

Como citar este artigo: Santos M, Almeida A, Lopes C, Oliveira T. Biomarcadores de Consumo de Álcool e eventual utilização em contexto laboral. Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. 2019, 8, 1-20. DOI: 10.31252/RPSO.25.08.2019

BIOMARCADORES DE CONSUMO DE ALCOOL E EVENTUAL UTILIZAÇÃO EM CONTEXTO LABORAL

ALCOHOL CONSUMPTION BIOMARKERS AND EVENTUAL USE IN OCCUPATIONAL HEALTH

TIPO DE ARTIGO: Artigo de Revisão

AUTORES: Santos M¹, Almeida A², Lopes C³, Oliveira T⁴.

RESUMO

Introdução/ enquadramento/ objetivos

A generalidade dos profissionais a exercer em Saúde Ocupacional já vivenciou situações em que algum funcionário consumia álcool em quantidades superiores às consideradas adequadas para exercer as suas tarefas profissionais. Por vezes é muito relevante perceber se o indivíduo realmente parou de consumir e se já se encontra apto. Além de nem todos os gabinetes médicos terem instrumentos homologados para testar o etanol exalado ou urinário, tal apenas dá informação relativa a consumos nas últimas horas. Pode haver assim a necessidade de saber se nos últimos dias, semanas ou meses, houve consumo. Ao longo dos últimos anos foram surgindo diversos doseamentos em vários substratos (urina, sangue, cabelo, unha, ar exalado) que têm a capacidade de, com uma margem razoável de segurança, perceber qual tem sido o consumo etílico até os últimos seis meses, sensivelmente, em alguns casos. Pretendeu-se com esta revisão fazer um resumo do que mais recente e pertinente se publicou sobre o tema.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão Bibliográfica Integrativa, iniciada através de uma pesquisa realizada em junho de 2019 nas bases de dados “CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: comprehensive, MedicLatina e RCAAP”.

Conteúdo

Entre os marcadores clássicos ou indiretos (que quantificam algumas lesões associadas ao álcool) destacam-se o ALT, AST, GGT, plaquetas e volume corpuscular médio, bem como o CDT. Os principais biomarcadores diretos são o Etanol, PEth, FAEs, EtG e EtS, entre outros muito recentes e ainda em estudo (nota: todas estas siglas são referidas por extenso, na primeira vez que forem referidas no texto).

¹ Mónica Santos

Licenciada em Medicina; Especialista em Medicina Geral e Familiar; Mestre em Ciências do Desporto; Especialista em Medicina do Trabalho e Doutoranda em Segurança e Saúde Ocupacionais, na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto. Presentemente a exercer nas empresas Medicisforma, Servinecra, Securilabor, Medimarco e Tradsafety; Diretora Clínica da empresa Quercia; Diretora da Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. Endereços para correspondência: Rua Agostinho Fernando Oliveira Guedes, 42, 4420-009 Gondomar. E-mail: s_monica_santos@hotmail.com. ORCID N° 0000-0003-2516-7758

² Armando Almeida

Enfermeiro Especialista em Enfermagem Comunitária, com Competência Acrescida em Enfermagem do Trabalho. Doutorado em Enfermagem; Mestre em Enfermagem Avançada; Pós-graduado em Supervisão Clínica e em Sistemas de Informação em Enfermagem; Professor Auxiliar Convidado na Universidade Católica Portuguesa, Instituto da Ciências da Saúde - Escola de Enfermagem (Porto) onde Coordena a Pós-Graduação em Enfermagem do Trabalho; Diretor Adjunto da Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. 4420-009 Gondomar. E-mail: aalmeida@porto.ucp.pt. ORCID N° 0000-0002-5329-062

³ Catarina Lopes

Licenciada em Enfermagem, desde 2010, pela Escola Superior de Saúde Vale do Ave. A exercer funções na área da Saúde Ocupacional desde 2011 como Enfermeira do trabalho autorizada pela Direção Geral de Saúde, tendo sido a responsável pela gestão do departamento de Saúde Ocupacional de uma empresa prestadora de serviços externos durante 7 anos. Atualmente acumula funções como Enfermeira de Saúde Ocupacional e exerce como Enfermeira Generalista na SNS24. Encontra-se a frequentar o curso Técnico Superior de Segurança do Trabalho. 4715-028. Braga. E-mail: catarinafflopes@gmail.com

⁴ Tiago Oliveira

Licenciado em Enfermagem pela Universidade Católica Portuguesa. Frequenta o curso de Técnico Superior de Segurança no Trabalho. Atualmente exerce a tempo inteiro como Enfermeiro do Trabalho. No âmbito desportivo desenvolveu competências no exercício de funções de Coordenador Comercial na empresa Academia Fitness Center, assim como de Enfermeiro pelo clube de futebol União Desportiva Valonguense. 4435-718 Baguim do Monte. E-mail: tiago_sc16@hotmail.com

Discussão e Conclusões

Ainda que não existam consensos absolutos, parece claro que os marcadores diretos dão informação mais fidedigna sobre o consumo agudo e sobretudo crônico, além de que são menos modulados pela patologia hepática, razoavelmente frequente entre indivíduos com dependência. Contudo, os marcadores indiretos ou clássicos são mais facilmente doseados em praticamente qualquer laboratório e a um custo muito mais acessível.

Para além destas questões técnico/ científicas, a Equipa de Saúde Ocupacional terá de criar previamente uma infraestrutura, acordada com o empregador e um laboratório, que permita a requisição destes doseamentos com sigilo, ou seja, pagando o empregador o valor combinado (fixo ou em função do que for realmente doseado), sem saber o que foi testado ou a quem, mesmo que a dependência seja do conhecimento de todos na empresa, como por vezes acontece.

Palavras-chave: álcool, alcoolismo, dependência alcoólica, biomarcador, marcador, saúde ocupacional, medicina do trabalho, enfermagem do trabalho.

ABSTRACT

Introduction/ framework/ objectives

Most occupational health professionals have experienced situations in which some employee consumed alcohol in quantities greater than those considered adequate to perform their professional tasks. Sometimes it is very relevant to understand if the individual has stopped and is already fit. Not all medical offices have approved instruments for testing exhaled or urinary ethanol and this only gives information on consumption in the last few hours. There may be a need to know if in the last days, weeks or months there has been consumption. Over the past few years, various substances have been emerging on various substrates (urine, blood, hair, nail, exhaled air) that have the ability to, with a reasonable margin of safety, quantificate what has been the ethyl consumption up to the last six months, in some cases.

This review was intended to summarize what most recent and pertinent was published on the topic.

Methodology

This is an Integrative Bibliographic Review, initiated by a June 2019 search of the databases "CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: comprehensive, MedicLatina and RCAAP".

Content

Among the classic or indirect markers (quantifying some alcohol-related injuries) ALT, AST, GGT, plaquetalets and mean corpuscular volume, as well as CDT stand out. The main direct biomarkers are Ethanol, PEth, FAEEs, EtG and EtS, among others very recent and still under study (note: all these abbreviations are explained in the text).

Discussion and Conclusions

Although there is no absolute consensus, it seems clear that direct markers give more reliable information on acute and especially chronic consumption, and are less modulated by liver pathology, which is reasonably frequent among addicted individuals. However, indirect or classic markers are more easily dosed in virtually any laboratory and at a much more affordable cost.

In addition to these technical/ scientific issues, the Occupational Health Team will have to set up an infrastructure in advance, agreed with the employer and the laboratory, to permit the confidentiality of these dosages, paying the employer the agreed amount (fixed or depending on the really dosed), not knowing what was tested or to whom, even if the dependency is known to everyone in the company, as sometimes happens.

Keywords: alcohol, alcoholism, alcohol dependence, biomarker, marker, occupational health, occupational medicine, occupational nursing.

INTRODUÇÃO

A generalidade dos profissionais a exercer em Saúde Ocupacional já vivenciou situações em que algum funcionário consumia álcool em quantidades superiores às consideradas adequadas para exercer as suas tarefas profissionais, por vezes até de forma pouco discreta perante colegas,

chefia e empregador (sendo, em alguns momentos, o funcionário sinalizado para um exame de saúde ocupacional por estes últimos, dada a preocupação com a saúde do colega e/ ou risco sinistralidade para a equipa de trabalho). Para além de todas as dificuldades criadas para o Médico e Enfermeiro do Trabalho perante a conjugação entre o sigilo profissional, a segurança de todos e questões éticas muito diversas, por vezes é muito relevante perceber se o indivíduo realmente parou de consumir (com ou sem apoios diversos) e se realmente já se encontra apto para as suas tarefas ou não.

Nem todos os gabinetes médicos dispõem de instrumentos homologados para testar o etanol exalado ou urinário no momento como, mesmo dispondo de tal tecnologia, tal apenas dá informação relativa a eventuais consumos nas últimas horas (para além de alguns destes aparelhos terem calibração/ qualidade duvidosas e darem falsos negativos).

Pode haver assim uma necessidade de saber se nos últimos dias, semanas ou meses houve consumo, para que se classifique a aptidão do trabalhador de forma mais científica, até porque o autorrelato de consumo de indivíduos dependentes muito frequentemente menospreza a quantidade ou até nega a existência de qualquer consumo.

Ao longo dos últimos anos foram surgindo diversos doseamentos em vários substratos (urina, sangue, cabelo, unha, ar exalado) que têm a capacidade de nos fazer perceber com uma margem razoável de segurança (mas não isentos de falhas) qual tem sido o consumo etílico durante os últimos seis meses, sensivelmente. Assim, pretende-se com esta revisão conhecer os diferentes biomarcadores de consumo do álcool disponíveis, de forma a facilitar a escolha que mais se adapte à realidade/ necessidades das empresas.

METODOLOGIA

Pergunta protocolar: Quais os doseamentos que poderão ser utilizados para aferir o consumo etílico a curto, médio e longo prazo; bem como quais as eventuais vantagens/ desvantagens e limitações dos mesmos?

Em função da metodologia **PICo**, foram considerados:

-P (population): Trabalhadores com consumo etílico superior ao considerado seguro em função das suas tarefas laborais.

-I (interest): reunir conhecimentos relevantes sobre biomarcadores de consumo agudo e crónico de álcool.

-C (context): saúde ocupacional nas empresas com postos de trabalho com perigosidade, necessidade de coordenação motora, tomada de decisão ou outras questões cujo consumo de álcool possa perturbar.

Foi realizada uma pesquisa em junho de 2019 nas bases de dados *“CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: comprehensive e MedicLatina*. Contudo, como não se encontraram estudos relativos à realidade portuguesa nestas bases de dados indexadas, os

autores procuraram trabalhos inseridos no RCAAP (Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal).

No quadro 1 podem ser consultadas as palavras/ expressões-chave utilizadas nas bases de dados e resumo da restante metodologia.

Quadro 1-Pesquisa efetuada

Motor de busca	Password 1	Password 2 e seguintes, caso existam	Crítérios	Nº de documentos obtidos	Nº da pesquisa	Pesquisa efetuada ou não	Nº do documento na pesquisa	Codificação inicial	Codificação final/ Referência Bibliográfica
----------------	------------	--------------------------------------	-----------	--------------------------	----------------	--------------------------	-----------------------------	---------------------	---

	<i>alcohol</i>			1692	1	não	-	-	-
							24	2.1	2
							37	2.2	3
							40	2,3	30
							49	2,4	10
							52	=2.4	-
							53	2.5	31
							57	2.6	33
							68	2.7	-
							70	2.8	15
							71	2.9	46
							84	2.10	11
							88	-	-
							102	2.11	17
							112	2.12	48
							113	2.13	45
							115	2.14	39
							118	2.15	27
							120	2.16	19
							121	2.17	43
							128	2.18	52
							136	2.19	9
							138	2.20	4
							158	2.21	21
							159	2.22	42
							161	2.23	1
							163	2.24	5
							165	-	-
							169	2.25	40
							170	2.26	29
							171	-	-
EBSCO	<i>Alcohol consumption</i>	<i>Biomarker</i>	<i>-2009 a 2019 -Texto completo -Resumo disponível -humano</i>	445	2	sim	188	2.27	22
							189	2.28	14
							202	2.29	44
							218	2.30	12
							219	=2.30	-
							222	2.31	49
							223	2.32	32
							227	2.33	13
							238	2.34	28
							260	2.35	8
							273	2.36	38
							278	2.37	41
							281	2.38	20
							306	2.39	23
							307	2.40	34
							323	2.41	50
							325	2.42	24
							328	=2.42	-
							337	2.43	26
							338	2.44	37
							339	=2.44	-
							343	2.45	6
							349	2.46	47
							382	2.47	7
							391	2.48	18
							404	2.49	16
							406	=2.49	-
							413	2.50	35
							422	2.51	51
							427	2.52	36
							441	2.53	25
RCAAP	<i>álcool</i>	biomarcador	<i>-Pesquisa avançada -Título</i>	0	3	não	-	-	-

CONTEÚDO

Consequências do consumo de Álcool

O álcool é a substância psicoativa legal mais consumida (1), para além do café.

O consumo excessivo leva a aumento da morbidade e mortalidade (2) (3) (4) (5) (6) (7), de forma estatisticamente mais significativa que o HIV e a tuberculose; servindo como potenciador para situações como violência e acidentes (8).

A nível hospitalar, cerca de 20% dos pacientes internados apresenta patologias associadas ao álcool; considerando apenas as situações de politraumatismo, esse valor passa para 35%. O tempo de internamento nestes indivíduos é também superior (9).

Os principais danos podem ser categorizados da seguinte forma:

- Saúde
 - física (2)
 - processos demenciais (10)
 - alterações neurocognitivas (10) (11)
 - diminuição da capacidade de concentração
 - aumento do tempo de reação (11)
 - patologia hepática (11) (12)
 - contribui para metade da mortalidade associada ao fígado (13)
 - pancreatite (12)
 - alterações nutricionais (10) (14)
 - doenças cardiovasculares (14)
 - hipertensão arterial
 - acidentes vasculares cerebrais (12)
 - eventuais interações farmacológicas (10)
 - aumento da incidência de patologia oncológica (15)
 - emocional (2)
 - síndrome depressivo (12)
- Dimensão Social (2) (6)
 - aumento da sinistralidade global (15)(por exemplo, rodoviária) (14)
 - facilitador da violência (14) (15)e/ ou criminalidade
 - potenciação de conflitos familiares (14)
- Dimensão Laboral
 - perturbação das relações humanas (2)
 - sinistralidade ocupacional (2) (16)
 - absentismo
 - diminuição da produtividade (16)
- Dimensão Económica (6) (16).

Para além disso, pode aumentar a prevalência de outros comportamentos de risco (10), nomeadamente em contexto sexual (12) (14) (17). Ou seja, não só aumenta o risco de contrair HIV, como também pode piorar a adesão e/ ou a eficácia da terapia antirretroviral (10) (18).

Os danos associados ao álcool são geralmente mais intensos no sexo feminino (mesmo com menor consumo etílico), bem como em indivíduos com mais idade, em dietas com maior teor de gordura, deficiência de folato ou excesso de ferro (19).

O consumo de álcool durante a gravidez aumenta a probabilidade de ocorrerem problemas obstétricos e pediátricos na descendência, nomeadamente o síndrome alcoólico fetal. Alguns estudos escoceses quantificaram, por exemplo, que cerca de 2% das grávidas mantêm hábitos etílicos pesados nesta fase (20).

Acredita-se que cerca de 20% da população da Europa ocidental apresenta consumo excessivo crónico de álcool, ou seja, mais de 20 a 30 g por dia (6).

Relevância dos biomarcadores de consumo agudo e/ ou crónico de Álcool

Quanto mais precoce for a deteção de ingestão abusiva, maior a probabilidade de se evitarem danos graves. Aliás, a morbilidade e a adição são razoavelmente proporcionais à quantidade ingerida e cronicidade do consumo (19).

Geralmente os indivíduos com consumo desadequado de álcool têm tendência a negar ou diminuir o mesmo, pelo que poderá ser pertinente, em algumas situações, ter algum exame disponível que clarifique a situação com algum rigor científico (2) (9) (21) (22) (23) (24) (25). Quando a monitorização positiva do consumo de álcool tiver a capacidade de impedir o acesso a uma terapêutica (como um transplante ou fármaco), será muito provável que os indivíduos mintam, quando questionados (18) (26). Por vezes essa subquantificação pode atingir os 60%, para evitar a estigmatização social (11). Contudo, o facto de saberem que será utilizado um biomarcador, faz com que estes indivíduos reportem um valor de ingestão mais próximo do real (27). Os inquéritos que pretendem avaliar o consumo de álcool podem por isso gerar resultados não fiáveis (14) (22) (28). Os testes laboratoriais são mais sensíveis e específicos e atenuam este problema (14) (22). No entanto, existem investigadores que consideram que a junção dos inquéritos aos doseamentos biológicos pode ser pertinente (14). O uso da informação prestada pelos indivíduos que contactam com o elemento a avaliar também poderá ser útil. Globalmente, a eficácia do autorrelato varia com o tempo até o último consumo, garantia de confidencialidade, uso de métodos de avaliação objetivos em simultâneo e eventuais consequências que a informação pode gerar (como já se mencionou) (25).

Uma exceção poderá ser a situação dos consumidores de outras substâncias psicoativas, dado terem outros comportamentos conhecidos e mais estigmatizados pela sociedade e, por isso, mais facilmente assumirem as quantidades reais de álcool ingeridas (12), até porque os outros consumos podem ser mais relevantes e/ ou limitantes, na sua opinião.

Os principais biomarcadores clássicos são a AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), MCV (volume corpuscular médio), GGT (gama glutamiltransferase) (29) e o CDT (transferrina deficiente em carboidratos).

Mais recentemente surgiram o EtG (glucuronido de etilo ou etilglucurónico), EtS (sulfato de etil ou etilsulfato), PEth (fosfatidil de etanol), FAEs (ésteres etílicos de ácidos gordos) e o 5-HTOL (5-hidroxitriptofol) (29).

Também em pacientes hospitalizados poderá ser muito relevante perceber qual o consumo prévio de álcool. Pois em indivíduos em estado crítico a concentração sanguínea de álcool poderá não ser muito fiável e refletirá apenas o consumo agudo (3).

Ainda que a generalidade da população a trabalhar não seja idosa, deve-se ter em conta que devido às alterações fisiológicas nos indivíduos com mais idade, poderá haver maior sensibilidade a alguns efeitos deletérios do álcool. Daí que a deteção do consumo também possa ser relevante em centros de dia e/ ou lares de idosos (30).

Ainda que sem relevância direta para a Saúde Ocupacional, é preciso levar em conta que a doença hepática alcoólica é uma causa frequente de transplante hepático. Poderá ser necessário avaliar a abstinência de forma a perceber o grau de empenho para melhorar e conseguir cumprir os requisitos necessários para aumentar o sucesso do procedimento (28) (31) (32). Por exemplo, algumas instituições alemãs exigem que se testem três dos biomarcadores recentes (31), durante os últimos seis meses (28) (32). Pacientes transplantados que retomem o consumo de álcool estão em risco acrescido de dano hepático e o consumo é por si uma das etiologias principais para a falência hepática e necessidade de transplante (33). É importante monitorizar o consumo de álcool em pacientes com doença hepática, até porque neste contexto os indivíduos frequentemente subestimam os valores, mesmo quando a informação é colhida por questionários validados (34); logo estudos realizados também neste contexto poderão proporcionar dados com aplicabilidade laboral.

Poderá ser também relevante avaliar quem mantém o consumo, em função de problemas rodoviários/ manutenção da carta de condução (5). Na Suíça, por exemplo, pode ser exigido que um condutor sinalizado fique abstinente por seis ou doze meses, para ter novamente acesso à licença para conduzir (35). Nos EUA (em alguns locais pelo menos), um condutor sinalizado necessita de estar abstinente por doze a dezoito meses, para conseguir a renovação da sua licença de condução. Alguns Estados têm replicado modelos europeus de procedimentos, baseando-se no doseamento de biomarcadores, ou seja, CDT, GGT, CDT+ GGT (como se faz por vezes na Suíça, Itália, Áustria), com avaliação trimestral durante um ano. O modelo EDAC (*Early Detection of Alcohol Consumption*) engloba o doseamento da bilirrubina, GGT, eletrólitos, contagens celulares e HDL (*high density lipoprotein*) colesterol; de forma a classificar o indivíduo como consumidor social ou pesado. O método EDAC apresenta cerca de 15% de falsos positivos, versus o CDT com 10% e 30% da GGT. Os falsos negativos do EDAC constituem 20%, face aos 30% do CDT e GGT, por exemplo (36).

Os biomarcadores também podem ser muito úteis para avaliar o consumo de grávidas com dependência do álcool (20).

Contudo, alguns biomarcadores do etanol são influenciados pelo *stress* oxidativo (19), IMC (Índice de Massa Corporal) (19) (25), exercício, consumo de café (19), idade (19) (25) e sexo (19); bem como etnia e alguns fármacos (25). Ou seja, não há nenhum marcador infalível (1).

No global, por vezes existem decisões clínicas e/ ou legais que necessitam da informação prévia relativa ao consumo atual de álcool (37).

Os marcadores tradicionais apresentam limitações consideráveis a nível de sensibilidade (6) (22) (26) e especificidade (6) (26), sobretudo em indivíduos com doença hepática (13). Para a generalidade dos biomarcadores, a sensibilidade é inferior à especificidade (38).

Para além disso, muitos defendem que desenvolvendo programas para orientar o alcoolismo sediados no local de trabalho, o sucesso destes pode ficar potenciado, dado o indivíduo passar aí muitas horas e porque a generalidade dos profissionais da saúde ocupacional estará motivada para atuar. O diagnóstico neste contexto pode basear-se na aplicação de questionários padronizados e/ou doseamento de marcadores e poder-se-ão aplicar intervenções breves com o objetivo de alertar para o problema e proporcionar a orientação inicial (16).

Biomarcadores tradicionais

-ALT

Alterações na AST e ALT, sobretudo se combinadas com trombocitopenia, geralmente indicam doença hepática crónica (19). O aumento das enzimas hepáticas é razoavelmente prevalente em situações de alcoolismo (5). Contudo, O aumento da ALT geralmente indica dano hepático (24) (eventual consumo crónico) (37) e não propriamente consumo recente (24).

Na maioria dos casos, as alterações na ALT são as manifestações mais precoces do alcoolismo. A causa mais frequente de aumento da ALT não relacionada com o álcool é a esteatose hepática, ainda que possam coexistir (19); bem como situações como hepatite B ou C e uso de antirretrovirais (26); patologias hepatobiliares, doenças metabólicas e genéticas (35) e/ou excesso de peso (19), ou seja, o valor pode estar elevado, mesmo sem consumo recente (35).

Os principais biomarcadores para definir a gravidade da doença hepática alcoólica são a ALT e a bilirrubina sérica; bem como albumina, ferritina e alguns fatores da coagulação. Os doseamentos dos colagénios tipo I e III podem servir como biomarcadores de fibrose, que antecede a cirrose (19).

Alguns investigadores defendem a utilização do quociente AST/ALT (19).

-AST

O aumento da AST indica geralmente dano hepático (24), consumo crónico (37) e não propriamente consumo recente (24). Este marcador também pode estar aumentado em situações como hepatite B ou C e uso de antirretrovirais (26); bem como patologias hepatobiliares, doenças metabólicas e genéticas (35) e ainda excesso de peso (19). Ou seja, o valor pode estar elevado, mesmo sem ingestão recente (35).

-GGT

Tal como os restantes marcadores clássicos, é um parâmetro indireto de alcoolismo, uma vez que analisa o patamar de inflamação hepática, que também pode existir após contato com alguns agentes químicos e infeções (33), como hepatite B ou C e/ou uso de antirretrovirais (26). O doseamento é ainda influenciado pela idade, sexo e algumas patologias (2) (3) (9) (39), como

doença hepática (19), patologias hepatobiliares, doenças metabólicas e genéticas (35); bem como tabagismo (39) e excesso de peso (19).

Na maioria dos casos, as alterações na GGT são uma das manifestações mais precoces do alcoolismo (19). Contudo, o seu aumento indica geralmente dano hepático e/ ou consumo crônico e não propriamente consumo recente (24) (37). Ou seja, o valor pode estar elevado, mesmo com ausência de consumo recente (35).

Ainda assim, um estudo quantificou a sensibilidade da GGT como sendo na ordem dos 73% (33) ou 34 a 85%, para consumos pesados (12); outros investigadores mencionam que se trata de um parâmetro sensível mas pouco específico e que normaliza em duas, três (19) ou cinco semanas (41) semanas sem ingestão; aliás, valores sempre elevados podem indicar doença hepática (19). Outros ainda, por sua vez, realçam que não tem grande sensibilidade ou especificidade (6) (26) (34).

Há quem defenda a vantagem de se dosear simultaneamente a GGT e a CDT, ambas no sangue (19).

A GGT não é sensível a consumos de menor intensidade ou com quantidades excessivas, mas irregulares (40).

-Plaquetas

As plaquetas estão diminuídas em cerca de um terço dos alcoólicos; contudo, normalizam com apenas alguns dias sem consumo. Esta questão conjugada com alterações na AST e ALT, geralmente indica doença hepática crónica (19).

-MCV

Este doseamento é influenciado pela idade, sexo e algumas patologias (2) (3) (9), como hepatite B ou C e/ ou uso de antirretrovirais (26); bem como patologias hepatobiliares, doenças metabólicas e genéticas. Ou seja, o valor pode estar elevado, mesmo em abstinências recentes (35); na realidade ele consegue assinalar a probabilidade de existir consumo crónico e pesado (37).

Alguns investigadores referem que este parâmetro apresenta uma sensibilidade de 40% (33); outros, por sua vez, consideram que tem pouca sensibilidade e especificidade (26) (34).

Contudo, ao contrário de alguns biomarcadores, as alterações no MCV já não estão dependentes do fígado (11); no entanto, tem outras fontes possíveis. A normalização pode ocorrer entre os dois e quatro meses sem ingerir álcool (19).

-CDT

O CDT foi aprovado pela FDA, para utilização neste contexto (26) (33). Representa coletivamente as glicofomas da transferrina humana, que aumentam com o consumo de álcool. Situações que podem causar falsos positivos são as alterações congénitas da glicosilação (29), doença hepática grave (29) (33) (40) e gravidez (29). Também é influenciado pela idade, sexo e outras

patologias (2) (3) (9) (39), sendo que alguns investigadores especificaram a cirrose (32), doenças hepatobiliares, metabólicas e genéticas (35).

Pode ser trabalhado apenas pela isoforma disialo (dCDT) e/ ou percentagem de CDT. Esta mede a quantidade relativa das isoformas CDT, comparando com o total de transferrina; acredita-se que a validade desta é um pouco superior à da CDT isoladamente (14).

Pode ser doseado no sangue e/ ou no fluido cerebrospinal (ainda que aqui seja baixa a sensibilidade) (19).

Pode detetar consumos até:

- duas (31) (42) a seis semanas, para ingestões superiores a 60 g de etanol diário (31) ou
- 50 a 80 g de etanol por dia, por várias semanas (19),
- até uma semana para quantidades inferiores a 50 g de etanol por dia (32)e/ ou
- até as quatro semanas anteriores para um consumo mínimo de 60 a 80 g de etanol por, pelo menos, sete a dez dias (28).

Pode ser então usado para comprovar a ausência de ingestão, consumo regular ou abusivo (42), mesmo antes de existir dano hepático (24). Geralmente normaliza com duas a quatro semanas de abstinência (20). Ou seja, o valor pode ainda estar elevado, mesmo com interrupção de ingestão recente (35).

Em contexto de transplante apresenta uma especificidade de 84 a 96% e sensibilidade de 41 a 66% (31); outros estudos, globalmente, mencionam uma sensibilidade de 69% (33), 39 a 94% (4) (12) ou 46 a 73% (28)e especificidade de 82 a 100% (4) (19) ou 70 a 100% (28); contudo, para consumos baixos a moderados a sensibilidade de CDT é baixa (4) (19). Outros, por sua vez, afirmam que se trata de um biomarcador muito específico (29), conseguindo detetar recaídas (19). Aliás, há quem defenda que o CDT é o biomarcador mais específico para consumos pesados (40). Logo, poderá não ser mais indicado para consumos baixos a moderados (28) ou apenas baixos (20) (24) (34). Outros simplesmente publicam que tem baixa sensibilidade (26) (34) e especificidade (34) ou que é muito específico (90%), mas com sensibilidade variável. A sensibilidade pode aumentar se usado em conjunto com a GGT (26), por exemplo.

Na Suécia, condutores alcoolizados e sinalizados terão posteriormente de provar a sua sobriedade através do teste CDT durante vários meses, para reconquistarem a licença de condução (5).

Biomarcadores mais recentes

-PEth

O fosfatidil etanol (PEth) é um biomarcador do consumo de álcool (2) e foi descoberto em 1983 (13). Engloba os diversos fosfolípidos formados a partir dos ácidos gordos, pela ação da enzima fosfolipase D, na membrana eritrocitária, secundária ao contato com etanol (1) (2) (3) (4) (7) (15) (17) (43). O precursor designa-se por fosfatidilcolina (1) (9) (10) (11) (13) (15) (17) (33) que é convertida em ácido fosfatídico (1) (10) (33) e colina (1). Como os eritrócitos não dispõem de enzimas capazes de degradar o PEth, este acumula-se com o consumo de álcool (17) (33). O

PEth produz-se apenas na presença de etanol (10) (19) (31) (43) e pode ser doseado no sangue (9).

Até o momento foram identificados 48 homólogos PEth (2) (10) (11) (39) (43); os mais relevantes são o 16:0/18:1 (1) (2) (4) (9) (10) (39) e o 16:0/18:2 (37 a 46 e 26 a 28%, respetivamente) (1). Se o primeiro for menor que 700 mg/ml haverá consumo social; para valores superiores acredita-se que a ingestão será provavelmente abusiva (39). Alguns consideram que somatório dos homólogos correlaciona-se melhor com o consumo, do que cada um individualmente (9).

Este marcador é usado em programas de tratamento do alcoolismo (3), seguimento de doenças hepáticas (10), medicina legal e forense (3), questões rodoviárias e obstétricas (3) (10).

Os diversos PEth demonstraram-se estáveis nas amostras, a temperatura ambiente, por cerca de seis meses (43). Mantém-se a estabilidade mesmo se a amostra for congelada até -80°C; contudo, alguns relatam diminuição da concentração para temperaturas na ordem dos -20°C (9). Em algumas temperaturas a enzima pode continuar a trabalhar na amostra armazenada, desde que exista etanol disponível (1).

É muito específico (2) (27) (33) e está diretamente relacionado com a concentração sanguínea de etanol (2). É também um marcador sensível para o consumo recente de álcool (10) (27) (33). Consegue detetar ingestões únicas até duas (40), três (15) (17) (31), quatro (33) a doze semanas depois (15) (31); a sensibilidade é de 88 (17), 94 (31), 94,5 (9) e 100% (9) (17) (31) (33) e a especificidade 88,5 (17), 96 (31) ou 100% (7) (17) (33). Outros ainda registaram sensibilidade de 80 e especificidade de 89% (21) (44) para 21 dias (21) (mesmo em indivíduos com HIV) (12) e 76 e 100, respetivamente, para 90 dias (21).

A sensibilidade pode ser inferior para consumos menos intensos (40). Este doseamento poderá ser por isso mais válido em situações de consumo muito pesado prévio, a situações de ausência de ingestão, ou até mesmo um episódio único de consumo elevado, mesmo com abstinência posterior (13).

A semivida do PEth não é consensual (10): está descrita que é cerca de três a cinco (2), quatro (7) (9) (10) (15) (17) (39), cinco (10), sete (1) (4), dez (13) ou quatro a dez dias (3), ou seja, pode variar muito entre indivíduos (15). Ela poderá ser eventualmente mais prolongada em indivíduos sem ingestão intensa de álcool, com janela de deteção até duas (19), três (2) (3) (9) (41) ou quatro semanas (1) (2) (43). Na realidade, pode ser útil para avaliar a ausência de consumo (consumo único), bem como a utilização continuada de álcool (4) (15) (39). Contudo, outros alertam para o facto de que o nível de consumo e *timing* a partir do qual o PEth se torna fiável não é conhecido com rigor (17).

A idade (2) (13) (33), sexo (2) (7) (13) (33) e a doença hepática (2) (9) (13) (33) não parecem alterar o metabolismo deste biomarcador (2) (33), tal como quaisquer outras patologias (3), como o HIV (17) (26) ou hipertensão arterial (9). O Peth demonstrou-se útil mesmo em indivíduos em estado crítico (3).

Para além disso, alguns pensam que o PEth avalia melhor a ausência de ingestão, entre diversos marcadores, para qualquer nível de consumo (2).

O ponto de corte sugerido para o PEth é de 8 a 20 ng/ml (17), 210 ng/ml (3) (9), 250 ou 400 ng/ml para qualquer indivíduo ou estado médico, mesmo com grande descompensação (último *cut-off* mencionado) (3). Valores superiores a 500 ng/ml (0.7 µmol/l) são considerados como representativos do abuso de álcool; considera-se que a relação com o consumo é diretamente proporcional (9). Contudo, alguns também defendem que ele diminui rapidamente no início e mais suavemente nos dias seguintes; ou seja, a eliminação do PEth não costuma ser linear (41). Transfusões sanguíneas também podem fazer com que o PEth tenha falsos positivos e negativos (13).

-FAEEs

Esta sigla corresponde à designação em inglês dada aos ésteres etílicos ou etil ésteres de ácidos gordos (7). Apesar do grupo ser conhecido desde 1960, foi apenas em 2001 que passou a ser usado como biomarcador (1). Estes podem ser doseados no plasma (19), cabelo (9) (19) e meconio (19).

Os quatro biomarcadores principais doseáveis no cabelo são o etilesterato, etil oleato, etilmiristato e o etil palmitato (9). Existem ainda o etillaurato, etilministrato, etilpalmiltoleato e etildocosahexanoato (são mais de vinte); são todos lipofílicos e estáveis com pH neutro (1).

Existem duas enzimas a catalisar a sua formação: a acilcoenzima etanol aciltransferase e a FAEE sintetase. Contudo, também se percebeu que a lipase pancreática, lipase lipoproteica e a glutatona transferase também têm alguma capacidade de produção. Estes formam-se na presença de etanol, a partir de ácidos gordos, triglicéridos, lipoproteínas e fosfolípidos (1) (9).

A sua deteção é possível pouco após o consumo e mantêm-se positivos geralmente por mais que 24 horas. Também permite a distinção entre ausência de ingestão, consumo social e excessivo. Alguns defendem que a sua positividade no cabelo deve ser interpretada como consumo elevado crónico (mais que 0,5 ng/mg até três ou mais que 1 ng/mg até seis centímetros de cabelo). Contudo, a concentração no cabelo é influenciada pelo uso de alguns produtos capilares com álcool e pelo alisamento térmico (9); contudo, alguns defendem que estes não se alteram com o tipo de pigmentação capilar natural (1), mas sim com o uso de tintas (28); podem ser retirados por alguns shampoos (8). Aliás, os próprios produtos utilizados para preparar a amostra capilar podem alterar o resultado (1).

Alguns autores defendem que, mais frequente do que usar os FAEE no cabelo em primeiro lugar, é dosear estes após positividade do EtG, também no cabelo (9). A combinação FAEE e o EtG pode, por isso, ser vantajosa (8) (9).

Há controvérsia em relação ao mecanismo fisiológico através do qual os FAEEs passam para o cabelo, sendo possível que estejam envolvidas as glândulas sudoríparas e/ ou sebáceas, bem como o sangue (1).

Com o ponto de corte de 0,5 ng/mg, considera-se que a sensibilidade e a especificidade são na ordem dos 90% (9); outros publicaram sensibilidade global de 89-100 e especificidade também de 90% (8).

Contudo, tecnicamente, a análise pode ainda ser demasiada complexa para ser prática no dia a dia (9).

Por vezes, a melhor estrutura capilar para fazer o doseamento poderá não ser o cabelo, sobretudo se este não existir (alopécia), se tiver sido extensivamente tratado com cosméticos ou contaminado. Podem por isso ser utilizados pelos púbicos, axilares, da barba, peito, membros superiores e inferiores, bem como sobrançelha. Para além disso, o doseamento final pode ser influenciado pelo padrão de crescimento, atividade sebácea/ sudorípara e/ ou uso de agentes cosméticos (1).

Alguns defendem que se o somatório dos etilministrato, palmitato, estearato e oleato for superior ou igual a 0,2 ng/mg por três centímetros ou 0,4 por seis centímetros, tal significaria consumo pesado de álcool. Outros, por sua vez, sugerem que consumos ≥ 1 ng/mg implicam ingestão crónica, $< 0,8$ - moderada e $\leq 0,4$ - ausência de consumo; ou então usam como ponte de corte 0,5 ng/mg (até três centímetros) e 1 (até seis centímetros) (1). O aumento do ponto de corte diminuiu o problema dos falsos positivos (8).

-EtG

O etilglucuronóio ou glucuronóio (ethylglucuronide- EtG) é um biomarcador promissor mas fica alterado em caso de insuficiência renal (3) (31) (ou seja, um consumo moderado pode parecer intenso) (45)- pode aumentar a concentração e originar falsos positivos (23) e/ ou com a administração de grande quantidade de líquidos via endovenosa (3). É possível que também seja influenciado pela ingestão de flavonóides (9). A doença hepática parece não alterar o doseamento (34) (35), tal como outras patologias associadas ao alcoolismo (9).

Ele é formado pela conjugação hepática do etanol com o ácido glicurónico, através da glucuronosil ou glucuronil transferase (1) (23) (37) (42). Trata-se de um metabolito *minor* do etanol (37), descrito pela primeira vez em 1952 (1). A sua eliminação urinária representa 0,03 (34) a 0,06% (1) (35) ou 0,1% do etanol ingerido (2) (9) (46). É ainda assim adequado para a avaliação do consumo regular de álcool em contexto laboral (11), tal como a nível de medicina legal (19) (29), obstetrícia (19) e situações de transplante hepático (19) (28).

Pode ser doseado no sangue (1) (9) (19) (23) (29) (45) (47), urina (1) (9) (19) (29) (40) (45) (47), cabelo (1) (9) (19) (23) (40) (47), unha (19) (40), suor (23), meconio (1) (47), resíduos fetais e placenta (47) (47), fluido cerebroespinal e humor vítreo; mantém-se positivo até cerca de cinco dias depois (19). Em cadáveres pode ser doseado no tecido glúteo e outros músculos, gordura abdominal, fígado, cérebro, fluido cerebroespinal, medula óssea e unha (9).

Trata-se de um metabolito direto do etanol (6) (37) e, por isso, muito específico (48) e sensível (29). É uma substância não volátil, estável (1) (9) e solúvel na água (1).

Após a ingestão, 95% do etanol é metabolizado no fígado (pela álcool desidrogenase) em acetaldeído e, posteriormente, pela aldeído desidrogenase, em ácido acético. Menos de 5% do etanol é excretado sem metabolização pelas vias urinária, respiratória e pela sudorese (46). Este pode ser detetado até 90 (9) ou 130 horas após, enquanto que o etanol expirado ou urinário apenas 4 a 6 e 12 horas, respetivamente. Contudo, tal é válido para consumos elevados, ou seja,

para pequenas quantidades de álcool, a detecção é muito eficaz até 24 horas depois, para o EtG, ficando este eventualmente comprometido a partir das 48 horas (46).

Pequenos consumos como 0.1 litro de champanhe, por exemplo, causam alterações até cerca de 27 horas. Alguns investigadores descrevem que este biomarcador pode ser detetado apenas com o uso de elixires dentários e/ ou desinfetantes de mãos com álcool (aparecendo na urina com concentrações inferiores a 1 mg/l), até cerca de onze horas (9).

Para mais de 48 horas a sensibilidade baixa para ingestões iguais ou inferiores a cerca de seis bebidas (49). A sensibilidade e a especificidade andarão na ordem dos 52 (8) a 76 (34) e 86 (8) a 93%, respetivamente (34).

Há controvérsia quanto ao melhor ponto de corte para o EtG, que seja comprovativo de ausência de consumo. O EtG não é o mais adequado para provar com rigor a abstinência (50). Aliás, um teste negativo não a prova (37).

O EtG tem semivida de cerca de 2,5 horas (50). Alguns defendem que o tempo de detecção é dependente da dose (24). Nas primeiras 24 horas 95 a 99,5% do EtG formado é eliminado; aliás, nas primeiras doze horas 72 a 92% (50).

Contudo, já se encontraram vários casos de indivíduos com consumo regular e sem EtG doseado no cabelo; logo, a sua ausência não prova a abstinência (como já se disse), mas a sua positividade prova consumo não recente (35). Ainda assim, alguns investigadores consideram que o EtG é o biomarcador mais sensível e específico (47).

O seu doseamento a nível capilar poderá retratar o consumo crónico (29) (45), com elevadas sensibilidade e especificidade (30) (45). Aliás, em alguns países, o hEtG (*hair*) é usado para avaliação das condições para manter a licença para conduzir, após sinalização de consumo abusivo; o uso do hEtG é cada vez mais habitual (45). A SoHT (*Society of Hair Testing*) considera que uma concentração de EtG superior a 30 ng/mg de cabelo demonstra consumo abusivo de álcool (superior a 60 g de álcool por dia); por sua vez, de 7 a 30 pg/mg corresponde um consumo de cerca de 10 a 60 g de álcool diárias. O doseamento no cabelo poderá refletir o consumo existente nos meses mais próximos (30), nomeadamente dos últimos três a seis meses (31). Aliás, o doseamento do EtG no cabelo é o único que permite a avaliação até seis meses (28). A concentração também dependerá da quantidade ingerida diariamente. Contudo, os pontos de corte não são alvo de consenso generalizado (6). Alguns defendem que o ponto de corte de 30 pg/mg deve ser usado para detetar situações de consumo crónico e abusivo; dois anos depois sugeriu-se 7 pg/mg para consumo repetido ou para eventual consumo ocasional; 7 a 30 para consumo moderado (20 a 40 g de álcool por dia) e mais que 30 para ingestão regular e abusiva (1). O EtG superior ou igual a 30 pg/mg nos primeiros três centímetros de cabelo são um forte indício de consumo crónico abusivo; contudo, a distinção entre ausência de ingestão e o consumo reduzido fica dificultada (37). Outros pontos de corte foram propostos para o hEtG, para distinguir o consumo crónico e abusivo, nomeadamente 4, 23, 25, 30 e 50 pg/mg. A SoHT desde 2009 que defende o valor do 30 para esse efeito (6).

Segundo outros autores, se a concentração de hEtG for zero, não se pode excluir um consumo de baixo risco; se menor ou igual a 9 pg/mg (sugere consumo baixo e pode-se excluir a ausência de ingestão), se entre 9 e 25 teremos consumo de risco e mais que 25 alto risco (6).

Este marcador pode ser também útil para tomar decisões médicas (como aceder ou não a um tratamento) ou outras questões legais (23), uma vez que há uma correlação estatisticamente significativa entre o hEtG e o consumo de álcool (30). Cada centímetro de cabelo refletirá o consumo de sensivelmente um mês (28) (35). É possível que indivíduos com cirrose grave tenham menor crescimento capilar, o que poderá baralhar um pouco a data da estimativa do último consumo (28).

A concentração inferior a 7 ng/mg pode ser possível mesmo em caso de ausência de ingestão; se superior a essa concentração e até três centímetros de cabelo, provavelmente implica consumo; contudo, valores menores não excluem o consumo com segurança (9).

Não se verificou influência do uso de tinta de cabelo (30) (ainda que outros discordem) (9) (29) (31) (37) (45) (48), produtos capilares com álcool (30)- mas outros afirmam que tal pode ocorrer com o uso de alguns amaciadores ou máscaras (48), bem como *shampoos* (29) ou até sexo e IMC; contudo, a descoloração (29)(30) (45) (que diminuiu a concentração, gerando falsos negativos) (23) (37) e algumas técnicas de ondulação (30) (31) (45), alisamento térmico (29) (31) ou simples exposição solar capilar (45), podem diminuir a concentração de hEtG (30). Há até quem quantifique que o hEtG pode diminuir até 75% em situações como pintura de cabelo ou alisamento térmico. Por estas questões podem ser utilizadas amostras capilares provenientes do peito ou pernas, ainda que haja menor experiência do que em relação ao cabelo (35).

Há controvérsia em relação ao mecanismo fisiológico através do qual o EtG passa para o cabelo, sendo possível que estejam envolvidas as glândulas sudoríparas (1) (37)e/ ou sebáceas, bem como o sangue (1).

A sensibilidade foi quantificada em 71% ou 94 a 100% e a especificidade em 91 (28), 99 (31) ou 100% (28) (31). Contudo, exige uma amostra de, pelo menos, três centímetros de cabelo, o que nem sempre é possível (31). O ponto de corte de 25 pg/mg tem sensibilidade de 95 e especificidade de 97%, para a identificação de consumo intenso (6).

Outros considera-se que o hEtG é um marcador fiável, independentemente da idade, sexo ou IMC (6), contrariando o atrás exposto.

Contudo, também foi publicado por outros investigadores que o hEtG apresentou baixa sensibilidade, ou seja, não tem utilidade quantitativa mas sim qualitativa, em relação aos três meses anteriores (37).

No entanto, deve-se levar em conta que o crescimento capilar não é regular, pelo que 15 a 20% dos folículos permanecem inativos; logo, o EtG pode ser detetável, mesmo que haja abstinência total. O EtG urinário já não apresenta esse problema (6).

Este último consegue detetar ingestão até três a cinco dias depois, mesmo para consumos não elevados, como os inferiores a 5 g de etanol; a sensibilidade e especificidade são de 89 a 100% e 76 a 98%, respetivamente. Contudo, pode não detetar ingestões muito pequenas e é

influenciado também pela função renal e infecção urinária (31). É detetável na urina logo uma hora depois da ingestão (29).

Já foram descritos falsos positivos em relação ao EtG, devido a contaminação bacteriana da amostra urinária (46) e/ ou uso de loções dentárias ou géis de mãos com etanol (46) (50), como já se referiu. Poderão surgir falsos negativos com o consumo abundante de água (daí que possa ser útil quantificar também a creatinina) (46). A inalação de vapores de etanol também poderá ser o suficiente para que o EtG positive na urina. Logo, é possível que este marcador venha positivo, mesmo em sem consumo. Ainda assim, nestes casos, o valor não costuma ser superior a 0,1 mg/l (9) (50). Por vezes, em caso de consumo de bebidas “sem álcool” ele também pode positivar porque, na realidade, há sempre algum etanol inserido no produto, ainda que em muito menor concentração (9) (46). Algo equivalente pode acontecer com o consumo de alimentos que contenham álcool (como chocolate ou bolos, por exemplo); se se considerar um ponto de corte superior ou igual a 0,5 mg/l em vez de 0,1, este problema fica minimizado (28). Se mais do que 1 mg/l considera-se que deve ter ocorrido consumo oral (alguns defendem que esse valor deveria ser 0,5 (9) (46).

Recomenda-se o ponto de corte de 200 ou 300 ng/ml para detetar o consumo crónico de álcool até cerca de 24 horas (40). Outros, por sua vez, publicaram que os *cut-offs* do EtG variam entre 100 e 500 ng/ml (perde-se sensibilidade com o aumento do ponto de corte) (49). Foi também proposto o ponto de corte de 0,05 mg/l; contudo, o *cut-off* de 0,1mg/l parece adequado para o equilíbrio entre os falsos positivos e os negativos (50), segundo a experiência de alguns autores. Para o teste na urina existem em alguns países *kits* comercializados (40).

As concentrações de EtG ungueais foram muito mais elevadas do que as obtidas a nível capilar, para consumos moderados; para além disso, a amostra é fácil de recolher e não invasiva (47).

-EtS

O biomarcador etil sulfato (EtS) é promissor mas fica alterado em caso de insuficiência renal (3)- a sua eliminação fica mais prolongada (9) e/ ou administração de grande quantidade de líquidos via endovenosa (3); é detetado na urina por muito mais tempo que o etanol expirado ou urinário (130 versus 4 a 6 e 12 horas, respetivamente) (46). É outro metabolito direto não-oxidativo, resultante da conjugação com o sulfato (34). Menos que 0,1% de etanol é excretado sobre este formato; ainda assim é adequado para a avaliação do consumo regular de álcool em contexto laboral (11) (34).

Contudo, tal é válido para consumos elevados, ou seja, para pequenas quantidades de álcool, a deteção é muito eficaz até 24 horas depois, ficando o EtS eventualmente comprometido a partir das 48 horas (46), sobretudo para ingestões iguais ou inferiores a cerca de seis bebidas (49).

Poderão surgir falsos negativos com o consumo abundante de água (daí que possa ser útil quantificar também a creatinina) (46).

Os pontos de corte ainda não estão consensualmente definidos; alguns sugerem 0,1 a 0,22 mg/l (46). Foi publicada a sugestão de 0,05 mg/l como *cut-off* para a ingestão alcoólica repetida (9)

(50). Contudo, na realidade, nenhum valor consensual foi proposto que seja comprovativo absoluto de ausência de consumo- não é por isso o mais adequado para esse objetivo (50).

Ele pode ser doseado na urina, sangue (9) (19), fluido cerebrospinal, humor vítreo, cabelo e unha; mantém-se positivo até cerca de três (12) ou cinco dias depois (19). Outros autores publicaram que este marcador é detetável no mesmo tipo que amostras que o EtG (9).

Apresenta sensibilidade e especificidade; nomeadamente 82 e 86%, respetivamente, para detetar consumos nos últimos três dias (34).

Nas primeiras 24 horas 99,5% do EtS formado é eliminado; aliás, nas primeiras doze horas esse valor é de 92% (50). Alguns investigadores defendem que o tempo de deteção depende da dose (24).

-Etanol

A deteção do etanol no sangue e na urina (7) geralmente só é possível até o máximo de doze horas (11) (24) (40) para a última e dez a doze horas para o nível sanguíneo e ar expirado) (28); para além disso, se o consumo decorre mais ao final do dia, se se testar durante o dia seguinte, o resultado poderá não refletir a realidade (11). Outros investigadores publicaram que esse prazo poderá ser alargado até 24 (32) ou 48 horas; contudo (31). Ou seja, este biomarcador é mais relevante para detetar consumo recente (1), não dando informação relevante para trás (22).

Existem monitores transdérmicos para o álcool que permitem um seguimento contínuo, mas estes são razoavelmente dispendiosos e eventualmente estigmatizantes (40).

-Metanol

Demonstrou sensibilidade de 25 e especificidade superior ou igual a 92% (31). Consegue detetar a ingestão até 48 horas (31) (41). Concentrações elevadas de metanol geralmente significam consumo abusivo e prolongado (41).

-Outros biomarcadores menos usados/ divulgados

Entre os artigos selecionados foram encontradas referências breves aos seguintes marcadores:

- Adutos do acetaldeído -AA-Ab (19) (51), doseado no sangue ou alguns tecidos (19)
- Treonina
- Guanidinosuccinato
- Glutamina
- Quociente Glutamato/ Glutamina (52)
- Proteína ARID4B (“AT-rich interactive domain-containing protein 4”)
- LCAT- fosfatidilcolinaaciltransferase
- MST1 (hepatocyte growth factor-like protein)
- ARL6 (“ADP- ribosylation factor 6”)- eventualmente a melhor destas últimas quatro (22)
- Cocaetilenol (marcador também da ingestão de cocaína) (42)
- 5- hidroxitriptofol (metabólito da serotonina) (24) (51)
- Aspartato mitocondrial aminotransferase

- β-hexosaminidase
- Ácido siálico
- Acetato
- Ácido 2-amino-n-butírico
- Dolicol

(acrescentando-se que a sensibilidade e especificidade dos últimos sete são geralmente superiores à dos biomarcadores tradicionais) (51).

-Comparação entre diversos biomarcadores

Um estudo entre pacientes internados para realizar um programa de desintoxicação alcoólica verificou que havia pouca correlação entre os diversos biomarcadores (41). Contudo, a conjugação de vários marcadores pode potencializar a informação (24).

Os indiretos são mais inespecíficos e mais suscetíveis de serem influenciados por algumas patologias razoavelmente frequentes em alcoólicos; os diretos são mais sensíveis e específicos (1). Os marcadores tradicionais (GGT, AST, ALT e MCV) apresentam limitações consideráveis a nível de sensibilidade. O CDT parece ser o melhor destes (22). Na população geral, sem doença hepática, a GGT, AST, ALT e MCV demonstraram-se úteis para detetar o consumo de álcool; contudo, com doença hepática já estabelecida (mesmo que exista abstinência) a sua validade diminui (32). Os marcadores indiretos não se originam do metabolismo do álcool mas sim de lesões de alguns órgãos-alvo (sobretudo o fígado) (28) (41). No entanto, outras patologias também podem contribuir para o aumento da sua concentração (8) (como é o caso da doença cardíaca, renal e/ou biliar) (41). Ainda assim, o CDT, GGT, AST e ALT normalizam com cerca de três semanas sem consumo; o MCV já necessitará de um a dois meses (devido ao ciclo de vida dos eritrócitos). Entre estes, outros autores afirmam que os melhores parecem ser o CDT (8) (37)- como já se mencionou e a GGT (8); aliás a sensibilidade aumenta ainda mais se conjugarmos os dois. Contudo, na realidade, a sensibilidade varia com diferentes populações e estados fisiológicos (37); sofrem influência ainda da idade, sexo e consumo de alguns fármacos (como barbitúricos e anticonvulsivantes) (41). Num dos estudos selecionados verificou-se que a correlação entre a GGT e a percentagem de CDT era baixa (0,2, com $p \leq 0,01$) (14).

Outro estudo comparou o CDT, GGT, ALT, AST e o MCV, concluindo que, realçando uma população com consumo elevado de álcool (mais de 40 gr diárias), o CDT parece ser o mais sensível e específico (38). Ele aumenta em consumos de pelo menos 60 a 80 g de etanol diário e é mais específico do que a GGT porque o número de situações que o faz aumentar (para além do consumo alcoólico) é mais restrito (hepatocarcinomas e doença hepática ativa) (41). Outros acrescentam ainda que, entre os marcadores tradicionais; o CDT é muito mais específico, mas apenas um pouco mais sensível (7).

Avaliando o PEth, CDT, GGT, TGP e o TGO, o primeiro demonstrou-se ser aquele com melhor correlação com o consumo de álcool e com maior sensibilidade; a seguir virá o CDT (4). Outro estudo, comparando os biomarcadores CDT, MCV, GGT, AST e ALT, concluiu que o PEth foi o único que se demonstrou capaz de fazer a distinção entre a ingestão moderada e a ausência

de consumo (5). Logo mais sensível que a GGT, CDT e MCV ou até da combinação destes últimos (7).

A interferência com o funcionamento hepático pode originar alterações a nível da AST (aspartato aminotransferase) e GGT, tal como o CDT. As alterações no MCV já não estão dependentes do fígado (11).

Acredita-se que biomarcadores como o hEtG e o FAEE podem superar as limitações dos marcadores indiretos, tendo maior sensibilidade e especificidade (37).

Comparando o PEth, CDT, EtG e o EtS urinários, o primeiro foi mais sensível para consumos recentes. O principal subtipo PEth 16:0/18:1 foi tão sensível quanto o global PEth (24).

Um estudo que comparou apenas o CDT com o EtG concluiu que o primeiro é o mais fiável, sobretudo pelas limitações que o segundo pode ter para valores entre os 30 e os 50 pg/mg (14). Contudo, outros investigadores discordam (32).

O EtG urinário deteta consumos até alguns dias; o PEth por semanas e o EtG no cabelo por meses (13).

Um dos estudos selecionados comparou os marcadores tradicionais (CDT, GGT) com o EtG e FAEEs e concluiu que o EtG, GGT e o CDT demonstraram melhores resultados. Contudo, a taxa mais baixa de falsos negativos e positivos foi obtida conjugando o EtG e o FAEEs (8).

O EtG e o EtS são ambos muito específicos, ou seja, positivam com consumos únicos, até alguns dias depois. Contudo, o EtG (mas não o EtS) pode ser produzido a nível urinário, através da presença de E coli, para além de também ser possível ser hidrolisado bacterianamente, se a amostra for armazenada com condições que propiciem tal. Logo, alguns recomendam uma combinação de EtG e EtS para aumentar a especificidade (7); outros discordam (19); ainda assim, entre estes, alguns investigadores recomendam o EtG (49).

A análise do hEtG é adequada para avaliar a manutenção da abstinência dos últimos meses, em condutores previamente sinalizados; de forma mais segura que o CDT, por exemplo. A análise capilar do EtG não consegue avaliar o consumo dos últimos catorze dias, prazo esse geralmente abarcado pelo CDT, por exemplo (ainda que este possa estar aumentado com a hepatite B e outras doenças hepáticas (35).

Alguns investigadores defendem que nas situações onde existir um teste de EtG positivo e um FAEE negativo, deve ser valorizado o primeiro (1).

No quadro 2 podem ser consultados dados relativos aos pontos de corte de alguns biomarcadores.

Quadro 2- Pontos de corte de alguns Biomarcadores

Biomarcador	Quantidade de álcool	Ponto de corte
EtG no cabelo	Abstinência e baixo consumo	>7 pg/mg
	Consumo social (20-40 g/d)	7-30
	Consumo excessivo (mais que 60)	>30
FAEEs no cabelo	Consumo repetido	≥200 pg/mg
	Consumo excessivo	≥500
EtG na urina	Abstinência	0,1 mg/l
	Sem consumo oral	0,1 a 0,5
	Consumo oral recente ou intenso anterior	0,5 a 1
EtS na urina	Abstinência	0,05 mg/l
PEth no sangue	Abstinência. Consumo único ou pequeno consumo	120 a150 ng/ml

	Consumo repetido (5 dias, mais de 40 g/cada) Consumo abusivo (mais de 2 semanas, mais de 40 g/cada) e pode ser doseado no soro, sangue, urina e cabelo.	(0,17 a 0,22 µmol/l) 120 (0.17) 210 ou 800 (0,3 a 1,14) (9)
--	--	---

Nos quadros 3 e 4 estão registados alguns parâmetros influenciadores destes doseamentos.

Quadro 3- Fatores influenciadores de alguns Biomarcadores

Biomarcador	Fator influenciador
EtG urinário	Doença hepática, tabagismo, IMC, percentagem de água corporal e E Coli (às vezes)
EtS urinário	E. Coli (às vezes)
PEth	Doença hepática, armazenamento a temperaturas inferiores a -80°C, sexo
Etg cabelo	Produtos de cabelo com etanol, tinta, idade, sexo, IMC (9)

Quadro 4- Sentido do efeito influenciador nos biomarcadores de alguns parâmetros

Fator	Efeito
Insuficiência renal	Prolonga o tempo de deteção e/ ou aumenta a concentração
E coli	Diminui
Hidrato de cloral	Falsos positivos
Álcool propílico e butílico	Falsos positivos
Produtos de cabelo alcalinos	Falsos negativos
Produtos de cabelo com álcool	Falsos positivos
Armazenamento a temperaturas menores que -20°C	Aumenta o PEth
Descoloração/ pintura de cabelo	Falsos positivos ou diminui
Alisamento térmico do cabelo	Diminui
Ondulação do cabelo	Falsos negativos ou diminui (9)

Por fim, no quadro 5, estão resumidos os tempos de deteção do etanol, para diversos biomarcadores, em vários tipos de amostra.

Quadro 5: Tempo de deteção de alguns biomarcadores em diversos tipos de amostra

Composto	Amostra	Tempo de deteção
EtG	Urina	± 80 h
	Sangue	± 18 h
	Plasma	± 8h
	Cabelo	Deteção de consumo crónico
	Mecónio	Deteção de consumo crónico
FAEE	Urina	-
	Sangue	± 24 h (até 44h para consumo abusivo)
	Plasma	± 2 h
	Cabelo	Deteção de consumo crónico
	Mecónio	Deteção de consumo crónico
PEth	Sangue	± 7 dias (até 29 dias para consumo abusivo) (1)

Acessibilidade e custo dos biomarcadores nos laboratórios nacionais

Todos os doseamentos associados à função hepática são obviamente realizáveis em qualquer laboratório por um custo acessível que variará entre 1,2 a 17,40 euros, via SNS e via particular (para ALT, AST e GGT). O hemograma e plaquetograma, por sua vez, também são de fácil acesso e por valores entre os 1,2 e os 9 euros, respetivamente. Por sua vez o CDT não tem participação e custa entre os 31 e os 48,30 euros, consoante o laboratório (entre os consultados pelos autores). O metanol urinário não é doseado em todos os locais e, quando é, custa 43,65 euros. O etanol, por sua vez, não tem também participação, oscilando entre os 8,40 e 29,40 euros, consoante os laboratórios, quer sanguíneo, quer urinário (ainda que haja

instituições que só trabalham com amostras sanguíneas). Todos os restantes marcadores aqui mencionados são desconhecidos entre os laboratórios contatados e, por isso, de difícil acesso no presente momento, ainda que seja de supor que tal se modifique futuramente.

DISCUSSÃO/ CONCLUSÕES

Ainda que não existam consensos absolutos, parece claro que os marcadores diretos dão informação mais fidedigna sobre o consumo agudo e sobretudo crónico, além de que são menos modulados pela patologia hepática, razoavelmente frequente entre indivíduos com dependência. Contudo, os marcadores indiretos ou clássicos são mais facilmente doseados em praticamente qualquer laboratório e a um custo muito mais acessível.

Para além das questões técnico/ científicas, a Equipa de Saúde Ocupacional terá de criar previamente uma infraestrutura, inserida no Plano de Atuação perante o Consumo de Substâncias Psicoativas, acordada com o empregador e um laboratório, que permita a requisição destes doseamentos com sigilo (nunca identificando o funcionário), ou seja, pagando o empregador o valor combinado (fixo ou em função do que for realmente doseado), sem saber o que foi testado ou a quem, mesmo que a dependência seja do conhecimento de todos na empresa, como por vezes acontece.

CONFLITOS DE INTERESSE, QUESTÕES ÉTICAS E/OU LEGAIS

Nada a declarar.

AGRADECIMENTOS

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Carbarcos P, Alvarez I, Tabernero M, Bermejo A. Determination of direct alcohol markers: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2015, 407, 4907-4925. DOI:10.1007/s00216-015-8701-7

2-Andreassen T, Havnen H, Spigset O, Falch B, Skrastad R. High throughput UPLC-MSMS method for the analysis of phosphatidylethanol (PEth) 16:0/18:1, a specific biomarker for alcohol consumption, in whole blood. *Journal of Analytical Toxicology*. 2018, 42, 33-41. DOI: 10.1093/jat/bkx075

3-Afshar M, Burnham E, Joyce C, Clark B, Yong M, Gaydos J et al. Cut-point levels of phosphatidylethanol to identify alcohol misuse in a mixed cohort including critically ill patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017, 41(10), 1745-1753. DOI: 10.1111/acer.13471

4-Walther L, Bejczy A, Lof E, Hansson T, Andersson A, Guterstam J et al. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015, 39(11), 2200- 2208. DOI: 10.1111/acer.12883

5-Kechagias S, Derroth D, Blomgren A, Hansson T, Isaksson A, Walker L et al. Phosphatidylethanol compared with other blood tests as a biomarker of moderate alcohol consumption in healthy volunteers: a prospective randomized study. *Alcohol and Alcoholism*. 2015, 50(4), 399-406. DOI: 10.1093/alcalc/aggv038

- 6-Kharbouche H, Faouzi M, Sanchez N, Daeppen J, Augsburg M, Magin P et al. Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behaviour: a comparison with traditional biomarkers. *International Journal of Legal Medicine*. 2012, 126, 243-250. DOI: 10.1007/s00414-011-0619-9
- 7-Isaksson A, Walther L, Hansson T, Andersson A, Alling C. Phosphatidylethanol in blood (bPEth): a marker for alcohol use and abuse. *Drug Testing and Analysis*. 2011, 3, 195-200. DOI: 10.1002/dta.278
- 8-Hastedt M, Buchner M, Rothe M, Gapert R, Herre S, Krumbiegel F et al. Detecting alcohol abuse: traditional blood alcohol markers compared to ethyl glucuronide (EtG) and fatty acid ethyl esters (FAEEs) measurement in hair. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2013, 9, 471-477. DOI: 10.1007/s12024-013-9416-8
- 9-Wurst F, Thon N, Yegles M, Schruck A, Preuss U, Weinmann W. Ethanol Metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015, 39(11), 2060-2072. DOI: 10.1111/acer.12851
- 10-Littlefield A, Brown J, Diclemente R, Safonova P, Sales J, Rose E et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV- infected young russian women: comparison to self-report assessment of alcohol use. *AIDS Behavior*. 2017, 21, 1938-1949. DOI: 10.1007/s10461-017-1769-7
- 11-Kilo S, Hofmann B, Eckert E, Goen T, Drexler H. Evaluation of biomarkers assessing regular alcohol consumption in an occupational setting. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2016, 89, 1193-1203. DOI: 10.1007/s00420-016-1155-1
- 12-Jain J, Evans J, Briceno A, Page K, Hahn J. Comparison of phosphatidylethanol results to self-reported alcohol consumption among young injection drug users. *Alcohol and Alcoholism*. 2014, 49(5), 520-524. DOI: 10/alcac/ agu037
- 13-Stewart S, Koch D, Wilner I, Anton R, Reuben A. Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014, 38(6), 1706-1711. DOI: 10. 1111/acer.12442
- 14-Pisa P, Vorster H, Kruger A, Margett B, Loots D. Association of alcohol consumption with specific biomarkers: a cross-sectional study in South Africa. *Journal of Health Population and Nutrition*. 2015, 33(1), 146-156.
- 15-Schorock A, Thierauf- Emberger A, Schurch S, Weinmann W. Phosphatidylethanol (PEth) detected in blood for 3 to 12 days after single consumption of alcohol- a drinking study with 16 volunteers. *International Journal of Legal Medicine*. 2017, 131, 153-160. DOI: 10.1007/s00414-016-1445-x
- 16-Hermansson V, Helander A, Brandt L, Huss A, Ronnberg S. Screening and Brief Intervention for risky alcohol consumption in the workplace: results of a 1-year randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism*. 2010, 45(3), 252-257. DOI: 10.1093/açcaçç/agp021
- 17-Papas R, Gakinya B, Mwaniki M, Keter A, Lee H, Loxley M et al. Associations between the phosphatidylethanol alcohol biomarker and self-report alcohol use in a sample of HIV- infected outpatient drinkers in western Kenya. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016, 40(8), 1779-1787. DOI: 10.1111/acer.13232
- 18-Hahn J, Bwana M, Javors M, Martin J, Emenyonu N, Bangsberg D. Biomarker testing to estimate under-reported heavy alcohol consumption by persons with HIV initiating ART in Uganda. *AIDS Behaviour*. 2010, 14, 1265-1268. DOI: 10.1007/s.10461-010-9768-y
- 19-Niemela O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016, 13(166), 1-19. DOI: 10.3390/ijerph13020166
- 20-Shipton D, Tappin D, Sherwood R, Mactier H, Aitken D, Crossley J. Monitoring population levels of alcohol consumption in pregnant women: a case for using biomarkers. *Substance Use & Misuse*. 2013, 48, 569-573. DOI: 10. 3109/10826084.2013.786730
- 21-Asiimwe S, Fatch R, Emenyonu N, Muyindike W, Kekibiina A, Santos G et al. Comparison of traditional and novel self-report measures to an alcohol biomarker for quantifying alcohol

- consumption among HIV- infected adults in Sub-Saharan Africa. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015, 39(8), 1518-1527. DOI: 10.1111/acer.12781
- 22-Liangpunsakul S, Lai X, Ross R, Yu Z, Modlik E, Westerhold C et al. Novel sérum biomarkers for detection of excessive alcohol use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015, 39 (3), 556-565. DOI: 10.1111/acer.12654
- 23-Stewart S, Koch D, Willner J, Randall P, Reuben A. Hair ethyl glucuronide is highly sensitive and specific for detecting moderate to heavy drinking in patients with liver disease. *Alcohol and Alcoholism*. 2013, 58(1), 83-87. DOI: 10. 1093/alcalc/ags109
- 24-Helander A, Peter O, Zhen Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/ EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol and Alcoholism*. 2012, 47(5), 552-557. DOI: 10. 1093/alcalc/ags065
- 25-Whitford J, Widner S, Mellick D, Elkins R. Self-report of drinking compared to objective markers of alcohol consumption. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2009, 35, 55-58. DOI: 10.1080/00952990802295212
- 26-Hahn J, Dolokin L, Mayanja B, Emenyonu N, Kigozi I, Shiboski S et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV- positive patients in subsarian Africa. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2012, 36(5), 854-862. DOI: 10.1111/j.1530-0277-2011.01669.x
- 27-Hahn J, Emenyonu N, Fatch R, Muyindike W, Kekiibina A, Carrico A et al. Declining and rebounding unhealthy alcohol consumption during the first year of HIVcare in rural Uganda, using phosphatidylethanol to augment self-report. *Addiction*. 2015, 111, 273-279. DOI: 10.1111/add.13173
- 28-Sterneck M, Yegles M, Rothkirch G, Staufer K, Vettorazzi E, Schultz K et al. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver International*. 2014, 34, 469-476. DOI: 10.1111/liv.12243
- 29-Bianchi V, Premaschi S, Paspagni A, Secco S, Vidali M. A comparison between serum carbohydrate-deficient transferrin and hair ethyl glucuronide in detecting chronic alcohol consumption in routine. *Alcohol and Alcoholism*. 2015, 50(3), 266-270. DOI: 10. 1093/alcalc/agg005
- 30-Dreher-Weber M, Laireiter A, Kuhberger A, Kunz I, Yegles M, Binz T et al. Screening for Hazardous Drinking in Nursing Home Residents: evaluating the validity of the current cut-offs of the alcohol use disorders identification test- consumption questions by using Ethyl Glucuronide in hair. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017, 41(9), 1593-1601. DOI: 10.1111/acer.13449
- 31-Andresen- Streicher H, Beres Y, Weinmann W, Schorock A, Muller A, Skopp G et al. Impaired detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transplant International*. 2017, 30, 611-620. DOI: 10. 1111/tri.12949
- 32-Piano S, Marchioro L, Gola E, Rosi S, Morando F, Cavallin M et al. Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available. *Liver Transplantation*. 2014, 20, 815-822. DOI: 10.1002/lt.23881
- 33-Fleming M, Smith M, Oslakovic E, Lucey M, Vue J, Al-Saden P et al. Phosphatidyethanol detects moderate-to-heavy alcohol use in liver transplant recipients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017, 41(4), 857-862. DOI: 10.1111/acer.13353
- 34-Stewart S, Koch D, Burgess D, Willner I, Reuben A. Sensitivity and Specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulphate in liver disease patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013, 37(1), 150-155. DOI: 10. 1111/j.1530-0277.2012.01855.x
- 35-Liniger B, Nguyen A, Friedrich-Koch A, Yegles M. Abstinence monitoring of suspected drinking drivers: ethyl glucuronide in hair versus CDT. *Traffic Injury Prevention*. 2010, 11, 123-126. DOI: 10.1080/1539580903518280
- 36-Bean P, Roska C, Harsymiw J, Pearson J, Kay B, Louks H. Alcohol Biomarkers as tools to guide and support decisions about intoxicated driver risk. *Traffic Injury Prevention*. 2009, 10, 519-527. DOI: 10.1080/15389580903163269

- 37-Less R, Kingston R, Williams T, Henderson G, Lingford- Hughes A, Hickman M. Comparison of ethyl glucuronide in hair with self-reported alcohol consumption. *Alcohol and Alcoholism*. 2012, 47(3), 267-272. DOI: 10.1093/alcalc/ags010
- 38-McDonald H, Borinskya S, Kiryanov N, Gil A, Helander A, Leon D. Comparative performance of biomarkers of alcohol consumption in a population sample of working-aged men in Russia: the Izhevsk family study. *Addiction*. 2013, 108, 1579-1589. DOI: 10.1111/add.12251
- 39-Schrock A, Redondo A, Fabritius M, Konig S, Weinmann W. Phosphatidylethanol (PEth) in blood samples from "driving under the influence" cases as indicator for prolonged excessive alcohol consumption. *International Journal of Legal Medicine*. 2016, 130, 393-400. DOI: 10.1007/s00414-015-1300-5
- 40-Lowe J, McDonnell M, Leickly E, Angelo F, Viladarga R, McPherson S et al. Determining Ethyl Glucuronide cut offs when detecting self-reported alcohol use in addiction treatment patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015, 39(5), 905-910. DOI:10.1111/acer.12699
- 41-Winkler M, Skopp G, Alt A, Miltner E, Jochum T, Daenhardt C, Sporkert F et al. Comparison of direct and indirect alcohol markers with PEth in blood and urine in alcohol dependent inpatients during detoxication. *International Journal of Legal Medicine*. 2013, 127, 761-768. DOI: 10.1007/s00414.012.0812-5
- 42-Giovanni N; Cittadini F, Martello S. The usefulness of biomarkers of alcohol abuse in hair and serum carbohydrate-deficient transferrin: a case report. *Drug Testing and Analysis*. 2015, 7, 703-707. DOI: 10.1002/dta.1763
- 43-Kummer N, Ingels A, Wille S, Hanak C, Verbanck P, Lambert W et al. Quantification of phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1 in venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers. *Analytic and Bioanalytic Chemistry*. 2016, 408, 825-838. DOI: 10.1007/s00216-015-9169-1
- 44-Bajunirwe F, Habener J, Il Y, Hunt P, Mocello R, Martin J et al. Comparison of self-reported alcohol consumption to Phosphatidylethanol measurement among HIV- infected patients initiating anti- retroviral treatment in southwestern Uganda. *PLOS One*. 2014, 1-12. DOI. 10.1371/journal.pone.0113152
- 45-Fosen J, Morini L, Sempio C, Ganss R, Morland J, Hoiseth G. Levels of Hair Ethyl Glucuronide in patients with decreased kidney function: possibility of misclassification of social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016, 40(3), 451-456. DOI: 10.1111/acer.12970
- 46-Armer J, Gunawardana L, Allcock R. The performance of alcohol markers including ethyl glucuronide and ethyl sulphate to detect alcohol use in clients in a community alcohol treatment program. *Alcohol and Alcoholism*. 2017, 52(1), 29-34. DOI: 10.1093/alcalc/awg072
- 47-Morini L, Colucci M, Roberto M, Groppi A. Determination of ethyl glucuronide in nails by liquid chromatography tandem mass spectrometry as a potential new biomarker for chronic alcohol abuse and binge drinking behavior. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2012, 402, 1865-1870. DOI: 10.1007/s00216-011-5609-8
- 48-Oppolzer D, Barroso M, Gallardo E. Determination of ethyl glucuronide in hair to assess excessive alcohol consumption in a student population. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016, 408, 2027-2034. DOI: 10.1007/s00216-015-9155-7
- 49-Jatlow P, Agro A, Wu R, Nadim H, Toll B, Ralevski E et al. Ethyl glucuronide and Ethyl Sulfate assays in clinical trials, interpretation and limitations: results of a dose ranging alcohol challenge study and clinical trials. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014, 38(7), 2056-2065. DOI: 10.1111/acer.12407
- 50-Albermann M, Musshoff F, Doberentz E, Heese P, Banger M, Madea B. Preliminary investigations on ethyl glucuronide and ethyl sulfate cut-offs for detecting alcohol consumption on the basis of an ingestion experiment and on data from withdrawal treatment. *International Journal of Legal Medicine*. 2012, 126, 757-764. DOI: 10.1007/s00414-012-0725-3
- 51-Waszkiewicz N, Poplawska R, Konarzewska B, Szajda S, Galinska B, Rutkowski P et al. Biomarkers of alcohol abuse, Part II. New biomarkers and their interpretation. *Psychiatra Polska*. 2010, XLIV. 137-146.

52-Harada S, Takebayashi T, Kurihara A, Akiyama M, Suzuki A, Hatakeyama et al. Metabolomic profiling reveals novel biomarkers of alcohol intake and alcohol induced liver injury in community dwelling men. Environmental Health and Preventive Medicine. 2016, 21, 18-26. DOI: 10.1007/s12199-015-0494-y

Data de recepção: 2019/08/19
Data de publicação:2019/08/25

