



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

David José de Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patologias associados ao consumo abusivo de álcool”, sob orientação da Dra. Maria Augusta de Mesquita Nogueira e da Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

David José de Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patologias associados ao consumo abusivo de álcool”, sob orientação da Dra. Maria Augusta de Mesquita Nogueira e da Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

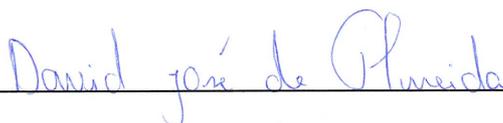
Setembro de 2020

Declaração de Honra

Eu, David José de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016213521, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patologias associados ao consumo abusivo de álcool” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os direitos de autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de setembro de 2020.



(David José de Almeida)

Agradecimentos

Este estágio do meu mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas surgiu para enriquecer todos os meus conhecimentos.

Por me possibilitarem a realização deste estágio tenho que agradecer:

À Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim pelo apoio e disponibilidade demonstrados.

À Dra. Maria Augusta e à Farmácia Graça, por me ter recebido como estagiário e pelos ensinamentos transmitidos.

Por fim, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os que integraram o meu percurso académico.

A todos, um sincero Muito Obrigado...

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	2
1. Nota Introdutória	3
2. Contextualização da Farmácia Graça	4
3. Análise SWOT	5
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	5
A. Equipa Técnica da Farmácia Graça.....	5
B. Preparação Individualizada da Medicação.....	5
C. Serviços Farmacêuticos	6
D. Sistema Informático - Sifarma2000®	6
E. Valormed	6
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	7
A. Enquadramento Geográfico	7
B. Homogeneidade de Clientes.....	7
C. Manipulados e Preparações Extemporâneas.....	7
D. Formações e Dinamismo da Farmácia	8
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	9
A. Medicamentos de Venda Exclusiva em Farmácia	9
B. Cartão das Farmácias Portuguesas (Cartão Saúde)	9
C. Experiência Prévia.....	10
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	10
A. Regulação do Mercado.....	10
B. Medicamentos Esgotados.....	10
C. Pandemia COVID-19	11
4. Caso Clínico	11
5. Considerações Finais	12
Referências	13
Capítulo II - Patologias associados ao consumo abusivo de álcool	
Lista de Abreviaturas	15
Resumo	16
Abstract	17
1. Introdução	18
2. Genética e Fatores de Risco	19
3. Doenças do Sistema Cardiovascular	21
4. Doenças do Sistema Digestivo	23
4.1. Doenças hepáticas associadas ao álcool	23

4.2. Marcadores de diagnóstico.....	25
4.2.1. Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas em Alcoólicos	26
4.3. Efeitos do álcool na microbiota intestinal	26
5. Doenças do Sistema Nervoso	29
5.1. Influência da abstinência alcoólica nos recetores glucocorticóides.....	31
5.2. Consumo Moderado de Álcool.....	32
5.3. Consumo Elevado de Álcool.....	33
6. Conclusão	36
Referências	37

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Graça

Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

I. Nota Introdutória

A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, e sendo o primeiro local a que os doentes recorrem quando querem evitar deslocações desnecessárias ao hospital, ou em virtude de ser a única estrutura de saúde disponível em determinadas regiões, tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade e sentido de responsabilidade social. O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde que através do aconselhamento e das suas ações de intervenção, promoção e educação para a saúde exerce um contacto direto e proactivo na comunidade, sendo o responsável pela prestação de aconselhamento primário e dispensa de medicamentos em diversas situações patológicas. Na farmácia comunitária realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e atividades dirigidas para o doente, o que resulta na oferta de um conjunto de serviços diversificados pelas farmácias de hoje em dia. Para que o farmacêutico possa realizar essas atividades, necessita que a farmácia possua a estrutura adequada para o cumprimento das suas funções.

Este relatório pretende descrever a experiência do estagiário através de uma análise SWOT, das atividades e funções desempenhadas ao longo do estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária promovido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estagiário iniciou o estágio na Farmácia Graça, com a duração de 810 horas, ao dia 6 de janeiro de 2020 até ao dia 11 de setembro de 2020, sob orientação da Dra. Maria Augusta de Mesquita Nogueira.

A análise SWOT é uma estratégia que permite identificar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) consideradas pelo estagiário como existentes para os farmacêuticos e farmácia de oficina em geral. Permitindo reforçar os pontos fortes, atenuar fraquezas, explorar oportunidades e contornar possíveis ameaças.

2. Contextualização da Farmácia Graça

A farmácia Graça, situada na Praça Dr. José Regalão nº17, na freguesia da Abrunheira, em Montemor-o-Velho, tem como proprietária e diretora técnica a Dra. Maria Augusta de Mesquita Nogueira.

Atualmente, o horário de funcionamento da farmácia Graça é de:

- Segunda a Sexta-feira: das 09:00 às 20:00 horas;
- Sábado: das 09:00 às 13:00 horas.

A farmácia permanece aberta durante o horário de expediente, e posteriormente está disponível por telefone.

A farmácia Graça é constituída pela área de atendimento ao público, laboratório, escritório e sala de reuniões, zona de conferência e receção de encomendas, armazém e zona para medição de parâmetros bioquímicos.

○ Armazém encontra-se localizado numa sala individual de acesso restrito aos colaboradores da farmácia, onde são armazenados produtos de saúde excedentes na farmácia, exclusiva aos funcionários da farmácia Graça.

○ Espaço para a conferência e receção de encomendas têm uma zona específica onde os fornecedores entregam as encomendas, e situa-se ao lado da zona utilizada para avaliação da pressão arterial e realização de determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

○ laboratório destina-se à preparação de manipulados e preparações extemporâneas, apresentando todas as condições de iluminação, temperatura e humidade adequadas. E dispõe de todo o material e equipamento necessário para a realização das tarefas.

A área de atendimento ao público serve para que o profissional de farmácia disponibilize o seu tempo para informar o utente. Esta informação deve ser efetuada calmamente, de forma correta e, principalmente, de forma segura para que o utente deposite confiança perante qualquer profissional. Na Farmácia Graça, esta área é bastante iluminada, com mobiliário simples e funcional que permite uma boa comunicação entre o profissional e o utente. Alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de cosmética e de higiene corporal encontram-se dispostos em vitrines de forma organizada por patologias, para uma maior visibilidade pelos utentes e para um aconselhamento e dispensa mais adequados.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

A. Equipa Técnica da Farmácia Graça

A equipa da farmácia Graça apesar de ser apenas constituída pela Dra. Maria Augusta, farmacêutica e diretora técnica, e pela colega Dra. Célia, técnica de farmácia, oferece a quem chega um ambiente de trabalho agradável ao receber o estagiário como se de um membro da equipa se tratasse. A farmácia procura a valorização por um atendimento individualizado e personalizado, tendo sempre em vista o esclarecimento do utente, o que traduz o profissionalismo demonstrado por um atendimento de excelência. É de salientar a disponibilidade demonstrada na transmissão dos procedimentos da farmácia e do circuito do medicamento, desde a receção e conferência de encomendas, devoluções, reservas, entregas de medicamentos, atendimento ao balcão e medição de parâmetros bioquímicos. Por fim, a boa comunicação entre os elementos da equipa permite a passagem de informação ao longo do dia, estando a equipa a par das ocorrências do dia-a-dia.

B. Preparação Individualizada da Medicação

O sistema de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) tem como objetivo a redução dos erros associados à administração dos medicamentos, reunindo em blister os medicamentos de várias receitas médicas, numa embalagem descartável, sendo extremamente seguro e fácil de utilizar.

As vantagens do sistema PIM são:

- Maior biodisponibilidade e conservação da medicação;
- Diminuição da possibilidade das contaminações cruzadas pela utilização de consumíveis;
- Evita a necessidade de custos adicionais de higienização das caixas e restantes materiais;
- Otimização do tempo afeto à preparação da medicação;
- Diminui do espaço de stock (arrumação);
- Facilita o transporte da medicação preparada;
- Otimização dos Recursos Humanos, sobrando mais tempo para tarefas relacionadas com a saúde e bem-estar dos utentes;
- Aumenta a qualidade de vida dos utentes, rentabilizando e motivando as equipas a acompanharem mais de perto os utentes.

C. Serviços Farmacêuticos

A farmácia Graça reúne as condições necessárias na oferta de vários serviços que permitem monitorizar a saúde e contribuir para o bem-estar do utente. Essencialmente os serviços mais procurados são a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a determinação da pressão arterial, colesterol total, e, por vezes, triglicéridos. O farmacêutico, como profissional de saúde, tem um papel cada vez mais pertinente na mudança do estilo de vida da população, promovendo uma melhor qualidade de vida e todos estes serviços permitem ao farmacêutico ter um contacto mais próximo com o utente.

D. Sistema Informático - Sifarma2000®

O sistema informático implementado na Farmácia Graça é o Sifarma2000®. Este programa é um *software* versátil, prático e intuitivo que está instalado em todos os computadores que se encontram na farmácia. É bastante completo, útil e auxilia na maioria das tarefas e processos que decorrem na farmácia, como a venda de produtos, gestão e receção de encomendas, fichas de clientes, gestão de prazos de validade, preços, conferência de receituário, faturação, entre outros. Tem uma base de dados de informação científica bastante rica ao apresentar as indicações terapêuticas, posologia, contraindicações para os diversos produtos (mais completa para MSRM do que para MNSRM), o que permite ao profissional de saúde esclarecer dúvidas e complementar o seu atendimento com base na informação disponível.

Este programa informático permite uma melhor prestação de serviços aos utentes, através de uma intervenção mais segura, personalizada e adequada por parte dos profissionais de saúde apoiados em informação regularmente atualizada. Promove a dispensa com aconselhamento e assegura o acesso do utente a medicamentos e produtos de saúde nas melhores condições de segurança, qualidade e efetividade, possibilitando uma maior participação da farmácia na gestão de risco associado às terapêuticas.

E. Valormed

A *Valormed* é uma sociedade sem fins lucrativos responsável por gerir os resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e resíduos de embalagens de medicamentos de uso veterinário. Este é um projeto que assenta em pilares de sustentabilidade e altruísmo, ao adotar uma atitude responsável com a preservação do ambiente e a sociedade, com conseqüente proteção da saúde pública, através de um modelo autónomo e auto-sustentável pelas empresas ao abranger os principais intervenientes do setor do medicamento. De realçar,

que estas ações de educação e sensibilização da população para o uso racional do medicamento, e o incentivo à sua prática demonstram o papel ativo do farmacêutico no bem-estar da população e do planeta.

3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)

A. Enquadramento Geográfico

A Farmácia Graça localiza-se centralmente na freguesia da Abrunheira, o que permite um fácil acesso e deslocação à farmácia por parte da população residente. No entanto, vive-se na Abrunheira uma evolução a passos largos, naquela que é a realidade de despovoamento do interior de Portugal, agravado pelo desaparecimento de serviços públicos funcionais arrastados pelo baixo investimento e poder económico da região. Todos estes fatores contribuem para a necessidade de uma gestão mais minuciosa da farmácia, sem grandes margens de desvio, uma vez que a sustentabilidade da farmácia depende do consumo dos utentes locais, em que a população diminui de ano para ano e não sendo uma localidade, propriamente dita, forte no turismo, “sobrevive” com o pesar de servir um bem-maior ao proteger a saúde pública da população residente.

B. Homogeneidade de Clientes

A farmácia Graça é frequentada maioritariamente pelos utentes habituais da região e limítrofes. O que posiciona o público-alvo da farmácia numa população idosa, que em geral, sofre de doenças crónicas e visita a farmácia, por norma, uma ou mais vezes por mês para levantamento da medicação habitual. Contudo, esta presença assídua não é sinónimo de atendimentos diversificados, estando condicionado *a priori* o consumo de outros produtos existentes, principalmente MNSRM, dermocosmética, entre outros produtos de saúde. Fundamentalmente, a farmácia apresenta um conjunto e *stocks* mais limitados de produtos, justificado pela sua baixa rotação.

C. Manipulados e Preparações Extemporâneas

Define-se como Medicamento Manipulado qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. A necessidade de preparar medicamentos manipulados aparece associado à pouca abertura da indústria farmacêutica no desenvolvimento de fórmulas estáveis. O cálculo do Preço de Venda ao Público dos manipulados é determinado somando o preço dos constituintes (matérias-primas e embalagens), os honorários da manipulação e o IVA correspondente.

Apesar da farmácia Graça dispor de um laboratório devidamente equipado para prestar um serviço diferenciador, esta não é uma vertente com grau de solicitação significativo pela população da Abrunheira, o que fez com que o estagiário durante o período de estágio supracitado não tivesse a oportunidade de participar ou até mesmo observar a preparação de manipulados. Este é um ponto fraco de relevo, sendo a manipulação de medicamentos um serviço inerente ao farmacêutico, e ainda bastante presente em algumas farmácias, que responde a necessidades específicas de utentes. Necessidades as quais, a indústria farmacêutica apresenta lacunas e falta de resposta, sobretudo devido à falta de viabilidade económica de determinadas apresentações galénicas.

Contudo, o estagiário teve a possibilidade de aplicar as boas práticas de farmácia comunitária na preparação de algumas preparações extemporâneas, na sua maioria medicamentos pediátricos, nomeadamente alguns antibióticos, e.g., Clavamox ES®.

As preparações extemporâneas são preparadas no momento em que se pretendem utilizar, devido à maior estabilidade sob a forma de pó, e destinam-se a uso imediato. Após a sua reconstituição, a forma farmacêutica tem um tempo de utilização limitado.

D. Formações e Dinamismo da Farmácia

O acesso ao conhecimento depende em parte do profissional de saúde e do seu interesse em aprender para melhorar enquanto profissional. Todavia a farmácia Graça devido ao seu segmento de mercado, tem um acesso reduzido a formações realizadas pelos diferentes laboratórios, o que inevitavelmente condiciona o conhecimento em relação aos novos produtos e tendências, particularmente no que concerne aos produtos de higiene corporal e dermocosmética, dispositivos médicos, produtos de veterinária e MNSRM.

Também o segmento de mercado restrito, limita e condiciona a implementação de iniciativas que valorizam a profissão e promovem a saúde pública, como sessões de aconselhamento e rastreios.

As ciências da saúde vivenciam uma constante evolução, pelo que qualquer profissional de saúde, nomeadamente o farmacêutico, deve manter-se cientificamente atualizado. Assim, é fulcral apostar em formações contínuas, de forma a aconselhar com segurança e confiança as necessidades dos utentes.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

A. Medicamentos de Venda Exclusiva em Farmácia

São medicamentos sujeitos a receita médica, que podem ser dispensados em farmácia, sem prescrição médica, se a sua Denominação Comum Internacional (DCI) constar na lista do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (regulamento dos MNSRM-EF), e desde que cumpram as condições previstas nos protocolos de dispensa do mesmo regulamento. Ou seja, apenas são dispensados os DCI para as indicações dos protocolos de dispensa.

Os protocolos de dispensa são aplicáveis quer a MSRM, que podem ser dispensados transitoriamente em farmácia sem receita médica, quer a medicamentos reclassificados em MNSRM-EF. A alteração da classificação dos medicamentos de MSRM para MNSRM-EF é concedida mediante requisição e aprovação pelo INFARMED para alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

A categoria dos MNSRM-EF tem crescido e representa a oportunidade de valorizar o aconselhamento farmacêutico de forma eficaz, segura e racional, por profissionais de saúde qualificados. A diferenciação, constrói e cria fidelização do utente, responsável pelo regresso do utente na procura de um atendimento diferenciador. Esta constitui uma das poucas vantagens da farmácia comunitária face à ameaça dos preços das parafarmácias, inseridas em grandes grupos económicos, dispõem de condições comerciais com as quais as farmácias não conseguem competir.

B. Cartão das Farmácias Portuguesas (Cartão Saúde)

O cartão Saúde é de uso exclusivo das farmácias aderentes e permite a aquisição de pontos em todas as compras realizadas em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica e serviços farmacêuticos que podem posteriormente ser trocados diretamente por produtos constantes no catálogo de pontos ou podem ser transformados em vales de dinheiro que podem ser utilizados para pagar as despesas da farmácia. A atribuição de pontos funciona ao recompensar a primeira visita diária à farmácia com 1 ponto, e ainda atribui 1 ponto por cada 1€ na compra de MNSRM, produtos de bem-estar e serviços farmacêuticos. Este é um projeto que as farmácias aderem como forma de fidelização de clientes e por a forma a não perder espaço competitivo em relação às farmácias aderentes. No entanto, a aposta no cartão saúde faz com que a farmácia pague ou receba um valor consoante a atribuição ou rebate de pontos à Associação Nacional das Farmácias, o que implica a existência do estímulo pelos colaboradores da farmácia no utente pelo consumo dos

pontos, ou corre o risco a farmácia de perder dinheiro ao oferecer este benefício aos seus clientes.

C. Experiência Prévia

A fidelização dos clientes habituais e a proximidade aos colaboradores habituais da farmácia, pode por vezes resultar em desconsideração do utente pelo estagiário. Clientes mais resilientes requisitam e fazem questão de não ser atendidos por estagiários, diminuindo o contacto com novas experiências de alguém que está em fase de aprendizagem. No entanto, não sendo este o primeiro contacto do estagiário com utentes em farmácia de oficina, possibilita ao estagiário demonstrar conhecimentos e *soft skills* já adquiridas. A importância deste ponto prende-se com o facto de o estagiário superar-se diariamente na presença de diferentes situações, evoluindo e trabalhando as suas competências enquanto promotor de saúde.

3.4. Ameaças (Threats)

A. Regulação do Mercado

A regulação do mercado farmacêutico, atendendo a uma realidade como a da farmácia Graça, e também de um grande número das farmácias do território nacional, em que maioritariamente o volume de vendas é de MSRM, vive sobre o pressuposto de que a realidade atual da farmácia não determina a procura. O médico como elemento prescriptor e a indústria farmacêutica são determinantes na procura e oferta do medicamento. A regulação dos preços justifica-se no sentido de evitar abusos nas margens de comercialização, no entanto a margem de lucro da farmácia é condicionada, não existindo um valor acrescentado pelo serviço farmacêutico prestado.

No entanto, e vivendo nesta realidade a farmácia tem de se adaptar e apostar em serviços diferenciados e personalizados, e apostar em áreas de MNSRM que tenham impacto na região em que a farmácia se insere, visando a maximização dos lucros sem comprometer a importância do papel do farmacêutico na saúde pública.

B. Medicamentos Esgotados

O acesso limitado e a impossibilidade com que as farmácias se deparam na tentativa de compra de alguns medicamentos compromete a possibilidade da farmácia satisfazer as necessidades dos utentes, que muitas vezes necessitam de ajustar a sua terapêutica, em virtude

de verem o seu tratamento e saúde negligenciados devido à falta de medicamentos. Sobretudo quando acontece com medicamentos únicos, sem alternativas de medicamentos genéricos, o que resulta em trocas de laboratórios e substâncias ativas influenciando negativamente a saúde dos pacientes.

Apesar de ser um problema oriundo maioritariamente da indústria farmacêutica, também os distribuidores farmacêuticos são uma das causas ao restringir a compra de determinados medicamentos mediante o seu volume de compras. É de lamentar que ainda nos dias de hoje existam desigualdades no acesso da população à medicação.

Tudo isto traduz-se em dificuldades em fidelizar clientes pelas farmácias, existindo mesmo por vezes, utentes pouco compreensivos, sendo, em certo grau, ingrato para o farmacêutico explicar o porquê e aliviar o desconforto criado pela situação.

C. Pandemia COVID-19

A vida quotidiana mudou drasticamente, e talvez para sempre, com a pandemia COVID-19. A necessidade da adoção de medidas de salvaguarda da população resultaram num período atípico não só para o estagiário, com consequências ao nível da interrupção do estágio, como pelo impacto que todos os estados profiláticos da proliferação do vírus acarretaram no bom desenrolar do planeamento de estágio. O período pós-confinamento traduziu-se nos meses seguintes numa significativa diminuição da afluência à farmácia, justificável pelo medo e incerteza do que este vírus poderia causar. Logicamente, e a seu tempo, as pessoas retornaram com a normalidade que seria de esperar com o aproximar da falta de medicação e em casos de enfermidades pontuais na esperança de evitarem deslocações desnecessárias aos hospitais, encarados como sinónimo de possíveis transmissibilidades do vírus. No entanto, este regresso primou por um sentimento de cautela, vigilância, e sobretudo distância. Também a farmácia como entidade comercial sentiu o abalo financeiro, e sem dúvida, que o significar ser um pilar no combate pandémico, potenciou e promoveu uma reinvenção na forma como os serviços farmacêuticos são prestados em farmácia de oficina.

4. Caso Clínico

Utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de ter acordado com uma irritação ocular que estava a causar ardor e coceira nos olhos. Face ao exposto, o estagiário questionou a utente se para além dos sintomas indicados tinha acordado com remelas, com os olhos vermelhos e ainda se tinha sentido dificuldade ao abrir o olho ao

acordar. Posto isto, a utente indica que acordou com um pouco de remelas em ambos os olhos, mas que não tinha tido dificuldade em abrir os olhos nem tinha observado os olhos mais vermelhos do que o costume, aponta ainda que sentia um corpo estranho ou areia no olho direito. O estagiário pergunta ainda se passava muito tempo em frente ao computador, televisão, a ler ou a exercer atividades que obrigassem à focagem ocular durante períodos prolongados de tempo, ao qual a utente responde que realmente tinha passado mais tempo do que o costume em frente ao computador. Com isto, e face à sintomatologia exposta característica de olho seco, o estagiário recomenda aplicar ao longo do dia, várias vezes, e sempre que sentir o olho “comichoso” a aplicação de um colírio hidratante e lubrificante com ácido hialurónico, bem como realça a importância de realizar a higienização das pálpebras com uns toalhetes estéreis adequados para o efeito, minimizando futuras complicações que pudessem advir da acumulação ao longo do dia de pós e poeiras na região ocular. O estagiário recomenda ainda a realização de pausas evitando estar mais do que duas horas seguidas em frente aos televisores, sugerindo manter a situação sobre observação na eventualidade do quadro clínico piorar, seja pelo aparecimento da dita visão turva, aparecimento de vermelhidão grave associado a um aumento de produção de remela durante o dia, a utente deveria dirigir-se à urgência de oftalmologia, de forma a determinar/despistar uma possível infeção ou inflamação do olho.

5. Considerações Finais

Desde o momento da aquisição até à dispensa do medicamento, o farmacêutico tem um papel fundamental para que não ocorra qualquer tipo de erro, promovendo serviços diferenciados na relação Farmacêutico/Utente.

O estágio em farmácia de oficina confere ao estagiário a capacidade de desenvolver as suas *skills* de comunicação em várias situações, consciencializando que a forma e a informação que se transmite influencia a adesão à terapêutica. O uso do programa Sifarma2000® contribui para a melhor gestão inerente ao circuito do medicamento. No global, a farmácia funciona bem, o que se deve sobretudo à grande entreaajuda entre a equipa de trabalho, lutando todos os dias para a garantia de uma prestação de cuidados de saúde de mais alto nível.

Em suma, estes meses facultaram ao estagiário um período enriquecedor a nível de conhecimentos práticos e teóricos, “nutrindo” uma noção esclarecedora de quais os deveres de um farmacêutico integrante de uma equipa multidisciplinar.

Referências

Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto. Diário da República, I Série N.º 167 - Estatuto do Medicamento.

Decreto-Lei n.º 307/2007, de Agosto de 2007. Diário da República - I Série N.º 168 – Regime Jurídico das Farmácias de Oficina.

Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República - I Série B, N.º 129 - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

Deliberação n.º 1/CD/2015, de 18 de Fevereiro. Infarmed - Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia.

Capítulo II

Monografia

**“Patologias associados ao consumo
abusivo de álcool”**

Lista de Abreviaturas

ADH - Álcool Desidrogenase

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ALDH - Aldeído Desidrogenase

APOE - Apolipoproteína E

AVC - Acidente Vascular Cerebral

ChAT - Colina Acetiltransferase

DA - Doença de Alzheimer

DCC - Doença Coronária Cardíaca

DHA - Doença Hepática Alcoólica

FCDP - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

GABA - Ácido γ -aminobutírico

GC - Glucocorticóide

HA - Hepatite Alcoólica

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade

HPC - Hipocampo

OMS - Organização Mundial de Saúde

PFC - Córtex Pré-Frontal

TGI - Trato Gastrointestinal

TLR - Recetor do tipo R

Resumo

A presente revisão tem como objetivo fornecer informações sobre a associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e o desenvolvimento de patologias crônicas. O consumo de álcool afeta milhões de indivíduos devendo-se sobretudo a fatores sociais e culturais, contudo também é influenciado por fatores biológicos, constituindo a genética um papel considerável na predisposição pelo consumo de álcool. Além de provocar elevados custos sociais e económicos, é responsável pelo aumento de vários tipos de cancros e doenças do sistema cardiovascular, tais como: hipertensão, distúrbios de condução e outras disritmias e aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC).

Têm-se verificado efeitos prejudiciais para o sistema digestivo, quer a nível hepático quer intestinal. Está comprovado que provoca alterações em diferentes áreas do cérebro, embora ainda seja difícil determinar o impacto do álcool no sistema nervoso e algumas das doenças neurodegenerativas. É observado ainda, que consumido moderadamente, o álcool pode desempenhar um efeito protetor.

Palavras-chave: Álcool; Fatores de Risco; Doenças Crônicas; Doenças Cardiovasculares; Microbiota Intestinal; Doença de Alzheimer.

Abstract

This review aims to provide information about the association between alcohol consumption and the development of chronic diseases. Alcohol consumption affects millions of individuals and is mainly due to social and cultural factors, however it is also influenced by biological factors, with genetics playing a considerable role in the predisposition for alcohol consumption. In addition to elevated social and economic costs, it is responsible for the increase of several types of cancers and diseases of the cardiovascular system, such as: hypertension, conduction disorders and other dysrhythmias and increased risk of stroke.

Harmful effects have been noted on the digestive system, both at the liver and intestinal levels. It has been proven to cause changes in different areas of the brain, although it is still difficult to determine the impact of alcohol on the nervous system and some of the neurodegenerative diseases. It is also observed that if consumed moderately, alcohol can have a protective effect.

Keywords: Alcohol; Risk factors; Chronic diseases; Cardiovascular diseases; Intestinal microbiota; Alzheimer's disease.

I. Introdução

O consumo de álcool causa transtornos que afetam milhões de indivíduos em todo o mundo. O consumo de álcool está diretamente associado à mortalidade por doenças hepáticas e é responsável por elevados custos sociais e económicos.⁽¹⁾

Realizou-se uma pesquisa recorrendo às bases de dados *PubMed*, *Medline* e *Google Scholar* por artigos relevantes publicados, principalmente em inglês e revistas científicas especializadas. Foram considerados como critérios de inclusão para a revisão, estudos com informações relevantes sobre a associação entre álcool e doenças crónicas, bem como artigos elucidativos de mecanismos fisiopatológicos para a associação.

Estima-se que 3,8% de todas as mortes globais são imputáveis aos efeitos associados ao consumo de álcool.⁽²⁾ O consumo excessivo de álcool aumenta o risco de vários tipos de cancro, doenças cardíacas, outras doenças crónicas e problemas de saúde mental. O consumo crónico de álcool resulta em constantes alterações no cérebro, levando à redução do controlo comportamental.⁽¹⁾ Apesar de tudo, o consumo de vinho é um componente da dieta mediterrânea e consumido moderadamente está cada vez mais associado à promoção da saúde humana e à prevenção de doenças, principalmente associado à saúde mental e cardíaca.^(1,2)

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o consumo total *per capita*, em pessoas com mais de 15 anos, de álcool puro em todo o mundo foi estimado em 13,5 g/dia.⁽³⁾

Nos últimos anos surgiu um interesse crescente no impacto que o consumo de bebidas exerce em muitas doenças crónicas. Para compreender como o consumo afeta o desenvolvimento da doença, é necessário conhecer e perceber as diferentes dimensões e padrões de consumo. Os padrões de consumo incluem o tipo de bebida alcoólica, bem como a quantidade e a frequência do consumo de bebida alcoólica. Com base na quantidade e frequência de consumo, os consumidores podem ser divididos em consumidores leves, moderados e pesados, correspondendo à ingestão diária de ≤ 1 bebida, 2–3 bebidas e ≥ 4 bebidas, respetivamente.⁽³⁾

Além disso, fatores como a dieta, a etnia, o género e a idade, agem como moduladores na associação entre álcool e doenças crónicas.⁽⁴⁾ Por outro lado, existem evidências demonstrativas dos efeitos promotores de saúde associados ao consumo regular, leve a moderado, de vinho tinto.⁽¹⁾

2. Genética e Fatores de Risco

Os distúrbios associados ao uso de álcool não são o resultado de fraquezas individuais ou falhas morais, surgem da complexa interação entre indivíduos e fatores sociais, culturais e biológicos.⁽⁴⁾ Estudos familiares demonstraram o papel da genética nesses distúrbios.

Um estudo estimou uma hereditariedade de hábitos alcoólicos de 64% entre gêmeos e uma meta-análise evidenciou que cerca de 50% dos transtornos relacionados ao uso de álcool são hereditárias, no entanto pode ser uma subestimação resultante do viés de medição e problemas metodológicos. Embora os fatores genéticos desempenhem um papel importante no desenvolvimento de transtornos relacionados ao uso de álcool, vários estudos indicam que o risco ambiental, fatores e interações gene-ambiente também contribuem para o aparecimento e persistência destas doenças.⁽⁴⁻⁶⁾

Atualmente existe uma dificuldade reconhecida na identificação de alelos individuais que medeiam o risco de doenças relacionadas com o álcool. A álcool desidrogenase (ADH) e a forma mitocondrial de aldeído desidrogenase (ALDH2) são enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo do álcool. O gene ALDH2 possui dois alelos primários conhecidos como ALDH2*1 e ALDH2*2. Indivíduos portadores do alelo ALDH2*2 e homozigotos, em particular, têm um metabolismo de álcool débil. Por conseguinte, ao beberem álcool, o acetaldeído acumula-se, e potencia manifestações como rubor, dor de cabeça, sudorese, taquicardia, náusea e vômitos. Esse polimorfismo está presente em cerca de 40% dos indivíduos do leste asiático, contudo é um polimorfismo raro em pessoas europeias. Além disso, polimorfismos no grupo de genes ADH (e.g., ADH1B*2) também protegem contra distúrbios de consumo de álcool.⁽⁵⁾ Mecanismos epigenéticos, incluindo as modificações de histonas e a metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN) são cada vez mais associados à fisiopatologia dos distúrbios alcoólicos e podem mediar o efeito de fatores de risco ambientais, como stress, na origem e persistência de tais desordens.⁽⁶⁾

Vários fatores de risco ambientais podem contribuir para o aparecimento e perpetuação de transtornos relacionados ao uso de álcool. A prevalência tende a ser maior em grupos culturais que adotam uma atitude mais permissiva em relação ao consumo excessivo de álcool e intoxicação alcoólica. Nomeadamente, culturas em que o álcool, geralmente, está prontamente disponível a baixo custo e as intoxicações alcoólicas são aprovadas, e socialmente incentivadas, até mesmo pelo meio de anúncios.⁽⁷⁾

Outros fatores de risco incluem uma estrutura familiar insuficiente, mudanças comportamentais e humorais, e a falta de autocontrolo.⁽⁶⁻⁸⁾ O hábito de beber entre colegas também revela um desenvolvimento de transtornos relacionados ao uso de álcool,

especialmente durante a adolescência.⁽⁷⁾ Fatores parentais, como uma baixa monitorização parental, hábitos de consumo paternos e atitudes incentivadoras ao consumo de álcool são fatores de risco de promoção alcoólica. Ainda outros fatores que afetam a probabilidade de desenvolver tal distúrbio incluem o acesso a recursos financeiros na compra de álcool, a escolaridade, crenças e práticas religiosas. Também as falsas expectativas positivas dos efeitos do álcool representam um papel importante no padrão de consumo de álcool. Particularmente, o pensamento de que o consumo excessivo facilita as interações sociais, o alívio da ansiedade e melhora o desempenho sexual está associado a consumidores pesados de álcool.⁽⁶⁻⁸⁾

O álcool exerce proeminentes efeitos no ácido γ -aminobutírico (GABA) e na transmissão glutamérgica, através sobretudo da sinalização do recetor GABA-A e inibição da sinalização do recetor N-metil-D-aspartato. Esses mecanismos são responsáveis por uma supressão global da excitabilidade do sistema nervoso que resulta numa ingestão aguda de álcool e recaídas durante o período de abstinência. A nível sistémico, os efeitos do álcool no cérebro resultam num efeito bifásico que engloba uma componente psicomotora inicial e uma consequente componente apático-sedativa. Estas componentes são inter-individuais e variam com o tempo, sendo que uma estimulação acima do normal e uma sedação abaixo do normal são indicadores de progressão de distúrbios alcoólicos.⁽⁹⁾

De uma perspetiva neurobiológica, os neuro-circuitos são especificamente alterados pelo efeito do álcool e *stress* do cérebro. Uma estrutura que abrange os vários estágios de transtornos relacionados ao consumo de álcool nesse modelo, integra três fases distintas do ciclo de dependência alcoólica: (1) compulsão ou intoxicação; (2) abstinência ou afeto negativo; e (3) preocupação ou desejo. Cada uma dessas fases implica alterações neuro-adaptativas específicas na rede cerebral, que surgem no decurso do distúrbio.⁽¹⁰⁾

Os efeitos gratificantes do álcool e os hábitos de busca na compulsão pela fase de intoxicação implicam mudanças nas quantidades de dopamina e peptídeos opióides nos gânglios basais. O aparecimento de estados disfóricos e *stressantes* que caracterizam o estágio de abstinência significam uma diminuição da função dopaminérgica no sistema de recompensa e recrutamento de neurotransmissores de *stress* cerebral na amígdala estendida. Os desejos e défices que afetam a função executiva promovem uma redução do autocontrolo, e na preocupação ou fase de desejo pode conduzir a uma desregulação progressiva no córtex pré-frontal medial, ínsula, gânglios basais e amígdala estendida. Também o glutamato desempenha um papel importante na preocupação ou fase de desejo.^(9, 10)

3. Doenças do Sistema Cardiovascular

O consumo de álcool afeta vários aspectos do sistema cardiovascular, com efeitos prejudiciais e protetores. Estes incluem: (1) risco aumentado de hipertensão; (2) maior risco de distúrbios causados por anormalidades na geração e interrupção dos sinais elétricos que coordenam o batimento cardíaco (e.g., distúrbios de condução e outras disritmias); (3) elevado risco de doença cardiovascular, como o acidente vascular cerebral, causado pelo bloqueio de vasos sanguíneos no cérebro, ou ruptura de vasos sanguíneos (i.e., acidente vascular cerebral hemorrágico); (4) efeitos protetores (em baixos níveis de consumo de álcool) contra a hipertensão, em mulheres, e doenças cardíacas isquêmicas, tanto em homens como em mulheres.^(3, 11-13)

Não são ainda re/conhecidas, com evidências científicas suficientes, especificamente quais as vias biológicas responsáveis pela interação entre o consumo de álcool com o sistema cardiovascular, contudo foram identificados vários mecanismos que podem desempenhar um papel importante nessa relação. Os mecanismos incluem o aumento da concentração sanguínea de Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL), efeitos na sinalização celular, diminuição da formação de coágulos sanguíneos pelas plaquetas e aumento da dissolução de coágulos sanguíneos por ação enzimática.⁽¹¹⁾ Efeitos mais indiretos podem também desempenhar o seu papel, e.g., o álcool pode aumentar o risco de hipertensão, aumentando a atividade do sistema nervoso simpático, o que resulta em constrição dos vasos sanguíneos e aumenta a força de contração do coração. Além disso, o álcool diminui, muito possivelmente, a sensibilidade dos sensores internos de pressão arterial do corpo, barorreceptores, diminuindo assim a capacidade de regular a pressão sanguínea.

Um estudo de *coorte* e meta-análise de grande dimensão demonstrou que o consumo de álcool leva a um aumento no risco de distúrbios de condução cardíaca e arritmias. Esses efeitos são causados por alterações na atividade elétrica do coração, incluindo efeitos tóxicos diretos do álcool no coração (cardiotoxicidade) e atividade excessiva do sistema nervoso simpático (atividade hiperadrenérgica) durante o consumo e a abstinência repentina de álcool, comprometendo o sistema nervoso parassimpático, mais especificamente do tônus do nervo vago, e aumento do tempo de condução intra-auricular.⁽³⁾ O efeito do álcool na hipertensão também contribui para o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, através de um efeito dose-resposta. A mortalidade e morbidade do AVC hemorrágico atribuível ao álcool difere por sexo, tal como a hipertensão, é provável que as diferenças no padrão de consumo entre homens e mulheres sejam responsáveis por diferentes valores de risco relativo de AVC hemorrágico por sexo.⁽¹³⁾

O álcool, em baixos níveis de consumo, interage com o sistema cardíaco para diminuir o risco de AVC isquêmico e doença cardíaca isquêmica, no entanto, esse efeito protetor não é observado em níveis mais altos de consumo. Como supramencionado, o álcool exerce principalmente esses efeitos com o aumento dos níveis de HDL, prevenindo coágulos sanguíneos, e ao mesmo tempo aumenta a taxa de colapso dos coágulos sanguíneos. Em sentido contrário, o consumo excessivo de álcool, tanto em consumidores leves como moderados, representa um risco aumentado de eventos isquêmicos, promovendo a probabilidade de coagulação e contrações anormais das aurículas e ventrículos cardíacos (fibrilação ventricular). Assim como no AVC hemorrágico, o álcool tem efeitos diferentes na morbidade e na mortalidade relacionada a eventos isquêmicos. Os efeitos protetores do álcool contra o risco de doença isquêmica do coração, e contra a hipertensão em mulheres surgem hipotetizados como resultado da capacidade de aumentar os níveis de HDL e/ou reduzir a agregação de plaquetas nas paredes arteriais. As diferenças dos efeitos do álcool em homens e mulheres podem resultar de diferentes padrões de consumo, tendo os homens maior propensão a consumir compulsivamente, mesmo em populações com baixos níveis médios de consumo. Essas ocasiões em que bebem exageradamente potencializam um maior risco de desenvolver hipertensão em homens do que em mulheres com níveis semelhantes de consumo de álcool.⁽¹²⁾

As meta-análises do consumo de álcool e o risco de doença cardíaca isquêmica de *Baliunas et al. (2009)* e *Roerecke et al. (2012)* observaram um efeito protetor superior para a morbidade do que para a mortalidade relacionada a essas condições. Uma possível explicação para essa observação, além das listadas acima, no AVC hemorrágico, é que os pacientes nos estudos de morbidade podem ser mais jovens no momento do AVC do que aqueles nos estudos de mortalidade.^(13, 14) O consumo regular de álcool contribui para cardiomiopatia não sintomática, que pode tornar-se sintomática ao continuar a beber por um maior período de tempo.⁽¹⁵⁾ Estudos demonstram que o consumo de álcool em menores quantidades pode reduzir o risco de derrame vascular e exerce uma ação protetora contra doenças cardiovasculares.^(2, 16) No entanto, o consumo excessivo de álcool substitui esses potenciais benefícios por uma maior suscetibilidade a doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmia e cardiomiopatia.⁽¹⁵⁾

O alcoolismo crônico e a dependência de álcool são os principais fatores que levam a anormalidades cardíacas, como pressão arterial elevada e hipertrofia do ventrículo esquerdo. A hipertensão e o abuso de álcool combinadamente são mais nocivos à função ventricular esquerda do que isoladamente. Portanto, presume-se que o consumo de álcool por um longo

período de tempo possa enfraquecer o músculo cardíaco.⁽¹⁵⁾ Uma investigação aponta que a partir das 2 semanas de abstinência os pacientes já demonstram melhorias na pressão arterial.⁽¹⁵⁾

O consumo leve a moderado de álcool reduz a incidência de doença coronária cardíaca (DCC), acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial periférica, mortalidade por DCC e mortalidade por todas as causas, especialmente nas populações ocidentais. No entanto, o consumo excessivo de álcool é prejudicial, causando cardiomiopatia, arritmias cardíacas, cirrose hepática, pancreatite e derrame hemorrágico.⁽²⁾

4. Doenças do Sistema Digestivo

O álcool está associado a várias doenças hepáticas e encontra-se relacionado ao fígado gordo, hepatite alcoólica e cirrose. A associação entre o risco de cirrose hepática e o consumo de álcool já é reconhecida há muito tempo. O principal mecanismo biológico que contribui para a degenerescência do fígado envolve presumivelmente a decomposição do etanol nas vias hepáticas e oxidativas que resultam na produção de radicais livres, acetaldeído e ésteres etílicos de ácidos gordos, responsáveis por danificar as células hepáticas.⁽¹⁷⁾ Dada a mesma quantidade de consumo de álcool, o álcool apresenta um risco aumentado de mortalidade por cirrose hepática do que o risco de morbidade, uma vez que é responsável por piorar o curso da doença hepática e exerce um efeito prejudicial ao sistema imunológico.⁽¹⁸⁾ O consumo de álcool tem também sido associado a um aumento do risco de pancreatite aguda e crônica. Mais especificamente, o consumo excessivo de álcool (ou seja, mais do que, em média, 48 gramas de etanol puro ou cerca de duas bebidas padrão por dia) leva a um risco visivelmente elevado de pancreatite, enquanto que num consumo abaixo de 48 gramas por dia verifica-se apenas um ligeiro aumento do risco de pancreatite. Níveis mais altos de consumo de álcool podem afetar o risco de pancreatite pelas mesmas vias que causam danos ao fígado, ou seja, a formação de radicais livres, acetaldeído e ésteres etílicos de ácidos gordos durante o metabolismo do álcool nas células pancreáticas acinares lesionadas.⁽¹⁹⁾

4.1. Doenças hepáticas associadas ao álcool

As doenças hepáticas induzidas pelo consumo excessivo de álcool são uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo.⁽²⁰⁾ Estudos demonstraram que lesões hepáticas, resultantes do consumo excessivo de álcool, podem evoluir para fibrose ou cirrose em até 15% dos alcoólicos.^(20, 21)

A doença hepática alcoólica (DHA) pode assumir a forma de envolvimento agudo (hepatite alcoólica) ou doença crónica do fígado (esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose).⁽²¹⁾ Embora esteja associado a vários problemas de saúde, as doenças cardiovasculares e a cirrose hepática são os problemas mais prevalentes entre os alcoólicos.⁽¹⁵⁾

Os alcoólicos “pesados” (consumo diário igual ou superior a 6 bebidas) apresentam o dobro da taxa de mortalidade em relação à população em geral.⁽²⁾ Estudos referem que a quantidade de álcool consumido e a duração desse consumo estão intimamente relacionadas à cirrose.^(2, 21) De acordo com *Bruha R et al.*, a cirrose não se desenvolve abaixo do consumo vitalício de 100Kg de álcool. Essa quantidade corresponde a uma ingestão média diária de 30g de álcool durante 10 anos. Alcoólicos “pesados” que consomem pelo menos 80g de álcool por dia, por mais de 10 anos, apresentam uma taxa de aproximadamente 100% de desenvolverem doença hepática.⁽²¹⁾

O álcool é metabolizado no fígado por 3 vias: (1) pela enzima álcool desidrogenase (ADH); (2) pelo citocromo P-4502E1 (CYP2E1); e (3) pela catalase mitocondrial.⁽²¹⁾ Além do fígado, o ADH também está presente na mucosa gástrica e indivíduos com baixa atividade gástrica de ADH são mais suscetíveis à doença hepática alcoólica.⁽²¹⁾

Destacam-se a esteatose que é reversível, e resulta de abuso ativo de álcool e/ou síndrome metabólico e a cirrose que é irreversível e com ausência de inflamação em abstinência alcoólica. A esteatose simples é reversível após várias semanas de abstinência. A esteato-hepatite, condição observada em apenas alguns alcoólatras - é um processo fibrogénico que pode induzir alterações que levam à cirrose. A esteato-hepatite também é reversível, embora possa sempre persistir um certo grau de fibrose. A esteatose hepática é a alteração primária mais frequente no abuso crónico de álcool. As alterações associadas ao metabolismo do álcool podem conseqüentemente desencadear uma reação inflamatória, resultando em hepatite alcoólica ou doença hepática crónica. A doença hepática em consumidores abusivos de álcool representa uma maior probabilidade de evoluir para uma alteração crónica como esteato-hepatite ou fibrose, progredindo com os anos em cirrose.⁽²¹⁾ A hepatite alcoólica grave, embora relativamente rara, tem uma taxa de mortalidade até 50%. Identificar indivíduos com alto risco de mortalidade é crucial no tratamento da hepatite alcoólica aguda.⁽²¹⁾

Os pacientes com esteatose geralmente não apresentam sintomas, mas podem ter testes de função hepática ligeiramente elevados e fígado aumentado (ambos são frequentemente descobertos acidentalmente durante o exame por outros motivos).

No estadió da hepatite aguda alcoólica, pode haver náuseas, perda de apetite, perda gradual de peso, icterícia e outros sintomas de disfunção hepática (tempo prolongado de protrombina, hipoalbuminémia, ascite e encefalopatia hepática).⁽²¹⁾

A doença hepática alcoólica pode assumir a forma crónica (esteatose, esteato-hepatite, fibrose, cirrose) ou hepatite aguda. A esteatose é totalmente reversível, o que não se aplica as outras condições. A cirrose está de “mão dada” a uma baixa expectativa de vida.

A gravidade e o prognóstico da doença hepática induzida pelo álcool dependem da quantidade, padrão e duração do consumo de álcool, bem como da presença de inflamação hepática, dieta, estado nutricional e predisposição genética de cada indivíduo. Embora a esteatose seja uma doença quase completamente benigna, a cirrose hepática está associada a uma acentuada morbidade, mortalidade e redução da esperança de vida. A sobrevivência média de pacientes com cirrose avançada é de 1-2 anos. A hepatite alcoólica (HA) aguda grave está associada a uma mortalidade de até 50%.⁽²¹⁾ Alguns autores sugerem que a pentoxifilina pode ser o melhor tratamento de primeira linha em pacientes com HA grave.⁽²¹⁾ A abstinência absoluta é uma precaução terapêutica essencial, tendo em conta que tratamentos hepatoprotetores não demonstram melhorar o curso da doença. Da mesma forma, não existe nenhum medicamento que seja um eficaz protetor dos efeitos do álcool. O curso clínico da hepatite alcoólica grave pode ser melhorada através de corticóides, nutrição enteral e pentoxifilina, embora sejam necessários mais dados clínicos para padronizar e/ou combinar tratamentos. Pacientes com cirrose avançada devem ser considerados para transplante de fígado, desde que sejam abstinentes comprovados.⁽²¹⁾

4.2. Marcadores de diagnóstico

A deteção de um estadió inicial de lesão hepática é a chave para fornecer um resultado positivo na intervenção terapêutica. O *gold standard* para avaliação do estadió da fibrose hepática é a biópsia hepática, no entanto é um procedimento invasivo que pode levar a complicações de saúde em 3% dos pacientes (e.g., sangramento, dor, peritonite biliar, punção renal ou morte).

A ultrassonografia é a técnica básica de imagem para o exame hepático. A biópsia hepática, embora nem sempre seja necessária, pode ajudar a diferenciar esteatose simples de esteato-hepatite, fibrose ou cirrose incipiente. A definição precisa do estadió da fibrose hepática é essencial à gestão e prognóstico na prática clínica. Recentemente, marcadores sanguíneos e métodos instrumentais foram propostos como alternativa de diagnóstico não invasiva da fibrose hepática. No entanto, ainda existem algumas dúvidas quanto à sua

implementação no uso clínico.⁽²¹⁾ Daí a crescente necessidade de apostar no desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico mais seguras e não invasivas.⁽²⁰⁾

Chrostek L et al. (2020) avaliaram cinco potenciais marcadores indiretos não invasivos de fibrose hepática (APRI, GAPRI, índice de *Forns*, FIB-4, idade-plaquetas), e ainda a transferrina deficiente em hidratos de carbono que é um dos biomarcadores mais utilizados na deteção de abuso crónico de álcool, principalmente devido à sua alta especificidade. No entanto, apresenta uma eficiência diagnóstica diminuída como marcador de abuso crónico de álcool devido à sua baixa sensibilidade. Os resultados apresentados sugerem que simples exames de sangue incorporados em marcadores complexos podem ser úteis na identificação de estadios específicos da fibrose hepática. Apresentando, o índice de *Forns*, os dados mais otimistas enquanto marcador de fibrose hepática em pacientes alcoolizados.⁽²⁰⁾

A avaliação da gravidade da fibrose hepática e da inflamação associada é crucial para traçar o prognóstico, as estratégias terapêuticas e a previsão de possíveis complicações em pacientes com doenças hepáticas alcoólicas. Um marcador não invasivo ideal para a avaliação da fibrose deve, com precisão e alta sensibilidade, detetar a presença de fibrose e avaliar o estágio da fibrose hepática.⁽²⁰⁾

4.2.1. Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas em Alcoólicos

O fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) promove a deposição de colagéneo no fígado, atuando nas células estreladas hepáticas.⁽²²⁾ Os fatores de crescimento derivados de plaquetas (FCDPs) constituem uma família de proteínas, incluindo várias subunidades que desempenham um importante papel na ativação e transdiferenciação de células estreladas hepáticas nos miofibroblastos.⁽²²⁾ Os resultados obtidos por *Martinez-Gonzalez C et al. (2020)* encontraram uma relação direta entre a contagem de plaquetas e o FCDP, demonstrando que as plaquetas são mais baixas nos indivíduos cirróticos. Observações essas que reforçam a ideia de que as plaquetas são uma fonte para o FCDP na doença hepática crónica. Os níveis séricos de FCDP diminuem nos estadios mais avançados da doença hepática provocada pelo álcool e aparentam depender tanto do comprometimento da função hepática quanto da contagem reduzida de plaquetas.⁽²²⁾

4.3. Efeitos do álcool na microbiota intestinal

O estudo dos efeitos do álcool na estrutura e atividade da microbiota do trato gastrointestinal (TGI) ainda é primordial, particularmente quando comparada com os efeitos induzidos pelo álcool noutras patologias. A revisão da literatura demonstra que o consumo de

álcool potencia o crescimento bacteriano e a disbiose, quantitativa e qualitativa, da microbiota intestinal de humanos. Esses estudos demonstram alterações nos táxons bacterianos dominantes dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* e, nomeadamente, um aumento de bactérias do filo *Proteobacteria*.⁽²³⁾

Um estudo baseado em métodos de cultura descobriu que o consumo de álcool altera a composição da microbiota associada à mucosa em biópsias sigmóides humanas retiradas de alcoólatras com e sem DHA. Neste estudo, os investigadores recorreram ao sequenciamento do gene 16S rRNA para avaliar a microbiota. Concluindo que a comunidade microbiana estava significativamente alterada, composta por uma menor abundância de bactérias do filo *Bacteroidetes* e uma maior abundância do filo *Proteobacteria*, num grupo de alcoólicos com e sem doença hepática. A microbiota disbiótica em alcoólatras também se relaciona com altos níveis de endotoxinas no sangue, indicando que a disbiose pode contribuir para a hiperpermeabilidade intestinal e/ou aumento da translocação de produtos bacterianos e microbianos *gram* negativos do lúmen intestinal para a circulação sistêmica.⁽²⁴⁾

A análise do gene 16S rRNA da microbiota fecal em humanos com cirrose alcoólica e/ou portadores de hepatite B relacionada ao consumo de álcool, demonstra uma redução em *Bacteroidetes* e um aumento em *Proteobactérias* e *Fusobactérias*, em comparação a indivíduos saudáveis. Estes estudos apontam para um aumento significativo de bactérias potencialmente perigosas das famílias *Prevotellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* e *Streptococcaceae* em indivíduos com cirrose alcoólica e/ou hepatite B, relacionada com o álcool, em relação a indivíduos saudáveis. No geral, doente alcoólicos e cirróticos apresentam comunidades microbianas enriquecidas em *Proteobactérias* da classe *Gammaproteobacteria* e *Firmicutes* da classe *Bacilli*. No entanto, *Firmicutes* da classe *Clostridia* são inexistentes em alcoólatras.

A prevalência de bactérias potencialmente patogénicas em pacientes com cirrose pode condicionar não só o diagnóstico, como o prognóstico da doença. Estas evidências sugerem que as diferenças existentes na comunidade microbiota entre alcoólicos e alcoólicos com cirrose podem contribuir para o desenvolvimento de doença hepática, explicando a possível aplicabilidade como biomarcadores de doença hepática. Embora ainda exista a necessidade de determinar a relação causa-efeito entre a estrutura da comunidade microbiota e a doença hepática.^(24, 25) Apesar do álcool causar disbiose intestinal, algumas bebidas alcoólicas contêm compostos que podem alterar favoravelmente a composição da comunidade da microbiota do TGI (trato gastrointestinal). Estudos que avaliaram os efeitos dos polifenóis da dieta na microbiota humana do TGI, em indivíduos humanos saudáveis de controle que consumiram vinho tinto, vinho tinto não alcoolizado, e gin. Após análise das fezes coletadas

conclui-se que o polifenol do vinho tinto aumenta significativamente a abundância de Proteobactérias, Fusobactérias, Firmicutes e Bacteroidetes, enquanto que o consumo de gin diminui significativamente esses mesmos filos bacterianos. O consumo de bebidas não alcoolizadas aumenta significativamente o número de Fusobactérias e o consumo de gin aumenta a abundância de *Clostridium* em comparação ao vinho tinto não alcoolizado e vinho tinto. O consumo de vinho tinto e bebidas não alcoolizadas aumenta a abundância de *Bifidobacterium*, uma bactéria que já demonstrou ser benéfica no TGI. Assim, o consumo de polifenóis aparenta estar associado a um aumento de bactérias responsáveis pela promoção da saúde do TGI, enquanto o consumo de álcool por si só pode ser prejudicial ao equilíbrio da microbiota. A diminuição significativa de *Clostridium* associada ao consumo de polifenóis de vinho tinto sugere que os polifenóis exercem um efeito inibitório no crescimento de *Clostridium*, que tem vindo a ser associado à progressão do cancro do cólon e ao aparecimento de doença inflamatória intestinal. Os resultados indicam que o consumo de polifenóis pode ser introduzido na dieta, de forma específica, para modular a microbiota. Além disso, o consumo moderado diário de polifenóis do vinho tinto aumenta o crescimento de *Bifidobacterium*, que se pensa estar associado a efeitos pré-bióticos positivos da microbiota do TGI, através da produção benéfica de ácidos orgânicos e da inibição do crescimento de bactérias patogénicas.^(26, 27)

Uma vez que o álcool modifica a microbiota intestinal, tanto a microbiota quanto o microbioma podem aumentar a suscetibilidade a alterações patológicas.

A maioria dos estudos investigados assinala uma associação entre o crescimento bacteriano intestinal induzido pelo álcool e a disbiose e o desenvolvimento/progressão de DHA e cirrose. De facto, a interrupção (associada ao consumo de álcool) da função da barreira intestinal, em combinação com o crescimento bacteriano induzido pelo álcool e disbiose, pode ser altamente relevante para o desenvolvimento de patologias hepáticas, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica, a esteato-hepatite não alcoólica e a DHA. O consumo de álcool rompe a barreira intestinal devido ao aumento da carga de stress oxidativo no intestino, que desencadeia o bloqueio das junções estreitas e promove a hiperpermeabilidade intestinal. O aumento da hiperpermeabilidade intestinal permite a translocação de produtos microbianos pró-inflamatórios patogénicos, incluindo endotoxina (e.g., lipopolissacarídeos e peptidoglicanos), do lúmen intestinal para o fígado através da veia porta. A exposição a estes produtos bacterianos provoca inflamação no fígado, que pode funcionar em conjunto com os efeitos diretos do álcool para causar DHA. Essa translocação de produtos bacterianos viáveis durante o crescimento bacteriano ou disbiose induzida por álcool pode contribuir

significativamente para a doença terminal hepática observada em pacientes com cirrose alcoólica e, portanto, contribuir para a mortalidade de pacientes cirróticos por indução de infecções oportunistas.⁽²⁸⁾

5. Doenças do Sistema Nervoso

Embora muitos efeitos benéficos e negativos do álcool na saúde são constantemente destacados, ainda existem controvérsias sobre as propriedades dos componentes do vinho e os seus efeitos celulares e moleculares. O efeito do álcool na saúde é dose-dependente e a fronteira entre a quantidade que causa problemas e a quantidade que pode ser benéfica para a saúde é baixa.⁽¹⁾

Beber álcool é um comportamento em crescente popularidade, especialmente entre os jovens. Muitas pessoas consomem álcool conscientemente e sem consequências para a saúde, mas o número de pessoas que consomem álcool de forma prejudicial aumenta de dia para dia. Existem muitos tipos diferentes de bebidas alcoólicas com diferentes teores alcoólicos. Embora o álcool seja legal e esteja amplamente disponível, bebidas com maiores concentrações de álcool causam mais rapidamente problemas de saúde e em doses menores.⁽¹⁾

O Instituto Nacional de Abuso e Alcoolismo, parte do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América, define como consumo moderado: até quatro bebidas alcoólicas (e.g., copo de vinho à refeição) para homens e três para mulheres num dia e um máximo de catorze bebidas para homens e sete bebidas para mulheres por semana.⁽²⁹⁾

O consumo moderado de vinho está associado a níveis no sangue mais altos de ácidos gordos (ômega-3): (1) protege contra doenças cardíacas; (2) metaboliza a glicose; (3) diminui o risco metabólico cardíaco; (4) aumenta os níveis de heme-oxigenase; (5) previne a coagulação do sangue. Funções que podem proteger o cérebro contra acidente vascular cerebral.⁽³⁰⁾ O risco de desenvolvimento de demência e depressão é reduzido pelo consumo moderado de vinho.⁽³¹⁾

As doenças neurodegenerativas são distúrbios dependentes da idade com crescente prevalência, em parte devido ao aumento da esperança média de vida. As principais doenças neurodegenerativas incluem a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica e a doença de Huntington, acompanhadas por características patogénicas e clínicas que conduzem à perda de células neuronais em certas áreas do cérebro. São doenças irreversíveis e progressivas, relacionadas com a perda da função cognitiva e comportamental do movimento. A demência é responsável pelo principal ónus das doenças neurodegenerativas e a doença de Alzheimer representa aproximadamente 60 a 70% dos casos de demência.⁽¹⁾

Vários fatores, incluindo fatores genéticos e ambientais, afetam o aparecimento de doenças neurodegenerativas. O risco de desenvolvimento da DA está associado a fatores como a apolipoproteína-E (APO-E), a diabetes *mellitus*, o envelhecimento, o tabagismo e a condição socioeconômica. O risco diminuído de aparecimento da DA aparenta estar relacionado a atividades de estímulo físico e cognitivo, adesão à dieta mediterrânea, consumo leve a moderado de álcool e a um maior nível de escolaridade. No cérebro, a acumulação de proteínas tóxicas e a perda da função mitocondrial são eventos precursores de danos neuronais progressivos. O stress oxidativo aliado à neuroinflamação direta, à acumulação de metal e à disfunção mitocondrial, desempenha um papel crucial na neurodegeneração. A cascata de eventos patológicos ligados à neurodegeneração é caracterizada por uma alta produção de radicais livres que atuam em ácidos nucleicos, proteínas e gorduras, bem como na glicosilação do ADN e proteínas, induzindo apoptose e necrose. Várias das proteínas que sofrem alterações estruturais e funcionais responsáveis pela degradação e desdobramento, como β -amilóide na doença de Alzheimer e α -sinucleína na doença de Parkinson, podem estar presentes em pequenas quantidades em indivíduos idosos. O stress oxidativo provoca a peroxidação lipídica e os produtos derivados reagem com a proteína para formar precipitados intracelulares. O stress oxidativo induz ainda a ativação de células gliais que libertam citocinas pró-inflamatórias, que fortalecem a neurodegeneração.^(32, 33)

A prevalência de demência relacionada ao álcool representa cerca de 10% de todos os casos de demência.⁽³⁴⁾ A relação entre a quantidade de álcool ingerida e os resultados cognitivos é difícil de determinar quer: (1) pela definição do que é um alto nível de consumo de álcool, (2) pela duração do abuso, (3) pela idade em que o consumo de álcool começa, (4) pelo sexo e (5) pela alternância de períodos de compulsão e abstinência.⁽¹⁾

Deng et al. identificaram a relação entre beber e o risco de desenvolver demência, provando que o alto consumo de álcool está relacionado a uma maior disfunção cognitiva, e um consumo leve a moderado de álcool reduz o risco associado ao desenvolvimento de demência.⁽³⁵⁾

Xu et al. relataram uma relação que produz uma curva em forma de J (crescimento exponencial) entre a ingestão de álcool e declínio cognitivo em pacientes com alterações cognitivas leves. Mostraram ainda que um elevado consumo de bebidas alcoólicas e a abstinência total aumenta o risco de demência e que o consumo moderado de álcool pode estar associado a um menor risco de demência.⁽³⁶⁾ Muitos estudos indicam se o álcool pode ou não ser um fator de risco ou protetor para o desenvolvimento de DA, contudo as

evidências estão longe de serem conclusivas e as associações entre abstinência, consumo moderado ou “pesado” e risco de desenvolvimento de demência, permanecem incertas.

Num caso-controlo constituído por uma *coorte* populacional de idosos, o consumo moderado de álcool apresentou uma relação inversa com o risco de demência, mesmo após ajustes multivariáveis e exclusão de ex-alcoólicos. Os abstinentes apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem demência cerca de duas vezes superiores às chances entre consumidores de 1 a 6 bebidas semanais.⁽¹⁶⁾

O consumo de álcool pode ser inversamente associado à demência devido a um conjunto de alterações protetoras da vasculatura cerebral. Anteriormente, foi descoberto que o consumo leve a moderado de álcool está associado a uma menor prevalência de lesões na substância branca e enfartes subclínicos, (anormalidades de origem vascular), evidenciado na imagem por ressonância magnética, todavia os níveis de colesterol lipoprotéico de alta densidade (HDL-C) e fibrinogénio medeiam uma associação modesta entre o uso de álcool e a demência. Estudos experimentais descobriram que o etanol aumenta inicialmente a libertação de acetilcolina no hipocampo, o que pode levar a um melhor desempenho na memória.⁽¹⁶⁾

A associação inversa entre álcool e demência é mais pronunciada em indivíduos sem o alelo APOE-4, que apresentam menor risco de demência. Entre os indivíduos com um alelo APOE-4, o uso de álcool igual ou superior a 7 doses por semana está associado a um risco substancialmente mais alto de demência.⁽¹⁶⁾ Os resultados são consistentes com a hipótese de que o consumo leve a moderado de bebidas alcoólicas exerce um efeito protetor na função cognitiva a longo prazo.⁽¹⁶⁾

A maioria dos estudos não faz distinção entre vinho, cerveja ou bebidas espirituosas, e os estudos que distinguiram não referiram diferenças entre os efeitos dos diferentes tipos de álcool. Assim, apenas estudos mais aprofundados esclarecerão a relação complexa entre o consumo de álcool e o início da DA, bem como esclarecer os riscos ou benefícios envolvidos no consumo de álcool. Também será pertinente perceber, se e como a dieta e a ingestão de vinho, em particular, pode ajudar a retardar o declínio cognitivo e proteger contra a DA, independentemente de outros fatores de risco.

5.1. Influência da abstinência alcoólica nos recetores glucocorticóides

Dados clínicos e experimentais em humanos e roedores mostraram que o consumo agudo e crónico de álcool, bem como a abstinência de álcool, aumenta a disponibilidade dos níveis plasmáticos de glucocorticóides (GC) plasmáticos e reduz a disponibilidade dos

recetores de GC.⁽³⁷⁾ A abstinência de álcool induz alterações prolongadas no fator de libertação de corticosteróides e corticosterona plasmática no hipocampo (HPC), no córtex pré-frontal (PFC) e no hipotálamo.⁽³⁷⁾

A fase inicial da abstinência do álcool é caracterizada por aumentos das concentrações plasmáticas e cerebrais de GC. *Little et al.* mostraram em roedores que, durante a fase inicial de abstinência, após 8 meses de consumo crônico de álcool, ratos e murganhos apresentavam níveis elevados de corticosterona no PFC e no HPC.⁽³⁸⁾ O nível excessivo de corticosterona no PFC dos roedores abstinentes persistiu por 2 meses, enquanto o nível circulante de corticosterona regressou às concentrações basais.⁽³⁷⁾ Do ponto de vista funcional, a desregulação regional persistente de GC em indivíduos que consomem abusivamente de álcool, emerge como um fator-chave responsável por alterações prolongadas moleculares e neuronais associadas à disfunção cognitiva a longo prazo.⁽³⁷⁾ Dados experimentais demonstram que atuar diretamente sobre GR durante o período de abstinência, por meio de antagonistas seletivos, pode neutralizar significativamente o desenvolvimento e a persistência de distúrbios cognitivos e de plasticidade neural durante a abstinência prolongada.⁽³⁷⁾

Mais investigações já mostraram efeitos benéficos do agonista do GABA_A (muscimol) na tolerância e dependência do álcool em ratos.^(37, 39) Entretanto, entre as benzodiazepinas (como o lorazepam, o clordiazepóxido e o oxazepam) que atuam no recetor GABA_A, o diazepam é o mais utilizado, principalmente devido ao longo tempo de semi-vida.^(37, 40) Dado que, o diazepam tem sido amplamente utilizado para reduzir os efeitos colaterais negativos da abstinência alcoólica e administrado de forma transitória em alcoólatras, principalmente com o objetivo de reduzir a ansiedade e diminuir a excitabilidade neuronal na fase inicial da interrupção da ingestão de álcool.⁽³⁷⁾ Portanto, uma questão pertinente a colocar será como determinar quais os tratamentos mais efetivos a longo prazo, capazes de direcionar a atividade GC e mais eficazes na redução de défices cognitivos induzidos por abstinência transitória de álcool.⁽³⁷⁾

5.2. Consumo Moderado de Álcool

Existem evidências de que o consumo moderado de vinho afeta positivamente órgãos e sistemas. Os resultados de vários estudos, auxiliados em modelos de roedores, miócitos cardíacos e células endoteliais, indicaram que a ingestão moderada de álcool pode promover processos anti-inflamatórios que envolvem recetores de adenosina, proteína quinase C (PKC) e óxido nítrico sintase, que podem levar a cardioproteção. *Collis et al.* indicaram que as modificações na proteína de choque térmico anti-inflamatória relacionada ao álcool e a

proteína quinase no cérebro têm semelhanças com as observadas no coração, destacando que a demência e a doença cardiovascular compartilham vários fatores comuns de risco.⁽⁴¹⁾ Essas observações incentivaram estudos sobre a associação do consumo de álcool à demência. Um estudo relatou que o consumo regular, leve a moderado, tem um efeito protetor contra a DA⁽³⁶⁾, no entanto outros estudos relataram um efeito protetor com um nível de consumo, alto a moderado, mas dependente de muitas variáveis, como idade e sexo, etnia, avaliação clínica e o uso de avaliações cognitivas padronizadas, o que não permite extrair uma conclusão adequada.^(42, 43) *Harwood et al.* analisaram o efeito do álcool na APOE-4 visando definir a idade de início da DA, verificando que a ausência do alelo APOE-4 em alcoólicos está associada a um início precoce da DA.⁽⁴³⁾

O sistema nervoso central possui um sistema linfático, formado por células astrogliais, com a capacidade de eliminar proteínas e metabolitos solúveis e desempenha um papel fundamental na depuração de proteínas potencialmente neurotóxicas, como a Aβ18 e Tau23.⁽⁴⁴⁾ Uma investigação conduzida aos efeitos da exposição aguda e crônica do etanol na função linfática observou uma redução na função linfática resultante da ingestão compulsiva de álcool e, surpreendentemente, em murganhos expostos a uma dose baixa, aguda ou crônica de álcool, foi observado um aumento da atividade linfática. Assim, o aumento da função linfática combinada com a diminuição da expressão da proteína ácida fibrilar glial poderá desempenhar um papel importante na redução do risco de demência em indivíduos que habitualmente ingerem baixas quantidades de álcool.⁽⁴⁵⁾ Modelos animais mostraram que o dano da sinapse induzido pela β-amilóide e α-sinucleína pode ser neutralizado em concentrações baixas de álcool, e os polifenóis, devido às suas propriedades antioxidantes, podem conferir neuroproteção.⁽⁴⁵⁾

Todos os estudos confirmam que o consumo de vinho, leve a moderado, associado a um estilo de vida e hábitos saudáveis, como a adoção da dieta mediterrânea e atividade física, pronunciam ainda mais os seus efeitos positivos.

5.3. Consumo Elevado de Álcool

O consumo crônico ou excessivo de álcool pode causar danos ao lobo temporal, semelhantes aos observados na DA, dentre os quais, perda de substância branca no córtex pré-frontal, no corpo caloso e cerebelo e perda neuronal no hipotálamo e cerebelo.⁽⁴⁶⁾

A disfunção colinérgica e a neuroinflamação são características prevalentes da demência, descrito na capacidade dos agonistas dos recetores de acetilcolina (ACh) ou inibidores da acetilcolinesterase (AChE) de melhorar as funções cognitivas e diminuir os níveis

de citocinas inflamatórias em pacientes com DA. A ingestão de etanol reduz a expressão de colina acetiltransferase (ChAT), induz a perda de neurônios ChAT, regula positivamente a sinalização neuroimune, através de citocinas pró-inflamatórias e dos seus recetores e aumenta a fosforilação do NF- κ B p65 (fator nuclear *kappa* B) é um complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição), em conjunto com o aumento da sinalização neuroimune.⁽⁴⁷⁾ Estabeleceu-se que o uso crónico de álcool relaciona-se à degeneração dos neurónios colinérgicos, confirmado pelo efeito positivo da manipulação farmacológica da via colinérgica neuronal. O álcool afeta a cognição modulando a síntese e a libertação de acetilcolina no hipocampo, o que induz a perda de recetores muscarínicos e benzodiazepínicos, contribuindo para o défice cognitivo na DA. Assim, um dos mecanismos que explica, em parte, a ligação da ingestão de álcool à DA é o efeito do álcool no sistema colinérgico.⁽⁴⁷⁾

O etanol, em altas concentrações, é capaz de ativar a sinalização de recetor do tipo *Toll* 4 (TLR4) nos astrócitos e na microglia, desencadeando a produção de mediadores inflamatórios que induzem a morte neuronal. O etanol pode ativar células microgliais, alterando a sua morfologia, resposta fagocítica e produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β), ativando também mediadores inflamatórios como o óxido nítrico (ON), estimulando a neurodegeneração. Um estudo indicou que o etanol, em concentrações significativas, induz a ativação da microglia e secreção de citocinas e mediadores inflamatórios.⁽⁴⁸⁾ O tratamento crónico do etanol aumenta a produção de citocinas e mediadores inflamatórios e induz a morte celular neuronal.⁽³⁷⁾ O estudo observou a indução da apoptose de neurónios da microglia num meio de cultura tratado com etanol, reforçando a teoria de que altos níveis de mediadores inflamatórios produzidos pela ativação da microglia são prejudiciais para os neurónios. O etanol induz a regulação positiva da expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e óxido nítrico sintase (iNOS) nas células da glia, e desencadeia vias de sinalização que estimulam a produção e expressão de citocinas e mediadores inflamatórios na morte celular no cérebro.⁽⁴⁸⁾

O efeito do álcool também está relacionado com a idade. Adolescentes que começam a consumir álcool antes dos 20 anos demonstraram défices mais preeminentes durante a execução de diversos exercícios de memória em comparação com aqueles que apenas começaram a beber após os 20 anos. O consumo excessivo de álcool durante a adolescência está associado a danos na área do hipocampo e no córtex pré-frontal, o que se traduz num aumento de disfunções neurocognitivas, funções visuoespaciais, verbais e de atenção. A ingestão intermitente de etanol, ainda durante a adolescência, induz processos inflamatórios e apoptóticos no neocórtex, hipocampo e cerebelo, suportando o papel da inflamação nos danos

cerebrais induzidos pelo etanol. De um modo geral, o álcool estimula o aparecimento, desenvolvimento e manutenção da DA através da neuroinflamação.⁽⁴⁹⁾

Os estudos realizados em animais demonstraram que a ingestão prolongada de álcool induz alterações em diferentes áreas do cérebro (principalmente nas regiões do hipocampo, hipotálamo e cerebelo), com conseqüente comprometimento da neurotransmissão colinérgica (responsável por desempenhar um papel fundamental na aprendizagem, atenção e memória). Os efeitos da ingestão crônica de álcool nos núcleos colinérgicos basais do cérebro anterior e nos núcleos colinérgicos do tronco cerebral foram estudados. Os resultados observaram uma redução na expressão da colina acetiltransferase (ChAT), que é responsável pela biossíntese da acetilcolina.⁽⁵⁰⁾ Alguns estudos indicaram que a redução de ChAT está correlacionada com a memória e eventuais comprometimentos cognitivos em pacientes com DA e outras doenças neurodegenerativas.^(50, 51) As evidências crescentes sugerem que, em ratos, alterações relacionadas à ingestão de álcool nos circuitos cerebrais estão ligadas à sinalização neuroimune por meio de TLRs.⁽⁵⁰⁾

6. Conclusão

Existem limitações à capacidade atual para estimar a carga de doenças e condições crónicas atribuíveis ao consumo de álcool. As estimativas mais detalhadas e específicas de cada país são geralmente limitadas pela validade dos dados disponíveis. À medida que mais estudos são publicados, é provável que novas causas sejam descobertas para algumas das relações entre o consumo de álcool e as várias doenças e condições crónicas.⁽⁴²⁾ Os resultados desses novos estudos podem ser usados em novas investigações que elucidem o impacto do álcool em doenças nas quais desempenha um papel influenciador, desde modificações comportamentais a doenças com elevado peso no atual panorama de saúde pública, como a Diabetes e o cancro. Além disso novos estudos podem também conduzir à identificação de umnexo de causalidade, através de novos conhecimentos aprofundados biológicos, funcionais e clínicos, entre o consumo de álcool e novas doenças. No entanto, novos estudos também poderão eventualmente quicá refutar a relação entre o consumo de álcool e certas doenças, consideradas como causa-efeito nos dias de hoje.

Embora existam limitações à metodologia atual usada para estimar a carga atribuível ao álcool em patologias crónicas, as limitações não afetam a conclusão geral de que o consumo de álcool relaciona-se com um número considerável de doenças e condições crónicas, e contribui de maneira substancial na carga global da saúde pública. Portanto, o consumo de álcool deve ser considerado no desenvolvimento de novas estratégias destinadas a potenciar uma redução da carga do álcool em doenças e condições crónicas.

Referências

1. Reale M, Costantini E, Jagarlapoodi S, Khan H, Belwal T, Cichelli A. Relationship of Wine Consumption with Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2020;12(1).
2. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*. (2013);164(3):267-76.
3. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. (2010);17(6):706-12.
4. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med*. (2015);45(5):1061-72.
5. Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet*. (2012);131(5):725-37.
6. Tawa EA, Hall SD, Lohoff FW. Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcohol*. (2016);51(5):507-14.
7. Casswell S, Huckle T, Wall M, Parker K, Chaiyasong S, Parry CDH, et al. Policy-relevant behaviours predict heavier drinking and mediate the relationship with age, gender and education status: Analysis from the International Alcohol Control Study. *Drug Alcohol Rev*. (2018);37 Suppl 2:S86-S95.
8. Chartier KG, Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. (2010);19(3):493-504.
9. King AC, Hasin D, O'Connor SJ, McNamara PJ, Cao D. A Prospective 5-Year Re-examination of Alcohol Response in Heavy Drinkers Progressing in Alcohol Use Disorder. *Biol Psychiatry*. (2016);79(6):489-98.
10. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. (2016);3(8):760-73.
11. Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system: molecular mechanisms for beneficial and harmful action. *J Alcohol health research world*. (1997);21(1):21.
12. Rehm J, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol and cardiovascular disease--more than one paradox to consider. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease--a review. *J Cardiovasc Risk*. (2003);10(1):15-20.
13. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. (2009);32(11):2123-32.

14. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. (2012);107(7):1246-60.
15. Iyer S, Omprakash A. Assessment of cardiac risk in chronic asymptomatic alcoholics using blood pressure and electrocardiogram, and the relation with duration of drinking. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. (2019);31(1).
16. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth Jr WT, Mittleman MA, Siscovick DSJJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. (2003);289(11):1405-13.
17. Tuma DJ, Casey CAJAR, Health. Dangerous byproducts of alcohol breakdown—focus on adducts. (2003);27(4):285.
18. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. (2010);29(4):437-45.
19. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MVJAR, Health. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. (2007);30(1):48.
20. Chrostek L, Przekop D, Gruszevska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *Biomed Res Int*. (2019);2019:3646975.
21. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol* (2012); 4(3): 81-90.
22. Martin-Gonzalez C, Gonzalez-Navarrete L, Ribot-Hernandez I, Vera-Delgado V, Alvisa-Negrin J, Godoy-Reyes A, et al. Platelet-Derived Growth Factor C in Alcoholics. *Alcohol Alcohol*. (2020).
23. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. (2015);37(2):223-36.
24. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. (2012);302(9):G966-78.
25. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. (2011);54(2):562-72.
26. Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordonez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. (2012);95(6):1323-34.

27. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*. (1995);108(4):975-82.
28. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. (2014);146(6):1513-24.
29. Dietary Guidelines for Americans, 2015–2020, 8th ed.; U.S. Department of Health and Human Services/U.S. Department of Agriculture: Washington, DC, USA, (2015). Available online: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (accessed on 22 March 2020).
30. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F, de Leiris J. Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a fish-like effect of moderate wine drinking. *Am Heart J*. (2008);155(1):175-81.
31. Nooyens AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Gelder BM, van Boxtel MP, Verschuren WM. Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr*. (2014);111(4):715-23.
32. Reale M, A Kamal M, Velluto L, Gambi D, Di Nicola M, H Greig NJCAR. Relationship between inflammatory mediators, A β levels and ApoE genotype in Alzheimer disease. (2012);9(4):447-57.
33. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. (2015);14(4):388-405.
34. Shokri-Kojori E, Tomasi D, Wiers CE, Wang GJ, Volkow ND. Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: greater effects in male heavy drinkers. *Mol Psychiatry*. (2017);22(8):1185-95.
35. Deng J, Zhou DH, Li J, Wang YJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin Neurol Neurosurg*. (2006);108(4):378-83.
36. Xu G, Liu X, Yin Q, Zhu W, Zhang R, Fan X. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. (2009);63(1):43-9.
37. Beracochea D, Mons N, David V. Targeting the Glucocorticoid Receptors During Alcohol Withdrawal to Reduce Protracted Neurocognitive Disorders. *Front Psychiatry*. (2019);10:580.
38. Little HJ, Croft AP, O'Callaghan MJ, Brooks SP, Wang G, Shaw SG. Selective increases in regional brain glucocorticoid: a novel effect of chronic alcohol. *Neuroscience*. (2008);156(4):1017-27.
39. Rouhani S, Dall'Ava-Santucci J, Bajenaru O, Emmanouilidis E, Tran G, Manicom R, et al. Effects of muscimol or homotaurine on sleep–wake states in alcohol-dependent rats during withdrawal. (1998);59(4):955-60.

40. Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs*. (2017);31(2):87-95.
41. Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, Gray MO, Parks DA, Das DK, et al. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res*. (2009);33(2):206-19.
42. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol research: current reviews*. (2014);35(2):155.
43. Harwood DG, Kalechstein A, Barker WW, Strauman S, St George-Hyslop P, Iglesias C, et al. The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. (2010);25(5):511-8.
44. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep*. (2018);8(1):2246.
45. Bate C, Williams A. Ethanol protects cultured neurons against amyloid-beta and alpha-synuclein-induced synapse damage. *Neuropharmacology*. (2011);61(8):1406-12.
46. Fernandez GM, Savage LM. Adolescent binge ethanol exposure alters specific forebrain cholinergic cell populations and leads to selective functional deficits in the prefrontal cortex. *Neuroscience*. (2017);361:129-43.
47. Okvist A, Johansson S, Kuzmin A, Bazov I, Merino-Martinez R, Ponomarev I, et al. Neuroadaptations in human chronic alcoholics: dysregulation of the NF-kappaB system. *PLoS One*. (2007);2(9):e930.
48. Vallés SL, Blanco AM, Pascual M, Guerri CJBp. Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. (2004);14(4):365-71.
49. White AM, Swartzwelder HS. Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent developments in alcoholism*: Springer; (2005). p. 161-76.
50. Randall PA, Vetreno RP, Makhijani VH, Crews FT, Besheer J. The Toll-Like Receptor 3 Agonist Poly(I:C) Induces Rapid and Lasting Changes in Gene Expression Related to Glutamatergic Function and Increases Ethanol Self-Administration in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(1):48-60.
51. Pereira PA, Goncalves E, Silva A, Millner T, Madeira MD. Effects of chronic alcohol consumption and withdrawal on the cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei of the rat: An unbiased stereological study. *Neurotoxicology*. (2020);76:58-66.