

EFEITOS DA INGESTÃO PROLONGADA DO ETANOL NO CÉREBRO

isabellerx13@gmail.com

ISABELLE RAGNI XAVIER- Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte;
RAFAELA DUARTE VERGNA - Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte;
MILTON RANGEL DA SILVA NETO - Acadêmico de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte;

PALAVRAS-CHAVE: Alcoolismo; Cérebro; Comportamento.

ÁREA TEMÁTICA: Saúde mental e neurologia

INTRODUÇÃO

O etanol, também conhecido como álcool, é uma das substâncias mais comumente consumidas no mundo (YAO, 2022). O alcoolismo (ou seja, a dependência do álcool) é uma perturbação complexa, crônica e recidivante perda de controle na limitação da ingestão (em termos de quantidade de droga por sessão e número de sessões de consumo de droga) e o aparecimento de uma síndrome de abstinência na ausência da droga que inclui: disforia, perturbações do sono, perturbação dos processos autonômicos e aumento da ansiedade e da irritabilidade (ROBERTO, 2020). O etanol atravessa livremente a barreira hemato-encefálica e é particularmente tóxico para o cérebro (YAO, 2022), o que promove efeitos tóxicos do etanol no cérebro, como a deterioração da memória e da aprendizagem. Nomeadamente, estudos epidemiológicos mostraram que a exposição ao etanol aumenta o risco de de perturbação depressiva (YAO, 2022). O abuso de álcool está envolvido em mais de 200 patologias e condições de saúde (por exemplo, dependência do álcool, cirrose hepática, cânceres e lesões) e gera encargos sociais e econômicos substanciais. Para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes, é necessário compreender como o álcool afeta o organismo a nível celular e molecular (BRENNER, 2022).

O etanol pode ter efeitos positivos como a alegria e o relaxamento, mas também consequências negativas a curto ou longo prazo, os sintomas de falha do centro motor, bem como os efeitos psíquicos agudos, são o resultado da presença de etanol no cérebro. O início dos efeitos ocorre em diferentes partes do cérebro. Uma diminuição da coordenação está associada ao cerebelo, enquanto o equilíbrio é controlado nos centros motores do cérebro (THIERAUF-EMBERGER, 2020). Ademais, a preocupação/antecipação, compulsão/intoxicação e abstinência/afeto negativo são três fases conceitualizadas como alimentando-se uma à outra, tornando-se mais intensas ao longo do tempo e, em última análise, conduzem ao estado patológico conhecido como vício/dependência (ROBERTO, 2020). Décadas de investigação moldaram a visão atual que o consumo excessivo de álcool é largamente mediado pela experiência passada de um organismo com o álcool (por exemplo, padrão de ingestão e frequência) e é motivado por perturbações emocionais em vez de perturbações físicas associadas à abstinência e ao abandono do álcool (ROBERTO, 2020). É importante notar, ainda, que a

progressão da dependência do álcool envolve alterações nos circuitos cerebrais normais que resultam em neuroadaptações duradouras induzidas pela droga (ROBERTO, 2020).

O estudo em questão tem por objetivo entender quais as alterações fisiológicas, comportamentais e neurológicas são promovidas pelo consumo excessivo de álcool, bem como os impactos psicossociais que podem ser gerados pelas transformações promovidas por essa atividade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a revisão respeitou seis etapas para sua construção (MENDES, 2008): identificação do tema e seleção da questão da pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, definição das informações a serem extraídas dos estudos, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e, por fim, apresentação da síntese do conhecimento.

A questão da pesquisa dessa revisão foi: Qual é a relevância da ingestão prolongada de etanol na produção de alterações funcionais do sistema nervoso central?. Foi utilizada a estratégia PICO (SANTOS, 2007), que representa um acrônimo para Paciente/População, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho). Assim, P (população) = pacientes saudáveis, I (intervenção) = ingestão prolongada de etanol, C (comparação) = não se aplica e O (desfecho) = alterações funcionais no sistema nervoso central(SNC).

Definiu-se as bases de dados MedLine (PubMed) para a identificação dos artigos com a combinação dos seguintes termos “Ethanol”, “Cerebrum”, “Effect”, “Human” e o operador booleano “AND”, com os filtros de artigos gratuitos e publicados nos últimos 5 anos.

Preliminarmente, foram identificados 125 artigos nessa base de dados. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos que respondiam a pergunta norteadora, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados, e como critérios de exclusão, foram retirados artigos pagos, fora da temática delimitada ou do recorte temporal e artigos duplicados. Dessa forma, foi feita a leitura do título e do resumo de 40 artigos, e a seleção de 20 para leitura na íntegra. Destes, 10 compuseram o corpus de análise por responderem a questão da pesquisa dessa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A ingestão de grandes quantidades de etanol, de forma crônica, impulsiona o quadro de dependência, definido no sistema de recompensa mesocorticolímbico devido à uma regulação negativa da dopamina e uma hiper sinalização do glutamato, além de uma desregulação dos sistema de estresse (ROBERTO, 2021). Nos estudos que investigaram como essa exposição crônica ao álcool, a abstinência e a reexposição afetam a expressão de proteínas relacionadas à plasticidade sináptica e à neurotransmissão no córtex pré-límbico e no giro denteado do hipocampo, foi demonstrado efeitos diferenciados na expressão de proteínas relacionadas à plasticidade sináptica e à neurotransmissão nesses locais (AVCHALUMOV, 2021). Desse modo, é possível partir de um ponto para entender como a dependência do álcool pode contribuir para efeitos duradouros no cérebro e no comportamento e porque esse comportamento está comumente associada a comorbidades como ansiedade e

depressão, que ocorrem devido à diminuição da atividade dos sistema recompensa e a ativação do sistema de estresse (AVCHALUMOV, 2021; CENTANNI, 2019).

O efeito a longo prazo do etanol nas regiões de estresse do cérebro desencadeiam alterações neuroendócrinas, tanto no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, quanto no eixo extra-hipotalâmico como a amígdala, cujo núcleo central e projeções cortical-basolaterais têm importante papel comportamental nesse processo (MCCOOL, 2021; ROBERTO, 2021). O núcleo central da amígdala formado majoritariamente por neurônios e interneurônios gabaérgicos, apresenta efeito ansiolítico, e após a ingestão de etanol propicia um estado inibitório geral, além do aumento da transmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) a longo prazo, reforçando o papel dessa região na transição do uso social para o vício. (CENTANNI, 2019, ROBERTO, 2021; MCCOOL, 2021). Enquanto que, as modificações no sistema de estresse induzidas pelo etanol alteram o equilíbrio das alças córtico-límbicas da amígdala, localizada dentro do lobo temporal, que se projetam no núcleo accumbens e no córtex pré-frontal (MCCOOL, 2021).

Quando pensa-se sobre a idade, os resultados sugerem que a exposição ao etanol durante a adolescência tem efeitos duradouros no cérebro, pois resultar em um aumento na densidade das redes perineuronais (PNNs) nessas regiões do cérebro, que são importantes na regulação da excitabilidade e da plasticidade dos interneurônios parvalbumina (PV), que realizam o papel de regular a atividade de outras células no cérebro, ajudando a manter a sincronia cortical e a flexibilidade comportamental (DANNENHOFFER, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo crônico de álcool afeta profundamente o cérebro e o comportamento, resultando em uma série de mudanças que contribuem para a dependência. Este processo envolve uma regulação negativa da dopamina e uma hiper-sinalização do glutamato, além de uma desregulação dos sistemas de recompensa e estresse. Além disso, entende-se que a exposição crônica ao álcool durante a adolescência pode ter efeitos duradouros no cérebro, trazendo mudanças na conectividade neuronal e podendo afetar a excitabilidade e a plasticidade dos interneurônios.

Sendo assim, essas descobertas destacam a complexidade da dependência do álcool e suas consequências duradouras no cérebro e no comportamento. Compreender esses mecanismos neurobiológicos é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento para indivíduos afetados pela dependência do álcool.

REFERÊNCIAS

AVCHALUMOV, Y. *et al.* Chronic ethanol exposure differentially alters neuronal function in the medial prefrontal cortex and dentate gyrus. **HHS Author Manuscripts**, v. 185, 1 mar. 2022. DOI 10.1016/j.neuropharm.2020.108438. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927349/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

BRENNER, E. Single cell transcriptome profiling of the human alcohol-dependent brain. **Hum Mol Genet**, v. 29, p. 1144–1153, 8 maio 2020. DOI 10.1093/hmg/ddaa038. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206851/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

CENTANNI, S. W. *et al.* Driving the Downward Spiral: Alcohol-Induced Dysregulation of Extended Amygdala Circuits and Negative Affect. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 43, p. 2000- 2013, out. 2019. DOI 10.1111/acer.14178. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779502/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

DANNENHOFFER, C. A. *et al.* Impact of adolescent intermittent ethanol exposure on interneurons and their surrounding perineuronal nets in adulthood. **HHS Author Manuscripts**, v. 46, p. 759-769, 1 mar. 2023. DOI 10.1111/acer.14810. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9117471/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

EMBERGER, A. T. *et al.* Comparison of ethanol concentrations in the human brain determined by magnetic resonance spectroscopy and serum ethanol concentrations. **Int J Legal Med**, v. 134, p. 1713–1718, 16 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007%2Fs00414-020-02325-w>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260420/>. Acesso em: 16 mar. 2024

MCCOOL, B. A. Ethanol Modulation of Cortico-Basolateral Amygdala Circuits: Neurophysiology and Behavior. **Neuropharmacology**, v. 197, p. 108750, 1 out. 2021. DOI 10.1016/j. neuropharm.2021.108750. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8478846/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. DE C. P., & GALVÃO, C. M.. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, p. 758–764, 1 dez. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. Acesso em: 13 mar. 2024

ROBERTO, M.; KIRSON, D.; KHOM, S.. The Role of the Central Amygdala in Alcohol Dependence. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 11, 9 fev. 2021. a039339. DOI 10.1101/cshperspect.a039339. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382982/>. Acesso em: 16 mar. 2024

SANTOS , C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C.. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 15, p. 508-11, maio-jun 2007. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>. Acesso em: 13 mar. 2024.

YAO, H. *et al.* Gut microbiota regulates chronic ethanol exposure-induced depressive-like behavior through hippocampal. **Mol Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 919–930, 24 out. 2022. DOI 10.1038/s41380-022-01841-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9908543/>. Acesso em: 16 mar. 2024.