

Abuso e Dependência de Álcool

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Sociedade Brasileira de Medicina da
Família e Comunidade*

Elaboração Final: 31 de março de 2012

Participantes: Campana AAM, Zaleski M, Ramos SP, Duailibi SM, Stein AT, Campana AAM, Zaleski M, Zago-Gomes MP, Ramos SP, Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Alcohol Drinking, Substance-Related Disorders, Alcoholic Intoxication, Acute Disease, Alcoholism, Ethanol/ toxicity, Ethanol/poisoning, Chronic Disease, Alcohol withdrawal Delirium, Alcohol Withdrawal Seizures, adverse effects, complications, prevention & control, rehabilitation, Family*, Family Characteristics, Father-Child Relations, Parenting, Attitude to Health*, Motivation, Counseling, education, Trust/psychology*, Temperance/psychology*, Age of Onset, Adolescent Behavior, Adolescent, Students, Social Behavior Disorders, Social Support, Social Perception, Social Environment, Social Facilitation, Genetics, Genetic Variation, Genetic Heterogeneity, Genetic Predisposition to Disease, Genetic Association Studies, Genetic Linkage, Genotype, Phenotype, DNA/genetics, Chromosome Mapping, Genome-Wide Association Study, Gene Frequency, Polymorphism Genetic, Advertising, Advertising as Topic*, Mass Media*, Risk, Risk Factors, Age, Factors, Sex Factors, Sex Characteristics, Time Factors, Socioeconomic Factors, Primary Health Care, Health Policy, Policy Making, Public Policy, Home Care Services, Hospitalization, Violence, Aggression, Accidents, Traffic; Automobile Driving, Liability, Legal; Transferrin/analogs&derivatives, Transferrin/analysis, Electroencephalography, Diagnosis Imaging, Tomography, X-Ray Computed, Magnetic Resonance Imaging, Brain/radionuclide imaging, Brain Mapping, Brain Diseases, Atrophy, Brain/drug effects, Skull, Cerebral Ventricles, Neurologic Examination, Seizures, status epilepticus, Delirium, Dementia Amnesic Cognitive Disorders; Korsakoff Syndrome, Nervous System Diseases/chemically induced, Developmental Disabilities, Thiamine Deficiency, Peripheral Nervous System, Nutritional Status, Liver Diseases, Alcoholic; Comorbidity, Tobacco Use Disorder, Smoking, Nicotine, Pregnancy, Pregnancy complications, Fetal Alcohol Syndrome, Prenatal Exposure Delayed Effects, Fetal development, therapeutic use, metabolic detoxication, drug; Medication Adherence, Benzodiazepines, Thiamine, Disulfiram, Naltrexone, Hypnotics and Sedatives, Tranquilizing Agents, Narcotic Antagonists, Alcohol Deterrents, Drug Therapy Combination, Combined Modality Therapy, Cognitive Therapy.* Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto, em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Auxiliar o médico que faz atendimento primário a reconhecer, orientar e tratar a intoxicação aguda e a síndrome de abstinência do álcool. Avaliar os casos onde há necessidade de encaminhar ao serviço especializado o usuário com abuso ou dependência de álcool.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O prejuízo causado pelo consumo abusivo de bebidas alcoólicas vai muito além da dependência desenvolvida no indivíduo. A dependência de álcool é uma doença crônica, recorrente, que se não for tratada pode ser fatal, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1976. Há pelo menos 30 anos, a OMS vem alertando todos os países sobre os diferentes tipos de consumidores que produzem desde o beber com o menor efeito tóxico possível até o beber problemático ou abusivo, cujo impacto se aproxima daquele causado pela dependência. Apesar disso, pesquisadores vêm tentando mudar o conceito geral de que o álcool é um produto qualquer, como se fosse apenas um alimento comum.

Aspectos relevantes relacionados ao uso de álcool são apresentados com o relato de suas complicações, que dependem da vulnerabilidade individual, do meio e da genética, como diferentes tipos de violência. O uso na gestação e de suas implicações no feto, no recém-nascido e no desenvolvimento da criança são bem conhecidos e aqui descritos.

1. COMO INCIDE O USO DE ÁLCOOL E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA?

Não existem dados nacionais sobre quantas pessoas passam a ingerir bebidas alcoólicas a cada ano, no entanto, os jovens estão começando a beber cada vez mais cedo. Apenas em uma geração, o que já era precoce, aos 15 anos de idade passou para 13 anos^{1,2}(A). No Brasil, o álcool é a primeira droga usada, a droga de entrada na carreira daqueles que desenvolvem dependências¹(A). Entre os anos de 2001 e 2004, houve uma evolução de 48,3% para 54,3% de jovens consumidores de bebidas alcoólicas entre 12 e 17 anos. A taxa de dependência nessa população aumentou de 5,2 para 7,0%, sendo que as meninas bebem de forma semelhante aos meninos^{2,3}(A). O beber do jovem brasileiro é tipicamente em “binges”, ou seja, após passar a semana sem ingerir álcool, às sextas e/ou aos sábados, 18% bebem de forma pesada, que significa mais que 5 doses na mesma situação²(A).

Na população geral, 48% se declaram abstêmios de álcool²(A). Já os que consomem têm consumo *per capita* elevado, o que

coloca o bebedor brasileiro como um dos que mais consomem no mundo. Esses patamares de consumo geram 3% de beber nocivo e 9% de dependentes²(A). Ou seja, o consumo de álcool é o responsável por adoecer 12% da população, colocando o álcool como causa de uma das doenças mais frequentes do país.

Recomendação

Embora praticamente a metade da população brasileira não beba, estima-se que 9% da população já sejam dependentes de álcool²(A). O álcool é capaz de gerar uma das doenças de maior prevalência e impacto no indivíduo e no coletivo.

2. QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO PARA INÍCIO DO CONSUMO DO ÁLCOOL?

A curiosidade normativa do adolescente, reforçada pelos fatores socioculturais, é o aspecto que mais influencia na experimentação, no padrão e nas consequências do abuso do álcool para a saúde. Nas sociedades intolerantes ao consumo, que pregam a abstinência, o consumo de álcool e a dependência têm baixa incidência, apesar de favorecer o uso ilícito e o beber nocivo, diferente de sociedades permissivas e que produzem o produto⁴(B)^{5,6}(D). A falta de controle da oferta, aliada à permissividade, influencia o consumo: quanto maior a disponibilidade, menor preço, mais fácil a aquisição, maior o consumo do álcool^{7,8}(D). A falta de políticas adequadas, o consumo familiar, a história de alcoolismo na família, independentemente da existência de tendências genéticas, relações emocionais pobres entre seus membros, falta de limites e monitoramento e pais separados, aumentam a chance da ingestão de bebidas alcoólicas e de suas complicações⁹(A)¹⁰(D).

Não se deve negligenciar o peso da propaganda na instalação da cultura e moda de consumo, principalmente entre adolescentes. No Brasil, toda propaganda de cerveja é direcionada ao público jovem, veicula mensagens de sucesso, beleza e prazer, omitindo os danos à saúde, o que faz com que eles mudem suas crenças e expectativas em relação ao beber. A exposição e a apreciação que os jovens desenvolvem pelas propagandas de bebidas alcoólicas predizem um beber mais frequente e pesado, atingindo seus pares e criando um clima, o que aumenta ainda mais o consumo¹¹⁻¹³(B).

Estudos confirmam possível predisposição genética ao consumo e aos problemas relacionados com a bebida¹⁴(B). Transtornos mentais e de comportamento podem conduzir mais facilmente ao consumo de álcool, como aqueles que sofrem de ansiedade ou depressão e aqueles com traços antissociais. A predisposição genética ao consumo de álcool também pode ser observada no estudo de probandos, que apresentam taxa de risco de dependência de álcool de 28,8% e 20,9% de risco de dependência de outras substâncias que não o álcool e nicotina¹⁵(B).

Recomendação

Os principais fatores de riscos que colaboram para o início de consumo do álcool em jovens são a curiosidade, a pressão do grupo social⁴(B), o modelo familiar⁹(A), a propaganda¹¹⁻¹³(B) e a falta de políticas públicas^{7,8}(D).

3. A BEBIDA ALCOÓLICA PODE SER CONSIDERADA A PRIMEIRA DROGA A SER EXPERIMENTADA PELOS ADOLESCENTES NO MUNDO E NO BRASIL?

Sim, nos últimos 23 anos, a primeira droga de experimentação entre estudantes no Brasil

tem sido o álcool, seguido de outras drogas¹⁶(A). O último levantamento brasileiro realizado em 2010 entre estudantes das principais capitais brasileiras demonstra que a idade de experimentação de drogas acontece entre 10 e 12 anos, com uso na vida de álcool de 22,1%, de qualquer outra droga 7,7% e de tabaco de 2,3%¹⁶(A). Em 2007, um estudo europeu nas escolas de 35 capitais encontrou entre adolescentes de 13 anos, 47% de uso na vida de álcool (47% de cerveja; 41% de vinho), 36% de cigarros e 4% de outras drogas⁴(D). O início do uso entre os estudantes da 8ª série é de 35,8% para uso na vida de álcool, 28,6% de qualquer outra droga e 20% de tabaco¹⁷(B).

Intervenções para reduzir o abuso de álcool em adolescentes sempre devem ser realizadas, considerando-se que o tratamento individual do adolescente leva a maior benefício que as intervenções no contexto de toda a família e leva à redução do consumo de álcool, com efeito duradouro até 6 a 12 meses. É possível realizar terapia breve motivacional, terapia comportamental com abordagem de 12 passos contra o alcoolismo, terapia cognitiva-comportamental, terapia multidimensional familiar, terapias breve somente com adolescente e terapias breve com adolescente e os pais¹⁸(B).

Recomendação

Como o álcool é a primeira droga de experimentação nos diferentes países, inclusive no Brasil, e seu impacto atinge toda a sociedade, políticas preventivas devem ser adotadas por todos os setores da sociedade¹⁶(A). Intervenções terapêuticas não-farmacológicas para reduzir o abuso de álcool em adolescentes devem ser sempre realizadas, pois têm efeito significativo e persistem até 6 a 12 meses¹⁸(B).

4. QUE MÉTODOS PODEM SER UTILIZADOS PARA A ABORDAGEM DOS PACIENTES QUANTO AOS SEUS HÁBITOS DE CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS?

A maioria dos pacientes informa adequadamente ao médico, colaborando para elaboração diagnóstica. Usuários dependentes, de forma geral, e de álcool em especial, muitas vezes não se comportam assim. Em geral, minimizam sua relação com as bebidas alcoólicas, bem como os problemas decorrentes, sendo interessante acrescentar informações sobre o consumo de bebidas alcoólicas aos familiares ou acompanhantes da consulta¹⁹(B). Cabe ao profissional criar um clima de confiança e respeito para favorecer as necessárias revelações por meio de técnicas motivacionais, avaliando o estágio da prontidão para mudanças¹⁹(B)²⁰(D). Motivação não é uma situação de tudo ou nada e menos ainda uma situação estática.

Criado o clima de colaboração, cabe ao médico fazer: 1) uma anamnese geral detalhada; 2) anamnese focal, breve, empática e flexível sobre o uso de álcool e o aparecimento de problemas; 3) análise da frequência e da quantidade usada; e 4) sinais e sintomas de intoxicação ou de síndrome de privação²¹(D).

A abordagem do assunto poderá ser feita por meio de uma pergunta inicial: você já consumiu pelo menos 5 doses de qualquer tipo de álcool num mesmo dia, para homens, ou 4 doses, para mulheres? Diante da resposta afirmativa, há risco relativo de abuso de álcool de 1,3 (IC 95% 1,1-1,5) e dependência de álcool de 1,9 (IC 1,6-2,2). Essa pergunta tem sensibilidade e especificidade para abuso e dependência de álcool

de 85%/64% e 90%/65%, respectivamente, fornecendo razão de verossimilhança positiva de $RV+ = 2,36$ (IC 95% 1,80-3,11) e $RV+ = 2,57$ (IC 95% 1,95-3,39), respectivamente. Se estivermos diante de uma população com prevalência estimada de abuso e dependência de álcool de 15%, e tendo sim como resposta, há aumento da certeza diagnóstica para abuso de 15% para 29% e dependência de 15% para 31%²²(B). Se for possível acrescentar respostas sobre abuso ou dependência de álcool com familiares ou acompanhantes, a resposta positiva apresenta sensibilidade de 71,9% e especificidade de 82,4%, fornecendo $RV+ = 4,19$ (IC95% 2,67-6,57), aumentando a certeza diagnóstica para 43%¹⁹(B). Se as duas abordagens (pacientes e familiares ou acompanhantes) tiverem resposta positiva, haverá aumento da certeza diagnóstica de abuso de álcool em 63% dos casos e 65% de dependência de álcool.

Recomendação

Recomenda-se que qualquer médico empenhe-se em criar um clima de colaboração com o paciente e desenvolva sua anamnese sobre a relação dele com as bebidas alcoólicas. Deve-se estimular a pesquisa ativa por meio da pergunta sobre quantas doses de álcool por dia a pessoa já utilizou²²(B) e, sempre que possível, acrescentar informações com os familiares ou acompanhantes¹⁹(B), para aumentar a certeza diagnóstica.

5. COMO INVESTIGAR POSSÍVEL ABUSO E OS PROBLEMAS DECORRENTES DO CONSUMO DE ALCOOL?

Os problemas decorrentes do consumo de álcool são tão frequentes que todo o paciente necessita ser investigado quanto a seus hábitos

de uso de bebidas alcoólicas e se pode fazê-lo inserindo-se as perguntas necessárias durante a(s) entrevista(s) de avaliação diagnóstica tão logo se perceba ter-se criado um clima de confiança. Aí se recomendam perguntas claras, simples, objetivas e amplas²³(D).

Para auxiliar o médico nessa tarefa foram desenvolvidos vários questionários. Entre eles os mais usados são o CAGE (*Cutdown, Annoyed, Guilty, Eye-opener*)²⁴(A)^{25,26}(B), o AUDIT (*Alcohol use disorders identification test*)²⁷(B)²⁸(D) e o ASSIST (*Alcohol Smoking and Substance Screening Test*)²⁹(B) (Anexos A e B). O primeiro contém apenas 4 questões e a resposta afirmativa em 2 ou mais é um indicativo diagnóstico de dependência do álcool.

Na população brasileira, quando a resposta é afirmativa a 2 das 4 questões do CAGE há sensibilidade e especificidade de 88% e 81%, respectivamente; quando a resposta é afirmativa a 3 das 4 questões, esses valores encontrados são de 81% e 94%, respectivamente²⁵(B). Com esses valores de sensibilidade e especificidade, temos razão de verossimilhança positiva com 2 respostas afirmativas de $RV+ = 4,63$ (IC95% 3,7-6,99), aumentando a certeza diagnóstica de 15% para 45% dos casos; já com 3 respostas afirmativas a $RV+ = 13,50$ (IC95% 6,18-29,50), permitindo ter certeza diagnóstica em 70% dos casos²⁵(B). O CAGE tem valores de razão de verossimilhança diferenciados diante de avaliações do gênero, assim como em população de riscos distintos: alto risco (com prevalência estimada de 35%) e risco em atenção primária (com prevalência de 15%). Considerando-se 2 respostas afirmativas das 4 existentes na população de alto risco teremos sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 77% e 94% para mulheres e 82% e 88% para homens, fornecendo $RV+ = 12,83$

(IC 95% 5,86-28,08) para mulheres, aumentando a certeza diagnóstica de 35% para 87% dos casos e $RV+ = 6,83$ (IC 95% 3,99-11,71) para homens, aumentando a certeza diagnóstica de 35% para 79%. Diante da população em comunidade, as mesmas 2 respostas afirmativas têm sensibilidade e especificidade de 47% e 97% para mulheres e 59% e 93% para homens, o que fornece $RV+ = 15,67$ (IC 95% 5,04-48,68) para mulheres, aumentando a certeza diagnóstica de 15% para 73% e $RV+ = 8,43$ (IC95% 4,05-17,54) para homens, aumentando a certeza diagnóstica de 15% para 60% dos casos²⁶(B).

O AUDIT segue a mesma linha, mas, por ser um instrumento mais abrangente, permite a vinculação do escore obtido com uma indicação terapêutica específica. Avaliando-se esse instrumento diagnóstico em atenção primária espanhola e considerando-se abuso de álcool 5 doses/dia para homens e 3 doses/dia para mulheres, encontrou-se sensibilidade de 89% e especificidade de 93%, o que fornece $RV+ = 12,71$ (IC 95% 6,20-26,06), permitindo ter certeza diagnóstica em 69% dos casos. Esses resultados são para homens, com dificuldade em diagnóstico em mulheres²⁷(B).

O ASSIST é um instrumento com 8 questões, que investigam ao mesmo tempo uso e abuso de 9 substâncias psicoativas; definindo uso ocasional entre 0-3, uso habitual entre 4-15 e abuso ou dependência ≥ 16 . Ao investigar o álcool, tem sensibilidade de 91% e especificidade de 79%, o que fornece $RV+ = 4,33$ (IC95% 2,95-6,37), aumentando a certeza diagnóstica em 43%, em atenção primária, e em 70%, em pacientes de alto risco de abuso de álcool²⁹(B).

Por outro lado, a clínica é útil na investigação diagnóstica. Os seguintes sintomas indicam suspeição: distúrbio do sono, depressão, ansiedade, humor instável, irritabilidade exagerada, alterações da memória e da percepção da realidade, faltas frequentes no trabalho/escola ou diante de compromissos sociais, alterações da pressão arterial, problemas gastrointestinais, história de trauma e acidente frequentes, disfunção sexual. Os sinais a seguir devem deixar o médico em alerta: tremor leve, pressão arterial lábil, hipertensão arterial, taquicardia e/ou arritmia cardíaca, aumento do fígado, odor de álcool ou uso de disfarces desse odor²⁸(D).

Uma vez feita a suspeição diagnóstica de dependência de álcool, temos a possibilidade de categorizá-la em leve, moderada ou grave pelo teste conhecido como SADD (*Short Alcohol Diagnosis Data*)^{30,31}(B) (Anexo C) e fortalecer o diagnóstico com exames laboratoriais do tipo VCM, γ GT e a transferrina deficiente em carboidratos (TDC). Há pequena, mas positiva, correlação entre os valores dos testes biológicos e as pontuações do SADD para caracterizar dependência de álcool na população brasileira, com coeficiente de Spearman $r = 0,29$ ³²(B).

Recomendação

Todo paciente deve ser investigado quanto a seus hábitos alcoólicos por meio de sintomas e sinais relacionados²⁸(D), assim como pela aplicação de escalas ou questionários^{25-27,29}(B), para corroborar ou não o uso problemático. Há pequena correlação entre os valores dos testes biológicos com a categorização de leve, moderada ou grave dependência de álcool feita pelo SADD³²(B).

Anexos

A) Códigos: 0- não 1- sim

Alguma vez o(a) sr(a), sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?

As pessoas o(a) aborrecem por que criticam seu modo de beber?

O(A) sr(a) sente-se ocupado(a) (chateado consigo mesmo) pela maneira que costuma beber?

O(A) sr(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

B) AUDIT Teste para Identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Álcool

Orientação para o início da entrevista:

“Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu consumo de álcool ao longo dos últimos 12 meses”.

1. Com que frequência você consome bebidas alcoólicas?

(0) Nunca [vá para as questões 9-10] (1) Mensalmente ou menos (2) De 2 a 4 vezes por mês (3) De 2 a 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana

2. Quantas doses alcoólicas você consome tipicamente ao beber?

(0) 0 ou 1 (1) 2 ou 3 (2) 4 ou 5 (3) 6 ou 7 (4) 8 ou mais

3. Com que frequência você consome cinco ou mais doses de uma vez?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias. Se a soma das

questões 2 e 3 for 0, avance para as questões 9 e 10

4. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

5. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você, por causa do álcool, não conseguiu fazer o que era esperado de você?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

6. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você precisou beber pela manhã para poder se sentir bem ao longo do dia após ter bebido bastante no dia anterior?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

7. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

8. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida?

(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

9. Você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido?

(0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses

10. Algum parente, amigo ou médico já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse?

(0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses

Anote aqui o resultado. Se igual ou maior que 8, indica uso nocivo. Se maior que 13, em mulheres, ou maior que 15, em homens, dependência.

C) SADD

Instruções

1. As seguintes perguntas dizem respeito a uma série de fatores relacionados com o consumo de bebidas alcoólicas. Por favor, leia cuidadosamente cada pergunta. 2. Responda as questões tendo em vista a época em que você estava bebendo.

3. Responda cada pergunta assinalando a resposta que lhe pareça mais apropriada.

4. Se você tiver alguma dificuldade, peça ajuda.

5. Responda a todas as perguntas.

	Nunca	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Você acha difícil tirar o pensamento de beber da cabeça?	()	()	()	()
2. Acontece de você deixar de comer por causa de bebida?	()	()	()	()
3. Você planeja seu dia em função da bebida?	()	()	()	()
4. Você bebe em qualquer horário (manhã, tarde e/ou noite)?	()	()	()	()
5. Na falta de sua bebida preferida você toma qualquer outra?	()	()	()	()
6. Acontece de você beber sem levar em conta os compromissos que tenha depois?	()	()	()	()
7. Você acha que o quanto você bebe chega a lhe prejudicar?	()	()	()	()
8. Você tenta se controlar (tenta deixar de beber)?	()	()	()	()
9. Na manhã seguinte a uma noite em que tenha bebido muito, você precisa beber para se sentir melhor?	()	()	()	()
10. Você acorda com tremores nas mãos na manhã seguinte a uma noite em que tenha bebido muito?	()	()	()	()
11. Depois de ter bebido muito, você levanta com náuseas ou vômitos?	()	()	()	()
12. Na manhã seguinte a uma noite em que tenha bebido muito, você levanta não querendo ver ninguém na sua frente?	()	()	()	()
13. Depois de ter bebido muito, você vê coisas que mais tarde percebe que eram imaginação sua?	()	()	()	()
14. Você se esquece do que aconteceu enquanto esteve bebendo?	()	()	()	()

Para nunca, atribui-se o valor zero. Para poucas vezes, 1, para muitas vezes, 2, e para sempre, 3. De acordo com o total de pontos obtidos, o paciente é assim classificado: de 1 a 9 pontos, dependência leve, de 10 a 19, dependência moderada e + do que 20, dependência grave.

6. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS ENCONTRADOS EM SITUAÇÕES DE INTOXICAÇÃO AGUDA/ABUSO DE ÁLCOOL E COMO MANEJÁ-LAS?

As complicações relacionadas ao consumo de álcool não estão necessariamente vinculadas ao uso crônico. Intoxicações agudas, além de trazerem riscos diretos à saúde, deixam os indivíduos mais propensos a acidentes^{33(B)}. Trata-se de uma condição clínica transitória, com alteração de comportamento ou psicológicas ou comportamentais, tais como estágios variando desde embriaguez leve até anestesia, coma, depressão respiratória, e, mais raramente, morte. As alterações de comportamento incluem exposição moral, comportamento sexual de risco, agressividade, labilidade do humor, diminuição do julgamento crítico, funcionamento social e ocupacional prejudicados^{34(D)}. Ocorrem ainda alterações no afeto, na fala, na diminuição do desempenho motor, lentificação do pensamento, redução da capacidade de raciocínio e juízo crítico, e incoordenação motora^{34(D)}. Desse modo, os problemas relacionados ao consumo de álcool podem acometer indivíduos de todas as idades. Eles devem ser investigados por todos os profissionais de saúde, em todos os pacientes.

O diagnóstico precoce melhora o prognóstico entre esses indivíduos^{35(D)}. Aqueles que possuem um padrão nocivo de consumo devem ser motivados para a abstinência ou a adoção de padrões mais razoáveis de consumo^{36(B)}.

Para aqueles que possuem diagnóstico de dependência de álcool, o encaminhamento para um serviço de tratamento especializado deve ser recomendado^{37(D)}.

A intensidade da sintomatologia da intoxicação tem relação direta com a alcoolemia. Até alcoolemia de 50 mg%, verifica-se euforia e excitação, alterações leves da atenção e, ainda, incoordenação motora discreta, com alteração do humor, personalidade e comportamento. Nesses casos, assim como na intoxicação até 100 mg% - em que ocorre incoordenação motora com ataxia, diminuição da concentração, piora dos reflexos sensitivos e do humor - deve-se apenas manter um ambiente calmo, monitorando as vias aéreas e observar o risco de aspiração do vômito. Já a partir de 150 mg%, com piora da ataxia, náuseas e vômitos, deve-se intervir. A conduta adequada inclui internação, com cuidados na manutenção das vias aéreas livres, observando o risco de aspiração, com a administração de Tiamina por via intramuscular. Nas intoxicações que chegam a 300 mg%, com disartria, anamnese, hipotermia e anestesia (estágio I), acrescentam-se, às medidas anteriores, a administração endovenosa de glicose. Intoxicações ainda mais graves, chegando a 400 mg%, podem provocar coma e morte, por bloqueio respiratório central. Trata-se de emergência médica, cujos cuidados intensivos para manutenção da vida devem ser imediatos, seguindo diretriz apropriada para a abordagem do coma^{37(D)}.

Recomendação

O diagnóstico precoce da utilização de álcool melhora o prognóstico do paciente, devendo-se estimular a abstinência ou uso de consumo razoável, no caso de padrão nocivo de consumo, e encaminhar para tratamento específico

os pacientes diagnosticados como dependentes, de álcool³⁵(D). Os sinais e sintomas de intoxicação aguda/abuso de álcool variam de acordo com a alcoolemia^{34,37}(D). Deve-se estar atento à alcoolemia, com cuidados especiais diante de intoxicações mais graves, onde há necessidade de manutenção das vias aéreas livres, controle contínuo e manutenção dos sinais vitais, para evitar coma e morte³⁷(D).

7. A VIOLÊNCIA ESTÁ RELACIONADA AO CONSUMO DE ÁLCOOL?

A relação entre violência e o consumo de bebidas alcoólicas é complexa, porém várias pesquisas apresentam fortes evidências de uma associação entre episódios de violência e sua interação com o aumento do consumo de bebidas alcoólicas ao longo da vida^{38,39}(B).

No entanto, mesmo sem existir uma relação causal simples e unidirecional, vários modelos teóricos são propostos para entender esse fenômeno, dentre os quais podemos citar três: 1) o uso do álcool conduziria a violência e crimes; 2) o meio sociocultural no qual coexistem violência e crimes conduziria ao uso de álcool; 3) a relação seria coincidente ou explicada por uma associação de causas comuns⁴⁰(B).

No primeiro modelo, a atenção é dada aos feitos psicofarmacológicos e cognitivos do álcool em relação ao comportamento agressivo e crimes. Do ponto de vista biológico, alguns efeitos da intoxicação alcoólica - incluindo distorção cognitiva e de percepção, déficit de atenção, julgamento errado de uma situação e mudanças neuroquímicas - poderiam originar ou estimular comportamentos violentos³⁹(B). A intoxicação crônica pode contribuir com

agressões por fatores como privação de sono, abstinência, prejuízo de funcionamento neuropsicológico ou associação com transtornos de personalidade^{38,39}(B). O segundo modelo está baseado na suposição de que os indivíduos que cometem crimes são mais provavelmente expostos a situações socioculturais e ambientais onde o beber pesado é perdoado ou encorajado³⁸⁻⁴⁰(B). Dessa forma, estudos experimentais relatam que, em ambientes onde existirem maior expectativa de aceitação da violência e menor receio das suas consequências sociais, físicas e legais, teríamos maior índice de criminalidade e abuso de substâncias psicoativas⁴¹(A)^{39,40,42}(B). Assim, um subgrupo de autores de violência doméstica caracteriza-se, muitas vezes, por ter sido abusado na infância, tendo presenciado violência parental e consumo de altas taxas de uso de substâncias, conduziria a uma próxima geração de perpetradores de violência doméstica. É importante, para quebrar o ciclo, reconhecer e mudar indivíduos violentos, bem como prevenir novos danos aos seus descendentes. O terceiro modelo pressupõe que a relação bebida-violência seja decorrente de causas comuns, dentre as quais figurariam personalidade, antecedentes familiares de alcoolismo, fatores genéticos, características de temperamento, pobre relacionamento com os pais, transtorno de personalidade antissocial e todas as circunstâncias sociais que predisporiam ao crime e ao consumo abusivo de bebidas alcoólicas.

As relações são múltiplas e variadas, mas o consumo de álcool é, no mínimo, um importante facilitador de situações de violência. Não faltam evidências científicas de sua participação nos homicídios, suicídios, violência doméstica, crimes sexuais, atropelamentos e acidentes envolvendo motoristas alcoolizados⁴¹(A)^{40,42}(B).

Estatísticas internacionais apontam que, em cerca de 15% a 66%³⁸(B) de todos os homicídios e agressões sérias, o agressor, vítima, ou ambos tinham ingerido bebidas alcoólicas. Da mesma maneira, o consumo de álcool está presente em cerca de 13% a 50% dos casos de estupro e atentados ao pudor³⁹(B).

Se a existência de uma relação entre álcool e violência está bem estabelecida, o que fazer do lado preventivo? Um dos caminhos mais efetivos é o proposto por pesquisadores como Holder⁴⁰(B), citado no mais recente consenso sobre as políticas do álcool produzido pela OMS. Ele desenvolveu um modelo amplamente aceito, em que intervenções ambientais seriam mais efetivas que políticas voltadas ao indivíduos (por exemplo, prevenção em escolas). Assim, com o controle sobre o preço de bebidas alcoólicas e seus pontos de venda, controle sobre os produtos a serem vendidos, evitando-se as promoções e publicidade, teríamos estratégias poderosas para a redução dos problemas relacionados ao álcool⁴¹(A)^{40,42}(B). Algumas histórias de sucesso, com efeito no decréscimo de violência doméstica e homicídios, se seguiram à lei de fechamento de bares em Diadema, a cidade brasileira com o maior número de assassinatos em 1999 (por 100.000 habitantes), que após mapeamento da criminalidade local, verificou que 65% destes ocorriam próximos ou no interior dos bares e ligados a motivos fúteis. Em julho de 2002, adotou uma política de fechamento de bares às 23 horas. Modelos logarítmico-lineares que avaliavam o impacto dessa intervenção demonstraram que, após a limitação dos horários de venda de álcool, foram prevenidos 273 assassinatos nos primeiros 24 meses de sua vigência, ou uma média de 11 assassinatos por mês. Quanto ao impacto sobre os índices de violência contra as mulheres, houve redução de nove agressões por mês, representando 40% de queda nesse tipo de

ocorrência em dois anos. Os resultados de Diadema fornecem evidência importante de que essa relação (álcool-violência) não tem que ser aceita necessariamente como imutável e que a tomada de decisões de políticas públicas utilizando-se de evidências científicas é possível e extremamente benéfica⁴²(B).

É possível desenvolver estratégias que influenciem tanto a quantidade de álcool consumida, como os comportamentos de consumo e os contextos de alto risco causadores dos problemas relacionados ao consumo de álcool em uma comunidade^{43,44}(B). Diante desses argumentos e formas de modelos, é razoável argumentar que temos opções de intervenções que reduzem muito a ligação entre álcool e violência. O que os profissionais responsáveis pela saúde pública necessitam é escolher as opções mais adequadas e que tenham o melhor custo-benefício para a sociedade^{42,44}(B).

Recomendação

Há forte associação entre consumo de bebidas e violência, comprovadamente^{38,39,40}(B) e, políticas adequadas são capazes de minimizar esses danos^{43,44}(B).

8. QUAIS SÃO AS ALTERAÇÕES QUE OCORREM NA SENSO PERCEÇÃO AO BEBER E NDIRIGIR?

Os problemas decorrentes do consumo de álcool entre condutores de veículos automotores são considerados um importante problema de saúde pública em todo o mundo^{45,46}(B)⁴⁷⁻⁴⁹(D). Inúmeros são os efeitos da bebida alcoólica na condução de veículos, causando um impacto significativo e crescente no número de acidentes de trânsito⁵⁰(B)^{49,51,52}(D). A bebida proporciona aos motoristas um falso senso de confiança,

prejudicando habilidades como atenção, coordenação e tempo de reação^{45(B)}^{52(D)}. Mesmo quantidades pequenas de álcool, abaixo dos limites legais, aumentam as chances de ocorrerem acidentes^{46(B)}^{47(D)}. A prevalência do uso e abuso de álcool é mais frequente em homens em relação às mulheres (18,5% *versus* 9,2%), habitualmente entre 25 e 30 anos de idade e geralmente à noite e fins de semana^{53(B)}.

As principais alterações que podem ocorrer no motorista alcoolizado estão relacionadas à ação do álcool sobre o cerebelo, afetando o equilíbrio e a coordenação motora, mas alterações relacionadas ao comportamento também causam mudanças importantes na habilidade ao dirigir: comprometimento da saúde física e mental do condutor; alterações de comportamento, das noções de perigo e do nível de consciência; diminuição da capacidade de avaliação crítica, como, por exemplo, calcular a distância adequada para realizar uma ultrapassagem; alterações na capacidade de julgamento, como em uma situação de perigo, por exemplo; redução na capacidade de controle dos impulsos e aumento

da impetuosidade; prejuízo das habilidades sensoriais, motoras, de coordenação de movimentos e de resposta rápida a uma determinada situação; comprometimento da noção de distância e de velocidade, alterações visuais, nos reflexos e diminuição na visão periférica^{45,50(B)}^{47,51(D)}. O álcool proporciona aos motoristas um falso senso de confiança, prejudicando várias habilidades, como a atenção e a visão noturna, que diminui em cerca de 25%, e a capacidade de reação do condutor, que decresce em 30%^{50(B)}^{51,52(D)}.

Todas essas características descritas anteriormente são essenciais para adequada e segura condução de veículos, e a ausência delas causa graves danos ao bebedor e à sociedade. Por esses motivos, bebida e direção são altamente incompatíveis, não existindo limites seguros de consumo de álcool para motoristas, mesmo com baixos níveis de álcool no sangue, conforme ressalta a Figura 1.

As alterações do organismo na presença de álcool no sangue são progressivas: com uso de apenas uma dose de bebida, o risco de acidentes

Figura 1

Níveis de álcool no sangue e reações esperadas no motorista.

Níveis Sanguíneos de álcool:	Reações esperadas no motorista
De 1 a 2 dg/l	Diminuição da inibição, leve falta de coordenação, diminuição na visão periférica, comprometimento da noção de distância e de velocidade
De 3 a 5 dg/l	Às reações anteriores somam-se desatenção e restrição do campo visual para o motorista
De 6 a 8 dg/l	Perda da noção dos riscos, dos reflexos, intolerância a alterações da luminosidade
De 9 a 15 dg/l	Desconcentração e dificuldade na coordenação de movimento, completo prejuízo nos reflexos e na capacidade de responder com manobras rápidas, quando necessário
De 16 a 20 dg/l	Aos efeitos citados anteriormente somam-se visão dupla e/ou borrada
De 21 a 50 dg/l	Embriaguez acentuada e amplificação dos sintomas anteriores
> 50 dg/l	Inconsciência, diminuição dos reflexos, falência respiratória e morte

aumenta em uma vez e meia, dobra após duas doses e aumenta em dez vezes após o consumo de cinco doses de bebidas com teor alcoólico⁴⁷(D). Episódios de abuso agudo de consumo de cinco ou mais doses bebidas alcoólicas, no sexo masculino, ou consumo de quatro ou mais doses por indivíduos do sexo feminino, em uma mesma ocasião (“*binge drinking*”), aumenta em dez vezes o risco de acidentes de trânsito. Quanto mais elevado o consumo médio de bebidas alcoólicas em uma comunidade, maior a prevalência de problemas relacionados ao álcool, com repercussão direta sobre a saúde pública e a segurança do trânsito⁴⁶(B)⁴⁷(D). Um único episódio de consumo de bebidas já pode acarretar efeitos para os condutores, mesmo que o indivíduo não beba com frequência. Essa informação é particularmente importante para a população que bebe preferencialmente nos finais de semana, como os adolescentes e adultos jovens, que são as maiores vítimas de acidentes de trânsito.

Não existem limites seguros de consumo de álcool para motoristas^{47,51}(D). O nível de álcool no sangue de uma pessoa é chamado de concentração de álcool no sangue, ou CAS. Além da quantidade de álcool que a pessoa ingeriu, a concentração no seu sangue dependerá também de fatores individuais, como peso, gênero, velocidade da ingestão alcoólica, e presença de alimento no estômago, entre outros. Resultados de testes laboratoriais demonstram que a habilidade ao volante é afetada por níveis de álcool muito mais baixos do que o legalmente permitido. Prejuízos no desempenho tornam-se marcantes para CAS entre 5dg/l e 8dg/l, mas podem estar presentes em CAS abaixo de 5dg/l⁵⁴(B).

Estudos revelam, ainda, que o risco de um indivíduo se acidentar com CAS de 5g/dl é o dobro do risco para uma pessoa com CAS

igual a zero. E quando a CAS atinge 8dg/l, o risco é multiplicado por dez. CAS de 15dg/l ou mais apresenta risco relativo da ordem de centenas de vezes mais. Devido às evidências que demonstram forte correlação entre a CAS e acidentes de veículos, muitos países estabeleceram leis que determinam os níveis máximos de CAS tolerados para o condutor do veículo⁵⁴(B).

Recomendação

Bebidas alcoólicas proporcionam aos motoristas um falso senso de confiança, prejudicando habilidades como atenção, coordenação e tempo de reação^{50,54}(B). O nível de álcool no sangue de uma pessoa é chamado de concentração de álcool no sangue ou CAS e prejuízos no desempenho tornam-se presentes em CAS abaixo de 5 dg/l; sendo marcantes para CAS entre 5dg/l e 8dg/l, onde passa-se a ter risco dobrado ou multiplicado por dez para acidente nas respectivas dosagens de CAS descritas⁵⁴(B).

9. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

De acordo com a OMS, por meio da CID 10, para o diagnóstico de síndrome de dependência de álcool devem existir ao menos quatro sintomas: (1) “*craving*” - necessidade ou urgência para beber; (2) perda do controle - uma vez que começa, não consegue parar de beber; (3) tolerância - necessidade de beber quantidades maiores para obter o mesmo efeito e (4) dependência física - sintomas de abstinência⁵²(D). A maioria dos dependentes (70 a 90%) apresenta uma síndrome de abstinência (SAA) entre leve a moderada, caracterizada por tremores, insônia, agitação e inquietação psicomotora.

Ela se inicia 24 e 36 horas após a última dose. Apenas medidas de manutenção geral dos sinais vitais são aplicadas nesses casos. Por volta de 5% dos dependentes apresentarão uma síndrome de abstinência grave. A SAA é autolimitada, com duração média de 7 a 10 dias⁵⁵(B). São fatores preditores de risco de SAA: história prévia de *delirium tremens*, com OR=3,99 IC95% 1,63-9,76); presença de frequência cardíaca acima de 100 bpm, com OR=4,16 (IC95% 2,03-8,51)⁵⁶(B).

A SAA é classificada em nível I e nível II, conforme a gravidade: história progressiva de SAA grave; altos níveis de álcool no sangue sem sinais e sintomas de intoxicação; alcoolemia alta (300 mg/dl); uso concomitante de sedativos; comorbidades e idade avançada⁵⁷(B).

A SAA I apresenta sintomas de leve a moderada intensidade e aparece nas primeiras 24 horas após a última dose. Instala-se em 90% dos casos de SAA e cursa com agitação, ansiedade, tremores finos de extremidades, alteração do sono, da sensopercepção, do humor, do relacionamento interpessoal, do apetite, sudorese em surtos, aumento da frequência cardíaca, pulso e temperatura. Alucinações são raras. O sintoma de abstinência mais comum é o tremor, acompanhado de irritabilidade, náuseas e vômitos. Ele tem intensidade variável e aparece algumas horas após a diminuição ou parada da ingestão, sendo mais observada no período da manhã. Acompanham os tremores a hiperatividade autonômica, desenvolvendo-se taquicardia, aumento da pressão arterial, sudorese, hipotensão ortostática e febre ($< 38^{\circ}\text{C}$)⁵⁷(B).

A SAA II é considerada grave. Cerca de 5% dos pacientes evoluem do estágio I para o II.

Isso ocorre cerca de 48 horas após a última dose. Os sinais autonômicos são mais intensos, com tremores generalizados, apresentam alucinações auditivas e visuais, bem como desorientação temporoespacial⁵⁷(B).

Em um estágio ainda mais grave, cerca de 3% dos pacientes do estágio II chegam ao *delirium tremens*, após 72 horas da última dose. O *delirium tremens* piora ao entardecer (*sundowning*). Há riscos de sequelas e morte entre aqueles que não recebem tratamento^{57,58}(B). Por volta de 10% a 15% destes apresentam convulsões do tipo grande mal⁵⁸(B).

O aumento da idade eleva o risco de complicações da SAA; pacientes acima de 60 anos têm maior risco de delirium, com OR=4,7 (IC95% 1,5-15,0), assim como maior risco de quedas, com OR=3,1 (IC95% 0,9-11,2). Há maior risco de comprometimento cognitivo e funcional durante o tratamento da abstinência alcoólica, com OR=5,8 (IC95% 2,9-11,7), sendo sugerido tratamento em ambientes supervisionados⁵⁷(B).

Os objetivos do tratamento da síndrome de abstinência do álcool são: (1) alívio dos sintomas existentes; (2) prevenção do agravamento do quadro com convulsões e *delirium*; (3) vinculação e engajamento do paciente no tratamento da dependência propriamente dita e (4) possibilidade de que o tratamento adequado da SAA possa prevenir a ocorrência de síndromes de abstinência mais graves no futuro.

São considerados três níveis de atendimento, com complexidade crescente: tratamento ambulatorial, internação domiciliar e internação hospitalar. O tratamento pode ser dividido

em não-farmacológico (que inclui os cuidados gerais e orientações) e farmacológico. Esse último pode ser subdividido em tratamento farmacológico clínico (como a reposição de vitaminas) e psiquiátrico (uso de substâncias psicoativas).

O tratamento ambulatorial é uma intervenção não intensiva, menos estruturada em relação à internação, pois utiliza menos recursos. Essa intervenção é segura e menos dispendiosa, sendo considerada a mais popularmente difundida, tratando 90% dos pacientes dependentes de álcool⁵⁹(D). Para pacientes com síndrome de abstinência leve/moderada, sem comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas graves, essa intervenção é adequada e sem riscos. É um tratamento menos estigmatizante, promovendo a manutenção do indivíduo no seu sistema familiar, social e profissional, além de possibilitar a participação mais ativa da família no tratamento⁵⁹(D).

A internação hospitalar é um tratamento mais estruturado e intensivo e, portanto, mais custoso, mas tem se mostrado tão efetivo quanto o ambulatório e domiciliar⁶⁰(B). Está indicada para pacientes com síndrome de abstinência grave, em casos de comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas graves com remissão prolongada, em dependentes graves que não se beneficiaram de outras intervenções, para aqueles que usam múltiplas substâncias psicotrópicas, e também para aqueles que apresentam comportamento auto ou heteroagressivo. A disfunção grave de sistema familiar e social pode ser determinante de encaminhamento para o modelo hospitalar⁶¹(B).

Dentre as medidas do tratamento não-farmacológico, destacamos o monitoramento frequente do paciente; tentativas de propiciar

um ambiente tranquilo, não estimulante, com luminosidade reduzida; fornecimento de orientação ao paciente (com relação a tempo, local, pessoal e procedimentos); limitação de contatos pessoais; atenção à nutrição e à reposição de fluidos; e reassseguramento dos cuidados e encorajamento positivo.

Embora haja consenso quanto à necessidade da reposição de vitaminas (sobretudo a tiamina) durante o tratamento da SAA, ainda existe controvérsia a respeito de doses preconizadas e que as vitaminas devem ser repostas. A absorção oral de medicamentos pode estar prejudicada nos primeiros dias da SAA, devendo-se, portanto, proceder à administração parenteral nesse período⁶²(A).

Os benzodiazepínicos são recomendados como farmacoterapia de primeira escolha para o controle dos sintomas da SAA, especialmente no controle das crises convulsivas⁶²(A)^{59,63}(D). De modo geral, os compostos de ação longa são preferíveis, sendo os de ação curta os mais indicados nos casos de hepatopatia grave. Esquemas de administração são planejados de acordo com a intensidade dos sintomas, pois permitem utilização de doses menores de medicação, quando comparados aos esquemas posológicos fixos⁶⁴(B). Ou seja, devemos buscar a dose adequada para a intensidade de sintomas de cada paciente⁶³(D). Ao administrar benzodiazepínicos somente diante de sintomas que exigem o tratamento farmacológico, observa-se redução do tempo total do tratamento, utilizando-se menor dose dos benzodiazepínicos, com menos efeitos adversos. Esse esquema terapêutico permite que até 60% dos pacientes com SAA façam o tratamento sem necessidade do tratamento farmacológico⁶⁴(B).

Finalmente, alguns cuidados tornam-se necessários a fim de evitar iatrogenias, bem como

para manejar possíveis complicações durante o tratamento da SAA, tais como (1) hidratar indiscriminadamente, aumentando o risco de desenvolver a síndrome de Wernicke; (2) administrar glicose; (3) administrar clorpromazina ou fenil-hidantoína, (4) aplicar diazepam endovenoso, sem recursos para reverter uma possível parada respiratória⁶³(D).

Recomendação

Os sinais e sintomas da síndrome de dependência e abstinência de álcool incluem necessidade ou urgência para beber (*craving*), perda do controle, tolerância que exige quantidade cada vez maior para obter o mesmo efeito e dependência física, com sinais de abstinência⁵²(D). A SAA é classificada em nível I ou II, de acordo com a sua gravidade, sendo diferenciada, respectivamente, pela ausência ou presença de alucinações⁵⁷(B). Alguns casos podem chegar a apresentar *delirium tremens* e convulsões do tipo grande mal⁵⁸(B). A escolha do tratamento adequado depende da gravidade da SAA, podendo ser feito a nível domiciliar, ambulatorial ou com internação hospitalar por meio de tratamento farmacológico e não-farmacológico. SAA é autolimitada, com duração média de 7 a 10 dias⁵⁵(B), mas há risco de sequelas e morte diante do não tratamento^{54,58}(B). Os benzodiazepínicos são recomendados como farmacoterapia de primeira escolha para o controle dos sintomas da SAA, especialmente no controle das crises convulsivas⁶²(A).

10. QUAIS SÃO AS MORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS À DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL?

Comorbidades clínicas

Assim como o álcool é reconhecido como causa de diversas complicações sociais ao longo de séculos, também é reconhecido como causa de

complicações clínicas. Por exemplo, a mortalidade por cirrose hepática apresenta correlação direta com o uso de álcool, diminuindo ou aumentando conforme o uso de álcool em vários países, independente do tipo de bebida utilizada⁶⁵(D). A OMS, em publicação de 2011 (*Global status report on alcohol and health*) considera que o uso do álcool é responsável por 2,5 milhões de mortes por ano em todo o mundo. O álcool é fator causal de cerca de 60 doenças e contribui como cofator em outras 200 doenças. Cerca de 4% das mortes no mundo são atribuídas ao álcool, sendo essa estatística maior quando consideramos apenas o sexo masculino (6,2%)⁶⁶(D).

O estresse oxidativo, decorrente do metabolismo do etanol, produz alto nível intracelular de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, que são os pontos cardiais da patogênese de uma série de complicações clínicas relacionadas ao álcool, tais como hepatopatia alcoólica, pancreatopatia alcoólica, miocardiopatia alcoólica, alterações hematológicas, etc. A peroxidação de lipídios, formando ácidos graxos, também contribui com as lesões orgânicas advindas do metabolismo do álcool. A ação do etanol interfere em macromoléculas celulares, em ácidos nucleicos e na cascata de sinalização intra e extracelular, altera as mitocôndrias, produz dano no retículo endoplasmático, no DNA e nos ribossomos⁶⁷(D).

A injúria orgânica pelo uso crônico do etanol também pode ser relacionada à deficiência nutricional, como déficit de vitaminas, em especial a deficiência das vitaminas do complexo B e deficiência de metionina-colina⁶⁸(D).

As principais complicações clínicas do uso abusivo de etanol são⁶⁵⁻⁶⁹(D):

- Fígado: esteatose hepática, hepatite alcoólica, cirrose hepática e risco para carcinoma hepatocelular.
- Pâncreas: pancreatite crônica, risco para adenocarcinoma pancreático.
- Vias aéreas superiores: risco para carcinoma epidermoide.
- Esôfago: esofagite de refluxo, risco para câncer de esôfago.
- Estômago: gastrite erosiva, risco para adenocarcinoma gástrico.
- Intestino: diarreia crônica.
- Cardiovascular: miocardiopatia dilatada alcoólica, arritmias cardíacas, hipertensão arterial, risco para insuficiência coronariana.
- Dermatológico: pelagra, risco para infecções fúngicas.
- Sistema nervoso central e periférico: síndrome de Wernike-Korsakoff, polineuropatia periférica motora e sensitiva, disfunção autonômica, síndrome cerebelar.
- Psiquiátrico: depressão, ansiedade, sintomas psicóticos (como complicações do alcoolismo). As doenças psiquiátricas também podem estar correlacionadas com o alcoolismo e serem causa de uso abusivo de etanol.
- Endocrinológico: infertilidade masculina e feminina, diminuição de hormônios masculinos e femininos, acarretando impotência sexual e alterações no ciclo menstrual.

- Síndrome alcoólica fetal (contemplada na pergunta número 9).
- Infectologia: o álcool é imunodepressor e fator de risco para infecções bacterianas (pneumonia, tuberculose) e virais (hepatites B e C, HIV).

Comorbidades psiquiátricas

O abuso de substâncias é o transtorno coexistente mais frequente entre portadores de transtornos mentais, sendo de importância fundamental o correto diagnóstico das doenças envolvidas. Os transtornos mais comuns incluem os transtornos de humor, como a depressão, tanto uni como bipolar, ansiedade, transtornos de conduta, déficit de atenção e hiperatividade e, numa extensão menor, a esquizofrenia. Transtornos alimentares e transtornos da personalidade também apresentam estreita correlação com o abuso de substâncias^{69,70}(D).

Ao avaliar o seguimento de pacientes brasileiros que tiveram alta hospitalar por SAA, verifica-se que há maior chance de recaída do quadro se já houve falha em tratamento prévio de dependência de álcool, com OR=3,65 (IC95% 1,77-7,05) e se for solteiro e sem estrutura familiar, com OR=2,39 (IC95% 1,06-5,42). Há maiores chances de manutenção de abstinência nos pacientes que se matriculam nos Alcoólicos Anônimos (AA), com OR=0,31 (IC95% 0,15-0,66), assim como aqueles que aderem à psicoterapia, com OR=0,52 (IC95% 0,26-1,04). A associação de depressão comórbida funcionou como um fator de proteção contra a recidiva, com OR=0,46 (IC95% 0,23-0,92)⁷¹(B).

O uso nocivo de álcool é a comorbidade mais associada ao transtorno afetivo bipolar,

sendo essa condição até cinco vezes mais prevalente entre os pacientes bipolares do que na população geral⁷²(B). É consenso entre os pesquisadores que a comorbidade entre depressão e abuso de álcool intensifica os estados depressivos, diminui a resposta terapêutica e aumenta o risco de suicídio⁷³(B).

Transtornos ansiosos pré-mórbidos são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de abuso e dependência de substâncias, assim como a ansiedade é um sintoma que faz parte da síndrome de abstinência e da intoxicação crônica por essas substâncias⁷³(B). O uso de álcool é o mais prevalente entre adultos com TDAH⁷⁴(B). Para a comorbidade com esquizofrenia, estudos apontam uma prevalência de 34% com abuso de álcool⁷⁵(D). Outros trabalhos relataram a associação entre abuso de álcool e transtornos alimentares, assim como são encontradas altas taxas de comorbidade de transtorno de personalidade com abuso de álcool e outras drogas^{70,75}(D).

A regra geral é aguardar o período de desintoxicação para iniciar o tratamento da comorbidade. Obviamente, se um paciente está ativamente psicótico, agressivo ou suicida, intervenção imediata específica deve ser empreendida.

Pacientes com dependência demandam maior esforço por parte do terapeuta para estabelecer uma aliança capaz de promover mudanças em seu comportamento e aumentar as possibilidades de aderência à terapia proposta. As psicoterapias têm se mostrado, atualmente, consistentes quando avaliadas em pesquisas clínicas para comorbidade com transtornos de ansiedade e do humor, tanto depressivo quanto bipolar, além de fortalecerem a aliança terapêutica nos portadores de demais transtornos⁷⁰(D).

Essa aliança tem importância especial para os portadores de transtorno da personalidade, que apresentam dificuldades para mudanças de estágio, redução da aderência e altas taxas de abandono de tratamento. Estudos demonstram que esses pacientes se beneficiam do tratamento tanto quanto os que têm apenas diagnóstico em eixo I, apesar de apresentarem recaídas mais precoces. Os transtornos de ansiedade e depressão também respondem bem às abordagens interpessoais, quando feitas por terapeutas experientes⁷³(B).

Com relação ao tratamento farmacológico, a escolha do medicamento deve seguir as orientações para cada entidade psiquiátrica, associando, quando necessário, o uso dos agentes *antiergic* já descritos anteriormente⁷⁰(D).

Recomendação

O álcool é reconhecidamente um fator de complicações clínicas, acarretando grande morbidade e mortalidade^{65,69}(D). O médico deve sempre pesquisar uso abusivo ou dependência nos pacientes, independente da especialidade, e orientar tratamento adequado. O profissional deve estar atento à possibilidade de transtornos psiquiátricos co-ocorrentes, pois são frequentes^{69,70,75}(D). A regra geral é aguardar o período de desintoxicação para iniciar o tratamento das comorbidades.

11.A COMORBIDADE MAIS PREVALENTE ENTRE DEPENDENTES DE ALCOOL É A DEPENDÊNCIA DE NICOTINA?

Sim. Calcula-se que entre 80% e 90% dos indivíduos com dependência alcoólica também são dependentes de nicotina^{76,77}(B). Existe uma relação direta entre a gravidade de dependência do álcool e da nicotina⁷⁸(B). O seguimento de 11 anos de pacientes portadores de uso e abuso de álcool demonstra aumento da mortalidade

associada mais ao tabaco do que ao álcool, sendo imperativo o tratamento de dependência da nicotina nessa população⁷⁶(B). Mulheres com história de dependência de nicotina apresentam 6 vezes mais chances de apresentar dependência de álcool, com OR=5,9 (IC95% 4,3-8,2); enquanto que homens têm 3 vezes mais chances, com OR=3,0 (IC95% 2,6-3,6)⁷⁹(B).

Algumas hipóteses são levantadas para explicar a relação causal entre as duas drogas. Uma delas seria a relação entre os efeitos estimulantes da nicotina e os sedativos do álcool, isto é, o indivíduo procura fumar para diminuir os efeitos sedativos do álcool e, ao contrário, o fumante bebe para diminuir o excesso de estimulação provocada pela nicotina⁷⁷(B).

A outra hipótese seria a de que ambas as drogas estimulam a liberação de dopamina, entre outros neurotransmissores, e, portanto, haja efeito aditivo das duas substâncias⁷⁷(B)⁸⁰(D). Uma terceira hipótese seria de que o consumo de ambas as drogas teria em comum o mesmo locus genético, que influenciaria o consumo e a dependência^{79,81}(B).

Recomendação

Diante de uma dependência do álcool, pesquisar a dependência de nicotina, pois é frequente a associação^{76,77,79}(B), levando a aumento da gravidade do quadro^{76,78}(B). Homens com dependência da nicotina têm três vezes mais chance de também serem dependentes de álcool; já nas mulheres essa probabilidade é dobrada para seis vezes⁷⁹(B).

12. QUAL É A FARMACOTERAPIA RECOMENDADA PARA CONTROLE DO DESEJO, URGÊNCIA (CRAVING OU FISSURA) PELO ÁLCOOL?

Em 1948, nos Estados Unidos, utilizou-se pela primeira vez o dissulfiram, uma medicação aversiva, utilizada no tratamento da dependência do álcool. Essa substância inibe a enzima acetaldeído desidrogenase, o que faz com que o acetaldeído se acumule no organismo, provocando inúmeras reações desagradáveis, como rubor facial, cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos, fraqueza, sonolência, sudorese, visão turva, taquicardia e sensação de morte eminente. Esse recurso tem apresentado resultados positivos como coadjuvante no tratamento até hoje⁸²(A). A posologia vai de 250 a 500 mg/dia, dose única.

A naltrexona, um antagonista opioide, foi aprovada pelo FDA em 1995 e tem a função de diminuir o prazer ao beber, por meio da liberação das endorfinas e consequente bloqueio da liberação de dopamina. Estudos confirmam a sua eficácia em bebedores pesados⁸³(D). A dose preconizada é de 50 mg, por 12 semanas⁸⁴(D). Recentemente, estudos demonstraram eficácia na redução significativa do consumo com o uso na forma depot, quando comparado ao grupo placebo, mas redução moderada da fissura⁸⁵(B)⁸³(D). O acamprosato, ao contrário da naltrexona, reduz o desejo compulsivo que aparece na abstinência, por meio da redução da atividade glutamatérgica e aumento da gabaérgica. A dose de 333mg, 3 vezes ao dia, é prescrita de 6 a 12 meses⁸⁴(D). O topiramato, antagonista do receptor AMPA do glutamato, reduz a propriedade de reforço positivo do etanol. Ainda não está aprovado para esse fim pela FDA, mas trabalhos demonstram uma eficácia moderada na redução da fissura⁸⁶(D). Há consenso entre os autores em verificar que o uso dos agentes para controle do desejo e urgência (fissura) pelo álcool apresenta melhores resultados quando associados a intervenções psicossociais⁸⁷(D).

Todo esse arsenal tem efeitos adversos, pode desenvolver toxicidade hepática e lesar o feto. Portanto, não deve ser usado em grávidas, hepatopatas, adolescentes e idosos⁸⁸(D).

Recomendação

A farmacoterapia para controle do desejo e urgência (fissura) pelo álcool é um recurso muito importante no tratamento. Pode-se utilizar o dissulfiram⁸²(A) ou naltrexona⁸⁵(B); ou outras alternativas em estudos, como o acamprosato⁸⁴(D) e o topiramato⁸⁶(D). Os agentes para controle do desejo, urgência ou fissura pelo álcool devem ser associados a intervenções psicossociais⁸⁷(D).

13. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO DE ALCOOL NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

A exposição pré-natal ao álcool pode causar alterações no desenvolvimento neurológico. O termo Desordens Fetais Relacionadas ao Álcool (FASD do inglês *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) deve ser usado dando ênfase às várias alterações que podem estar presentes no indivíduo que foi exposto ao álcool na vida intrauterina, das quais a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) representa um ponto desse espectro⁸⁹⁻⁹¹(D). A prevalência de FASD é estimada em 1 a 7 crianças nascidas vivas em cada 100 nascimentos 1% a 7%, dependendo do país estudado e do grau de avaliação) e SAF em 0,5 - 2 casos em cada 1.000 nascidos vivos⁹²(B).

Os trabalhos com animais expostos ao álcool na vida intrauterina demonstram uma grande concordância entre o modelo animal e as características observadas na clínica, revelando evidência da teratogenicidade do álcool⁹³⁻⁹⁵(D).

A exposição ao álcool na vida intrauterina afeta vários estágios do desenvolvimento do cérebro,

desde a neurogênese à mielinização, envolvendo muitos mecanismos, incluindo alterações na interação célula-célula, estresse oxidativo, alterações na expressão de genes e na sinalização de fatores de crescimento. A interferência nesses mecanismos promove alterações no desenvolvimento cognitivo, motor e comportamental⁹³(D).

As características clínicas da SAF são: deficiência no desenvolvimento pré-natal e pós-natal, déficit intelectual, microcefalia, déficit no desenvolvimento neurológico, disfunção no desenvolvimento motor fino, fissura palpebral pequena, lábio superior fino e longo, hipoplasia maxilar, fenda palatina, anormalidades de joelho, alterações das dobras palmares e defeitos cardíacos⁹³(D). Para o diagnóstico de SAF é preciso o relato de exposição ao álcool na gravidez, associado à presença de pelo menos quatro características descritas acima⁹⁶(B). Porém, um grande número de outras anormalidades pode estar presente na FASD, como déficit no desenvolvimento intelectual, hiperatividade, dificuldades de adaptação e de comportamento, déficit no desenvolvimento motor, na atenção, na linguagem verbal, na função executiva, na habilidade visioespacial, na aprendizagem e memória e no desenvolvimento acadêmico (déficit escolar)^{89,90,93,94}(D).

O uso de álcool em qualquer período da gravidez pode causar alterações neurológicas no feto. Estudos em animais demonstram que o uso de álcool no primeiro período da gravidez resulta em dismorfia facial semelhante à SAF. Em geral, a quantidade de álcool ingerida correlaciona-se com a gravidade da FASD, contudo, o uso moderado de álcool também é descrito como causa de desenvolvimento de lesões neuronais. Alguns autores relacionam o beber em “bingue” com o desenvolvimento de lesões mais graves⁹⁷(D).

Recomendação

O uso de álcool na gravidez pode desenvolver Desordens Fetais Relacionadas ao Álcool⁹²(B), assim, o profissional de saúde deve orientar abstinência durante a gravidez e a amamentação⁹⁶(B).

14. EXISTEM PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO NOS FILHOS DE USUÁRIAS CRÔNICAS DE ÁLCOOL?

O consumo de bebidas alcoólicas pela gestante provoca vários distúrbios, tais como alterações na transferência placentária de aminoácidos essenciais, hipóxia fetal crônica por vasoconstrição dos vasos placentários e umbilicais, proliferação celular indiferenciada em todo o sistema nervoso central, disfunção hormonal em todas as glândulas de secreção interna, acúmulo de etil-ésteres de ácidos graxos, nos vários tecidos do feto, secundário à imaturidade das enzimas hepáticas⁹⁸(B)⁹¹(D). As consequências finais dessas ações do álcool na gestação são o retardo do crescimento intrauterino e a ocorrência de malformações congênitas⁹⁹(D). No seguimento de pacientes com exposição ao álcool, confirmadas no período pré-natal, observou-se 11% de FASD, 28% de encefalopatias, 52% de transtornos comportamentais e somente 9% de casos sem transtornos neurológicos¹⁰⁰(B). Portanto, a teratogenia do álcool está amplamente demonstrada em numerosos estudos experimentais. A placenta é totalmente permeável à passagem do álcool para o feto, ou seja, a alcoolemia fetal é similar à materna⁹⁸(B)^{91,99}(D).

Dentre as alterações neurológicas, a pior consequência da ingestão de álcool pela grávida é o retardo mental, pois o cérebro é particularmente vulnerável à exposição ao álcool durante a gestação. Além das alterações fenotípicas descritas na

síndrome, o álcool etílico pode produzir efeitos neurotóxicos no sistema nervoso central dos fetos e da prole recém-nascida⁹¹(D).

Assim, ações neurotóxicas, de um modo geral, podem ser morfológicas e/ou funcionais, comprometendo o sistema nervoso central durante parte ou toda a vida dos indivíduos acometidos, e essas podem ser deflagradoras de lesões que levam à degeneração neuronal. A degeneração ocorre nos neurônios dopaminérgicos da porção compacta da substância negra, com a consequente perda das fibras neuronais que se projetam no estriado⁹¹(D).

Estudos de imagens cerebrais, como a ressonância magnética funcional, identificaram mudanças estruturais e funcionais nos gânglios da base, no corpo caloso, no cerebelo e no hipocampo, enquanto é executada uma tarefa cognitiva, o que pode explicar os baixos níveis de cognição dessas crianças, ou seja, processos como solução de problemas, pensamento abstrato, planejamento e flexibilidade estão comprometidos nesses indivíduos. O desempenho escolar, mesmo nos que apresentam QI na média, via de regra é deficitário⁹⁹(D).

Múltiplos termos são usados para descrever os efeitos resultantes da exposição pré-natal ao álcool no conceito, entre eles a SAF, o efeito alcoólico fetal (EAF), os defeitos congênitos relacionados ao álcool (*alcohol-related birth defects – ARBD*) e as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool (*alcohol-related neurodevelopmental disorders – ARND*). E, mais recentemente, tem sido empregada a expressão expressão espectro de desordens fetais alcoólicas (*fetal alcohol spectrum disorders – FASD*), que engloba os anteriores¹⁰⁰(B)¹⁰¹⁻¹⁰⁴(D).

Os termos relacionados à exposição ao álcool no período pré-natal podem ser, portanto, assim definidos¹⁰⁰(B)¹⁰¹⁻¹⁰⁴(D).

- FASD – termo que descreve o grupo de efeitos que podem ocorrer no indivíduo cuja mãe bebeu álcool durante a gravidez. Esses efeitos incluem alterações físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizado, que se podem perpetuar por toda a vida;
- SAF – resulta do uso materno de álcool durante a gestação e caracteriza-se por restrição de crescimento, anormalidades comportamentais, neurológicas e características faciais específicas.

A confirmação do uso materno de álcool pode ou não ter sido documentada:

- EAF – no passado, esse termo foi usado para descrever crianças que não tinham todos os sinais da SAF, mas que tinham várias alterações, incluindo crescimento deficiente, problemas comportamentais ou déficits motores e de linguagem. Em 1996, o IOM propôs o termo para defeitos congênitos e desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao álcool;
- ARBD – esse termo descreve alterações físicas decorrentes da exposição pré-natal ao álcool, incluindo malformações cardíacas, ósseas, renais, das orelhas e dos olhos;
- ARND – estão incluídas alterações funcionais ou cognitivas relacionadas à exposição pré-natal ao álcool. Entre elas estão, de forma isolada ou combinada, as dificuldades de aprendizado escolar, controle dos impulsos, memória, atenção e/ou de discernimento (Figura 2).

O quadro clínico mais grave é representado pela SAF^{101,102}(D) e os efeitos deletérios ao embrião e ao feto incluem alterações físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizado que podem se perpetuar por toda a vida¹⁰¹⁻¹⁰⁴(D). Os indivíduos afetados, muitas vezes, têm problemas de memória, atenção, linguagem e audição. Têm dificuldades em solucionar problemas, conflitos com a justiça e risco de abuso de álcool e de outras drogas¹⁰³(D).

Recomendação

Há prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo decorrentes do consumo de álcool durante a gestação e essas alterações da vida fetal podem persistir por toda a vida^{98,100,105}(B).

15. EXISTE DIFERENÇA NO IMPACTO DO USO CRÔNICO DO ÁLCOOL EM HOMENS E MULHERES?

O homem apresenta maior prevalência de alcoolismo que a mulher, respectivamente 8,6% *versus* 4,9%, com herdabilidade para abuso e dependência de álcool de 55%¹⁰⁶(B) (variando de 48-58%)¹⁰⁷(B), sem diferença significativa entre homens e mulheres, exceto para maior herdabilidade em mulheres com início tardio (tipo I)¹⁰⁶(B). A identificação precoce da mulher tipo II é importante, pois geralmente apresenta comportamento violento, com mais comorbidades¹⁰⁸(B) e está associada a trauma físico na infância e abuso sexual, com OR=2,54 (IC95% 1,53-3,88)¹⁰⁶(B).

A OMS atribui ao álcool 7,4% de todos DALYs (*Disability-adjusted life years*), para o homem, em contraste com 1,4% dos DALYs, para a mulher (WHO, 2011)⁶⁶(D). O I Levantamento Nacional sobre Padrão de Consumo de Álcool no Brasil (SENAD, 2007) demonstrou que 11% dos homens e 2% das mulheres brasileiras faziam uso de álcool com muita frequência²(A).

Figura 2

Para o diagnóstico da ARND é necessária exposição materna confirmada ao álcool e pelo menos uma das seguintes alterações:

- **Estrutural**

- Um ou mais dos seguintes: perímetro cefálico < 10º percentil, imagens anormais da estrutura do Sistema Nervoso Central

- **Anormalidades comportamentais ou cognitivas**

- inconsistentes com o nível de desenvolvimento que não podem ser explicadas por predisposição genética, antecedentes familiares ou ambientais:

Diminuição da capacidade de execução de tarefas

problemas complexos

planejamento

julgamento

abstração

aritmética

"Déficits" de recepção e expressão da linguagem

Alterações comportamentais

personalidade difícil

labilidade emocional

disfunção motora

pobre desempenho escolar

má interação social.

Fonte: Hoyme HE et al, 2005¹⁰⁵(B)

Grandes diferenças são identificadas entre homens e mulheres não somente quanto à propensão do abuso de álcool, mas também quanto às respostas biológicas¹⁰⁹⁻¹¹¹(B). As mulheres apresentam lesões crônicas relacionadas ao álcool com menores doses e menor tempo de exposição ao etanol. Consequências médicas do alcoolismo geralmente se desenvolvem mais rapidamente em mulheres do que em homens¹¹²⁻¹¹⁵(D). Mulheres dependentes de nicotina têm o dobro de probabilidade de também ser dependente de álcool em relação ao homem^{79,116}(B).

A farmacocinética do álcool pode ser responsável pelas diferenças encontradas nas complicações clínicas entre os gêneros. A

atividade da enzima álcool desidrogenase no fígado (principalmente as classes I e II), que inativa o álcool, é maior em homens do que em mulheres, fazendo com que as mulheres permaneçam com nível sérico elevado de álcool por maior tempo do que os homens. A menor atividade enzimática em mulheres está relacionada à presença de hormônios femininos. Outro fator favorece a atividade enzimática: a mucosa gástrica está envolvida na primeira passagem do álcool para a corrente sanguínea e as mulheres apresentam grande atividade da enzima álcool desidrogenase na mucosa gástrica, metabolizando o álcool em acetaldeído e, esse metabólico tóxico, na circulação sanguínea, aumenta o risco de lesões, principalmente as complicações

cardíacas¹¹⁵(D). No gênero feminino, doenças como cirrose alcoólica, miocardiopatia alcoólica, polineuropatia periférica e disfunções circulatórias podem ocorrer com poucos anos de abuso de etanol¹¹³(D).

O sistema de recompensa cerebral é influenciado por hormônios sexuais. O estrogênio melhora a função cognitiva e a neurodegeneração. Mulheres têm menor nível de dopamina e maior nível de metabólitos da dopamina e os níveis de dopamina modificam-se durante o ciclo menstrual. Hormônios sexuais agem também no receptor GABA_A, local de ligação do etanol. As disfunções cerebrais desenvolvem-se muito mais rapidamente em mulheres alcoolistas do que em homens usuários de etanol¹¹⁴(D).

Quando se estudam as comorbidades psiquiátricas, as mulheres apresentam mais alterações do que os homens (principalmente quadros depressivos), usam mais medicamentos psiquiátricos e apresentam maior número de problemas relacionados à família que os alcoolistas do sexo masculino¹¹⁷⁻¹¹⁹(B)¹²⁰(D). Mulheres que apresentam intoxicação etílica antes dos 15 anos têm risco aumentado de desenvolver abuso e dependência de álcool posteriormente¹¹⁹(B). Apresentam mais tentativas de suicídios que os homens, mas essas tentativas são menos letais e geralmente são sem intencionalidade. Apresentam melhor prognóstico que os homens, com maior aderência ao tratamento, maiores taxas de abstinência e menor taxa de mortalidade¹²⁰(D).

Recomendação

Abuso e dependência de álcool têm herdabilidade estimada em 55%, sem diferença significativa entre homens e mulheres, exceto para herdabilidade de início tardio (tipo I) para

mulheres¹⁰⁶(B). A mulher é mais suscetível às complicações clínicas¹⁰⁹⁻¹¹¹(B) e psiquiátricas¹¹⁷⁻¹¹⁹(B) quando faz uso de etanol. O profissional de saúde deve valorizar as diferenças de gênero e observar os riscos de complicações precoces quando realiza o atendimento de paciente do sexo feminino.

16. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO DO ÁLCOOL?

O alcoolismo é uma doença complexa que envolve fatores genéticos, ambientais e uso de álcool¹²¹⁻¹²⁵(D). Existe um substancial componente hereditário como fator de risco à dependência do álcool^{14,15,106-108,126-130}(B), sendo essa herança polimorfa, podendo alterar metabolismo, mecanismos de recompensa, cognição, dificuldade de adaptação a situações de estresse, regulação da emoção e plasticidade neuronal. Recentes progressos em genômica têm identificado um grande número de genes candidatos potenciais a influenciar o comportamento de beber e o alcoolismo^{121,123,125}(D).

Desde 1972 são descritas mutações em genes que codificam a enzima acetoaldeído desidrogenase (principalmente ALDH2), sendo considerada a sua mutação como fator protetor para o alcoolismo¹²²(D).

Nos últimos anos, vários outros genes foram identificados como fatores de suscetibilidade do alcoolismo, como o gene codificante da enzima álcool desidrogenase 1b (ADH1B), gene que codifica o receptor de dopamina D4 (DRD4), polimorfismo do gene do receptor GABA, gene da catecol-O, metiltransferase (COMT), gene transportador da serotonina (5-HTT), gene que codifica a

enzima monoaminoxidase (MAO-A), entre outros¹³¹(B)¹³²(C)¹²²⁻¹²⁴(D).

Uma das razões de resultados inconsistentes da associação de genes ao alcoolismo pode ser a heterogeneidade da doença. O alcoolismo é uma doença que pode apresentar diversos subtipos, associados com diferentes riscos genéticos. Essas diferenças podem dificultar a identificação de um determinado gene em estudo. A classificação do alcoolismo em fenótipos homogêneos pode ser um caminho para resolver esse problema.

Recomendação

O verdadeiro papel da genética no uso abusivo de álcool ainda não está completamente definido, pois o alcoolismo é uma doença complexa que também envolve fatores ambientais¹²¹⁻¹²⁵(D). O profissional de saúde necessita investigar a história familiar de alcoolismo^{106,107,126-130}(B). Ainda não existem evidências para orientação segura aos familiares de alcoolistas, porém sempre devem ser alertados para o maior risco de desenvolverem dependência ao álcool.

REFERÊNCIAS

1. Galduroz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V Levantamento nacional sobre o consumo de drogas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de informações sobre Drogas Psicotrópicas da Universidade Federal de São Paulo; 2005.
2. Laranjeira R, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R. I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas; 2007. Disponível em: http://www.feteb.org.br/artigos/pre_e_federadas/i_levantamento_padroes.pdf. Acesso em: 12/10/2011.
3. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. São Paulo: Páginas & Letras; 2005.
4. Rossow I, Romelsjö A. The extent of the 'prevention paradox' in alcohol problems as a function of population drinking patterns. *Addiction* 2006;101:84-90.
5. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, et al. The 2007 ESPAD report - substance use among students in 35 European countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN). Stockholm: Sweden; 2009.
6. Danielsson AK, Wennberg P, Hibell B, Romelsjö A. Alcohol use, heavy episodic drinking and subsequent problems among adolescents in 23 European countries: does the prevention paradox apply? *Addiction* 2012;107:71-80.
7. Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. Porto Alegre: Artmed; 2011. p.67-80.
8. Holder HD. What we learn from a reduction in the retail alcohol prices: lessons from Finland. *Addiction* 2007;102:346-7.
9. Habib C, Santoro J, Kremer P, Toumbourou J, Leslie E, Williams J. The importance of family management, closeness with father and family structure in early adolescent alcohol use. *Addiction* 2010;105:1750-8.
10. Borsari B, Murphy JG, Barnett NP. Predictors of alcohol use during the first year of college: implications for prevention. *Addict Behav* 2007;32:2062-86.
11. Vendrame A, Pinsky I. Inefficacy of self-regulation of alcohol advertisements: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:196-202.
12. Collins RL, Ellickson PL, McCaffrey D, Hambarsoomians K. Early adolescent exposure to alcohol advertising and its relationship to underage drinking. *J Adolesc Health* 2007;40:527-34.

13. Morgenstern M, Isensee B, Sargent JD, Hanewinkel R. Exposure to alcohol advertising and teen drinking. *Prev Med* 2011;52:146-51.
14. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Crouse-Artus M, Lipschitz D, Krystal JH, et al. Genetic and environmental predictors of early alcohol use. *Biol Psychiatry* 2007;61:1228-34.
15. Nurnberger JI Jr, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, et al. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1246-56.
16. VI levantamento nacional sobre o consumo de drogas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública e privada nas capitais brasileiras. São Paulo: CEBRID/SENAD; 2010.
17. Patrick ME, Schulenberg JE. Alcohol use and heavy episodic drinking prevalence and predictors among national samples of American eighth- and tenth-grade students. *J Stud Alcohol Drugs* 2010;71:41-5.
18. Tripodi SJ, Bender K, Litschge C, Vaughn MG. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a meta-analytic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:85-91.
19. Whitford JL, Widner SC, Mellick D, Elkins RL. Self-report of drinking compared to objective markers of alcohol consumption. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35:55-8.
20. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self change of smoking: toward and integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390-5.
21. Marques ACPR. A avaliação inicial: identificação, triagem e intervenção mínima para o uso de substâncias psicoativas. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, eds. Dependência química. Porto Alegre: Artmed; 2011.
22. Stewart SH, Borg KT, Miller PM. Prevalence of problem drinking and characteristics of a single-question screen. *J Emerg Med* 2010;3:291-5.
23. Institute of Medicine Report. Broadening the base of treatment for alcohol problems: a report which deserves to be debated. "Our vision". *Br J Addict* 1991;86:837-44.
24. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974;131:1121-3.
25. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res* 1983;16:215-8.
26. Crowe RR, Kramer JR, Hesselbrock V, Manos G, Bucholz KK. The utility of the Brief MAST' and the CAGE' in identifying alcohol problems: results from national high-risk and community samples. *Arch Fam Med* 1997;6:477-83.

27. Gómez Arnáiz A, Conde Martela A, Alberto Aguiar Bautista J, Manuel Santana Montesdeoca J, Jorrín Moreno A, Betancor León P. Diagnostic usefulness of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for detecting hazardous alcohol consumption in primary care settings. *Med Clin* 2001;116:121-4.
28. Marques ACPR. A avaliação inicial: identificação, triagem e intervenção mínima para o uso de substâncias psicoativas. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, eds. *Dependência química*. Porto Alegre: Artmed; 2011.
29. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:199-206.
30. Raistrick D, Dunbar G, Davidson R. Development of a questionnaire to measure alcohol dependence. *Br J Addict* 1983;78:89-95.
31. Jorge MR. Instrumentos padronizados para a avaliação da síndrome de dependência do álcool: um estudo no Brasil [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1986.
32. Monteiro MG, Masur J. Correlation between biological state markers of alcohol abuse and severity of alcohol dependence syndrome. *Alcohol* 1987;4:135-7.
33. Cherpitel C. Alcohol and injuries: a review of international emergency room studies. *Addiction* 1993;88:923-37.
34. Associação Psiquiátrica Americana (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª ed. *Revisão (DSM-IV-TR)*. Porto Alegre: Artmed; 2002.
35. Clark WD. Alcoholism: blocks to diagnosis and treatment. *Am J Med* 1981;71:275-86.
36. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan E. Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *Am J Psychiatry* 2001;158:188-97.
37. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. *Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento*. 2ª ed. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2003.
38. McMurrin M. Individual-level interventions for alcohol-related violence: a rapid evidence assessment. *Crim Behav Ment Health* 2012;22:14-28.
39. McCulloch A, McMurrin M. Evaluation of a treatment programme for alcohol-related aggression. *Crim Behav Ment Health* 2008;18:224-31.
40. Holder HD, Gruenewald PJ, Ponicki WR, Treno AJ, Grube JW, Saltz RF, et al. Effect of community-based interventions on high-risk drinking and alcohol-related injuries. *JAMA* 2000;284:2341-7.

41. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas; UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo; 2002. p.480-2.
42. Duailibi S, Ponicki W, Grube J, Pinsky I, Laranjeira R, Raw M. The effect of restricting opening hours on alcohol-related violence. *Am J Public Health* 2007; 97:12:2276-80.
43. Laranjeira R, Romano M. Consenso brasileiro sobre políticas públicas do álcool. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(Suppl 1):68-77.
44. Duailibi SMD, Laranjeira R. Políticas públicas relacionadas às bebidas alcoólicas. *Rev Saúde Pública* 2007;41:839-48.
45. Duailibi SMD, Pinsky I, Laranjeira R. Prevalência do beber e dirigir em Diadema, estado de São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2007;40:24-8.
46. Johnson MB, Clapp JD. Impact of providing drinkers with "know your limit" information on drinking and driving: a field experiment. *J Stud Alcohol Drugs* 2011;72:79-85.
47. Shults RA, Elder RW, Sleet DA, Nichols JL, Alao MO, Carande-Kulis VG, et al. Reviews of evidence regarding interventions to reduce alcohol-impaired driving. *Am J Prev Med* 2001;21(4 Suppl):66-88.
48. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Associação Nacional de Transportes Públicos (ANTP). Impactos sociais e econômicos dos acidentes de trânsito nas aglomerações urbanas: relatório executivo. Brasília: IPEA, ANTP; 2003.
49. Miller TR. The cost of injuries to employers: a NETS Compendium. National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA), 1992. Disponível em: <http://www.nhtsa.dot.gov/people/outreach/employer/WhatCost.pdf>. Acesso em: 22/3/2007.
50. Wagenaar AC, Maldonado-Molina MM, Ma L, Tobler AL, Komro KA. Effects of legal BAC limits on fatal crash involvement: analyses of 28 states from 1976 through 2002. *J Safety Res* 2007;38:493-9.
51. NHTSA (National Highway Traffic Safety Administration). The economic costs of motor vehicle crashes, 2000. NHTSA Technical Report DOT HS 809446. Washington: NHTSA; 2002.
52. World Health Organization [WHO]. World report on road traffic injury prevention. Geneva: WHO; 2004.
53. Santamariña-Rubio E, Pérez K, Ricart I, Rodríguez-Sanz M, Rodríguez-Martos A, Brugal MT, et al. Substance use among road traffic casualties admitted to emergency departments. *Inj Prev* 2009;15:87-94.

54. Wagenaar AC, Holder HD. Effects of alcoholic beverage server liability on traffic crash injuries. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;1:942-7.
55. Freeland ES, McMichen DB. Alcohol-related seizures: clinical presentation and management. *J Emerg Med* 1993;11:605-18.
56. Lee JH, Jang MK, Lee JY, Kim SM, Kim KH, Park JY, et al. Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1833-7.
57. Kraemer KL, Mayo-Smith ME, Calkins DR. Impact of age on the severity, course, and complications of alcohol withdrawal. *Arch Intern Med* 1997;27;2234-41.
58. Mayo-Smith ME. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997;278:144-51.
59. Fleeman ND. Alcohol home detoxification: a literature review. *Alcohol & Alcoholism Med Counc Alcohol* 1997;32:649-56.
60. Bartu A, Saunders W. Domiciliary detoxification: a cost effective alternative to inpatient treatment. *Aust J Adv Nurs* 1994;11:12-8.
61. McKay JR, Cacciola JS, McLellan AT, Alterman AI, Wirtz PW. An initial evaluation of the psychosocial dimensions of the American Society of Addiction Medicine criteria for inpatient versus intensive outpatient substance abuse rehabilitation. *J Stud Alcohol* 1997;58:239-52.
62. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD005063.
63. Laranjeira R, Nicastrí S, Jerônimo C, Marques AC. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e o seu tratamento. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:62-71.
64. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1117-21.
65. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:328-38.
66. World Health Organization, 2011. Global status report on alcohol and health. Disponível em: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf. Acesso em: 7/6/2011
67. Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:4281-304.

68. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve* 2011;43:309-16.
69. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:iii16-21.
70. Zaleski M, Laranjeira RR, Marques ACPR, Ratto L, Romano M, Alves HNP, et al. Diretrizes da Associação brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABE-AD) para o diagnóstico e tratamento de comorbidades psiquiátricas e dependência de álcool e outras substâncias. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:142-8.
71. Ribeiro M, Laranjeira R, Cividanes G. Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas. *Rev Psiquiatr Clín* 2005;32:78-88.
72. Terra MB, Barros HM, Stein AT, Figueira I, Athayde LD, Ott DR, et al. Predictors of relapse in 300 Brazilian alcoholic patients: a 6-month follow-up study. *Subst Use Misuse* 2008;43:403-11.
73. Schuckit MA, Monteiro MG. Alcoholism, anxiety and depression. *Br J Addiction* 1988;83:1373-80.
74. Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995;152:1652-8.
75. Cornelius JR, Bukstein O, Salloum I, Clark D. Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Dev Alcohol* 2003;16:361-74.
76. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kottke TE, Morse RM, et al. Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA* 1996;275:1097-103.
77. Hughes JR, Rose GL, Callas PW. Nicotine is more reinforcing in smokers with a past history of alcoholism than in smokers without this history. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1633-8.
78. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U. Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003;38:606-12.
79. Madden PA, Bucholz KK, Martin NG, Heath AC. Smoking and the genetic contribution to alcohol-dependence risk. *Alcohol Res Health* 2000;24:209-14.
80. Tizabi Y, Bai L, Copeland RL Jr, Taylor RE. Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol Alcohol* 2007;42:413-6.
81. Flatscher-Bader T, Harrison E, Matsu-moto I, Wilce PA. Genes associated with alcohol abuse and tobacco smoking in the human nucleus accumbens and ventral

- tegmental area. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1291-302.
82. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1749-58.
83. Soyka M, Rösner S. Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence: a critical review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:280-91.
84. Castro AI, Baltieri D. O tratamento farmacológico da dependência do álcool. *Rev Bras Psiquiatria* 2004;26:43-6.
85. Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, Waal H. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:629-36.
86. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008;75:34-56.
87. Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2009;36:S15-23.
88. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2003.
89. Coles CD, Li Z. Functional neuroimaging in the examination of effects of prenatal alcohol exposure. *Neuropsychol Rev* 2011;21:119-32.
90. Jones KL. The effects of alcohol on fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011;93:3-11.
91. Kodituwakku PW. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:218-24.
92. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among pregnant and nonpregnant women of childbearing age - United States, 1991-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:529-32.
93. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev* 2011;21:81-101.
94. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:209-17.
95. O'Leary-Moore SK, Parnell SE, Lipinski RJ, Sulik KK. Magnetic resonance-based imaging in animal models of fetal alcohol spectrum disorder. *Neuropsychol Rev* 2011;21:167-85.
96. Peadar E, Rhys-Jones B, Bower C, Elliott EJ. Systematic review of interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders. *BMC Pediatr* 2009;9:35.

97. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev* 2011;21:73-80.
98. García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, De La Vega-Prieto MJ, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez MJ, et al. Brain atrophy in alcoholics: relationship with alcohol intake; liver disease; nutritional status, and inflammation. *Alcohol Alcohol* 2007;42:533-8.
99. Grinfeld H. What effects can be expected of prenatal exposure in pregnant mice and their offspring? *Einstein* 2004;2:187-92.
100. Astley SJ. Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network. *Can J Clin Pharmacol* 2010;17:e132-64.
101. Bertrand J, Floyd LL, Weber MK; Fetal Alcohol Syndrome Prevention Team, Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-11):1-14.
102. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Control and Prevention, Department of Health and Human Services in coordination with National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect. Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis Disponível em: http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/FAS_guidelines_accessible.pdf. Acesso em: 12/10/2011.
103. Reducing alcohol-exposed pregnancies. National task force on fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effect. Disponível em: <http://cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/121972RedAlcohPreg+Cov.pdf>. Acesso em: 12/10/2011
104. Cordero JF. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115:1787.
105. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115:39-47.
106. Magnusson A, Lundholm C, Göransson M, Copeland W, Heilig M, Pedersen NL. Familial influence and childhood trauma in female alcoholism. *Psychol Med* 2011;29:1-9.
107. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 1999;156:34-40.

108. Traber R, Würmle O, Modestin J. Two types of classification in female alcoholism. *Arch Womens Ment Health* 2009;12:291-9.
109. Hensing G, Spak F. Introduction: gendering socio cultural alcohol and drug research. *Alcohol Alcohol* 2009;44:602-6.
110. Ridge JP, Ho AM, Dodd PR. Sex differences in NMDA receptor expression in human alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2009;44:594-601.
111. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2009;104:1981-90.
112. Gomberg ES. Treatment for alcohol-related problems: special populations: research opportunities. *Recent Dev Alcohol* 2003;16:313-33.
113. Limosin F. Clinical and biological specificities of female alcoholism. *Encephale* 2002;28(6 Pt 1):503-9.
114. Ceylan-Isik AF, McBride SM, Ren J. Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sci* 2010;87:133-8.
115. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377-84.
116. Kristjansson SD, Agrawal A, Littlefield AK, Pergadia ML, Lessov-Schlaggar CN, Sartor CE, et al. Drinking motives in female smokers: factor structure, alcohol dependence, and genetic influences. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:345-54.
117. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. Sex-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:803-11.
118. Birath CS, DeMarinis V, af Klinteberg B. Moods and expectancies of female alcohol drinking: an exploratory study. *Scand J Caring Sci* 2010;24:472-81.
119. Spak L, Spak F, Allebeck P. Alcoholism and depression in a Swedish female population: co-morbidity and risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:44-51.
120. Arnau MM. Differential features of female alcoholism. *Adicciones* 2010;22:339-52.
121. Farris SP, Miles MF. Ethanol modulation of gene networks: implications for alcoholism. *Neurobiol Dis* 2012;45:115-21.
122. Kimura M, Higuchi S. Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:213-25.
123. Lesch KP. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol* 2005;526:113-24.

124. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet* 2009;10:225-31.
125. Osby U, Liljenberg J, Kockum I, Gunnar A, Terenius L. Genes and alcohol. *Eur Psychiatry* 2010;25:281-3.
126. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:982-8.
127. Penick EC, Knop J, Nickel EJ, Jensen P, Manzardo AM, Lykke-Mortensen E, et al. Do premorbid predictors of alcohol dependence also predict the failure to recover from alcoholism? *J Stud Alcohol Drugs* 2010;71:685-94.
128. Beseler CL, Aharonovich E, Keyes KM, Hasin DS. Adult transition from at-risk drinking to alcohol dependence: the relationship of family history and drinking motives. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:607-16.
129. Viken RJ, Kaprio J, Rose RJ. Personality at ages 16 and 17 and drinking problems at ages 18 and 25: genetic analyses of data from Finn Twin16-25. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:25-32.
130. Duncan SC, Duncan TE, Strycker LA. Alcohol use from ages 9 to 16: a cohort-sequential latent growth model. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:71-81.
131. Smith L, Watson M, Gates S, Ball D, Foxcroft D. Meta-analysis of the association of the Taq1A polymorphism with the risk of alcohol dependency: a HuGE gene-disease association review. *Am J Epidemiol* 2008;167:125-38.
132. Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Van Dyck C, Rosenheck RA, et al. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:825-31.