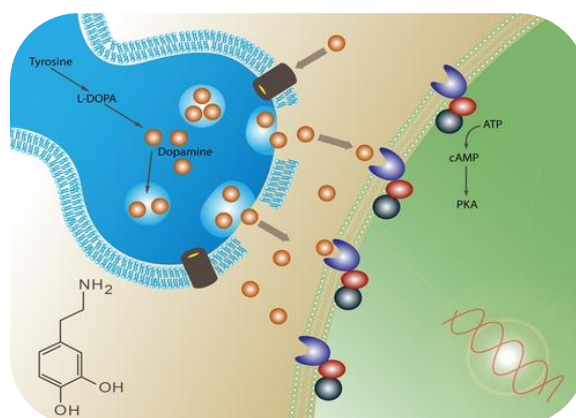


Figura 23. Receptor Dopaminérgico. Fonte: (Shutterstock, 2012).

Caracteristicamente, os receptores da família D1 (D₁ e D₅), estimulam a enzima adenil ciclase (AC), conduzindo à produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), enquanto os do grupo D2 (D₂, D₃ e D₄) inibem essa enzima e diminuem o AMPc intracelular (Watts, R. L., *cit. in* Mattos e Mattos, 1999).

Neste contexto, apesar destes receptores serem bastante semelhantes entre si e a outros receptores ligados a proteínas Gs, verificou-se que existiam diferenças consideráveis entre ambas as famílias dos receptores de DA, e semelhanças significativas entre os membros do mesmo grupo (Sousa *et al.*, 2002; Trujillo *et al.*, 2000).

De acordo com Trujillo *et al.* (2000), a função dos sistemas dopaminérgicos do SNC tornou-se um foco de grande interesse, uma vez que várias alterações na transmissão dopaminérgica foram relacionadas, direta ou indiretamente com graves distúrbios do SNC, tais como a doença de Parkinson, perturbações psicóticas e dependência de drogas, especialmente ao álcool.

Neste sentido, os antagonistas do receptor da DA são clinicamente importantes no manejo da doença, uma vez que foram desenvolvidos para bloquear as alucinações e delírios típicos que ocorrem em pacientes com esquizofrenia, ao passo que os agonistas dos receptores da DA são eficazes no alívio da hipocinesia característica da doença de Parkinson (Missale *et al.*, 1998). No entanto, uma vez que o bloqueio dos receptores da DA (terapêutica anti-psicótica) pode conduzir a um estado semelhante ao da depleção de DA, e doses elevadas de DA (terapêutica do parkinsonismo) podem provocar psicoses, o tratamento está inevitavelmente ligado a efeitos laterais indesejáveis (Kane, *cit. in* Sousa *et al.*, 2002).

Assim, o principal sistema envolvido na via de recompensa é o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, ou seja, pelo menos em parte, o álcool estimula o sistema de recompensa atuando sobre o sistema nervoso dopaminérgico central, e a dopamina está envolvida na mediação da estimulação locomotora induzida pelo álcool (Broadbent *et al.*, *cit. in* Bittencourt, 2000).

Dessa forma, estudos recentes têm demonstrado que a tiaprida, antagonista seletivo dos receptores D₂/D₃ da dopamina, bloqueia a hiperatividade induzida pelo álcool, sem fomentar seus efeitos sedativos, insinuando que esses receptores estão envolvidos na mediação do efeito estimulante do álcool e que outros mecanismos, não-

dopaminérgicos, podem estar relacionados com a sedação produzida pelo álcool (Grant, *cit. in* Bittencourt, 2000).

É importante referir que a dopamina é um potente neurotransmissor e modulador de sistemas cerebrais, principalmente de sistemas comportamentais, incluindo a dependência (CISA, 2012).

Estudos têm demonstrado que, o aumento agudo do consumo de álcool promove um acréscimo nas concentrações extracelulares de dopamina, bem como referem que o álcool diminui a magnitude dos sinais dopaminérgicos ou o estímulo elétrico das células de dopamina no organismo (CISA, 2012).

Além disso, tem sido referido que o álcool ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a libertação dopaminérgica no núcleo accumbens – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do álcool (Zaleski *et al.*, 2004).

Para além da dopamina, existem outras catecolaminas, como a noradrenalina (NA), cuja função é a regulação de processos fisiológicos pela ativação de receptores noradrenérgicos específicos localizados na membrana celular (Alquist, *cit. in* Neto *et al.*, 2006).

Conforme consta na literatura, existem dois tipos de receptores adrenérgicos, sendo eles os receptores α e β , ambos acoplados à proteína G. Cada uma das classes de receptores (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3) está associada a um sistema específico de segundos mensageiros, ou seja, os receptores α_1 estão acoplados à fosfolipase C e produzem os seus efeitos principalmente pela libertação de Ca^{2+} intracelular; os receptores α_2 inibem a adenil ciclase reduzindo a formação de AMPc, assim como inibem os canais de Ca^{2+} ; e todos os três tipos de receptores β estimulam adenil ciclase (Rang *et al.*, 2008; Ratsma *et al.*, 2002).

Desta forma, com a estimulação nervosa simpática, a noradrenalina é libertada das terminações nervosas simpáticas para a fenda sináptica, onde interage com os receptores específicos pré ou pós-sinápticos (Rang *et al.*, 2008).

Ainda de acordo com Rang *et al.* (2008), a NA é biossintetizada no neurónio adrenérgico pela captação livre do aminoácido tirosina, que é transformada pela tirosina

hidroxilase em diidroxifenilalanina (dopa) (Fig.24) e, esta enzima citosólica é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas, sendo inibida pelo produto final da via de biossíntese, numa primeira etapa da hidroxilação, que constitui o principal ponto de controlo para a síntese de NA.

Neste contexto, a próxima etapa - conversão de dopa em dopamina (Fig.24) - é catalisada pela dopa descarboxilase, uma enzima citosólica que não está limitada exclusivamente em células que sintetizam catecolaminas, sendo que neste caso, esta enzima não é um fator limitante da velocidade da síntese de NA (Rang *et al.*, 2008).

Assim sendo, na última etapa da síntese de NA, a dopamina é captada pelas vesículas sinápticas e, sob a ação da dopamina β -hidroxilase, transformada em NA (Fig.24) e, esta última enzima é relativamente inespecífica, embora esteja restrita às células que sintetizam catecolaminas (Rang *et al.*, 2008).

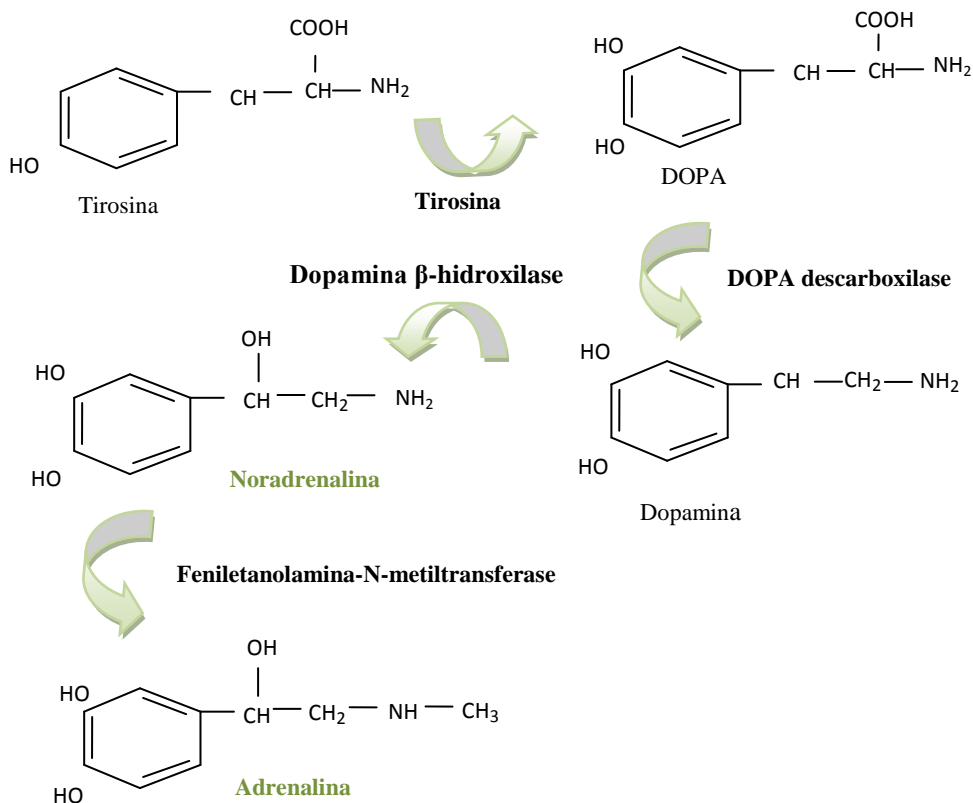


Figura 24. Síntese de Noradrenalina.

Fonte: (adaptado de Rang *et al.*, 2008).

A importância da noradrenalina na neurobiologia da doença alcoólica está centrada no mecanismo de desenvolvimento da síndrome de abstinência do álcool (SAA), em associação com a dopamina, que resulta numa hiperatividade adrenérgica responsável por um grande número de reações fisiológicas, incluindo as cardiovasculares, tais como taquicardia por ativação de receptores β -adrenérgicos; hipertensão por ativação de vias α -adrenérgicas; e aumento da força de contração do músculo cardíaco, devido à ação adrenérgica inotrópica positiva. Outros sintomas, devido à hiperatividade adrenérgica, incluem náuseas e vômitos, devido à redução do esvaziamento gástrico; piloereção; midríase; tremores, pela facilitação da neurotransmissão muscular; aumento do consumo de oxigénio e aumento da temperatura corporal em até 2°C (Zaleski *et al.*, 2004).

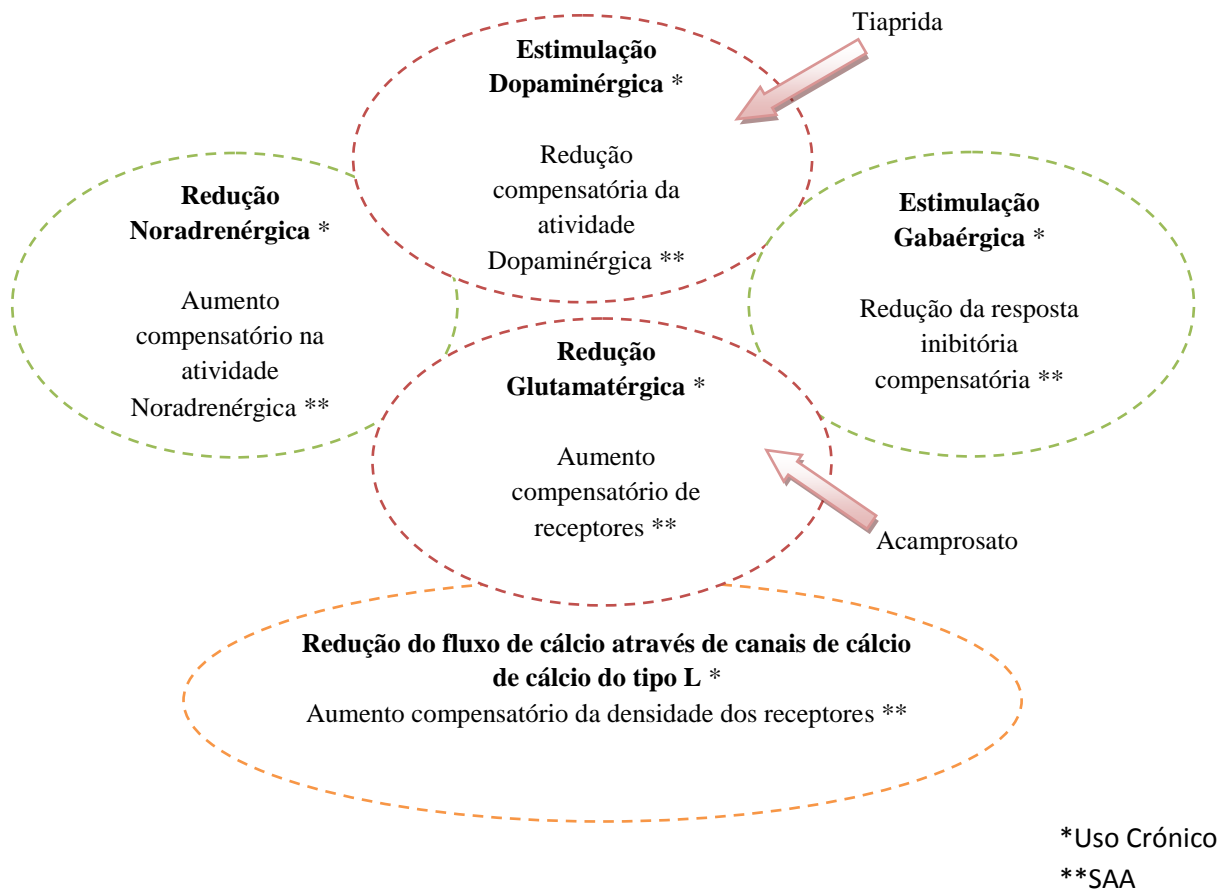


Figura 25. Alterações neurofarmacológicas do uso crónico e da síndrome de abstinência de álcool-SAA.

Fonte: (adaptado de Zaleski *et al.*, 2004).

Capítulo IV – Conclusão

O desenvolvimento do consumo excessivo crônico de álcool, e depois da dependência, implica a presença de fatores de risco ou de vulnerabilidade, cuja ação sinérgica determina por si só o aparecimento do comportamento alcoólico.

Tem sido postulado que, o primeiro passo para construir uma teoria sobre a etiopatogenia de um fenómeno é descrever o fenómeno em si. Assim, à primeira vista parece um processo fácil, mas no que concerne ao alcoolismo é mais complicado devido à multiplicidade de teorias que existem sobre este tema. Os fatores determinantes interagem entre si de maneira tão complexa que se torna difícil determinar um agente etiológico presente em todos os indivíduos. Desta forma, tem sido defendido que, o alcoolismo é um comportamento patológico de determinismo multifactorial.

As teorias psicológicas estudam a relação existente entre os transtornos psicológicos e o alcoolismo, entretanto, os maiores problemas que se encontram são o elevado número de diferenças psicológicas entre os alcoólicos e o estabelecimento de quais características psicológicas são anteriores ao alcoolismo e as que resultaram dele.

Os fatores socioculturais recorrem à observação das semelhanças e diferenças da relação de grupos e subgrupos culturais com padrões de ingestão, uma vez que existem algumas culturas e sociedades que promovem a total abstinência, sendo que, nestes casos, há uma valorização explicitamente negativa da ingestão de álcool. Mas, por outro lado, também existem culturas permissivas, entre as quais incluem-se muitos países mediterrâneos, onde o consumo de álcool é ativamente defendido, levando a que tenham altos índices de morbidade atribuíveis, sobretudo a doenças do fígado causadas pelo álcool.

A relativa facilidade com que se podem estudar as possíveis influências genéticas no alcoolismo e a grande quantidade de investigações a este respeito, permitem tratar estas hipóteses de uma forma mais ampla que as anteriores.

Neste sentido, tem sido bastante estudada a participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do etanol, tais como monoaminas, acetilcolina e aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros mecanismos de ação.

Tem sido demonstrado que o álcool influencia a libertação dos principais neurotransmissores presentes no SNC: dopamina (DA), serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e péptidos opióides e, interfere nos mecanismos fisiológicos de neurotransmissores como o glutamato e o GABA.

Pode-se afirmar que, sob condições normais, existe um equilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios no cérebro e, quando ocorre uma exposição ao álcool, a curto prazo, este equilíbrio é desfeito, inclinando a balança para a inibição, tanto pelo aumento da função de neurotransmissores inibitórios (GABA), como pela diminuição da função de neurotransmissores excitatórios (glutamato).

Cabe salientar, portanto, que o álcool age como um bloqueador do canal NMDA, opondo-se assim, aos efeitos do glutamato, sendo o resultado um efeito inibitório cerebral.

Por sua vez, quando o álcool se liga ao receptor gabaérgico, promove uma facilitação da inibição gabaérgica, sendo o resultado um efeito muito mais inibitório no cérebro, levando assim ao relaxamento e sedação do organismo.

Cabe ressaltar que o papel da serotonina no reforço pelo álcool é complexo e dependente de uma variedade de tipos e subtipos de receptores para este neurotransmissor, ou seja, vários desses receptores produzem inibição comportamental, enquanto outros, como os receptores 5-HT₃, possuem características excitatórias e parecem estar envolvidos no aumento de dopamina no núcleo accumbens. Portanto, uma ação agonista a nível desses receptores poderia ter um efeito inverso, aumentando assim o consumo de álcool.

A relação existente entre o álcool e os receptores 5-HT₃ tem sido demonstrada em inúmeros trabalhos centrados na teoria de que baixos níveis de 5-HT no cérebro pode ser um fator de risco para a doença alcoólica.

Assim, o principal sistema envolvido na via de recompensa é o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, ou seja, pelo menos em parte, o álcool estimula o sistema de recompensa atuando sobre o sistema nervoso dopaminérgico central e a dopamina está envolvida na mediação da estimulação locomotora induzida pelo álcool.

Dessa forma, estudos recentes têm demonstrado que a tiaprida, antagonista seletivo dos receptores D₂/D₃ da dopamina, bloqueia a hiperatividade induzida pelo álcool, sem fomentar seus efeitos sedativos, insinuando que esses receptores estão envolvidos na mediação do efeito estimulante do álcool e que outros mecanismos, não-dopaminérgicos, podem estar relacionados com a sedação produzida pelo álcool.

Desta forma, a prescrição de medicamentos susceptíveis de reduzir o desejo de beber e portanto, de prevenir as recaídas ou o desenvolvimento da tolerância ou da dependência física do álcool, representa um tratamento futuro dos comportamentos alcoólicos.

Finalmente, conclui-se que, a considerar a doença alcoólica como problema médico-social de alto custo, o conhecimento da sua etiopatogenia fornece recursos essenciais para o Farmacêutico, enquanto profissional de saúde e no âmbito das suas atividades, assumir espaço relevante na orientação dos doentes alcoólicos.

Capítulo V – Bibliografia

1. Adès, J.e Lejoyeux, M. (1997). *Comportamentos alcoólicos e seu tratamento*. 2.ed. Lisboa, Climepsi Editores.
2. Alderazi, Y.e Brett, F. (2007). Alcohol and the nervous system, *Current Diagnostic Pathology*, 13, pp. 203-209.
3. association, A. s. [Em linha]. Disponível em <http://www.alz.org/brain_portuguese/06.asp>. [Consultado em 13-12-12].
4. Ayesta, F. J. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol, *Adicciones*, 14, pp. 63-78.
5. Barraclough, J.e Gill, D. (1997). *Bases da Psiquiatria Moderna*. Lisboa, Climepsi.
6. Batlouni, M. (2006). Álcool e Sistema Cardiovascular, *Arq Méd ABC*, 2, pp. 14-16.
7. Bau, C. H. (2002). Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo, *Ciência e Saúde Coletiva*, 7, (1), pp. 183-190.
8. Bau, P. F. D., Bau, C. H. D., *et al.* (2007). Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers, *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 41, (7), pp. 479-488.
9. Beresford, T. (2012). O afeto e o cérebro. [Em linha]. Disponível em <<http://somenteboasnoticias.wordpress.com/2012/01/31/o-afeto-e-o-cerebro/>>. [Consultado em 13-12-12].
10. Bittencourt, A. L. (2000). Mecanismo de ação do etanol: envolvimento de glutamato, gaba e dopamina, *Rev. psiquiatr. Clín.*, 27, pp. 26-31.
11. Boé, D. M., Vandivier, R. W., *et al.* (2009). Alcohol abuse and pulmonary disease, *Journal of Leukocyte Biology*, 86, pp. 1097-1104.
12. Campanella, S., Petit, G., *et al.* (2009). Chronic alcoholism: Insights from neurophysiology, *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 39, (4-5), pp. 191-207.
13. Casas, M.e Guardia, J. (2002). Patología psiquiátrica asociada al alcoholismo, *Adicciones*, 14, pp.
14. Ceylan-Isik, A. F., McBride, S. M., *et al.* (2010). Sex difference in alcoholism: Who is at a greater risk for development of alcoholic complication?, *Life Sci*, 87, (5-6), pp. 133-138.
15. CISA. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cisa.org.br/categoria.html?FhIdTexto=7eee19fd48ed2af402eee0e88ee291cb>>. [Consultado em 13-12-12].
16. Cooney, E. (2011). Convergence in head and neck cancer. [Em linha]. Disponível em <<http://www.broadinstitute.org/news/2987>>. [Consultado em 13-12-12].
17. Crabb, D. W., Matsumoto, M., *et al.* (2004). Symposium on alcohol nutrient and gene interactions - Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathologies. , *Proceedings of the Nutrition Society*, 63, pp. 49-63.

18. Crayolamom. (2009). UNESCO Egyptian wall Painting Postcard. [Em linha]. Disponível em <<http://www.flickr.com/photos/28601488@N05/4120013390>>. [Consultado em 13-12-12].
19. Diehl, A. (2002). Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective, *Alcohol*, 27, pp. 7-11.
20. Diwan, P. (2012). Research Report: Oral Cancer Is The Major Killer In Central India. [Em linha]. Disponível em <<http://www.topnews.in/research-report-oral-cancer-major-killer-central-india-2361892>>. [Consultado em 13-12-12].
21. Dumitrescu, R. G.e Shields, P. G. (2005). The etiology of alcohol-induced breast cancer, *Alcohol*, 35, pp. 213-225.
22. Edwards, G., Marshall, E. J., et al. (2005). *O tratamento do alcoolismo : um guia para profissionais da saúde*. São Paulo, Artmed.
23. Fadda, F.e Rossetti, Z. L. (1998). Chronic Ethanol Consumption: From Neuroadaptation to Neurodegeneration, *Progress in Neurobiology*, 5, pp. 385-431.
24. FMUP. (2003). Farmacologia: 5-Hidroxitriptamina. [Em linha]. Disponível em <http://medicina.med.up.pt/farmacologia/pdf/5_hidroxitriptamina.pdf>. [Consultado em 7-11-12].
25. Fuchs, F. D.e Chambless, L. E. (2007). Is the cardioprotective effect of alcohol real?, *Alcohol*, 41, pp. 399-402.
26. Gaidos, S. (2011). Ancient Greek trading vessels carried more than wine. [Em linha]. Disponível em <<http://www.sciencenews.org/view/access/id/336624/description/>>. [Consultado em 13-12-12].
27. Gelder, M., Mayou, R., et al. (2006). *Tratado de Psiquiatria*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
28. Gemma, S., Vichi, S., et al. (2006). Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects, *Annali dell' Istituto Superiore di Sanità*, 42, (1), pp. 8-16.
29. Guedes, F. (2011). *Doença Hepática Alcoólica*. Universidade Federal Fluminense.
30. Happel, K. I.e Nelson, S. (2005). Alcohol, immunosuppression, and the lung, *Proc Am Thorac Soc*, 2, (5), pp. 428-432.
31. Hennemann, A. (2012). Acidente Vascular Cerebral - AVC. [Em linha]. Disponível em <<http://neuropsicopedagogianasaladeaula.blogspot.pt/2012/10/acidente-vascular-cerebral-avc.html>>. [Consultado em
32. Jaeschke, H., Gores, G. J., et al. (2002). Mechanisms of Hepatotoxicity, *Toxicological Sciences*, 65, pp. 166-176.
33. Jessup, M. (2012). Insuficiência cardíaca. [Em linha]. Disponível em <<http://www.google.pt/imgres?q=cardiomiopatas&um=1&hl=pt-PT&tbo=d&biw=1366&bih=600&tbnm=isch&tbnid=TVhtR6g5tyA->

BM:&imgrefurl=http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4508/insuficiencia_cardiaca_%25E2%2580%2593_mariell_jessup_md.htm&docid=BMBY_EGSVdRjeM&imgurl=http://www.medicinanet.com.br/imagens/20120217100937.jpg&w=653&h=906&ei=bfmNUNzHMciLhQfUx4CABQ&zoom=1&iact=hc&vpx=4&vpy=85&dur=10155&hovh=265&hovw=191&tx=102&ty=133&sig=116439092570318509174&page=3&tbnh=163&tbnw=117&start=53&ndsp=30&ved=1t:429,r:75,s:0,i:313>. [Consultado em 16-12-12].

34. Katzung, B., Masters, S., *et al.* (2009). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Companies.
35. Kim, D., Kim, W., *et al.* (2003). Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects, *Alcohol*, pp. 167-170.
36. Kiritzé-Topor, P.e Bénard, J. (2007). *Guia Prático Climepsi de Alcoologia*. Lisboa, Climepsi.
37. Kohnke, M. D. (2008). Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology, *Biochem Pharmacol*, 75, (1), pp. 160-177.
38. Kojiro, M., Yano, H., *et al.* (1996). Pathology of early hepatocellular carcinoma: Progression from early to advanced, *Seminars in Surgical Oncology*, 12, pp. 197-203.
39. Lenz, B., Muller, C. P., *et al.* (2012). Sex hormone activity in alcohol addiction: Integrating organizational and activational effects, *progress in Neurobiology*, 96, pp. 136-163.
40. Lieber, C. S. (2003). Relationships Between Nutrition, Alcohol Use, and Liver Disease, *Alcohol Research & Health*, 27, pp. 220-231.
41. Lieber, C. S.e Abittan, C. S. (1999). Pharmacology and Metabolism of Alcohol, Including Its Metabolic Effects and Interactions With Other Drugs, *Clinics in Dermatology*, 17, pp. 365-379.
42. Liu, L.-G., Yan, H., *et al.* (2005). CYP2E1-dependent hepatotoxicity and oxidative damage after ethanol administration in human primary hepatocytes., *World Journal of Gastroenterology*, 11, (29), pp. 4530-4535.
43. Lovinger, D. M. (1999). The role of Serotonin in Alcohol's effects on the brain, *Current Separations*, 18, pp. 23-28.
44. Lucas, D. L., Brown, R. A., *et al.* (2005). Alcohol and the Cardiovascular System: Research Challenges and Opportunities, *J Am Coll Cardiol*, 45, (12), pp. 1916-1924.
45. Mattos, J. P.e Mattos, V. M. (1999). Novos Agonistas Dopaminérgicos, *Arq Neuropsiquiatr*, 57, pp. 329-332.
46. McKillop, I. H.e Schrum, L. W. (2005). Alcohol and liver cancer, *Alcohol*, 35, pp. 195-203.
47. Medipédia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=353>>. [Consultado em 14-11-12].

48. Mello, M., Barrias, J., *et al.* (2001). *Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal*. Lisboa, Direcção Geral da Saúde.
49. Michel, O. R. (2002). *Álcool, drogas e alucinações: como tratar*. Rio de Janeiro, Editora Revinter.
50. Missale, C., Nash, S., *et al.* (1998). Dopamine receptors: From Structure to Function, *Physiological Reviews*, 78, pp. 189-225.
51. Moreira, C. (2012). Aterosclerose - O depósito de colesterol nas artéria. [Em linha]. Disponível em [http://digitaljournal.com/article/293098](http://www.google.pt/imgres?q=doen%C3%A7a+coron%C3%A1ria+arterial&start=369&um=1&hl=pt-PT&sa=N&tbo=d&biw=1366&bih=600&tbnid=phJT0erUgo2cmM:&imgrefurl=http://viverbembyceicamoreira.blogspot.com/2012/03/aterosclerose-o-deposito-de-colesterol.html&docid=HSbLnzKsddqQzM&imgurl=http://2.bp.blogspot.com/-jFKS_GuT628/T1zjhzkBiZI/AAAAAAAAAWU/3lrROBqjxd0/s1600/coronaria.JPG&w=882&h=709&ei=yPbNUOuml8PChAe8z4DoAg&zoom=1&iact=hc&vpx=320&vpy=4&dur=505&hovh=201&hovw=250&tx=149&ty=155&sig=116439092570318509174&page=14&tbnh=151&tbnw=188&ndsp=28&ved=1t:429,r:78,s:300,i:238%3E.%20[Consultado%20em%2013-12-12].>. [Consultado em 13-12-12].</p>
<p>52. Mukherjee, S., Kumar Das, S., <i>et al.</i> (2007). Effects of ethanol consumption on different organs - a brief overview, <i>Asian Journal of Biochemistry</i>, 2, (6), pp. 386-394.</p>
<p>53. Mullins, K. [Em linha]. Disponível em . [Consultado em 13-12-12].
54. Nair, U. (2012). Pneumonia. [Em linha]. Disponível em <http://cochincardiacclub.blogspot.pt/2012/07/pneumonia-is-form-of-acute-respiratory.html>>. [Consultado em 13-12-12].
55. Neto, M. A., Rascado, R. R., *et al.* (2006). Receptores β -adrenérgicos no sistema cardiovascular, *Medicina*, 39, pp. 3-12.
56. Neto, P. (2007). Como funciona o programa de álcool no Brasil. [Em linha]. Disponível em <http://carros.hsw.uol.com.br/programa-alcool-brasil.htm>>. [Consultado em 13-12-12].
57. Neurowiki. (2012). Effects of Alcohol Addiction. [Em linha]. Disponível em <http://neurowiki2012.wikispaces.com/Effects+of+Alcohol+Addiction>>. [Consultado em 13-12-12].
58. Norberg, A., Jones, A. W., *et al.* (2003). Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications., *Clinical Pharmacokinetics*, 42, pp. 1-31.
59. Nunes, L. M.e Jólluskin, G. (2007). *Drogas e Comportamentos de Adição. Um Manual para Estudantes e Profissionais de Saúde*. 2ª edição. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa.
60. Ogden, G. R. (2005). Alcohol and oral cancer, *Alcohol*, 35, pp. 169-173.
61. Pérez, J. V. (2003). *O vinho: Propriedades do sumo da uva*. Lisboa, Edições 70.

62. Polikandriotis, J. A., Rupnow, H. L., *et al.* (2007). Chronic ethanol ingestion increases nitric oxide production in the lung, *Alcohol*, 41, pp. 309-316.
63. Posel, S. (2012). New SARS Virus Attacks Arabs Created by Israeli and British Bio-Weapons Lab. [Em linha]. Disponível em <<http://occupycorporatism.com/new-sars-virus-attacks-arabs-created-by-israeli-and-british-bio-weapons-lab/>>. [Consultado em 13-12-12].
64. Prat, G., Adan, A., *et al.* (2008). Neurocognitive effects of alcohol hangover, *Adictive Behaviors*, pp. 15-23.
65. Prioritário, C. [Em linha]. Disponível em <<http://correioprioritario.blogspot.pt/2012/04/nao-somos-racistas-serio.html>>. [Consultado em 13-12-12].
66. Purohit, V., Khalsa, J., *et al.* (2005). Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium, *Alcohol*, 35, pp. 155-160.
67. Rang, H. P., Dale, M. M., *et al.* (2008). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier Editora.
68. Rang, H. P., Dale, M. M., *et al.* (2008). *Farmacologia*. . Rio de Janeiro, Elsevier Editora.
69. Ratsma, J., Stelt, O., *et al.* (2002). Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans., *Alcohol & Alcoholism*, 37, pp. 522-533.
70. Reidy, J., McHugh, E., *et al.* (2011). A review of the relationship between alcohol and oral cancer, *The Surgeon*, 9, pp. 278-283.
71. Salaspuro, M. (2003). Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17, pp. 679-694.
72. Schuckit, M. (1989). Teorías sobre la etiología del alcoholismo. *In*: Estes, N.e Heinemann, M. *Alcoholismo, Desarrollo, consecuencias y tratamientos*. Madrid, McGraw-Hill Interamericana de Espana, 15-27.
73. Schuckit, M. A. (1998). *Abuso de álcool e drogas*. Lisboa, Climepsi.
74. Schumanna, G., Coin, L. J., *et al.* [Em linha]. Disponível em <http://bio-online.comunidades.net/index.php?pagina=1160589619_03>. [Consultado em 13-12-12].
75. Shutterstock. [Em linha]. Disponível em <http://www.shutterstock.com/pic.mhtml?id=71648629&from_acquire=1&session_id=&code=>>. [Consultado em 14-11-12].
76. Sisson, J. H. (2007). Alcohol and airways function in health and disease, *Alcohol*, 41, (5), pp. 293-307.
77. SiteAT. [Em linha]. Disponível em <<<http://siteat.wordpress.com/2012/04/23/vanessaoliveira/>>>. [Consultado em 13-12-12].

78. SmalBiz. (2012). Small businesses support breast cancer research. [Em linha]. Disponível em <<http://smallbiztipsandadvice.com/2012/10/22/small-businesses-support-breast-cancer-research/>>. [Consultado em 13-12-12].
79. Sousa, A., Fortunato, J., *et al.* (2002). Receptores da dopamina e esquizofrenia., *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 4, pp. 135-148.
80. Sovena. (2011). Hipertensão. [Em linha]. Disponível em <<http://www.centro-nutricao-fula.pt/bem-estar/alimentacao/necessidades/casos-especiais/hipertensao>>. [Consultado em 13-12-12].
81. Sttocco, E. (2011). Sistema Digestivo. [Em linha]. Disponível em <<http://henriqueeduardosttocco.blogspot.pt/2011/06/boca-faringe-glandula-salivares-esofago.html>>. [Consultado em 13-12-12].
82. SU. (2012). Breast Cancer Awareness Month. [Em linha]. Disponível em <http://www.cornwallstudents.org/news/index.php?page=article&news_id=345203%3E>. [Consultado em 13-12-12].
83. Talk, V. (2011). Wine in ancient Rome. [Em linha]. Disponível em <<http://www.vinetalk.com/wine-in-ancient-rome/>>>. [Consultado em 13-12-12].
84. Teyssen, S.e Singer, M. V. (2003). Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17, pp. 557-573.
85. Trujillo, R., Flores, G., *et al.* (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central, *Revista Biomédica*, 11, pp. 39-60.
86. UNIAD. [Em linha]. Disponível em <http://www.uniad.org.br/index.php?option=com_content&id=84&Itemid=96>. [Consultado em 13-12-12].
87. Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and Neurotransmitter Interactions, *Alcohol Health & research world*, 21, pp. 144-148.
88. Varella, D. (2012). Pedra na vesícula. [Em linha]. Disponível em <<http://drauziovarella.com.br/doencas-e-sintomas/pedra-na-vesicula-2/>>. [Consultado em 13-12-12].
89. Vonghia, L., Leggio, L., *et al.* (2008). Acute alcohol intoxication, *European Journal of Internal Medicine*, 19, pp. 561-567.
90. Wandinger, K., Saschenbrecker, S., *et al.* (2011). Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis., *Journal of Neuroimmunology*, 231, pp. 86-91.
91. Wang, L., Yang, A., *et al.* (2010). Phenotype prediction of deleterious nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in human alcohol metabolism-related genes: a bioinformatics study, *Alcohol*, 44, pp. 425-438.
92. Wang, X. (2005). Alcohol, vitamin A, and cancer, *Alcohol*, 35, pp. 251-258.
93. Wang, X.e Yue, M. (2011). *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 10, (3), pp. 276-279.

94. WHO. [Em linha]. Disponível em <<http://www.pubcan.org/cancer/3744/hepatocellular-carcinoma-hcc-nos/macroscopy>>. [Consultado em 13-12-12].
95. Witt, E. D. (2007). Puberty, hormones, and sex differences in alcohol abuse and dependence, *Neurotoxicology and Teratology*, 29, pp. 81-95.
96. Wong, D., Ferreira, J., *et al.* (2008). Álcool e Neurodesenvolvimento: Aspectos Genéticos e Farmacológicos, *Revista Eletrônica de Farmácia*, 1, pp. 8-23.
97. Zaleski, M., Morato, G., *et al.* (2004). Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Álcool, *Rev Bras Psiquiatr*, 26, pp. 40-42.
98. Zeigler, D. W., C., W. C., *et al.* (2005). Os efeitos neurocognitivos do álcool nos adolescentes e estudantes universitários. *In: Teixeira, J. Boletim Cérebro Toxicodependente*. Lisboa, Instituto da Droga e Toxicodependência, 40-49.