

CONSEQUÊNCIA DA INGESTÃO DA BEBIDA ALCOÓLICA NOS ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

CONSEQUENCES OF THE INGESTION OF ALCOHOLIC BEVERAGES ON TEENAGERS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Guilherme José Spindola Cordeiro¹
Joyce Flávia da Silva Leal²
Helayne Cristhine Mendes Félix³
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa⁴
Ocilma Barros de Quental⁵
Elisangela Vilar de Assis⁶

RESUMO: **Objetivo:** avaliar possíveis consequências da ingestão de bebidas alcoólicas na adolescência e o que causa esses possíveis danos. **Método:** o delineamento consistiu em uma revisão integrativa a partir de artigos publicados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), combinando os seguintes termos descritores: Adolescentes “and” Álcool “and” Danos, sendo selecionados os artigos publicados entre 2010-2015. Após a busca a ao usar os critérios de inclusão e exclusão restaram quatro artigos que compõe esta. **Resultados:** os artigos selecionados tratavam das neuroinflamações presentes no córtex pré-frontal que são desencadeadas por expressão dos genes TLR4, HGM1 e RAGE, além das alterações que podem ser geradas pelo uso de álcool na adolescência, como diminuição das funções executivas, da tomada de decisão planejamento, da flexibilidade cognitiva, da resposta inibitória, da velocidade de processamento, da memória visuoespacial e da atenção e linguagem como também das alterações quase irreversíveis após uso excessivo do álcool, que mesmo com a abstinência não se obtém melhora, como: memórias de trabalho, atenção, processamento eficiente e velocidade psicomotora. **Conclusão:** se evidencia assim a associação entre o uso do álcool na adolescência e as alterações neurológicas por expressão de genes, o que pode levar a danos irreparáveis mesmo em abstinência. É importante ressaltar que a literatura ainda se encontra bastante escassa no que diz respeito a estudos mais aprofundados dessas consequências, se fazendo indispensável a ampliação

¹ Acadêmico do 5º período do curso de Medicina, Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

² Acadêmica do 5º período do curso de Medicina, Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

³ Acadêmica do 8º período do curso de Fisioterapia, Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

⁴ Professora da Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

⁵ Professora da Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

⁶ Professora da Faculdade Santa Maria - FSM, Cajazeiras-PB.

destes, porém, as poucas informações são suficientes para gerar um alerta, fazendo com que a conscientização dessa população seja efetuada, abordando todos os danos que o uso abusivo de álcool pode causar.

Palavras-chave: Adolescentes. Álcool. Danos.

ABSTRACT: ***Objective:** this article was elaborated to evaluate the main consequences of drinking alcoholic beverages in adolescence and what is the cause of possible damages. **Method:** The study is an integrative review from articles published in the Virtual Health Library (VHL) database between 2010 and 2015. **Results:** Selected papers have shown that the use of alcoholic beverages in adolescence can trigger the expression of the TRL4, HGM1 and RAGE that cause neuroinflammation of the adolescent's pre-frontal cortex, causing impairment of the Central Nervous System in the accomplishment of activities such as: decision making, planning, cognitive flexibility, inhibitory response, processing speed, visuospatial memory and attention and language, many of these changes being irreversible even with subsequent withdrawal of alcohol. **Conclusion:** Therefore, the study shows that although the damages caused by alcohol in adolescence are still little known, they are quite significant in the life of the young and even irreparable. In addition, it was verified during the research that the literature regarding the subject is still very scarce, being essential that new studies are made to deepen the subject and to bring up an alert to raise awareness of the population, addressing all the damages that abusive use of alcohol may cause.*

Keywords: Teenager. Alcohol. Damages.

INTRODUÇÃO

O consumo de bebidas alcoólicas está presente na história da humanidade há milhares de anos. Esse consumo tem ocorrido em várias culturas desde a Antiguidade. As bebidas destiladas, com maior concentração de álcool, tiveram sua produção intensificada durante a idade média e assim, sucessivamente os problemas relacionados ao álcool tornaram-se socialmente relevantes (BERRIDGE 1990, *apud* BAU 2002).

Atualmente, o consumo de álcool pode ser considerado um grave problema de saúde pública em escala mundial devido às perturbações físicas, emocionais, psicológicas e sociais e do aumento do número de consumidores. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o consumo de álcool não só pode levar à dependência, mas também aumentar o risco de desenvolvimento de mais de 200 doenças, incluindo cirrose hepática e alguns tipos de câncer. (OMS, 2014).

O novo relatório do OMS afirma que em todo o mundo 3,3 milhões de mortes em 2012 foram devido ao uso nocivo do álcool e que em média, pessoas com 15 anos ou mais bebem cerca de 6,2 litros de álcool por ano. Esse número significativo demonstra o uso crescente de álcool ainda na atualidade, que essa estatística crescente também está relacionada aos adolescentes e que nestes casos o início do consumo muitas vezes é devido ao uso recreativo do álcool (OMS, 2014).

O uso recreativo de álcool é um problema para saúde pública devido às alterações bio-psico-social dos que as consomem. Estudos mostram que o uso de forma aguda ou crônica tem consequências como danos: ao sistema nervoso, como quando afetam o desenvolvimento do feto em mães que ingerem bebidas alcoólicas (AVERSI-FERREIRA; NASCIMENTO, 2008); cardiovascula, apenas nos casos de consumo pesado, em estilistas de uso leve a moderada, o álcool tem ação protetora no sistema cardiovascula (DAMIANI; GAGLIARDI; SCAFF, 2004); saúde mental, como o alcoolismo (Wendt *et al*, 2007); neoplasia intraepitelial pancreática e adenocarcinoma (LOUREIRO *et al*, 2013); dentre várias outras patologias

associadas ao uso de álcool, logo, o álcool é uma substância tóxica ao organismo. Além disso, ele está associado a outros problemas de saúde como acidentes de trânsito e suicídio.

Porém, essas consequências, em especial ao sistema nervoso, são mais danosas aos adolescentes que fazem uso de bebida alcoólica do que em adultos. Pois, a adolescência é um período em que o tecido nervoso está em desenvolvimento e a ingestão alcoólica nesse período da vida pode causar danos que implicam em diminuição no aprendizado, na memória e no desenvolvimento intelectual. Sendo o córtex pré-frontal área mais afetada, devido a expressão de genes RAGE, TRL4, HMGB1 e outros neuroimunes (VETRENO; QIN; CREWS, 2013) que são estimuladas pelo álcool que resultam em perda das funções executivas (VILLEGAS-PANTOJA *et al*, 2013).

Assim, a finalidade do artigo é avaliar possíveis consequências da ingestão de bebidas alcoólicas na adolescência e o que causa esses possíveis danos.

METODO

O método utilizado foi a revisão integrativa, o qual resume trabalhos empíricos ou teóricos contidos na literatura, a fim de fornecer uma visão mais ampla de um fenômeno específico. Dessa maneira, permitindo o desenvolvimento de novos conhecimentos fundamentados em trabalhos anteriores.

A revisão foi construído a partir de seis etapas: a primeira etapa foi a escolha de uma pergunta norteadora; na segunda etapa houve a seleção dos critérios de exclusão e inclusão; na terceira etapa foi deliberado a escolha da base de dados; na quarta etapa houve análise dos dados; na quinta etapa, a discussão dos dados; e na sexta etapa foi apresentada síntese da revisão. (MENDES 2008 *apud* LEÃO 2014, p. 4-5).

A questão norteadora escolhida para o desenvolvimento da pesquisa foi: quais as consequências do uso de bebida alcoólica na adolescência?

Em seguida, houve a escolha da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como base de dados. Usaram-se os descritores e operadores booleanos da seguinte maneira: álcool AND adolescente AND córtex pré-frontal e álcool AND adolescente AND função executiva, assim obteve-se 39 na primeira busca e 23 na segunda, e ainda, procedendo da seguinte maneira para inclusão ou exclusão dos dados: textos completos ou textos disponíveis nas coleções e que pudessem ser acessado de forma gratuita, publicados nos idiomas português, espanhol ou inglês, artigos dos anos de 2010 a 2015, e artigos que após a leitura do resumo não convergiam com a finalidade do estudo em questão, além de responder a pergunta norteadora. Após a utilização desse critérios obteve-se quatro artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os quatro artigos selecionados estão presente no quadro 1. As publicações abordaram as consequências do álcool ao córtex pré-frontal. Encontrou-se que maior proporção dos estudos foram realizados nos Estados Unidos (50%) e o resto em países hispanohablantes, além do mais, houve uma prevalência nos artigos m3B (75%) e todos os trabalhos foram publicados no período entre 2013 e 2014. Enquanto que a população estudada prevaleceu a de ratos adolescente (50%) devido à facilidade em manejar experimentos e em relação aos aspectos éticos.

A metade dos artigos abordaram as expressões gênicas que leva a neuroinflamação, e 75% abordaram as alterações nas funções executivas devido ao uso do álcool na adolescência. Apenas um trabalho estudou os efeitos da abstinência alcoólica em adolescentes com histórico de bebedeira excessiva. É importante ressaltar que os artigos foram publicados em revistas com fator de impacto entre 0.21 a 5.08.

Quadro 1 - Descrição dos artigos selecionados conforme autor/ano, país, nível de evidência, amostra e fator de impacto

| Nº | Autor e ano | País | Nível de evidência | Projeto | Amostra | Fator de impacto da revista |
|----|-------------------------------------|---------------------------|--------------------|---|--|-----------------------------|
| 01 | VILLEGAS-PANTOJA <i>et al.</i> 2013 | México | 1A | Revisão sistêmica | - | 0.21 |
| 02 | PASCUAL; MINÁRRO; GUERRI 2013 | Espanha | 3A/3B | Revisão sistêmica e pesquisa de suporte | Ratos adolescentes | 2.98 |
| 03 | VENTRENO; CREWS 2013 | Estados Unidos da América | 3B | Estudo de Caso controle | Ratos adolescentes e amostra córtex humano pós-morte | 5.08 |
| 04 | WINWARD <i>et al.</i> 2014 | Estados Unidos da América | 3B | Estudo de caso controle | Adolescentes de 16 a 18 anos | 2.96 |

No quadro 2 foi feito um resumo do artigo colocando-se o método, o que os pesquisadores observaram nos seus resultados e consequências da bebida alcoólica nos adolescentes. Diante disso, dois trabalhos abordaram a questão da expressão gênica e concluíram que os genes TLR4, RAGE, HMGB1 e outros genes neuroimunes aumentam em adolescentes que fazem uso de bebida alcoólica. O aumento da expressão desses genes resulta na síntese de mediadores inflamatórios (i.e. COX-2 e iNOS) que implica neuroinflamações o qual leva a morte celular nas regiões do neocórtex, hipocampo e cerebelo, que assim afetam o funcionamento do sistema nervoso central (SNC).

Quadro 2 - Descrição dos artigos selecionados conforme metodologia, observações e consequências

| Nº | Metodologia | Observações | Consequências |
|----|--|---|---|
| 01 | Foi pesquisado artigos no período de 2006 a 2011 nas seguintes bases de dados: Academic OneFile, Academic Search Complete, Dialnet, doyma, Journal@Ovid, MedicLatina, Medline, Proquest, PsycArticles, sage e Springer para identificar. | Os artigos pesquisados mostraram divergência de resultados nos efeitos do álcool nas funções executivas nos adolescentes. | Diminuição das funções executivas: tomada de decisão, planejamento, flexibilidade cognitiva, resposta inibitória, velocidade de processamento, memória de trabalho, memória visuoespacial, atenção, memória. |
| 02 | Foi utilizado ratos adolescentes exposto à doses excessivas e intermitente de álcool. | Aumento na expressão dos genes TLR4 e TLR2 no córtex pré-frontal e de citocinas inflamatórias como TNF α e IL-1 β . | Neuroinflamação e desmielinização. Menor volume de substância branca no córtex pré-frontal; déficit de atença; memória de trabalho espacial; memória e processo de aprendizado; vulnerabilidade para vício de drogas. |
| 03 | Foi analisado amostras pós-morte de córtex órbito-frontal de humanos alcoólatras, nos quais foi executado o exame Western Blot para determinar a expressão do RAGE, como também exames Imuno-histoquímica, quantificação microscópica, análise de imagem, imunofluorescência, microscopia confocal, extração de RNA e reação em cadeia da transcrição da polimerase reversa; Foi feita experiência com dois grupos de ratos adolescentes, um com ingestão bebida alcóolica e outro apenas água; e foi feita uma análise estatística de todos os dados. | Aumento da expressão do RAGE, TLR4 e HMGB1 nos córtex órbito-frontal humano de amostras pós-morte e em ratos adolescentes. Foi observado que o aumento do RAGE, TLR4 e HMGB1 induziu a expressão de gene imune inata. | Desenvolvimento de dependência de álcool e outras fisiopatologias. |
| 04 | Foi utilizado dois grupos de estudante, um de controle e outro com histórico episódio de bebedeira em excesso. Os participantes foi aplicado 3 baterias de testes neuropsicológico com duas semanas de intervalo durante 4 semanas de período de abstinência monitorado. | Efeitos da abstinência alcóolica em adolescentes com histórico de bebedeira em excesso. | Diminuição da função executiva, da memória e aprendizado, da construção visuoespacial, linguagem e habilidade de leitura comparado com adolescentes que não tiveram mais de 10 episódio de bebedeira em excesso na vida. Melhora significativa na construção visuoespacial. Não houve alterações na memória de trabalho, atenção, processamento eficiente e velocidade psicomotora. |

A ativação de TLR4 estimula o fator de transcrição NFkB que induz e libera citocininas inflamatórias e outros mediadores inflamatórios. O aumento no cérebro de citocininas e mediadores imunitários causam gliose e dano neuronal ao SNC. O alto níveis de expressão do TLR4 afeta o processo de mielinização e na integridade da mielina. Segundo a pesquisa de Pascual *et al.*, 2014, o aumento da expressão gênica de TLR4 e TLR2 reduz os níveis de MBP e MOG, que são proteínas estruturais da integridade da bainha de mielina. Então, ocorre interrupção na mielinização, como também uma perda de matéria branca. Embora, esses mesmos genes causam um aumento da síntese de MAG e NG2, no qual o primeiro protege os axônios de injúrias tóxicas agudas e outro promove a proliferação de oligodendrócitos e aumento da resposta para injúrias e desmielinização.

Aumento TLR4, RAGE e HMGB1 na adolescência persistiu em ratos adulto em que na adolescência faziam uso de bebida alcoólica segundo os artigos. O que não ocorre em ratos adultos que não fizeram uso de bebida alcoólica na adolescência, pois TLR4 e RAGE descessem na fase adulta e HMG1 aumenta. Apesar do aumento de HMG1, é necessário o aumento dos três genes para uma sinalização positiva na amplificação dos genes neuroimunes. Também, foi observado que o aumento desses três genes causavam risco de alcoolismo e doenças cerebrais associadas com neuroinflamações.

A maioria dos artigos abordaram os danos dessas neuroinflamações no córtex pré-frontal, que resultou em alterações nas seguintes habilidades: funções executivas, tomada de decisão planejamento, flexibilidade cognitiva, resposta inibitória, velocidade de processamento, memória visuoespacial, atenção e linguagem. No quadro 3 há as definições dessas habilidades. Sendo que, o artigo de Winward *et al* (2014) procurou melhoras de alguns desses danos após uma abstinência alcoólica.

Quadro 3 - Definições de habilidade do SNC segundo Villegas-Pantoja *et al.* 2013

| Habilidade | Definição |
|-----------------------------|--|
| Funções executivas | São uma construção complexa, em que agrupam diferentes processos associados ao controle do pensamento, comportamento e emoção. |
| Tomada de decisão | Capacidade de escolher opções vantajosas diante de problemas que envolve elaboração de uma avaliação sobre a escolha considerada, levando em conta os erros e risco envolvidos na escolha. |
| Planejamento | Capacidade para organizar uma série de eventos com finalidade de completar uma meta específica. |
| Flexibilidade cognitiva | É a capacidade para fazer transição e tolerar mudança para resolver problemas, e também mudar o foco da atenção quando for necessário. |
| Resposta inibitória | É um processo que consiste na capacidade para resistir diante de impulsos ou interromper uma conduta no momento adequado. |
| Velocidade de processamento | Tempo de resposta a uma tarefa e que envolva uma sequência temporal. |
| Memória de trabalho | É a capacidade de manter e manipular informações na memória de curto prazo com o propósito de poder terminar uma tarefa, armazenar informações ou gerenciar objetivos. |
| Memória visuoespacial | Faz parte da memória de trabalho e é a capacidade de adquirir significados as informações visuais. |
| Atenção | Consiste em focar em direção a um ponto específico ignorando os outros. |
| Memória | É um processo cognitivo que permite codificar, armazenar e recuperar informações úteis em qualquer área. |
| Linguagem | É uma tarefa que exige trabalho, seleção e a inibição de palavras ou não pertencentes a uma categoria específica. |

Adolescentes com histórico de bebedeira (ADB) que estavam abstinência alcoólica não obtiveram melhoras nas funções executivas, memória, aprendizado, linguagem e capacidade de realizar objetivos nos testes feitos pelo trabalho Pascual

et al (2013) comparado ao grupo controle. Os ADB obtiveram melhorar na construção visuoespacial após a abstinência, porém continuaram com uma pontuação menor que os do grupo controle. Não houve alterações significativas nas memórias de trabalho, atenção, processamento eficiente e velocidade psicomotora. Nesse ponto, houve uma divergência com o trabalho de Villegas-Pantoja *et al* (2013), talvez devido ao curto período de tempo usado na pesquisa em ADB. É importante que haja mais estudos se há melhoras em ADB com abstinência alcoólica prolongada.

O resultado das análises do presente estudo evidenciaram que há um número limitado de pesquisas relacionadas ao dano neurológico causado pelo consumo de bebidas alcoólicas iniciados na adolescência, especificamente entre as idades de 16 a 18 anos. Nas bases de dados procuradas poucos artigos foram encontrados acerca do tema e alguns deles frequentemente citavam os anteriores.

Além disso, embora houvesse pesquisas muito complexas com diversos métodos de análises como os encontrados na pesquisa de Vetreno (2013) poucos foram as pesquisas que utilizaram seres humanos adolescentes em suas análises, como no caso de Winward (2014), demonstrando que apesar de se tratar de um tema bastante amplo nos quais o estudos realizadas em ratos e seres humanos pós morte demonstraram um abrangente cenário de complicações neurológicas, ainda trata-se de um campo de pesquisa em ascensão na verificação científica dos danos expressos nos jovens humanos.

Outro ponto em questão é a falta de correlação entre os dados encontrado nas diversas pesquisas, Pascual (2013) e Vetreno (2013) realizaram pesquisas em ratos adolescentes para avaliar os danos neurológicos do consumo do álcool em doses excessivas, já Winward (2014) analisou em um estudo de caso controle em seres humanos adolescentes o efeito neurológico e a atraso de recuperação causados pelo período de abstinência após um episódio de bebedeira intensa. No entanto, não há pesquisas que correlacionem o efeitos do dano do álcool associados aos efeitos do período de abstinência e como os adolescentes humanos reagem as duas alterações visto que uma precede a outra, e quais os efeitos podem ser encontrados em ambos os períodos.

Desta forma, partir dos dados analisados das pesquisas em questão podemos perceber que ao comparar a pesquisa de Pascual (2013) feita em ratos adolescente para avaliar o dano neurológico do alto consumo de bebidas alcoólicas e a pesquisa de Winward (2014) feita com seres humanos adolescentes para avaliar os danos do período de abstinência podemos perceber que ambas apresentam danos na memória de aprendizado e na memória visual e espacial, assim como nas funções executivas.

No entanto, de encontro à pesquisa à Pascaul (2013) a pesquisa de Winward (2014) não mostrou danos na memória de trabalho e no processo de atenção, possibilitando, assim, uma possível futura análise para avaliar se os pontos em questão estão associados somente ao período de abstinência ou a diferença da resposta animal para a resposta humana. Cabe ainda ressaltar que na revisão sistemática de Villegas-Pantoja (2013) foram identificados danos tanto na memória de trabalho quanto no processo de atenção.

Quadro 4 - Danos encontrados com o consumo do álcool.

| Autor e ano | Objeto do estudo | Danos encontrados | | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|---|
| | | Atenção | Memória de trabalho | Memória de aprendizado | Memória visual e espacial | Funções executivas | Vulnerabilidade de ao uso de álcool e outras drogas |
| Pantoja <i>et al</i> 2013 | Revisão sistemática (variados) | S | S | - | S | S | - |
| Pascual <i>et al</i> 2013 | Consumo de álcool em ratos | S | S | S | S | - | S |
| Vetreno <i>et al</i> 2014 | Consumo de álcool em ratos | - | - | - | - | - | S |
| Winward <i>et al</i> 2014 | Abstinência em seres humanos | N | N | S | S | S | - |

Nota: "S": Dano encontrado; "N": Dano não encontrado; "-": Não mencionado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa das consequências do uso bebida de alcoólica na adolescência ainda está em desenvolvimento. Os artigos analisados mostram que a ingestão de bebida alcoólica na adolescência tem como consequência danos neurológicos desencadeados pela expressão dos genes TLR4, HGM1 e RAGE, que resultam em diminuição em algumas funções neurológicas como tomada de decisão, planejamento, flexibilidade cognitiva, resposta inibitória, velocidade de processamento, memória de trabalho, memória visuoespacial, atenção, memória. Porém, uma abstinência prolongada pode causar amenizar os danos na memória visual.

Por outro lado, pode se observar algumas limitações ao trabalho como: a limitada quantidade de acervos, que foram apenas quatro; a falta de acesso aos artigos pagos; a insipiência do estudo sobre abstinência e sua possível amenização dos danos neurológicos; e poucos trabalhos com amostra em humanos.

Contudo, é importante ações de conscientização sobre os danos neurológicos devido ao uso de álcool na adolescência, pois a maioria desses danos é irreversível. Também é importante mais estudos sobre o tema de abstinência e outros métodos terapêuticos para mitigar os danos do álcool ao SNC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVERSI-FERREIRA, T. A.; NASCIMENTO, G. N. L. do. The effect of acute and chronic exposure to ethanol on the developing encephalon: a review. **Rev. Bras. Saúde Materno Infantil**, v. 8, n. 3, p. 241-249, jul/set 2008.

BAU, C. H. D. Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 11, 2002.

CENTER FOR EVIDENCE-BASED. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acesso em: 10 out 2015.

DAMIANI, I. T.; GAGLIARDI, R. J.; SCAFF, M. Influência do etanol das bebidas alcoólicas na aterosclerose em artérias carótidas extracranianas. **Arquivo Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 4, p. 1022-1026, dez 2004.

LEÃO, D. M.; SILVEIRA, A. da; ROSA, E. de O.; BALK, R. de S.; SOUZA, N. S. de; TORRES, O. M. Cuidado familiar em âmbito domiciliar à criança com doenças crônicas: revisão. **Revista de Enfermagem UFPE**, v. 8, n. 1, p. 2445-2454, jul. 2014.

LOUREIRO, L. M. de J.; BARROSO, T. M. M. D. de A.; MENDES, A. M. de O. C.; RODRIGUES, M. A.; OLIVEIRA, R. A. A. N.; OLIVEIRA, N. R. N. de. Literacia em saúde mental de adolescentes e jovens portugueses sobre abuso de álcool. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 17, n. 3, p. 474-481, jul./ago 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO calls on governments to do more to prevent alcohol-related deaths and diseases. Genebra; 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/alcohol-related-deaths-prevention/en/>. Acesso em: 06 10 2015

PASCUAL, M.; PLA, A.; MINÁRRO, J.; GUERRI, C. Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking. **Alcohol and Alcoholism**, v. 49, n. 2, p. 187-192, mar 2014.

VETRENO, R. P.; QIN, L.; CREWS, F. T. Increased Receptor for Advanced Glycation End Product Expression in the Human Alcoholic Prefrontal Cortex is Linked to Adolescent Drinking. **Neurobiology of Disease**, v. 59, p. 52-62, nov. 2013.

VILLEGAS-PANTOJA, M. Á.; ALONSO-CASTILLO, M. M.; BENAVIDES-TORRES, R. A.; GUZMÁN-FACUNDO F. R. Consumo de alcohol y funciones ejecutivas en adolescentes: una revisión sistemática. **Anquichán**, v. 13, n. 2, p. 243-246, mai./ago. 2013.

WENDT, L. R.; OSVALDT, A. B.; BERSCH, V. P.; SCHUMACHER, R. de C.; EDELWEISS, M. I. A.; ROHDE L. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice: effects of alcohol and caffeine. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 22, n. 3, p. 202-209, mai./jun. 2007.

WINWARD, J. L.; HANSON, K.L.; BEKMAN, N. M.; TAPERT, S. F.; BROWN, S. A. Adolescent Heavy Episodic Drinking: Neurocognitive Functioning during Early Abstinence. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**. v. 20, n. 2, p. 218-229, fev. 2014.