

Convulsões relacionadas ao alcoolismo: atualização

Seizures related to alcoholism: update

Celmir de Oliveira Vilaça^{1,2}, Marcos Raimundo Gomes de Freitas²,
Oswaldo José Moreira do Nascimento², Marco Orsini², Marco Antônio Araujo Leite²

RESUMO

Objetivo: Revisão sobre crises convulsivas relacionadas ao alcoolismo, discutindo sua classificação, fisiopatologia, investigação diagnóstica e seu tratamento. **Método:** Revisão não sistemática de artigos utilizando-se os unitermos: "alcoholism", "alcohol", "seizures" e "withdrawal". Priorizou-se a utilização de artigos que apresentassem associação desses unitermos no título. Foram utilizadas as bases de dados do PubMed, Lilacs e Google Scholar. **Resultados:** Foram encontrados 2.362 artigos associando os unitermos no título, tendo sido escolhidos 26 artigos em inglês, 3 em português, 1 manual e 1 tese em inglês para a elaboração desta revisão. **Conclusão:** As crises convulsivas relacionadas ao álcool representam uma das mais graves complicações do alcoolismo. O diagnóstico e o tratamento corretos melhoram o prognóstico desses indivíduos, diminuindo o risco de complicações, a recorrência de crises, a ocorrência de *status epilepticus* ou a evolução para um quadro de *delirium tremens*.

Palavras-chave: Alcoolismo, abstinência de álcool, convulsões.

ABSTRACT

Objective: Review alcoholism related seizures, discussing classification, pathophysiology, diagnosis and treatment. **Method:** A non-systematic review was performed of articles using the keywords: "alcoholism", "alcohol", "seizures", and "withdrawal". Articles with the combination of these keywords in the title were favored. The search was performed on PubMed, Lilacs database and Google Scholar. **Results:** Using these search terms 2,362 articles were found, being selected 26 articles in English, 3 articles in Portuguese, 1 English manual, and 1 thesis in English to elaborate this review. **Conclusion:** Seizures related to alcohol are one of the most serious complications of alcoholism. The correct diagnosis and treatment improves the prognosis of these individuals, decreasing the risk of complications, seizure recurrence, status epilepticus and the progression to *delirium tremens*.

Keywords: Alcoholism, alcohol abstinence, seizures.

¹ Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (Into), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; neurologista do Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas da Prefeitura Municipal de Caxias (CAPSad), Caxias, RJ, Brasil.

² Universidade Federal Fluminense (UFF); MMC/Divisão de Neurologia; Programa de Pós-graduação em Neurologia/Neurociências da UFF, Niterói, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Celmir Vilaça. Rua Tavares de Macedo, 95/902, Icaraí – 24220-215 – Niterói, RJ, Brasil. E-mail: celmir@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O álcool é a droga recreativa legalizada com potencial risco de abuso ou dependência, responsável pelo maior número de internações nos departamentos de emergência. Além disso, é responsável direta ou indiretamente por 20% dos atendimentos em unidades de emergências.¹

No Brasil, o primeiro contato com álcool ocorre geralmente na adolescência, em torno dos 13 anos de idade.² Os adolescentes são menos suscetíveis aos efeitos motores e sedativos do álcool em comparação aos adultos ou idosos, porém apresentam prejuízo do comportamento e mnésico, justificando o maior índice de acidentes fatais nessa faixa etária.³

Entre as complicações do etilismo, uma das mais graves é a presença de crises convulsivas relacionadas ao álcool (CRA), que são responsáveis por 20% a 40% das crises convulsivas ocorridas na admissão de pacientes em unidades de emergência.⁴ Nesse contexto, há de se realizar a separação das crises relacionadas ao álcool em dois grandes grupos: as convulsões sintomáticas e as crises ocasionadas por abstinência do álcool (CAbs). As crises denominadas sintomáticas podem corresponder a 50% das CRA e decorrem de lesões traumáticas, vasculares e de distúrbios metabólicos.⁵

As crises convulsivas relacionadas às CAbs fazem parte dos sintomas ligados à síndrome de abstinência alcoólica, entre os quais se incluem ansiedade, alterações do humor, taquicardia, vômitos, tremor e hipertensão arterial. Essa síndrome ocorre durante os primeiros dias após a ausência ou diminuição da ingestão de álcool em relação a níveis prévios de utilização.⁶

O objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão não sistemática sobre as crises convulsivas relacionadas ao uso de álcool, abordando a sua classificação, fisiopatologia, investigação diagnóstica e tratamento.

MÉTODOS

Para a realização da presente atualização, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Lilacs e Google Scholar, no período compreendido entre janeiro de 1993 e dezembro de 2014. Foi realizada uma revisão não sistemática de artigos, considerando artigos originais, descritivos e/ou experimentais, assim como

artigos de revisão e opiniões de *experts*, excluindo-se artigos contendo apenas relatos de casos. Utilizamos para a busca os unitermos: “alcoholism”, “alcohol”, “seizures” e “withdrawal”. Houve preferência por artigos que contivessem a associação desses unitermos no título em língua inglesa ou em português. Alguns artigos foram escolhidos baseando-se no número de citações e pela relevância na discussão dos mecanismos relacionando o uso de bebida alcoólica e convulsões, não sendo adotado nenhum critério específico para exclusão dos artigos. O estudo foi realizado no Serviço de Pós-graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense (UFF). Como resultado, foram obtidos 2.362 artigos. Desses, foram escolhidos 26 artigos em inglês, 3 em português, 1 manual e 1 tese em inglês abordando o tema.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES CONVULSIVAS RELACIONADAS AO ALCOOLISMO

Estima-se que até 90% das pessoas ingerem álcool em algum momento de suas vidas. Desse total, 30% desenvolverão distúrbios ou desordens relacionadas ao consumo de álcool.³

O alcoolismo pode ser definido como o consumo excessivo de álcool, que acarreta prejuízo para a saúde e tem como consequência os fenômenos de tolerância e abstinência, de acordo com os Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (DSM-IV) da Academia Americana de Psiquiatria.⁷

Convulsões podem ser definidas como a presença de contrações musculares involuntárias de todo corpo ou parte dele, devendo ser encarada como uma síndrome de múltiplas origens, por exemplo: síncope convulsiva, convulsão epiléptica, convulsão psicogênica não epiléptica.⁸ Quando ocorrem como resultado da atividade anormal com disparo excessivo ou sincrônico de neurônios cerebrais, devem receber o nome de convulsões epiléticas.⁹ “Epilepsia” é o termo usado para designar ao conjunto de duas ou mais convulsões epiléticas não provocadas.¹⁰ O termo “*status epilepticus*” (SE) é utilizado para descrever uma convulsão epiléptica de duração superior a 30 minutos ou várias crises sucessivas e recorrentes com recuperação incompleta da consciência entre elas.¹¹

Considerando indivíduos com histórico de dependência do álcool, é estimada uma prevalência de

epilepsia três vezes maior em alcoólatras em relação à população geral. Entretanto, epiléticos apresentam pequeno aumento na incidência de alcoolismo quando comparados ao restante da população.¹²

Diversas classificações já foram propostas correlacionando o abuso de álcool à presença de crises convulsivas ou epilepsia, não havendo consenso entre os autores. Existem classificações utilizando o termo “epilepsia alcoólica”, de significado discutível, pois, embora aceito por muitos pesquisadores, permanece controverso se o efeito tóxico direto do álcool acarreta epilepsia em indivíduos mantidos abstinentes e sem outras comorbidades.¹³ Muitas dessas propostas de classificação não englobam as crises convulsivas secundárias a traumatismos cranianos, eventos vasculares, infecciosos ou distúrbios metabólicos, sendo todas essas crises mais frequentes em etilistas, carecendo de valor prático na avaliação clínica desses indivíduos.¹⁴ Nesse contexto de incertezas sobre a terminologia e a classificação das crises convulsivas relacionadas ao álcool, não há dúvidas sobre a existência de crises convulsivas durante o período inicial de abstinência alcoólica, e isso consta, de forma inequívoca, na classificação da Liga Internacional Contra as Epilepsias.¹⁵

Os trabalhos mais recentes abordando o tema optam pelo uso do termo “CRA” para englobar todas as crises convulsivas (convulsões epiléticas) ocasionadas direta ou indiretamente pelo consumo de álcool, incluindo as CAbs como um de seus subtipos. Esta última ocorre durante o período de abstinência, geralmente entre 6 e 48 horas após o último consumo de álcool, podendo variar de dois a sete dias.¹⁶ Essas crises podem ser recorrentes durante um mesmo episódio de abstinência, inclusive na ausência de *status epilepticus* (SE). É facilmente reconhecida como uma CAbs, pois, além da sua presença, há outros sintomas da síndrome de abstinência, incluindo tremores, ansiedade, hipertensão, sudorese e taquicardia.¹⁷ Apesar disso, CAbs podem ocorrer mesmo na ausência de outros sintomas de abstinência do álcool.¹⁵ Níveis de alcoolemia iniciais inferiores a 100 mg/dl estão associados a elevado risco de CAbs recorrentes durante um mesmo episódio de abstinência. Crises convulsivas recorrentes ocorrem em até 30% dos pacientes.¹⁸ Somado a isso, altos níveis de homocisteína sérica (hiper-homocisteinemia) também se associam à presença de crises convulsivas recorrentes durante a abstinência.¹⁹ Do total de pacientes com CAbs, um

terço dos pacientes não hospitalizados pode evoluir para um quadro de *delirium* relacionado à abstinência do álcool, mais conhecido como *delirium tremens* (DT). Entre os pacientes hospitalizados após uma CAbs, essa taxa é de apenas 5%.⁴

A literatura também discute a possibilidade de usuários dependentes do álcool, bem como dos que fazem uso abusivo de álcool por curtos períodos, também apresentarem crises durante o período de detoxificação. Isso se ratifica pela frequência maior de CAbs durante os períodos de fins de semana, quando o consumo de álcool é maior.⁵

Apenas 8% dos pacientes alcoólatras desenvolvem SE durante uma CAbs, podendo o *status* ocorrer já na primeiro episódio de crise.⁴ Apesar da baixa frequência de SE como manifestação da CAbs, isso representa de 10% a 25% dos casos de SE atendidos em um pronto-socorro geral.¹² Pacientes com SE devido ao álcool possuem melhor prognóstico em comparação com os pacientes com SE relacionado a outras etiologias.²⁰

Fisiopatologia das crises convulsivas relacionadas à abstinência do álcool

A maioria das substâncias ou toxinas ocasiona crises convulsivas por meio de quatro mecanismos fundamentais: (1) desequilíbrio entre transmissores inibitórios e excitatórios, especialmente mudanças na relação do ácido gama-aminobutírico (GABA)/glutamato; (2) alteração do fluxo iônico transmembrana; (3) mudanças na relação entre aminas biogênicas e acetilcolina; (4) alterações no funcionamento dos receptores de adenosina cerebrais.²¹

Estima-se que o desequilíbrio entre a atividade de receptores excitatórios glutamatérgicos tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores inibitórios de GABA no encéfalo seja o principal mecanismo bioquímico responsável pelas CAbs. Durante o consumo crônico do álcool, há aumento da transmissão GABAérgica e diminuição da atividade glutamatérgica com *up regulation* dos receptores NMDA. No período de abstinência, a diminuição do tônus GABAérgico e o aumento do tônus glutamatérgico por hiperestimulação de NMDA seriam os principais responsáveis pelo surgimento das CAbs.²²

O segundo mecanismo é a alteração do fluxo iônico com alteração do potencial de membrana neuronal. No caso das crises CAbs, ocorre alteração do

fluxo intracelular de cálcio nos neurônios. Há aumento da concentração de receptores de cálcio em alcoólatras e hiperativação deles durante período de abstinência. A ativação de receptores de NMDA também acarreta um influxo de cálcio intracelular. Tal hipótese é corroborada pela capacidade de antagonistas de canais de cálcio diminuírem a frequência de crises durante períodos de abstinência.²³

Sabe-se que as CAbs podem ser ocasionadas pela elevação dos níveis plasmáticos e no sistema nervoso central (SNC) de homocisteína (HCT). A HCT e seus produtos de oxidação, como o ácido homocisteico, possuem estrutura química similar à do glutamato, também hiperativando receptores de NMDA com influxo de cálcio.¹⁹ Durante a utilização do álcool, há o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao aminoácido glicina.²³ A glicina atua como um coagonista na ativação dos canais de NMDA em sítio diferente do glutamato. Sob condições de aumento da HCT, pode amplificar seus efeitos de excitotoxicidade glutamatérgica, favorecendo o surgimento das CAbs.²⁴

Alternativamente, a adenosina é uma substância usada como antiarrítmico cardíaco e no SNC é responsável pelos mecanismos de interrupção de crises convulsivas.²⁵ A adenosina pode ser produzida em reações do metabolismo de aminoácidos sulfurados a partir da S-adenosil-homocisteína. Esta, por sua vez, origina homocisteína e adenosina por meio de hidrólise. Aumento nos níveis de HCT poderia reverter a reação, diminuindo a concentração de adenosina.²⁶ Essa relação entre aumento da HCT e diminuição dos níveis de adenosina também fornece explicação de como o aumento da HCT durante a abstinência do álcool pode favorecer o surgimento das CAbs.²⁴

Como anteriormente exposto, discute-se a possibilidade de crises convulsivas serem ocasionadas remotamente ao período de abstinência pelo efeito tóxico direto do álcool.^{12,13} Nesse contexto, episódios sucessivos de abstinência alcoólica poderiam ocasionar um fenômeno de *kindling*, em que a cada episódio de abstinência ocorreria uma diminuição do limiar de excitabilidade neuronal para o surgimento de um novo episódio convulsivo. Isso poderia favorecer episódios convulsivos futuros em novos episódios de abstinência ou mesmo o surgimento de epilepsia em longo prazo, mesmo em indivíduos abstinentes.^{14,18}

A presença de CAbs por si só em indivíduo alcoólatra é fator de risco para o desenvolvimento de DT.

Essa é a síndrome neuropsiquiátrica de maior gravidade ocorrida durante o período de abstinência do álcool, manifestando-se em até 20% dos pacientes.²⁷ Caracteriza-se pela presença dos sintomas de abstinência já descritos associados à intensa atividade autonômica, com sudorese profusa, hiperpirexia, alteração do nível de consciência e quadro alucinatório.⁶ A presença de DT está associada a taxas de mortalidade que variam entre 5% e 15% no decorrer de um episódio de abstinência alcoólica.²⁷

Pela frequência de alcoolismo na população, é sempre importante a suspeita de síndrome de abstinência alcoólica em pacientes internados que apresentam confusão mental ou crise convulsiva nos primeiros dias de sua admissão hospitalar sem causa aparente.¹²

Investigação diagnóstica

A investigação do paciente com a ocorrência de primeira crise convulsiva relacionada ao álcool deve ser realizada de forma similar a de pacientes com a primeira crise convulsiva de qualquer etiologia. Essa consiste na realização de ressonância nuclear magnética ou tomografia de crânio para investigação de lesão estrutural cerebral, como acidente vascular, presença de hematomas ou outras lesões pós-traumáticas.¹⁰ Existe a possibilidade de o álcool diminuir o limiar de surgimento de crises em epiléticos ou mesmo desmascarar uma epilepsia idiopática.²⁰ O exame neurológico normal não é confiável como preditor de lesões estruturais nos exames radiológicos de CRA; estudo mostrou que 6% dos pacientes apresentam alterações estruturais em exame tomográfico craniano em vigência de avaliação neurológica normal.¹⁹ A presença de crises focais em vez de crises tônico-clônicas generalizadas aumenta a possibilidade de lesões estruturais.²⁸ Esses pacientes também devem ser submetidos a exame eletroencefalográfico. A maioria dos pacientes com CRA ou não apresenta anormalidades eletroencefalográficas intercríticas ou manifesta lentificação difusa do traçado do eletroencefalograma (EEG).²⁹ O achado de anormalidades focais no EEG pode significar a presença de lesão estrutural.¹³ Alternativamente, alterações do EEG podem sugerir a presença de epilepsia cuja crise foi deflagrada pelo consumo de álcool.²⁹ A análise laboratorial servirá para afastar causas metabólicas como hipoglicemia ou distúrbio eletrolítico. A hipoglicemia é a causa da crise convulsiva em torno de 2%

dos casos.²⁰ O álcool é inibidor da gliconeogênese hepática, causando queda da glicemia.³⁰ Contudo, pacientes que mantêm nível de consciência intacto após a crise não costumam apresentar hipoglicemia por causa da estimulação adrenérgica ocorrida durante o período de abstinência.^{4,5}

Tratamento das CRA

O tratamento das CRA depende da causa da crise. No caso de lesões estruturais como hematomas subdurais, intervenções cirúrgicas podem ser indicadas. Distúrbios metabólicos devem ser corrigidos e no caso de hipoglicemia não se deve esquecer a reposição de tiamina conjuntamente com a administração de glicose, com o objetivo de impedir o surgimento da síndrome de Wernicke-Korsakoff.⁶

No caso das CAbs, o tratamento de escolha é a utilização de benzodiazepínicos. Essa classe de medicamento, quando utilizada, aborta a crise relacionada à abstinência, impede sua recorrência e diminui a possibilidade de evolução do quadro para episódio de DT.⁴ O mais indicado seria o uso de lorazepam via oral, por causa de sua meia-vida longa com menor risco de recorrência das crises e pela possibilidade de uso mesmo em pacientes com hepatopatia.⁵ Contudo, pelo menor custo e maior disponibilidade nos serviços de emergência, o diazepam é a droga mais utilizada no Brasil. Doses de 10 mg IV de diazepam equivalem a 2 mg IV de lorazepam.^{17,21}

É muito importante registrar que não é preconizado o uso de fenitoína durante CAbs, diferentemente das crises secundárias a lesões traumáticas cerebrais. Ela é contraindicada pela possibilidade de desencadear o fenômeno de *kindling* durante sua administração e aumentar o risco de recorrências de crises durante a abstinência.²⁸

Durante o período de abstinência, a presença de agitação psicomotora deve ser tratada com o uso de neurolépticos. As butirofenonas, como o haloperidol, devem ser preconizadas em detrimento das fenotiazinas como a clorpromazina, pois estas ocasionam diminuição do limiar convulsivo.⁶ A falta de aderência ao uso das medicações, podendo elas serem interrompidas durante períodos de recaída do uso de álcool, é mais um complicador para novos episódios de CAbs, tanto pela abstinência do álcool como dos anticonvulsivantes.³¹ Outro fato a se considerar nesse período é a possibilidade de confundimento entre eventos de

CAbs e convulsões não epiléticas por alterações psiquiátricas comórbidas no período.⁸ Nesse contexto, é fundamental após os primeiros dias de abstinência na unidade de emergência o paciente ser estratificado quanto à gravidade de sua abstinência avaliando suas comorbidades psiquiátricas e clínicas. Após isso, o indivíduo deve ser preferencialmente conduzido a uma unidade especializada no atendimento de pacientes usuários de substâncias de abuso.¹⁷

CONCLUSÃO

As crises convulsivas relacionadas ao álcool representam uma das mais graves complicações do alcoolismo e seu surgimento atesta um mau prognóstico nos indivíduos etilistas. A investigação complementar para diferenciação entre crises convulsivas de causa secundária das crises por abstinência do álcool é fundamental. Isso impede a negligência de causas cirúrgicas potencialmente letais. O diagnóstico e o tratamento corretos das CAbs evitam o risco de recorrência das crises ou o surgimento de complicações como o *status epilepticus* e o *delirium tremens*.

REFERÊNCIAS

1. Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med.* 1994;161(3):279-87.
2. Malta DC, Mascarenhas MDM, Porto DL, Duarte EA, Sardinha LM, Barreto SM, et al. Prevalência do consumo de álcool e drogas entre adolescentes: análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14(Supl 1):136-46.
3. Alderazi Y, Brett F. Alcohol and the nervous system. *Curr Diagn Pathol.* 2007;13(3):203-9.
4. McMicken D, Liss JL. Alcohol-related seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(1):117-24.
5. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med.* 2006;31(2):157-63.
6. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1405-12.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2000. p. 1298-9.
8. Curt LaFrance W. Psychogenic nonepileptic "seizures" or "attacks"? It's not just semantics: seizures. *Neurology.* 2010;75(1):87-8.
9. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
10. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):667-73.

11. Waterhouse E. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*. 2010;16(3 Epilepsy):199-227.
12. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 3:iii16-21.
13. Bartolomei F, Suchet L, Barrie M, Gastaut JL. Alcoholic epilepsy: a unified and dynamic classification. *Eur Neurol*. 1997;37(1):13-7.
14. Bråthen G. The classification and clinical diagnosis of alcohol-related seizures [dissertation]. Trondheim, Norway: Norwegian University of Science and Technology; 2001.
15. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S5-10.
16. Freedland ES, McMicken DB. Alcohol-related seizures, Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and evaluation. *J Emerg Med*. 1993;11(4):463-73.
17. Laranjeira R, Nicastrí S, Jerônimo C, Marques AC. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e o seu tratamento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(2):62-71.
18. Rathlev NK, Ulrich A, Fish SS, D'Onofrio G. Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med*. 2000;7(8):886-91.
19. Bleich S, Bayerlein K, Hillemacher T, Degner D, Kornhuber J, Frieling H. An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol-withdrawal seizures. *Epilepsia*. 2006;47(5):934-8.
20. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in Alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(14):1013-30.
21. Sharma AN, Hoffman RJ. Toxin-related seizures. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):125-39.
22. Bleich S, Degner D, Wiltfang J, Maler JM, Niedmann P, Cohrs S, et al. Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(4):351-4.
23. Bleich S, Degner D, Sperling W, Bönsch D, Thürauf N, Kornhuber J. Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(3):453-64.
24. Khanna S, Kapoor P, Pillai KK, Vohora D. Homocysteine in neurological disease: a marker or a cause? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(3):361-9.
25. Ilie A, Raimondo JV, Akerman CJ. Adenosine release during seizures attenuates GABAA receptor-mediated depolarization. *J Neurosci*. 2012;32(15):5321-32.
26. Deussen A. Adenosine – the missing link to understanding homocysteine pathogenicity or more smoke on the horizon? *Cardiovasc Res*. 2003;59(2):259-61.
27. Lee JH, Jang MK, Lee JY, Kim SM, Kim KH, Park JY, et al. Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(12):1833-7.
28. Freedland ES, McMicken DB. Alcohol-related seizures, Part II: Clinical presentation and management. *J Emerg Med*. 1993;11(5):605-18.
29. Sand T, Brathen G, Michler R, Brodtkorb E, Helde G, Bovim G. Clinical utility of EEG in alcohol-related seizures. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(1):18-24.
30. Falck-Ytter Y, McCullough AJ. Nutritional effects of alcoholism. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000;2(4):331-6.
31. Maciel C, Kerr-Corrêa F. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(Supl I):47-50.