

## TECNOLOGIAS EM SAÚDE

UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO POR  
USO DE ÁLCOOL

## USE OF BIOMARKERS IN ALCOHOL USE DISORDERS DIAGNOSIS

Maria Cecilia Manenti Alexandre<sup>1</sup>,Emilio Luiz Streck<sup>2</sup>**Resumo**

O transtorno por uso de álcool (AUD) é uma condição crônica e recorrente caracterizada pela ingestão prejudicial de álcool que leva a danos em múltiplos órgãos, lesões e alterações cognitivas e comportamentais. Possui uma prevalência mundial de 4,1% a 5,1%, sendo maior nos países desenvolvidos e representando a causa mais comum de doença hepática no ocidente. Apesar do diagnóstico ser realizado pelo médico através de critérios descritos no DSM – 5, pode haver algumas limitações por parte do paciente, como vieses de memória, confundidores, negação do consumo excessivo do álcool e comprometimento cognitivo. Nesse sentido, os biomarcadores surgem como uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico, monitorar os pacientes e motivá-los ao tratamento. Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever e avaliar cada biomarcador individualmente já existente na clínica a fim de complementar o diagnóstico de AUD, somado com a avaliação clínica do paciente. Foi utilizado como recurso metodológico a pesquisa bibliográfica realizada a partir das bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, com as seguintes palavras-chave: “*biomarker AND alcohol*”, “*alcohol use disorders AND diagnostic*”, “*biomarkers in alcoholism*”. Na literatura foram descritos biomarcadores indiretos como a gama-glutamilttransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), Transferrina deficiente em carboidratos (CDT) e volume corpuscular médio (MCV); e biomarcadores diretos como níveis séricos de etanol, Etil glicuronídeo (EtG) e Sulfato de etila (EtS), Fosfatidil etanol (PEth) e

<sup>1</sup>Aluna de Pós-Graduação em Análises Clínicas, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.<sup>2</sup>Docente no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.**Endereço para correspondência:** Maria Cecilia Manenti Alexandre, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105, Criciúma, 88806-000, SC, Brazil. Telefone: 3431-2500.

E-mail: mariaceciliamanenti@gmail.com

Ésteres éfilicos de ácidos graxos (FAEE). Os biomarcadores podem complementar os achados do DSM-V para um diagnóstico mais preciso devido a sensibilidade e especificidade dos testes a fim de um sucesso na terapêutica.

Palavras-chave: Biomarcadores. Transtorno por uso de álcool. Diagnóstico. Etanol.

## **Abstract**

Alcohol use disorder (AUD) is a chronic and recurrent condition characterized by harmful alcohol intake that leads to multiple organ damage, injuries and cognitive and behavioral changes. It has a worldwide prevalence of 4.1% to 5.1%, being higher in developed countries and representing the most common cause of liver disease in the Western. Although the diagnosis is made by the doctor using criteria described in the DSM - 5, there may be some limitations on the part of the patient, such as memory bias, confounders, denial of excessive alcohol consumption and cognitive impairment. In this sense, biomarkers appear as a tool to assist in diagnosis, monitor patients and motivate them to treatment. Therefore, the aim of this study was to describe and evaluate each biomarker individually already existing in the clinic in order to complement the diagnosis of AUD, added to the clinical evaluation of the patient. Bibliographic research from the PubMed, Scielo and Google Scholar databases was used as a methodological resource, with the following keywords: "biomarker AND alcohol", "alcohol use disorders AND diagnosis", "biomarkers in alcoholism". In the literature, indirect biomarkers have been described, such as gamma-glutamyltransferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and mean corpuscular volume (MCV); and direct biomarkers such as serum ethanol levels, Ethyl glucuronide (EtG) and Ethyl sulfate (EtS), Phosphatidylethanol (PEth) and Fatty acid ethyl esters (FAEE). Biomarkers can complement DSM-V findings for a more accurate diagnosis due to the sensitivity and specificity of the tests in order to be successful in therapy.

**Keywords:** Biomarkers. Alcohol use disorder. Diagnosis. Ethanol.

## INTRODUÇÃO

O transtorno por uso de álcool, do inglês *alcohol use disorders* (AUD) é uma condição crônica caracterizada por uma incapacidade de interromper ou controlar a ingestão de álcool, apesar das consequências sociais, ocupacionais e de saúde adversas. Para ser diagnosticado com AUD, os indivíduos devem atender a certos critérios descritos no DSM – 5. Qualquer pessoa que atenda a qualquer um dos 11 critérios durante o mesmo período de 12 meses recebe um diagnóstico de AUD<sup>1, 2</sup>.

Uma limitação do diagnóstico é que alguns pacientes podem negar o abuso de álcool ou hábitos de ingestão de bebidas diante do médico; nesse caso, os biomarcadores podem ajudar o clínico a detectar o padrão de consumo e ingestão de álcool. Os biomarcadores podem ser definidos como marcadores de um processo ou estado biológico, os quais são úteis para clínicos e pacientes sobre o status atual ou o risco futuro de doença. Também são práticos no acompanhamento, melhorando a adesão e os resultados do tratamento<sup>3, 4</sup>.

Como o etanol pode ser rotineiramente dosado através da urina, sangue, cabelo e suor; diversos exames podem refletir seu uso crônico, agudo e indicar altos níveis de consumo. Até o momento não existe um biomarcador totalmente sensível e específico, com uma grande acurácia que identifique o AUD, então são utilizados exames bioquímicos em conjunto; dentre eles níveis séricos de etanol, Etil glicuronídeo (EtG) e Sulfato de etila (EtS), Fosfatidil etanol (PEth), Ésteres Etilícos de Ácidos Graxos (FAEE), Transferrina Deficiente De Carboidratos (CDT), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT) e volume corpuscular médio (VCM)<sup>5, 6</sup>.

Para intervenções clínicas eficientes, os AUDs devem ser detectados precocemente, a fim de impedir que os indivíduos acometidos entrem em um estágio de dependência grave com toxicidade tecidual associada. Considerando o uso de biomarcadores como uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de indivíduos com AUD, o presente trabalho tem como objetivo descrever e avaliar cada biomarcador individualmente para auxiliar e complementar o diagnóstico de AUD, somado com a avaliação clínica do paciente.

## MÉTODOS

Foi utilizado como recurso metodológico a pesquisa bibliográfica realizada a partir das bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, com as seguintes palavras-chave: “*biomarker AND alcohol*”, “*alcohol use disorders AND diagnostic*”, “*biomarkers in alcoholism*”.

## TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL

O álcool faz parte da cultura humana desde o início da história, estando presente em rituais religiosos, momentos de comemoração e confraternização. Com a industrialização da produção e a globalização da comercialização, conseqüente a Revolução Industrial, ocorreu uma mudança na maneira da sociedade se relacionar com o álcool, onde houve um aumento do consumo mundial e os danos relacionados<sup>7, 8</sup>.

O transtorno por uso de álcool, do inglês *alcohol use disorders* (AUD) é uma condição crônica caracterizada por ingestão prejudicial e uso compulsivo de álcool, que leva a danos em vários órgãos, lesões e alterações cognitivo-comportamentais. Também está associado a problemas sociais, físicos e mentais; além da alta mortalidade e carga de doenças, principalmente devido a conseqüências médicas como a cirrose hepática. Na quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM-V) o AUD é descrito como um único distúrbio que integra o abuso e a dependência do álcool com subclassificações leves, moderadas e graves<sup>9, 10, 11</sup>.

A cada ano, cerca de 3 milhões de mortes são atribuídas ao consumo excessivo do álcool, o que equivale a 5,9% do total de mortes. Cerca de 5,1% da carga global de doenças e lesões foram atribuíveis ao álcool, proporcionalmente a 139 milhões de Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALYs, do inglês, *Disability Adjusted Life Years*). Seu uso nocivo na faixa etária entre 15 e 49 anos foi o principal fator de risco para morte prematura e invalidez, o que se torna preocupante pois quanto mais cedo iniciado o consumo, mais intensa é a sua associação com a dependência e abuso da substância<sup>5, 10</sup>.

A prevalência mundial de AUD é de 4,1% a 5,1%, sendo maior nos países desenvolvidos, representando a causa mais comum de doença hepática no ocidente

com fração atribuível de até 60%. Em 2010, a doença hepática relacionada ao álcool causou meio milhão de mortes em todo o mundo, representando 50% da mortalidade global relacionada à doença hepática. Outras 80.000 mortes resultaram de carcinoma hepatocelular relacionado ao álcool. Atualmente, a doença hepática é a indicação mais comum para transplante de fígado na Europa e América do Norte. Na Europa é o terceiro principal fator de risco para morbimortalidade após tabaco e hipertensão<sup>9, 12, 13</sup>.

O consumo de álcool é fator de patogenia para mais de 200 tipos de condições e doenças na Classificação Internacional de Doenças (CID-10), destacando as doenças gastrointestinais e as doenças cardiovasculares. Diversos tipos de doença são totalmente atribuíveis ao álcool, o que significa que elas não existiriam na ausência do seu consumo, como cirrose hepática alcoólica, distúrbios mentais e comportamentais incluindo a dependência, alguns tipos de câncer e lesões resultantes de violência e acidentes de trânsito. Além das consequências individuais, o consumo nocivo do álcool também pode causar danos às pessoas ao redor, acarretando problemas para a sociedade e custos para os órgãos públicos de saúde<sup>1, 10, 14</sup>.

Atualmente, o diagnóstico é realizado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e pela Classificação Internacional da Doença (CID) por critérios operacionais: uso contínuo de álcool, apesar das consequências psicológicas, biológicas, comportamentais e sociais negativas, das quais um número mínimo deve ser atingido durante o mesmo período de 12 meses para se qualificar para o diagnóstico. Se mais de um critério for atendido, o transtorno pelo uso de álcool é diagnosticado, com a gravidade – leve, moderada ou grave - sendo medida pelo número de critérios atendidos<sup>2, 15</sup>.

São requisitos obrigatórios na estrutura de diagnóstico do AUD a entrevista clínica, histórico médico passado e informações sobre o consumo de álcool, incluindo quantidade e padrões de consumo. No entanto, mesmo que as informações sejam coletadas adequadamente, de maneira empática e sem julgamento, a entrevista clínica não é confiável, porque muitos pacientes com AUD negam ou subestimam seu consumo de álcool<sup>4, 11</sup>.

Apesar do padrão-ouro para o diagnóstico ser realizado pelo DSM-V, alguns testes de triagem como Teste de Inventário de Distúrbios do Uso de Álcool (AUDIT)

e o CAGE (acrônimo referente às suas quatro perguntas - *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty* e *Eye-opener*) são ferramentas úteis para rastrear o AUD<sup>16</sup>.

O AUDIT é um teste contendo 10 perguntas que foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde em 1982. Possui boa sensibilidade (95%) e especificidade (85%); e um escore total acima de 8 indica um diagnóstico de AUD, escores entre 8 e 15 indicam comportamento prejudicial ao beber, enquanto escores acima de 15 indicam presença de dependência de álcool<sup>17, 18</sup>.

Já o CAGE é utilizado para detectar o abuso de álcool na prática clínica, pelo clínico geral. É composto por um questionário baseado em 4 perguntas “sim/não”, onde a resposta positiva para 2 itens indica a possível presença de AUD. Porém, o CAGE possui menor sensibilidade, entre 79%-97%, e especificidade, entre 77-94% comparado ao AUDIT. No caso de um dos dois testes indicar a presença de AUD, devem ser obtidas informações sobre o histórico de consumo de álcool e complicações médicas do paciente<sup>11, 19</sup>.

Uma limitação do diagnóstico é que devido os testes dependerem de autorelato, há muitos vieses de memória e confundidores. Além disso, o medo dos pacientes de serem estigmatizados pelo médico faz com que alguns neguem o abuso de álcool ou hábitos de ingestão de bebidas. Nesse caso, os biomarcadores podem auxiliar o clínico a detectar o consumo de álcool e são frequentemente necessários para fornecer informações aditivas. É importante ressaltar que os biomarcadores para consumo de álcool não são destinados a substituir a entrevista clínica e as medidas quantitativas de comportamento, mas sim para acrescentar informações a essas avaliações<sup>20, 21, 22</sup>.

Biomarcadores são definidos como marcadores de um processo ou estado biológico, os quais são úteis para clínicos e pacientes sobre o status atual ou o risco futuro de doença. Também são práticos no acompanhamento, melhorando a adesão e os resultados do tratamento. Nos AUD, eles devem ser utilizados não somente para confirmar a etiologia, mas também para melhorar o acompanhamento, fornecendo informações prognósticas úteis, além de postular novas ideias sobre os mecanismos das doenças induzidas pelo álcool<sup>3, 4, 19</sup>.

A utilização de biomarcadores pode ser útil em alguns pacientes, no caso daqueles que possuem doença psiquiátrica ou comprometimento cognitivo que limita a capacidade de relatar o uso de álcool. Também podem ser de uso particular quando o clínico suspeita que um paciente esteja minimizando o uso relatado de

álcool, quando o consumo excessivo de bebidas exige verificação (em casos forenses), ou quando é necessária abstinência (em tratamento com álcool por ordem judicial). Além disso, também podem auxiliar na avaliação de danos a órgãos relacionados ao álcool, o que pode levar ao encaminhamento do tratamento<sup>20, 22</sup>.

A Associação de Psiquiatria Americana (APA) recomenda que os biomarcadores sejam utilizados para auxiliar o diagnóstico e apoiar a recuperação, a fim de discutir a recidiva e a abstinência do álcool, e não como instrumentos para "pegar" ou punir os pacientes. Todo esforço deve ser feito para conscientizar os pacientes desse conceito, para que eles possam perceber a avaliação de biomarcadores como parte do tratamento e não como uma ferramenta punitiva, mas sim útil para melhorar a aliança terapêutica entre pacientes e médicos<sup>4, 15</sup>.

Em relação à classificação de biomarcadores para detectar, diagnosticar e tratar o AUD, estes podem ser divididos em diretos e indiretos. Os biomarcadores diretos mensuram o álcool ou seus metabólitos ao longo de um período de horas, no caso dos níveis séricos de etanol, a meses através do Etil glicuronídeo (EtG) e geralmente são mais sensíveis a qualquer consumo de álcool. Outros biomarcadores diretos, como o Fosfatidil etanol (PEth), detectam um consumo constante de bebida alcoólica de baixo a excessivo durante um período de semanas<sup>11, 23</sup>.

Já os biomarcadores indiretos, sugerem o uso de álcool através da detecção dos efeitos tóxicos ou alterações nos órgãos e tecidos. A transferrina deficiente em carboidratos (CDT), detecta apenas o consumo excessivo/pesado (por exemplo, quatro ou mais bebidas por dia para mulheres e cinco ou mais por dia para homens consumidos com frequência nas semanas anteriores ao teste). Por outro lado, outros biomarcadores da mesma classificação, como gama-glutamyltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e volume corpuscular médio (VCM), normalmente refletem danos a órgãos ou disfunção fisiológica resultante de um consumo crônico de álcool. Para melhorar a sensibilidade e aumentar a especificidade, sugere-se o uso de uma combinação de biomarcadores<sup>6, 22, 24</sup>.

Existem alguns fatores a serem considerados ao escolher um biomarcador, como as condições médicas ou medicações que possam interferir nos testes, a interpretação dos níveis devido às variações nas técnicas de ensaio e os valores limite para um teste positivo e o tipo de amostra biológica<sup>25</sup>.

## **Níveis séricos de etanol**

O nível sérico de etanol é um biomarcador direto detectado rotineiramente no sangue, na respiração e na urina. Porém, devido à meia-vida curta do etanol, é útil apenas para detectar intoxicação aguda, possuindo uma utilidade limitada para avaliar a abstinência do álcool. Dependendo da quantidade de álcool ingerido, o etanol sérico se normaliza horas após a interrupção da ingestão e normalmente segue uma cinética de ordem zero, com uma bebida padrão sendo metabolizada por hora<sup>4, 6, 11</sup>.

## **Etil glicuronídeo (EtG) e Sulfato de etila (EtS)**

O EtG é um metabólito não-oxidante do etanol, sintetizado no fígado por conjugação enzimática do etanol com o ácido glucurônico, que pode ser analisado por técnicas imunológicas ou cromatográficas de espectrometria de massa. O EtG é utilizado no monitoramento da abstinência em ambientes clínicos e do sistema de justiça, porém resultados falso-positivos podem ocorrer com a exposição acidental a produtos que contêm álcool, como em cosméticos e produtos de higiene pessoal<sup>5, 26</sup>.

O sulfato de etila (EtS) é outro metabólito conjugado do etanol, formado em pequenas quantidades após o consumo de álcool. Embora presentes em todos os fluidos e tecidos corporais, EtG e EtS são geralmente mensurados na urina. Os testes de EtG e EtS podem se tornar positivos logo após a exposição aguda ao álcool e podem permanecer detectáveis na urina por 1 a 2 dias<sup>4, 11</sup>.

## **Fosfatidil etanol (PEth)**

O etanol interage com a fosfatidilcolina nas membranas celulares dos eritrócitos para formar o PEth, o qual aumenta de maneira altamente sensível nos fluidos biológicos como consequência do consumo de álcool. Porém, exige uma duração mais longa do uso de álcool para se tornar elevada, ou seja, um consumo crônico e pesado (cerca de quatro bebidas por dia), permanecendo elevado no sangue por duas a três semanas após a sobriedade<sup>5, 22, 27</sup>.

## **Ésteres Etilícos de Ácidos Graxos (FAEE)**

São um grupo de mais de 20 substâncias formadas pela esterificação enzimática de etanol com ácidos graxos livres, triglicerídeos, lipoproteínas e são mensurados por técnicas de cromatografia gasosa e espectrometria de massa. Os FAEE têm sido sugeridos como possíveis ferramentas para a detecção retrospectiva do abuso de álcool durante a gravidez ou em aplicações forenses. Possui uma janela de detecção curta se forem medidos na amostra de sangue, enquanto que no cabelo ou na superfície da pele, pode ser detectado de 7 a 9 dias após o consumo de crônico de álcool<sup>4, 6, 28</sup>.

## **Transferrina Deficiente De Carboidratos (CDT)**

O CDT foi o primeiro biomarcador de álcool aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) e é amplamente utilizado nos EUA. Refere-se a uma isoforma da transferrina (disialotransferrina) que carece especificamente de uma das duas cadeias laterais do glicano. Embora os mecanismos responsáveis pela sua elevação não são totalmente compreendidos, o consumo excessivo e crônico de álcool por cerca de 2 semanas, leva ao surgimento da concentração sérica de CDT; Como consequência, curtos períodos de alto consumo de álcool (*binge drinking*) podem permanecer não detectados<sup>4, 11</sup>.

O valor é mensurado através de percentual (% CDT), considerando as diferenças de cada sujeito em relação à quantidade basal ou pré-existente de CDT. Pode ser analisado por técnicas imunológicas, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou eletroforese capilar. A vantagem deste biomarcador comparado aos anteriores é a elevada especificidade, entre 95%-98% no HPLC. Apesar da carência de sensibilidade como ferramenta de triagem na população em geral, em pacientes dependentes de álcool é sensível o suficiente para detectar recidivas, abstinência e monitorar a sobriedade. Os achados falso-positivos da CDT podem resultar de doença hepática terminal variantes genéticas da CDT tabagismo e obesidade<sup>27, 29</sup>.

## Enzimas hepáticas

Sabe-se que ao decorrer do tempo o consumo excessivo de álcool danifica os hepatócitos. Esse dano pode ser mensurado através de biomarcadores indiretos, como ALT e AST, porém as elevações nessas enzimas não são específicas para lesões hepáticas induzidas apenas pelo álcool e podem refletir danos hepáticos devido a outras condições<sup>22, 30</sup>.

A ALT origina-se principalmente dos hepatócitos, enquanto AST também é abundante no coração, tecido muscular esquelético, rins e cérebro. Assim, a ALT sérica tem sido considerada um marcador mais específico de afecção hepática, enquanto a AST frequentemente mostra atividades aumentadas devido a razões extra-hepáticas, incluindo doenças musculares ou exercícios extenuantes<sup>4, 11</sup>.

A gama-glutamilttransferase (GGT) é uma enzima glicoproteína ligada à membrana, que há muito tempo é utilizada como marcador da ingestão excessiva do álcool. Elevações nesta enzima refletem o metabolismo hepático alterado e os danos aos hepatócitos no consumo crônico e prolongado de álcool. No entanto, a relação entre consumo de álcool e elevação da GGT pode variar entre os sujeitos, com alterações significativas na sensibilidade e especificidade dependendo das características do paciente, como o sexo e idade. Portanto, um nível normal de GGT não exclui o consumo pesado de álcool<sup>30, 31, 32</sup>.

Em alcoólatras, os valores geralmente retornam ao normal dentro de 2 a 3 semanas após a abstinência, enquanto valores persistentemente anormais podem sugerir doença hepática. Resultados falso-positivos podem ocorrer na obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, hepatite C viral e em certos medicamentos<sup>22, 33</sup>.

Niemelä et al.<sup>4</sup> sugerem que a melhoria diagnóstica na detecção de AUD poderia ser alcançada combinando dois ou mais biomarcadores de álcool. A combinação de GGT e CDT pode melhorar a detecção do consumo excessivo de álcool, aumentando a sensibilidade e especificidade do teste. Esse marcador está elevado em uma porcentagem maior de usuários de álcool do que apenas em GGT ou CDT isolados e é detectado no soro e plasma após o consumo regular de 40g de etanol por dia.

## Células sanguíneas

O consumo excessivo de álcool também implica em alterações na contagem de células sanguíneas e suas características morfológicas, principalmente nas linhagens de eritrócitos e trombócitos. Ocorre uma resposta dependente da dose entre o volume corpuscular médio (VCM) e a ingestão de etanol, ou seja, O VCM aumenta com o uso pesado de álcool. Como a vida útil dos glóbulos vermelhos é de 120 dias, os níveis se normalizam apenas após 3 meses a 4 meses após a abstinência de álcool. No entanto, tem baixa sensibilidade (<50%) e falsos-positivos são observados em anemia, deficiência de folato e B12, hipotireoidismo, hiperglicemia e alguns medicamentos<sup>6, 11, 34</sup>.

Os eritrócitos de alcoólatras são propensos a danos e a meia-vida biológica reduzida, a qual pode estar relacionada a modificações de proteínas e constituintes da membrana celular por acetaldeído e produtos aldeídos reativos da peroxidação lipídica. A contagem de plaquetas no sangue está diminuída em um terço dos alcoólatras e após a abstinência, os níveis voltam ao normal geralmente em alguns dias<sup>4, 35</sup>.

Tabela 1 – Biomarcadores do consumo de álcool.

<b>Biomarcador</b>	<b>Amostra biológica</b>	<b>Indicação</b>
Etanol sérico <sup>4, 6, 11</sup>	Sangue, urina e respiração.	Intoxicação aguda de álcool.
Etil glucuronídeo / Sulfato de etila <sup>4,5 11, 26</sup>	Urina, soro, cabelo, unha.	Ingestão aguda e monitoramento da abstinência. Janela de detecção dependente do tipo de amostra.
Fosfatidiletanol <sup>5, 22, 27</sup>	Sangue	Consumo crônico e pesado. Acompanhamento para detecção de recidiva em pacientes com doença hepática.
Ésteres etílicos de ácidos graxos <sup>4, 6, 28</sup> .	Plasma e cabelo.	Durante o acompanhamento para detecção de recidiva e

		retrospectiva. Uso crônico e recente. Janela de detecção dependente do tipo de amostra.
Transferrina deficiente em carboidratos <sup>4, 11,27,29</sup>	Soro	Durante o acompanhamento para detecção de recidiva, monitorar sobriedade e consumo excessivo/crônico de álcool em pacientes sem doença hepática.
Gama-glutamilttransferase <sup>30, 31, 32</sup>	Soro e plasma	Uso crônico de álcool e dano hepático. Triagem de transtorno de uso de álcool.
ALT/AST <sup>22, 30</sup>	Soro e plasma	Doença hepática. Triagem de doença hepática relacionada ao álcool.
VCM <sup>6, 11, 34</sup>	Sangue	Uso pesado pode ser identificado após semanas da última ingestão. Triagem de transtorno de uso de álcool.

Uma ampla variedade de outros marcadores também é alterada em resposta ao consumo excessivo do álcool, porém sem especificidade e sensibilidade suficiente para atuar como biomarcadores a fim de diagnosticar o AUD. O consumo pesado de álcool aumenta os níveis de ácido úrico sérico, composto que possui propriedades eliminadoras de radicais livres, o que pode indicar uma necessidade aumentada da capacidade antioxidante nessas condições. Também é observado um aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL), mesmo após a ingestão regular de álcool. O consumo nocivo também leva a uma desregulação no metabolismo da gordura, refletido pelo aumento de triglicerídeos séricos e FAEE. Tais resultados são associados ao aumento da gordura hepática, desregulação da glicose e inflamação<sup>36, 37</sup>.

Os biomarcadores podem complementar os achados do autorelato para um diagnóstico mais preciso devido a sensibilidade e especificidade dos testes. No

entanto, a interpretação dos resultados dependerá da quantidade e duração do consumo de álcool antes do teste, do cenário em que o biomarcador é usado, do biomarcador específico, dos valores de *cutt-off* utilizados e outras características de teste que influenciam a detecção de biomarcadores<sup>11, 22</sup>.

Os resultados do biomarcador podem ser úteis na determinação da gravidade inicial da AUD e na identificação de recaídas a fim de ajustar o tratamento. Alguns biomarcadores indiretos como AST, ALT, GGT, CDT e MCV também podem refletir danos fisiológicos relacionados ao consumo de álcool, mostrando a necessidade de monitoramento ou intervenção médica adicional. O uso do monitoramento laboratorial da AUD pode ajudar a enfatizar a natureza médica da AUD e potencialmente reduzir o estigma.

Considerando a ampla aplicabilidade dos biomarcadores, tanto no auxílio ao diagnóstico de AUD, acompanhamento e tratamento, pode-se concluir que são uma ferramenta importante e valiosa, uma vez que utilizados em conjunto com os autorelatos dos pacientes, histórico e anamnese realizada pelo clínico contribuem para o sucesso da terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59(1):160-8.
2. Hagman BT. Performance of the AUDIT in Detecting DSM-5 Alcohol Use Disorders in College Students. *Subst Use Misuse*. 2016; 51(11):1521–8
3. Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 2011;123(10):1116-24
4. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):166.
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration - SAMHSA. (2012). The Role of Biomarkers in the Treatment of Alcohol Use Disorders, 2012 Revision. HHS Publication No. (SMA) 12-4686. SAMHSA Advisory, Volume 11, Issue 2.

6. Kummer N, Lambert WE, Samyn N, Stove CP. Alternative sampling strategies for the assessment of alcohol intake of living persons. *Clin Biochem.* 2016;49(13-14):1078-91
7. Gigliotti A, Bessa MA. Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos. 2004. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2004;26 (Supl1):11-13.
8. Gouveia VV, da Silva LD, Athayd RAA, Vione KC, Soares AKS. Atitudes frente ao álcool e o potencial bebedor-problema: correlatos demográficos e psicossociais. *Rev Bioet.* 2009;17(2):251–66
9. Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcoholuse disorders. *Lancet.* 2009; 373(9682):2223–33
10. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health—2018. Geneva, World Health Organization.
11. Addolorato G, Vassallo GA, Mirijello A, Gasbarrini A. Diagnosis and Management of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Lights and Shadows. *Neurotherapeutics.* 2019.
12. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(5):300–7
13. Dugum M, McCullough A. Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2015; 3(2):109–16
14. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol.* 2016; 65(5):998–1005
15. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. American Psychiatric Association; Filadélfia, PA, EUA: 2013
16. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA.* 1984; 252(14):1905–7
17. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. *Addiction.* 1993; 88(6):791–804

18. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet*. 2016; 387(10022):988–98
19. Maisto SA, Saitz R. Alcohol use disorders: screening and diagnosis. *Am J Addict*. 2003; 12(suppl 1):S12–25.
20. Amaral RA, Malbergier A: Effectiveness of the CAGE questionnaire, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume of red blood cells as markers for alcohol-related problems in the workplace. *Addict Behav* 2008; 33(6):772–81.
21. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence—the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7):865–82
22. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, Eyer AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients with Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 175:86-90.
23. Allen JP, Wurst FM, Thon N, Litten RZ. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2013; 19:369–76
24. Berlakovich GA, Soliman T, Freundorfer E, et al. Pretransplant screening of sobriety with carbohydrate-deficient transferrin in patients suffering from alcoholic cirrhosis. *Transpl Int*. 2004; 17: 617–21
25. Weykamp C, Wielders JP, Helander A, et al; IFCC Working Group on Standardization of Carbohydrate-Deficient Transferrin (WG-CDT): Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: III. performance of native serum and serum spiked with disialotransferrin proves that harmonization of CDT assays is possible. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(5):991–6.
26. Helander, A.; Böttcher, M.; Fehr, C.; Dahmen, N.; Beck, O. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol*. 2009, 44, 55–61
27. Stewart SH, Koch DG, Willner IR, Anton RF, Reuben A. Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(6):1706–11

28. De Giovanni, N.; Donadio, G.; Chiarotti, M. The reliability of fatty acid ethyl esters (FAEE) as biological markers for the diagnosis of alcohol abuse. *J. Anal. Toxicol.* 2007, 31, 93–97.
29. Centro de Informações sobre Saúde e Alcool (CISA). Marcadores biológicos relacionados ao consumo de álcool. 2014. Disponível em: <http://www.cisa.org.br/artigo/4485/marcadores-biologicos-relacionados-ao-consumo-alcool.php>
30. Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB: Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 2003; 98(Suppl 2):31–43.
31. Bertholet N, Winter MR, Cheng DM, et al: How accurate are blood (or breath) tests for identifying self-reported heavy drinking among people with alcohol dependence? *Alcohol Alcohol* 2014; 49(4):423–29.
32. Gough G, Heathers L, Puckett D, et al: The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39(8):1493–1500
33. Giannini, E.G.; Testa, R.; Savarino, V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ* 2005, 172, 367–79
34. Koivisto, H.; Hietala, J.; Anttila, P.; Parkkila, S.; Niemelä, O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: Diagnostic and pathogenic implications. *J. Lab. Clin. Med.* 2006, 147, 191–196.
35. Latvala, J.; Parkkila, S.; Niemelä, O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: Studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004, 28, 619–624.
36. Alatalo, P.I.; Koivisto, H.M.; Hietala, J.P.; Bloigu, R.S.; Niemelä, O.J. Gender-dependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid—An index of oxidant stress status? *Free Radic. Biol. Med.* 2009, 46, 1233–1238
37. Kurra, V.; Eräranta, A.; Jolma, P.; Vehmas, T.I.; Riutta, A.; Moilanen, E et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency. *Am. J. Hypertens.* 2009, 22, 964–70