



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

EVERTON BARROS FERREIRA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A TOXICIDADE DO CONSUMO EXAGERADO  
DE BEBIDA ALCOÓLICA AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

RECIFE, PE

2023

EVERTON BARROS FERREIRA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A TOXICIDADE DO CONSUMO EXAGERADO  
DE BEBIDA ALCOÓLICA AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de graduado em farmácia.

Orientador (a): Professor Dr. Ricardo Brandão  
Coorientador (a): Msc Juliana Farias

RECIFE, PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Ferreira, Everton Barros.  
REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A TOXICIDADE DO CONSUMO  
EXAGERADO DE BEBIDA ALCOÓLICA AO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL / Everton Barros Ferreira. - Recife, 2023.

37 p. : il.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Coorientador(a): Juliana Martins de Farias

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

Inclui referências.

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Toxicologia . 3. Neuroinflamação. 4.  
Mecanismos moleculares.. 5. Etanol; I. Brandão, Ricardo . (Orientação). II.  
Farias, Juliana Martins de . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 03/10/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** RICARDO BRANDAO  
Data: 03/10/2023 10:36:39-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Ricardo Brandão  
(Presidente e Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ANTONIO RODOLFO DE FARIA  
Data: 27/10/2023 15:17:09-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria  
(Examinador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** KAIO HENRIQUE DE FREITAS  
Data: 06/11/2023 12:29:04-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Kaio Henrique de Freitas  
(Examinador)  
LAFEPE

---

Profa. Dra. Jane Sheila Higino  
(Suplente)  
Universidade Federal de Pernambuco

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Maria Conceição Correia Barros, à minha avó Alzira, a qual sempre acreditou no meu potencial e nos momentos mais difíceis, sempre foi meu consolo e meu local de refúgio. Também quero dedicar este trabalho à minha tia Elisete. Sem vocês três seria impossível chegar aqui hoje, muito obrigado.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que com sua bondade me deu a vida e me ajudou a chegar até aqui hoje. Eu iniciei no departamento de farmácia como porteiro, há praticamente 10 anos atrás, onde trabalhei um pouco mais de 3 anos, pedi demissão pra poder estudar, e hoje saio como farmacêutico. Sou grato à ele por ter tido a oportunidade de estudar na UFPE, uma instituição que sempre admirei, e com a ajuda dele foi possível superar as adversidades vividas durante toda a minha trajetória.

Quero agradecer aos meus pais, Josias e Maria Conceição, por terem lutado por mim desde a minha infância, por investirem em minha educação e por sempre terem acompanhado de perto minha educação. À minha mãe que desde a minha infância sempre acompanhou meus estudos, boletins, tarefas e me fez entender que estudar era a minha " obrigação ".

Sou grato à minha namorada, Gleicy Queiroz, a pessoa que está comigo em todos os momentos, bons ou ruins, que com sua leveza torna minha vida muito melhor, e me motiva sempre a crescer.

Quero agradecer também à minha tia Elisete. Minha tia sempre acreditou na educação como a melhor forma de crescimento e sempre acreditou no meu potencial e no da minha irmã, ela é professora, dedicou sua vida a ensinar e acreditar nos alunos, apostou todas as suas fichas na nossa educação, com isso contribuiu diretamente para que ambos entrassem e se formassem na UFPE.

Agradeço também à minha irmã, Alzira Ferreira. Esse foi o melhor exemplo de dedicação aos estudos que eu tive. Brilhantemente, sempre atingiu os melhores resultados acadêmicos da família.

Sou grato ao meu amigo André Souza e ao meu padrinho José Gracco, que contribuíram bastante para uma evolução em minha vida.

Também quero agradecer aos meus amigos Cleiton, Vinícius, Fortal, Breno, Ykaro, Tracunha, Davi e Emerson. Vocês ajudaram a tornar minha graduação mais leve, sem vocês tudo seria muito mais difícil.

Agradeço também aos meus amigos Kaio Henrique e Priscila Marques por terem me ajudado bastante na graduação, tanto do ponto de vista acadêmico quanto pelos nossos momentos de ida ao RU e de resenhas.

Também sou grato aos meus professores, especialmente ao meu orientador,

professor dr. Ricardo, por ter me aceitado, e que com toda sua paciência e inteligência tornou esse trabalho possível, dedicando seu tempo para que o trabalho evoluísse. Ao professor Dr. Rodolfo, por ter me dado inúmeras oportunidades e por ter compartilhado comigo seus grandes conhecimentos. À Professora Dra. Jane, nossa coordenadora, por ser essa professora admirável, de um coração enorme, muito obrigado a todos vocês.

Também quero agradecer aos membros do LASOF pelos momentos vividos, e aos membros da extensão Núcleo de extensão em química aplicada à farmácia @nequifar. Foi muito bom dividir momentos e responsabilidades com vocês.

Também quero agradecer aos meus preceptores e aos amigos que conheci nos estágios que fiz, particularmente a todos os estagiários e funcionários do LAFEPE e da Pague Menos.

Também agradeço aos alunos do curso de farmácia da UFPE da época em que eu era porteiro e me motivaram a fazer farmácia, particularmente Marcelino Diniz, David Severino e Rayanne Tavares.

## RESUMO

O alcoolismo é uma doença crônica que afeta múltiplos sistemas do organismo humano. De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), cerca de 200 doenças são atribuídas ao etanol, incluindo doenças no trato gastrointestinal, alguns tipos de tumor, doenças neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas. O consumo abusivo de álcool pode causar inflamação e estresse oxidativo no sistema nervoso central (SNC) e na periferia do organismo, resultando na morte de células neuronais, hepatócitos e outros tipos celulares. O objetivo deste trabalho é apresentar as principais células, receptores e moléculas do SNC comprometidas pelo consumo exagerado de etanol, bem como abordar a neuroinflamação causada pelo alcoolismo. Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura feita nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Google acadêmico, Scielo e os sites da OMS e do ministério da saúde. Os descritores utilizados na pesquisa foram: neurotoxicidade, neuroinflamação, doenças neurodegenerativas e a combinação desses. Os resultados demonstraram que existe uma relação clara do álcool com a inflamação mediada por células da microglia e da astrogliia. Em parte, isso ocorre devido à alteração da permeabilidade intestinal causada pelo álcool, que resulta na elevação de endotoxinas na circulação sanguínea. O consumo crônico de álcool também aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, isso permite a infiltração de células e moléculas inflamatórias no cérebro. Além disso, também já se constatou que esse composto promove outros efeitos no cérebro, como destruição de células progenitoras de neurônios, transtornos psicológicos e doenças neurodegenerativas. Diante do objetivo proposto, o estudo conseguiu demonstrar que existe uma relação evidente entre o alcoolismo, neuroinflamação e a ocorrência de alterações dos circuitos cerebrais.

**Palavras chave:** Toxicidade; etanol; neuroinflamação; doenças; mecanismos moleculares.

## ABSTRACT

Alcoholism is a chronic disease that affects multiple systems of the human body. According to the World Health Organization (WHO), around 200 diseases are attributed to ethanol, including diseases of the gastrointestinal tract, some types of tumors, neuropsychiatric diseases and neurodegenerative diseases. Alcohol abuse can cause inflammation and oxidative stress in the central nervous system (CNS) and the periphery of the body, resulting in the death of neuronal cells, hepatocytes and other cell types. The objective of this work is to present the main CNS cells, receptors and molecules compromised by excessive ethanol consumption, as well as to address neuroinflammation caused by alcoholism. This work consists of an integrative review of the literature carried out in the databases PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Scielo and the WHO and Ministry of Health websites. The descriptors used in the research were: neurotoxicity, neuroinflammation, neurodegenerative diseases and their combination. The results demonstrated that there is a clear relationship between alcohol and inflammation mediated by microglial and astroglial cells. In part, this occurs due to the change in intestinal permeability caused by alcohol, which results in an increase in endotoxins in the bloodstream. Chronic alcohol consumption also increases the permeability of the blood-brain barrier, which allows inflammatory cells and molecules to infiltrate the brain. Furthermore, it has also been found that this compound promotes other effects in the brain, such as destruction of neuron progenitor cells, psychological disorders and neurodegenerative diseases. Given the proposed objective, the study was able to demonstrate that there is an evident relationship between alcoholism, neuroinflammation and the occurrence of changes in brain circuits.

**Keywords:** Toxicity; ethanol; neuroinflammation; diseases; molecular mechanisms.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 –	Fluxograma da metodologia do estudo.....	16
Quadro 1 –	Caracterização dos artigos que atendem os critérios do estudo .....	25

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ADH</b>	Álcool desidrogenase
<b>ALDH</b>	Aldéido desidrogenase
<b>CB1</b>	Receptor endocanabinoide 1
<b>CB2</b>	Receptor endocanabinoide 2
<b>CNTP</b>	Condições normais de temperatura e pressão
<b>COX 2</b>	Ciclooxigenase 2
<b>EROs</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FAEE</b>	Ésteres etílicos de ácidos graxos
<b>GABA</b>	Ácido gama aminobutírico
<b>GFAP</b>	Proteína ácida fibrilar glial
<b>HPA</b>	Hipófise-pituitária-adrenal
<b>IBA1</b>	Molécula adaptadora da ligação de cálcio ionizado 1
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-4</b>	Interleucina 4
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>INOs</b>	Óxido nítrico sintase
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeos
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotática de monócitos
<b>MYD88</b>	Fator de diferenciação mielóide 88
<b>OMS</b>	Organização mundial da saúde

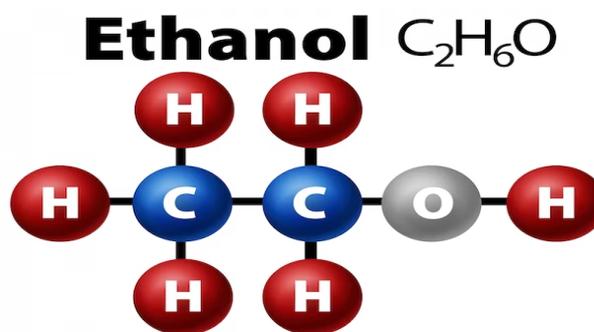
<b>PGN</b>	Peptideoglicanos
<b>TIR</b>	<i>Toll/interleukin-1</i>
<b>TNF alfa</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TRIF</b>	Via dependente do interferon- $\beta$
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>17</b>
4.1	CONSUMO DE ÁLCOOL NO BRASIL	17
4.2	TOXICOCINÉTICA	17
4.3	TOXICODINÂMICA	19
4.4	PRINCIPAIS EFEITOS TÓXICOS DO ETANOL	20
4.5	OUTRAS ALTERAÇÕES	22
4.6	SISTEMA NERVOSO CENTRAL	23
4.7	PAPEL DAS CITOCINAS NO SNC	23
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
5.1	EFEITOS DO ETANOL NO CÉREBRO	29
5.2	NEUROINFLAMAÇÃO	31
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>37</b>

## 1. Introdução

O álcool etílico ou etanol (EtOH : C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O) é um composto orgânico que apresenta em sua estrutura dois carbonos saturados ligados a um grupo hidroxila. Nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP) se apresenta como um líquido incolor, de odor característico, com densidade menor que a da água (0,789g/mL) (SCHLESINGER et al., 2017). Apresenta inúmeras formas de ser utilizado, sendo que a mais comum é por meio de bebida alcoólica. A imagem a seguir demonstra a estrutura química da molécula de etanol:



Fonte: Freepik (2023)

Sabe-se que o consumo de bebidas alcoólicas é uma prática comum a várias culturas no mundo. Todavia o uso abusivo de etanol é um problema de saúde pública mundial com consequências graves ao sistema nervoso central e a saúde em geral do indivíduo (OMS, 2022).

Por vezes, no imaginário popular, o álcool é visto como uma droga de caráter inofensivo. Entretanto o que se constata é que existem vários episódios potencialmente fatais provocados direta ou indiretamente por ele. Alguns exemplos notórios envolvendo dependentes dessa substância incluem acidentes de trânsito, episódios de violência e manifestações de doenças neurológicas e hepáticas (GALLASSI et al., 2008).

De acordo com a OMS, cerca de 200 doenças são atribuídas ao etanol, incluindo doenças no trato gastrointestinal, alguns tipos de tumor, doenças neuropsiquiátricas, neurodegenerativas e cardiovasculares. Estima-se que no

mundo, aproximadamente, três milhões de pessoas morram anualmente em virtude do consumo exacerbado de bebida alcoólica (OMS, 2022).

A dependência alcoólica priva o indivíduo de manter relações saudáveis no contexto social, familiar e profissional. Isso é decorrente do fato de que aqueles os quais são portadores do alcoolismo passam a dedicar sua vida ao consumo de álcool e ignoram suas responsabilidades, se tornando improdutivos social e/ou profissionalmente. À medida que a dependência progride surgem distúrbios comportamentais, como agressividade, alterações na cognição e perda do controle sobre suas vidas (GALLASSI et al., 2008).

A OMS define o alcoolismo como uma doença crônica e progressiva na qual o consumo compulsivo de álcool é prioridade na vida de uma pessoa, independentemente das consequências negativas. Caracteriza-se por uma perda de domínio sobre a bebida com prejuízos sociais, profissionais, familiares e problemas na saúde física e psicológica (OMS, 2022).

As alterações fisiológicas advindas do consumo obsessivo de álcool não se limitam ao sistema nervoso central (SNC). Órgãos como rins, pâncreas e fígado também sofrem com suas ações (ROCCO et al., 2014; PALMER et al., 2019; ZHU et al., 2022). Todavia, delimita-se o objetivo deste trabalho as consequências desse consumo ao SNC.

O SNC é formado pelo cérebro e pela medula espinhal. Ele desempenha um papel fundamental na coordenação, controle e integração de todas as funções corporais. A principal célula desse sistema é o neurônio, a qual é responsável pela transmissão de sinais emitidos pelo SNC para o resto do corpo humano. Para propagar esses sinais o SNC realiza alterações eletroquímicas nas membranas neuronais, chamadas de potenciais de ação e potenciais sinápticos. O cérebro é o órgão mais importante desse sistema e desempenha inúmeras funções como o controle do pensamento, a linguagem e os movimentos voluntários. Por outro lado, a medula espinhal exerce a função de intermediar a comunicação entre o cérebro e o restante do corpo (AIRES, 2012).

O excesso de álcool promove inflamação desse sistema, que pode resultar em morte celular e em doenças neurodegenerativas. A inflamação ocorre como consequência da ação do etanol e de seus intermediários sobre as células da microglia, sobre os astrócitos e sobre vários circuitos neuronais. Em indivíduos portadores do alcoolismo, existe um aumento evidente de vários mediadores

inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), espécies reativas de oxigênio (EROs), entre outros (SAITO et al., 2016; ABRAHÃO et al., 2017; BISHEHSARI et al., 2017; PASCUAL et al., 2017 NUNES et al., 2019).

## **2. Objetivos**

- Apresentar a toxicidade do etanol ao SNC, avaliando os mecanismos moleculares e os circuitos cerebrais possivelmente comprometidos.

### **2.1 Objetivos Específicos**

- Descrever as principais células, receptores e moléculas do SNC comprometidas pelo consumo exagerado de etanol;
- Investigar na literatura os principais efeitos neurológicos do etanol;
- Abordar a neuroinflamação provocada pelo alcoolismo.

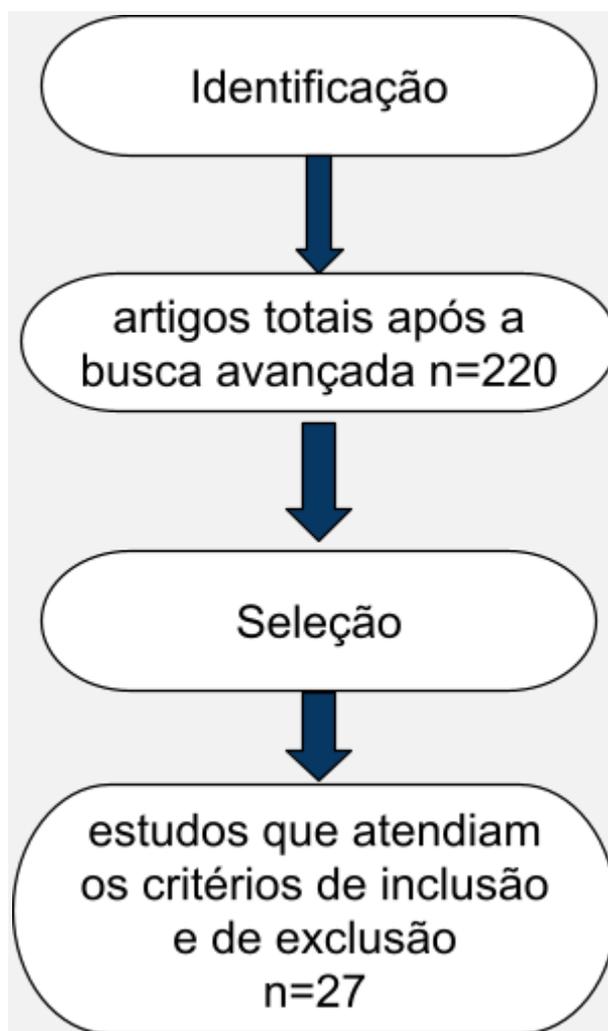
### 3. Metodologia

O trabalho se propõe a fazer uma revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados PubMed, ScienceDirect, Google acadêmico, Scielo e os sites da OMS e do ministério da saúde. Os descritores utilizados foram: toxicidade, alcoolismo, neurotoxicidade, neuroinflamação, doenças neurodegenerativas e a combinação dessas como por exemplo: lesões neurológicas provocadas pelo excesso de etanol. O questionamento norteador do trabalho foi: qual a toxicidade do excesso de etanol ao SNC e seus impactos à saúde humana.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos com no máximo dez anos de publicação que apresentassem os mecanismos moleculares e celulares oriundos do consumo abusivo de álcool que resultam em doenças no SNC e neuroinflamação. Quanto aos critérios de exclusão, não foram usados artigos que não estivessem em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Sendo assim, a figura 1 - fluxograma da metodologia, tem o propósito de melhorar o entendimento das pesquisas feitas durante o trabalho.

**Figura 1** fluxograma da metodologia



Fonte : próprio autor, 2023

## **4. Referencial teórico**

### **4.1 Consumo de etanol no Brasil**

O álcool faz parte de vários momentos de uma parcela significativa da população brasileira, como por exemplo em várias ocasiões sociais e festivas de qualquer faixa etária ou classe social (SILVA et al., 2022).

Segundo a Pesquisa Nacional em Saúde realizada entre os anos de 2013 a 2019, o consumo de álcool no Brasil é alto e continua aumentando. Em 2013, 13,7 % das pessoas avaliadas faziam consumo abusivo de etanol, já em 2019 esse número saltou para 17,1% (GARCIA e FREITAS, 2015).

Esse percentual varia em função da região do país, idade, escolaridade e outros critérios. As regiões com os índices mais elevados de pessoas que consomem etanol exageradamente são a sudeste e a centro-oeste, enquanto que a região sul tem o menor índice. A faixa etária que teve a maior prevalência de uso abusivo foi a de 18-24 anos (SILVA et al., 2022).

Além disso, sabe-se que o excesso de álcool induz o surgimento de várias doenças e isso pode ser traduzido em morte. Com relação à mortalidade plenamente atribuível ao consumo abusivo de álcool no Brasil, no ano de 2020, segundo o Ministério da saúde, em sua nota técnica Nº 44 de 2022, o total de óbitos foi de 20.393 (BRASIL, 2022).

### **4.2 Toxicocinética**

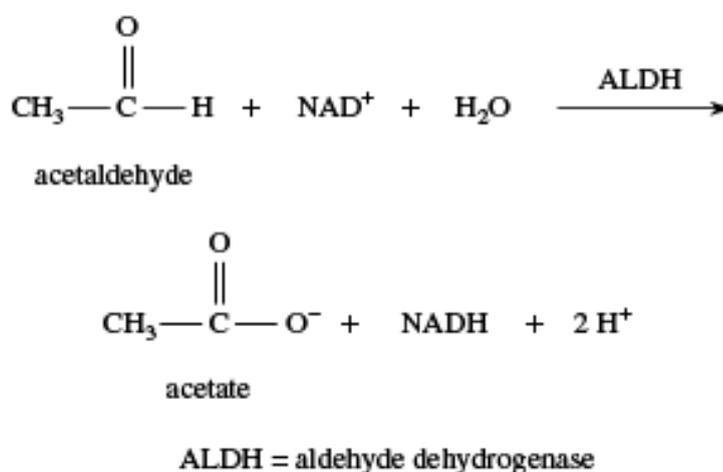
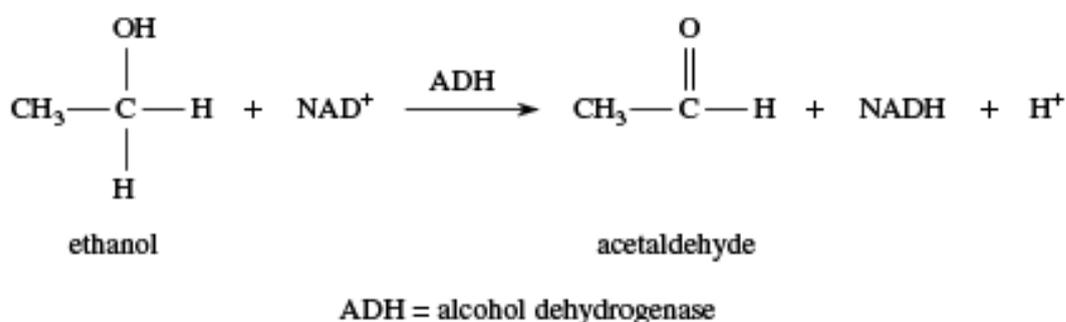
Embora seja produzido via fermentação em pequenas quantidades na microbiota intestinal, o etanol não faz parte do metabolismo natural humano e é obtido através do consumo de bebidas alcoólicas. Inicialmente ele é absorvido pelo estômago e, principalmente, é absorvido pelo intestino delgado (RYU et al., 2023).

Após sua absorção o etanol é distribuído por difusão simples do sangue para os tecidos e órgãos, de forma proporcional a quantidade de água presente nesses tecidos e órgãos. Embora não seja muito solúvel em gorduras ele consegue atravessar as membranas biológicas (HYUN et al., 2021; OSNA et al., 2022).

É nos órgãos com elevado fluxo sanguíneo como o cérebro, fígado, pulmões e rins onde o etanol atinge as maiores concentrações. O fígado tem diversas

enzimas capazes de degradar o etanol. Isso o torna o principal órgão capaz de metabolizar o etanol, mas não o único. O pâncreas e o estômago também possuem enzimas que degradam o etanol (ROCCO et al., 2014; DGUZEH et al., 2019).

Esse composto orgânico sofre degradação oxidativa e não oxidativa. Inicialmente o etanol é oxidado a acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH) que está presente no citosol dos hepatócitos, o acetaldeído é o principal agente tóxico do etanol e consegue se ligar covalentemente a proteínas, fosfolipídios e ácidos nucleicos (OSNA et al., 2022). A imagem a seguir descreve as reações de oxidação do etanol realizadas no fígado.



Também existem outras enzimas que oxidam o etanol em acetaldeído, como a citocromo P450 2E1 (CYP2E1), presente nas membranas do retículo endoplasmático liso, e a catalase, que tem pouca atividade nos hepatócitos, mas tem um papel importante na oxidação do etanol no sistema nervoso (DGUZEH et al., 2019; RYU et al., 2023).

Posteriormente, o acetaldeído é oxidado a ácido acético pela enzima aldeído desidrogenase, que está presente nas mitocôndrias. O ácido acético em meio

aquoso libera o íon  $H^+$  e se transforma em acetato, que tem dois destinos: pode ser convertido em acetil coenzima A e participar de várias vias metabólicas e/ou o acetato poderá ser excretado como dióxido de carbono e água (KACHANI et al., 2008; RYU et al., 2023).

Com relação à via não oxidativa, do ponto de vista quantitativo, essa tem uma atuação muito menor que a via oxidativa. De maneira breve, nessa via ocorre a esterificação do etanol com ácidos graxos. Essa esterificação, por sua vez, produz ésteres etílicos de ácidos graxos (FAEE) (HYUN et al., 2021).

### 4.3 Toxicodinâmica

De modo geral o etanol atua como depressor do sistema nervoso central, de maneira que ele atua sobre quase todos os sistemas cerebrais. As mudanças provocadas pelo álcool acontecem em vários neurotransmissores presentes no sistema nervoso central, nos nervos periféricos, no sistema límbico e no músculo esquelético (GOODMAN e GILMAN, 2012).

Em sua estrutura, o etanol apresenta uma parte polar OH e outra parte carbônica apolar. Isso confere a ele uma capacidade de interagir com a camada lipídica da membrana neuronal, alterando sua permeabilidade, fluidez, funções de suas proteínas e a neuroplasticidade (DE LA MONTE e KRILL, 2014).

Essas alterações causadas pelo etanol prejudicam várias vias cerebrais como, por exemplo, o funcionamento da bomba de sódio e potássio, ao agir sobre essa bomba o álcool compromete a condução elétrica que acontece entre os neurônios (ABRAHÃO et al., 2017).

Alguns dos efeitos mais marcantes do etanol, em pequenas doses, são: bem-estar, alegria, desinibição e prazer. Esses efeitos ocorrem devido à ação do álcool no sistema de recompensa, através da regulação da atividade dos receptores opióides do tipo mu e do tipo beta, e de sua ação sobre receptores dopaminérgicos D1 e D2. A ativação dos receptores opióides estimula a liberação de dopamina na fenda sináptica, um neurotransmissor do sistema de recompensa capaz de gerar esse bem estar. Além disso, esse estímulo à produção de dopamina tem ação indireta na via da serotonina, outro neurotransmissor com importante ação na regulação do humor (BECKER e MULHOLLAND, 2014; COSTARDI et al., 2015; LI et

al., 2022).

Contudo, em níveis aumentados, o etanol atua como depressor do sistema nervoso central, pois ele promove a modulação alostérica positiva dos receptores neuronais GABA. O estímulo dos receptores GABA aumenta o influxo de cloreto para o interior dos neurônios tornando a membrana hiperpolarizada e com dificuldades de propagar os potenciais de ação. Além disso, o etanol também inibe a atividade dos receptores excitatórios de glutamato. As alterações descritas causam *Downregulation and upregulation* dos receptores, fazendo com que o indivíduo necessite de doses cada vez maiores para se satisfazer (BECKER e MULHOLLAND, 2014; COSTARDI et al., 2015; ABRAHÃO et al., 2017; BIN PENG et al., 2020; YANG et al., 2022).

Como resultado da ação sobre os receptores GABA, o indivíduo é induzido a sedação e a depressão do SNC, assim como a inibição dos receptores excitatórios de glutamato gera depressão da atividade do SNC, o conjunto dessas ações a longo prazo produz estresse oxidativo e danos neurais permanentes (JIN et al., 2014; BIN PENG et al., 2020).

#### **4.4 Principais efeitos tóxicos do etanol**

Há algumas décadas se discute o papel que o consumo exagerado de álcool tem sobre o fígado e o pâncreas. O fígado segue sendo o órgão de maior destaque uma vez que é o principal responsável pela metabolização do etanol (ZHU et al., 2022). Existe uma diversidade de doenças hepáticas relacionadas com o consumo compulsivo de etanol, tudo se inicia com o surgimento da esteatose hepática que pode evoluir para hepatite alcoólica, cirrose, fibrose hepática e carcinoma (DGUIZEH et al., 2018).

O excesso de álcool provoca estresse oxidativo nas células hepáticas em virtude da formação de radicais livres e de (EROs). Ambos causam lesões nas células hepáticas e disfunção de algumas enzimas. Essa combinação somada com a redução de antioxidantes endógenos, como a glutathiona, resulta em estresse oxidativo, morte celular, necrose e surgimento de doenças (RYU et al., 2023).

A catálise da oxidação do etanol realizada pelas enzimas álcool

desidrogenase (ADH) e enzima aldeído desidrogenase (ALDH) reduzem o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), gerando o nicotinamida adenina dinucleotídeo hidrogenado (NADH). Quando o NADH está em excesso causa mudança metabólica nos hepatócitos, induzindo a síntese de ácidos graxos e de ácido láctico, os ácidos graxos reagem com o glicerol originando os triglicerídeos, que se armazenam na forma de gordura e dão origem a esteatose hepática (ZHU et al., 2022; RYU et al., 2023).

Outra forma de indução da esteatose promovida pelo álcool ocorre pela indução do fator de transcrição *Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c* (SREBP-1c) que aumenta a síntese de ácidos graxos. Além disso, o excesso de álcool também promove a diminuição do fator de transcrição receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa (PPAR-alfa), responsável por regular genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos (OSNA et al., 2022).

A esteatose geralmente é acompanhada de necrose leve e inflamação leve de hepatócitos, enquanto que na hepatite já se observa necrose grave e maior grau de inflamação. As vias de inflamação ativadas induzem a morte dos hepatócitos através da apoptose, piroptose e ferroptose (ZHU et al., 2022; RYU et al., 2023).

Outro órgão fortemente afetado pelo consumo abusivo de etanol é o pâncreas. Casos de pessoas que desenvolvem pancreatite em decorrência do alcoolismo são comuns. O que se observa é que as lesões no pâncreas ocorrem devido à ação do acetaldeído e das EROs que provocam danos às mitocôndrias, ruptura do citoesqueleto e desestabilização dos lisossomos. É razoavelmente comum o pâncreas de pessoas portadoras da doença do alcoolismo apresentar fibrose, depósitos de cálcio e perda de funcionamento de células produtoras de enzimas e hormônios, o que pode levar à má digestão dos alimentos e à perda de controle sobre os níveis de açúcar no sangue. Estima-se que em média leva-se de 10 a 15 anos para um alcoólico desenvolver sintomas aparentes de pancreatite (ROCCO et al., 2014; DGUZEH et al., 2018).

Com relação ao intestino, o consumo exagerado de álcool pode provocar inflamação desse órgão, alteração na absorção de nutrientes, alteração na permeabilidade intestinal e alteração na microbiota intestinal (BISHEHSARI et al., 2017).

#### 4.5 Outras alterações

Durante o ciclo metabólico do etanol são produzidos alguns intermediários como o acetaldeído, ácido acético, acetato, ácido láctico, lactato e as espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas moléculas podem danificar macromoléculas celulares como os carboidratos, lipídios e as proteínas, e também podem alterar os níveis de alguns micronutrientes. Além disso, indivíduos alcoólicos têm uma probabilidade maior de não consumir os nutrientes de forma balanceada, trazendo danos à sua saúde (KRUMAN e FOWLER, 2014; ROTH et al., 2019).

Em portadores da doença do alcoolismo, constata-se uma alteração importante que é causada pelo aumento do acetaldeído circulante, produto gerado após a oxidação do etanol. Observou-se que esse subproduto interfere nas reações de reparação do DNA e na integridade do DNA, aumentando assim o risco de neoplasias (HYUN et al., 2021).

Um outro subproduto do etanol é o ácido acético, que embora seja um ácido fraco, tem potencial de liberar prótons na corrente sanguínea. Essa leve acidez induzida aos tecidos por vários anos consecutivos, como é o caso dos alcoólicos, pode ser prejudicial às células e ao funcionamento do organismo (KRUMAN e FOWLER, 2014).

Além disso, o etanol altera as concentrações das vitaminas do complexo B como a niacina, o folato e a tiamina. Sabe-se que a redução dos níveis de niacina (vitamina b3) pode induzir o desenvolvimento de uma doença conhecida por pelagra, a qual é caracterizada pela demência combinada com dermatite e diarreia (ROTH et al., 2019).

Com relação à tiamina, a redução nos níveis séricos desta vitamina leva ao desenvolvimento da Síndrome de Wernicke-Korsakoff, doença perigosa que na fase aguda leva o indivíduo a alteração da coordenação motora e fraqueza muscular. Já em sua fase crônica é caracterizada pela amnésia anterógrada (ROTH et al., 2019).

Ademais, a redução dos níveis de folato leva a um acúmulo de homocisteína, proteína que favorece a oxidação de macromoléculas e a apoptose celular, consequentemente o indivíduo ficará mais sujeito à inflamação (UEHARA e ROSA 2010).

Além disso, os efeitos do consumo abusivo de etanol também são observados no SNC. Essa discussão sobre tais efeitos é abordada na seção

resultados e discussão.

#### **4.6 Sistema Nervoso Central**

O SNC é uma parte do sistema nervoso responsável por controlar e coordenar as atividades do corpo. É composto pelo cérebro e pela medula espinhal que são cobertos por membranas conhecidas como meninges e pelo líquido cefalorraquidiano (GUYTON e HALL, 2011).

O SNC é responsável por diversas funções vitais no organismo humano como o controle dos movimentos voluntários, percepção dos sentidos, aprendizagem, memória, regulação da temperatura corporal, produção de hormônios e linguagem. Para exercer seu domínio e propagar os comandos o SNC realiza alterações eletroquímicas nas membranas neuronais, essas alterações regulam o potencial elétrico das membranas neuronais e são chamadas de potenciais sinápticos e de potenciais de ação. A junção dos dois sinais (sinápticos e de ação) constitui o que é conhecido como código neural (AIRES, 2012).

Ademais, o SNC também exerce um papel importante sobre o comportamento, tomada de decisões, consciência, pensamento abstrato, emoções e regulação do sistema cardiovascular (GUYTON e HALL, 2011).

#### **4.7 Papel das citocinas e quimiocinas no SNC**

As quimiocinas e citocinas são proteínas ou glicoproteínas que participam da sinalização celular da resposta imune. Elas têm papel fundamental no recrutamento de células do sistema imune, bem como na modulação da resposta inflamatória (CRUVINEL et al., 2010). Essas proteínas são produzidas por várias células do organismo como macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, entre outras. No SNC, geralmente, são produzidas pelos linfócitos, astrócitos e por células da microglia (KEMPURAJ et al., 2004).

No SNC as citocinas participam da regulação neuroendócrina, resposta inflamatória, modulam a atividade dos peptídeos opióides endógenos e ativam o eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA) (MARQUES et al., 2007).

Ademais, essas citocinas e quimiocinas também exercem sua ação sobre o sistema monoaminérgico, regulam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e atuam na comunicação entre neurônios. Essas citocinas também estão associadas à promoção do estresse oxidativo e nitrosativo, e, conseqüentemente, exercem um papel importante no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como parkinson e o alzheimer, além de transtornos mentais como esquizofrenia e depressão (TAVARES et al., 2011).

## 5. Resultados e discussão

Após a pesquisa foram obtidos 220 artigos, sendo que apenas 25 atendiam os critérios de inclusão e de exclusão como demonstrado no quadro a seguir :

**Quadro 1** caracterização dos principais artigos (continua)

Título	Objetivo	Autor
Mecanismos neuroquímicos da ressaca alcoólica (1)	Relacionar a capacidade do etanol em modular a expressão de neurotransmissores	(BECKER e MULHOLLAND, 2014)
Álcool e neurogênese hipocampal do adulto: droga promíscua, efeitos desnecessários (2)	Investigar como o álcool causa queda na produção de neurônios no hipocampo	(CHELSEA et al., 2014)
Respostas moleculares e neurológicas ao uso crônico de álcool (3)	Apresentar os principais mecanismos moleculares no SNC provocados pelo alcoolismo.	(COSTIN e MILES, 2014)
Neuropatologia humana relacionada ao álcool (4)	Compreender a fisiopatologia do álcool no SNC.	(DE LA MONTE e KRILL., 2014)
A expressão de subunidades específicas do glutamato ionotrópico e do receptor GABA-A está diminuída na amígdala central de alcoólatras (5)	Foi fazer uma análise post mortem de alterações nos receptores GABAérgicos e glutamatérgicos NMDA na amígdala central em indivíduos alcoólicos.	(JIN et al., 2014)

<p>Aumentos seletivos de mRNAs da subunidade do receptor AMPA, NMDA e cainato no hipocampo e no córtex orbitofrontal, mas não no córtex pré-frontal de alcoólatras humanos (6)</p>	<p>Foi fazer uma análise post mortem de alterações nos receptores glutamatérgicos NMDA em diferentes regiões do cérebro de alcoólicos</p>	<p>(JIN et al., 2014)</p>
<p>Metabolismo de carbono e metilação do DNA prejudicados na toxicidade do álcool (7)</p>	<p>Descrever alterações nas reações de metilação no DNA, provocadas pelo álcool.</p>	<p>(KRUMAN e FOWLER, 2014)</p>
<p>Citocinas e quimiocinas como biomarcadores de neuroinflamação induzida por etanol e comportamento relacionado à ansiedade: papel de TLR4 e TLR2 (8)</p>	<p>Avaliar se a produção de citocinas induzida pelo etanol está associada ao comportamento relacionado à ansiedade.</p>	<p>(PASCUAL et al., 2014)</p>
<p>Alcoolismo uma condição pró-inflamatória sistêmica (9)</p>	<p>Apresentar como a inflamação provocada pelo etanol atinge vários órgãos.</p>	<p>(REIMERS et al., 2014)</p>
<p>Efeitos opostos do álcool no sistema imunológico (10)</p>	<p>Examinar como o álcool modula a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa.</p>	<p>(BARR et al., 2015)</p>
<p>Perturbação da integridade da barreira hematoencefálica (BHE) no cérebro alcoólatra pós-morte: evidência pré-clínica do envolvimento do TLR4 a partir de um modelo de consumo excessivo de</p>	<p>Avaliar a integridade da BHE no córtex pré-frontal dorsolateral (PFC) de controles humanos post-mortem e alcoólatras.</p>	<p>(ARAIZ et al., 2016)</p>

álcool (11)		
Impacto da Resposta Imune Inata nas Ações do Etanol no Sistema Nervoso Central (12)	Evidenciar a participação dos TLRs e da resposta de sinalização dos NLRs do inflamassoma em muitos efeitos do EtOH no SNC.	(MONTESINOS et al., 2016)
Neurodegeneração Induzida por Etanol e Ativação Glial no Cérebro em Desenvolvimento (13)	Trazer à tona a neuroinflamação causada pelo consumo agudo e crônico de etanol	(SAITO et al., 2016)
O papel do CYP2E1 no metabolismo de drogas ou bioativação no cérebro (14)	Explorar as condições onde a proteína, o mRNA e a atividade do CYP2E1 são induzidos	(SUÁSTEGUI et al., 2016)
O álcool e o cérebro : alvos moleculares neuronais, sinapses e circuitos. (15)	Descrever os principais receptores modulados pelo etanol, e os efeitos do álcool a nível neuronal.	(ABRAHÃO et al., 2017)
Papel do sistema imunológico inato nas consequências neuropatológicas induzidas pelo consumo excessivo de álcool em adolescentes (16)	Revisar as potenciais bases patológicas subjacentes aos efeitos do álcool no cérebro do adolescente.	(PASCUAL et al., 2017)
Neurotoxicidade alcoólica (17)	Descrever como o álcool age no SNC a nível celular e molecular.	PIEDRAHITA, VARGAS e

		CULMA 2017
Alcoolismo: um insulto celular multissistêmico aos órgãos (18)	Descrever os prejuízos do etanol em vários órgãos e tecidos	(DGUIZEH et al., 2018)
Envelhecimento com danos cerebrais relacionados ao álcool: circuitos cerebrais críticos associados à disfunção cognitiva. (19)	Examinar como a exposição ao excesso de álcool em diferentes fases da vida pode trazer prejuízos cognitivos e neurais em ratos.	(NUNES et al., 2019)
Papel do consumo de álcool na doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Amiotrófica Esclerose Lateral (20)	Investigar a capacidade do etanol em promover doenças neurodegenerativas	(BIN PENG et al., 2020)
A neuroinflamação crônica induzida pelo álcool envolve infiltração periférica de macrófagos dependente de CCR2/5 e alterações da micróglia (21)	Investigar se o excesso de etanol atrai os macrófagos para o SNC, e se eles atuam em conjunto com a micróglia causando neuroinflamação.	(LOWE et al., 2020)
O álcool e o cérebro: dos genes aos circuitos(22)	Analisar as ações do etanol na regulação epigenética, na atividade transcricional e na atividade transducional.	(ERGEVARI et al., 2021)

Diferentes estados oxidativos e de neuroinflamação cerebral em ratos durante abstinência prolongada, dependendo do comportamento de consumo de etanol semelhante à recaída: efeitos da reintrodução do etanol (23)	Foi investigar a existência de estresse oxidativo cerebral e avaliar o estado de neuroinflamação na retirada tardia do etanol em duas subpopulações de ratos wistar macho	(RODRÍGUEZ et al., 2022)
Transtorno por uso de álcool: neurobiologia e terapêutica (24)	Resumir o impacto da toxicidade do álcool nos circuitos neuro cerebrais em indivíduos alcoólicos.	(YANG et al., 2022)
Álcool, inflamação e função da barreira hematoencefálica na saúde e nas doença ao longo do desenvolvimento (25)	Prever como as alterações induzidas pelo álcool nos sistemas imunológicos, periférico e central podem influenciar a função e a integridade da BHE.	(VORÉ e DEAK, 2022)

**Fonte:** próprio autor 2023

### 5.1 Efeitos do etanol no cérebro

O etanol e seus subprodutos conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Em virtude disso, eles provocam intoxicação às células progenitoras de neurônios (NPCs) e aos neurônios em desenvolvimento. Análises *post-mortem* em indivíduos alcoólicos constataram queda do volume celular na região do hipocampo e perda da integridade e da estrutura hipocampal. O excesso de álcool causa redução da população de neurônios do hipocampo, isso acontece porque ele inibe a neurogênese e reduz a quantidade de NPCs. Para que isso

aconteça, ele promove a redução sérica do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e promove a redução do neuropeptídeo Y (NPY). Consequentemente, o etanol contribui diretamente no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos como depressão e ansiedade, visto que especialmente o BDNF tem papel importante no surgimento desses transtornos. Ademais, essa queda da população neuronal também pode promover prejuízos funcionais, cognitivos e de memória (CHELSEA et al., 2014; REIMERS et al., 2014; XI et al., 2022).

Outro problema oriundo do alcoolismo é a alteração da plasticidade sináptica e da atividade neuronal, que acontece após a condensação ou relaxamento da cromatina. O álcool e seus subprodutos têm capacidade de alterar algumas reações de acetilação e metilação no DNA e nas histonas. Isso ocorre após a modulação de algumas enzimas, como a DNA metiltransferase, ou mesmo após a incorporação direta do grupamento acetila, presente num subproduto do etanol, o acetato. Essas alterações podem levar a várias consequências, incluindo envelhecimento neurológico, déficit de aprendizagem, problemas na formação de memória, transtornos mentais e doenças neurodegenerativas (COSTIN e MILES, 2014; KRUMAN e FOWLER, 2014; ERGERVARI et al., 2021). Segundo as autoras DE LA MONTE E KRILL no ano de 2014 :

O comprometimento cognitivo relacionado ao álcool está associado à atrofia cerebral com alargamento dos sulcos e dilatação dos ventrículos, e pode ser acompanhado por outras doenças relacionadas ao álcool, como neuropatia periférica e atrofia cerebelar. Estudos de neuroimagem podem ser úteis para detectar atrofia relacionada ao álcool dos lobos frontais, cerebelo e estruturas temporais mediais, incluindo hipocampus. O exame post-mortem dos cérebros dos alcoólatras muitas vezes revela um espectro de anormalidades que curiosamente danificam as estruturas ventromediais e periventriculares (DE LA MONTE e KRILL, 2014).

Também já está evidenciado através de estudos neuropatológicos que o consumo abusivo de álcool causa uma série de alterações prejudiciais à saúde, tais como: perda de massa branca, perda de massa cinzenta, perda de astrócitos, atrofia cortical com alargamento dos sulcos, queda do fluxo sanguíneo no lobo frontal, alteração na expressão de proteínas sinápticas e desorganização do complexo de golgi e das mitocôndrias das células neuronais. Obviamente tudo isso impacta

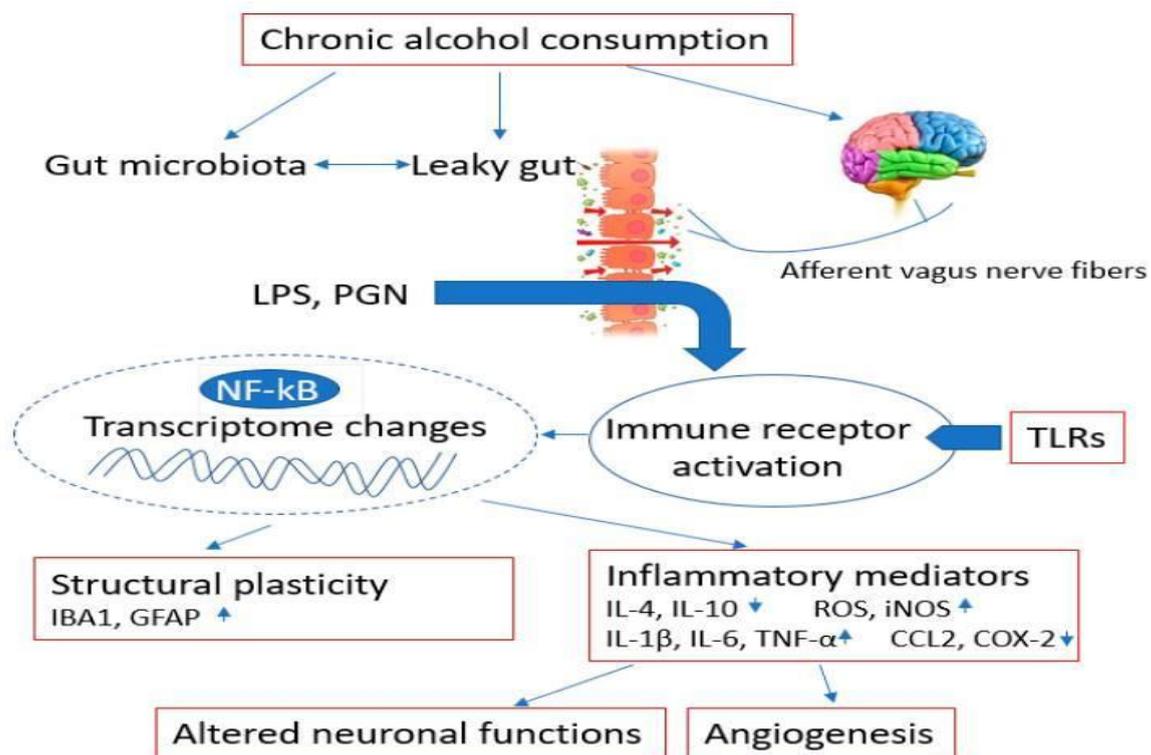
negativamente no funcionamento do cérebro e pode levar ao surgimento de doenças neurodegenerativas ou de doenças mentais (DE LA MONTE e KRILL 2014; REIMERS et al., 2014).

Além disso, os alcoolistas crônicos apresentam alterações no sistema colinérgico no prosencéfalo basal. Nesses indivíduos ocorre uma redução do fenótipo neuronal colinérgico e alterações das enzimas acetilcolinesterase e acetilcolina transferase, com conseqüente queda nos níveis de acetilcolina. Isso causa atrofia das miofibras e alterações na coordenação motora, podendo resultar em neurodegeneração (ZALESKI et al., 2004; YANG et al., 2022).

## 5.2 Neuroinflamação

Sabe-se que o SNC é bastante sensível ao estresse oxidativo, devido ao seu alto consumo de oxigênio e alto conteúdo lipídico, bem como sua baixa quantidade de defesa antioxidante. O álcool pode promover inflamação e estresse oxidativo no sistema nervoso central e na periferia do organismo. Claramente, existe uma relação entre o etanol e a resposta imune, onde o álcool induz a atividade de células do sistema imune e também atua potencializando a atividade de citocinas pró-inflamatórias. Um ponto muito discutido por alguns autores é a disbiose intestinal ocasionada pelo álcool e a conseqüente elevação de endotoxinas na circulação sanguínea, isso provoca inflamação e estresse oxidativo das células neuronais e nas células da microglia e da astrogliia (BISHEHSARI et al., 2017; PALMER et al., 2019; KAMAL et al., 2020).

Sabe-se que os receptores *Toll like* (TLRs) são ativados tanto no SNC por células da glia, quanto na periferia do organismo humano pelos monócitos. Essa ativação dos receptores (TLRs) estimula diretamente a atividade do fator de transcrição gênica NF kappa-B (NF-κB), que se liga ao DNA e ativa a transcrição de genes que modulam a resposta imune e inflamatória (PASCUAL et al., 2017; PALMER et al., 2019; BIN PENG et al., 2020; KAMAL et al., 2020; FUJII et al., 2021). A imagem a seguir traz um esquema de representação da modulação da resposta inflamatória decorrente do consumo crônico de etanol:



Fonte : BING Peng et al., 2020

O consumo crônico de etanol causa alterações significativas na microbiota e na permeabilidade intestinal dos humanos, provocando elevação de bactérias gram-negativas e de lipopolissacarídeos (LPS) na circulação sistêmica. Inicialmente, as células da microglia presentes no cérebro reconhecem os LPS, um tipo PAMPs (Padrão Molecular Associado à Patógenos), através de receptores (TLRs). Isso desencadeia algumas vias de sinalização celular, como a via dependente do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) e a via dependente do interferon- $\beta$  (TRIF) indutora do domínio *Toll/interleukin-1* (TIR). A via dependente de MyD88 induz a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e o fator nuclear  $\kappa$  (NF- $\kappa$ B), e a via dependente de TRIF gera genes induzíveis por interferon (IFN) - $\beta$  e IFN. Como consequência da ação das células da microglia, a ativação das vias descritas acima leva a um aumento significativo de várias quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias na região cerebral, o que torna o dependente de álcool um indivíduo permanentemente inflamado. Esse estado de inflamação permanente resulta em necrose celular, morte neuronal, redução das sinapses, alterações na plasticidade sináptica e em doenças neurodegenerativas (REIMERS et al., 2014; MONTESINOS et al., 2016; SAITO et al., 2016; BISHEHSARI et al., 2017; PASCUAL et al., 2017;

LI et al., 2022).

Além disso, o consumo abusivo de álcool também promove inflamação em diferentes regiões do cérebro humano mediada por astrócitos. De modo geral, os astrócitos estimulam o fator nuclear  $\kappa$  (NF- $\kappa$ B), que promove um aumento significativo de várias citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o álcool e seus intermediários promovem alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica, que pode permitir a infiltração de macrófagos, linfócitos e outras células e moléculas a região cerebral, perpetuando o estado inflamatório crônico no indivíduo dependente de álcool (BARR et al., 2015; KAMAL et al., 2020).

As vias e os fatores de transcrição gênica descritas nos últimos parágrafos levam, principalmente, à produção das citocinas pró-inflamatórias Interleucina-1(IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), do inflamassoma NLRP3 e de espécies reativas de oxigênio (EROs). Também é observado redução dos níveis do antioxidante glutatona. Essas citocinas estão envolvidas na resposta inflamatória e ocasionam estresse oxidativo no cérebro. Sabe-se que o cérebro consome bastante oxigênio e que ele é composto por um alto teor de lipídeos, essas macromoléculas são altamente sensíveis ao estresse oxidativo e à ação do oxigênio. A produção de EROs a partir do etanol é bastante prejudicial as macromoléculas do cérebro, essas EROs são produzidas por inúmeras vias de inflamação cerebral como já foi relatado, uma dessas vias foi descrita pelo autor Suástegui e colaboradores em 2017, essa via é mediada pelo citocromo P450 2E1(CYP2E1) onde ocorre um aumento significativo de peróxido de hidrogênio, do ânion superóxido e do radical hidroxila, essas espécies são capazes de promover peroxidação lipídica e oxidação do DNA. Ademais, o resultado dessa hiper inflamação no SNC mediada pelas citocinas descritas no início do parágrafo, pode resultar em necrose neuronal, transtornos mentais, disfunção cognitiva, desmielinização, redução das sinapses, perda de coordenação e em doenças neurodegenerativas (REIMERS et al., 2014; PASCUAL et al., 2015; MONTESINOS et al., 2016; SAITO et al., 2016; ABRAHÃO et al., 2017; DGUZEH et al., 2018; BIN PENG et al., 2020).

Além disso, sabe-se que a barreira hematoencefálica (BHE) exerce uma função primordial na proteção do cérebro contra diversos agentes infecciosos e nocivos. Já está comprovado que o excesso de álcool aumenta a permeabilidade da

barreira hematoencefálica humana. Um estudo *post mortem* realizado por Araiz e colaboradores em 2016 demonstrou esse comprometimento da integridade da BHE através da redução significativa na expressão da proteína TJ, claudina-5 e da proteína da lâmina basal colágeno-IV (ARAIZ et al., 2016). Sabe-se que esse aumento de permeabilidade está associado a casos mais graves de patologia cerebral (VORÉ E DEAK, 2022).

Outro prejuízo decorrente do aumento de permeabilidade da BHE é a neuroinflamação, após a elevação de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo fígado na corrente sistêmica, algumas dessas citocinas conseguem atravessar a BHE e ativar células endoteliais cerebrais, astrócitos e microglia. Também é observado que a ação do etanol e das citocinas circulantes podem causar astrogliose, microgliose e infiltração de leucócitos. Esse estado inflamatório induz à destruição da mielina e a danos neuronais (ARAIZ et al., 2016; MONTESINOS et al., 2016).

Ademais, o consumo exagerado de etanol também promove a queda na expressão gênica de quimiocinas e citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) e a interleucina (IL-4). Além dessas citocinas, o álcool também promove alterações na expressão do RNA mensageiro das enzimas ciclooxigenase 2 (COX 2) e óxido nítrico sintase (iNOS). Sendo assim, a soma dessas alterações trazem neuroinflamação e impactos negativos ao cérebro e à saúde humana (REIMERS et al., 2014).

Além disso, há vários estudos realizados em animais que comprovam o papel neuroinflamatório do etanol. A partir disso, presume-se que é possível que o etanol também exerça sua atividade inflamatória de forma “semelhante” em humanos, pois várias das vias afetadas pelo álcool em animais, também estão presentes no cérebro humano. De forma geral, o álcool tem a capacidade de modular a atividade inflamatória no SNC, pois ele atua em vários sistemas, receptores, neurotransmissores e células existentes no cérebro (TAJUDDIN et al., 2014; MONTESINOS et al., 2016; BAOS et al., 2021)

Um dos sistemas mais afetados pelo excesso de álcool em roedores é o sistema canabinoide, particularmente o receptor endocanabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor endocanabinoide tipo 2 (CB2). O receptor CB1 apresenta uma quantidade enorme no SNC, enquanto que o CB2 tem menor quantidade, estando presente principalmente na microglia, onde efetua atividades que modulam a resposta

inflamatória (COSTARDI et al., 2015).

Ambos os receptores CB1 e CB2 têm atividade anti-inflamatória e apresentam efeitos neuroprotetores contra o dano oxidativo. Estudos recentes investigaram a resposta neuro inflamatória induzida pelo consumo de etanol em ratos adolescentes. Os resultados mostraram uma redução nos níveis de RNA mensageiro que expressam os receptores CB1 e CB2, o que indicou uma diminuição dos receptores canabinóides. Também houve alteração na produção de mediadores pró-inflamatórios como o TNF-alfa, TLR4, GFAP e COX-2 (BAOS et al., 2021).

Ademais, existem outras vias ativadas pelo álcool com capacidade de promover neuroinflamação em ratos, como a via das enzimas fosfolipases. A modulação dessas enzimas pela exposição ao álcool leva à produção de ácido araquidônico, um tipo de ácido graxo precursor da síntese de eicosanóides, como prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, que são responsáveis por promover inflamação (TAJUDDIN et al., 2013, 2014; COLLINS et al., 2014).

Além disso, outra via de inflamação neurológica estudada em ratos é a da ativação do complexo inflamassoma NLRP3, presente na astrogliia e na microglia. De modo geral o álcool aumenta a produção de EROs nas mitocôndrias do cérebro, esse aumento estimula a expressão gênica de NLRP3/caspase 1 nos astrócitos, levando à clivagem da pró-IL-1 e da pró-IL-18, com consequente ativação das citocinas pró-inflamatórias de IL-1 e IL-18. Também foi observado que a ativação do complexo NLRP3-caspase 1 induz a morte celular no cérebro por meio da piroptose, um tipo de morte celular necrótica, e, em menor quantidade, através de apoptose (LOECHES et al., 2014; MONTESTINOS et al., 2016).

## 6. Conclusão

O estudo aqui apresentado conseguiu confirmar que o excesso de bebida alcoólica traz prejuízos significativos ao sistema nervoso central e a outros sistemas do organismo humano. Os danos neurológicos são bastante significativos, comprometendo a estrutura e a função cerebral. Esses prejuízos podem se traduzir em doenças neurodegenerativas, doenças mentais, déficits cognitivos, distúrbios comportamentais, prejuízos na memória e em óbito. Diante de tudo que foi apresentado nas seções do estudo ficou constatado que há uma relação evidente do consumo abusivo de álcool e a inflamação no cérebro, e que essa inflamação compromete uma série de circuitos cerebrais e induz o desenvolvimento de doenças graves. Essa discussão se faz imprescindível, diante do fato de que a bebida alcoólica é bastante consumida no mundo como um todo e, muitas vezes, ela é vista apenas como sinônimo de alegria e de festividade. Apesar de todos os prejuízos decorrentes do consumo excessivo de bebida alcoólica, fatos não tão longínquos como propagandas comerciais apresentadas na televisão aberta evidenciam uma cultura estimulativa ao consumo desse composto tão nocivo à saúde humana. O que, obviamente, nunca retratavam, eram os possíveis prejuízos atrelados a ele.

## REFERÊNCIAS

ABRAHÃO, K. P., Salinas A. G., Lovinger D. M. Alcohol and the Brain: neuronal molecular targets, synapses and circuits **Journal Neuron** [online] set. de 2017, vol. 96, edição 6, p. 1223-1238.

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, p 45-46, 236-256

ARAIZ, A. R. et al., Disruption of blood–brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model **addiction biology** [online], mar. de 2016, v. 22, ed. 4, p. 1103-1116.

BAOS, A. G. et al., Role of cannabinoids in alcohol-induced neuroinflammation. **Go to progress in neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry** [online], janeiro de 2021, v.104.

BARR, T. et al., Opposite effects of alcohol on the immune system. **Prog Neuropsicofarmacol Biol Psiquiatria** [online] fevereiro de 2016, v. 65, p. 242-251

BECKER, H. C. e MULHOLLAND, P. J. Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal. **handbook of clinical**[online], 2014, v. 125 p. 56-133

BIN, P. et al., Role of Alcohol Drinking in Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **International Journal of Molecular Sciences** [online] 2020, v.21

BISHEHSARI, F. M. D. et al., Alcohol and Gut-Derived Inflammation. **ARCR** [online] 2017, v. 38 p.163-171

BRASIL, Ministério da Saúde 2022 disponível em [Nota Técnica nº 44/2022-CGDANT/DAENT/SVS/MS — Ministério da Saúde \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/comunicacao/notas-tecnicas/2022/44-2022-CGDANT/DAENT/SVS/MS) acessado em 28 de agosto de 2023.

BRUNTON, Laurence L. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12<sup>o</sup> edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012, p. 633-634

CHELSEA, R. G. et al., Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: Promiscuous drug, wanton effects. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** [online] 2014, v. 0, p.103–113

CHIKA, F., ZORUMSKI, C. F., YUKITOSHI, I. Ethanol, neurosteroids and cellular stress responses: Impact on central nervous system toxicity, inflammation and autophagy **Neuroscience and biobehavioral review** [online], 2021, v.124 p. 168 - 178

COSTARDI, J. V. V. et al., Uma revisão sobre o álcool: do mecanismo de ação central à dependência química **Revista da Associação Médica Brasileira** [online] jul. 2015, v. 61, p. 381-387

COSTIN, B.N.; MILES M.F. Molecular and neurological responses to chronic alcohol use . **Handb Clin Neurol** [online] 2014, v. 125, p. 157-171

CROFTON, E. J. et al., Medial prefrontal cortex-basolateral amygdala circuit dysfunction in chronic alcohol-exposed male rats **Neuropharmacology** [online] , março de 2022, v.205

CRUVINEL, W. de M. et al., Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória **Revista Brasileira de Reumatologia** [online] agosto de 2010, v.50 p. 434–447

DGUZEH, U. et al., Alcoolismo: um insulto celular multissistêmico aos órgãos **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública** [online] 2018, v. 15 edição 6

ERGERVARI, G. et al., Alcohol and the brain: from genes to circuits. **Trends in Neurosciences** [online] dez. de 2021, v. 44 p. 1004 -1015

GARCIA, L. P. e FREITAS, L. R. S. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia Serviços e Saúde** [online]. junho de 2015, vol.24, n.2, pp.227-237

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.5, 59-72

HYUN, J. et al., Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Live **international Journal of Molecular Sciences Review** [online] maio de 2021, v.22

JIN, Z. et al., Selective increases of AMPA, NMDA, and kainate receptor subunit mRNAs in the hippocampus and orbitofrontal cortex but not in prefrontal cortex of human alcoholics. **Frontiers in Cellular neuroscience** [online] Janeiro de 2014, v.0, p. 8-19

JIN Z. et al., Expression of specific ionotropic glutamate and GABA-A receptor subunits is decreased in central amygdala of alcoholics. **Frontiers in Cellular neuroscience** [online] setembro de 2014, v. 8 p.288-297

KACHANI, A. T. et al., O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso **Revista de psiquiatria clínica** [online] agosto de 2008, v.35(1) p. 21-24.

KAMAL, H. et al., Alcohol Use Disorder, Neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's Disease: Interplay Between Oxidative Stress, Neuroimmune Response and Excitotoxicity **Frontiers in cellular neuroscience** [online] agosto de 2020, v.14 p.282

KEMPURAJ, D. et al., Cytokines and the Brain. **International Journal of immunopathology and Pharmacology** [online] 2004, v. 17 p. 229-234

Kruman I.I. e Fowler A.K. Impaired one carbon metabolism and DNA methylation in alcohol toxicity **Journal of Neurochemistry** [online] junho de 2014, v.119 n.5 p. 770-780.

LI, Xin et al., Therapeutic Interventions of Gut-Brain Axis as Novel Strategies for Treatment of Alcohol Use Disorder Associated Cognitive and Mood Dysfunction **Frontiers in neuroscience** fevereiro de 2022, v. 16

LOECHES, S. A. et al., Role of mitochondria ROS generation in ethanol-induced NLRP3 inflammasome activation and cell death in astroglial cells, **Frontiers in Cellular Neuroscience** [online] agosto de 2014, v.8

MARQUES A. H. et al. Interações imuno-cerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Jornal Brasileiro de psiquiatria** [online] 2007, v. 29, p. 27–32.

MONTE, S. M. D. L. e KRILL, J. J. Alcohol-related human neuropathology. **Acta Neuropathol** [online] 2014, v.1, p. 71–90

MONTESINOS, J. et al., Impact of the Innate Immune Response in the Actions of Ethanol on the Central Nervous System **alcoholism & clinical experimental research** [online] setembro de 2016, v. 40 ed. 11 p. 2260-2270

MONTESINOS, J. et al., Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence **Brain, Behavior, and Immunity** [online] março de 2016, v. 53 p. 159-171

NUNES, P. T. et al., Aging with Alcohol-Related Brain Damage: Critical Brain Circuits Associated with Cognitive Dysfunction **Int Rev Neurobiol** [online] 2019, v. 148, p. 101-168

OSNA, N. A. et al., Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease **Journal of clinical and experimental hepatology**[online] dezembro de 2022, v. 12 p. 1492-1513

PALMER, E. et al., Alcohol hangover: underlying biochemical, inflammatory and neurochemical mechanisms **Alcohol and Alcoholism** [online] maio de 2019, v. 34(5) p.196-203

PASCUAL, M. et al., Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking **Journal Neuroscience Research** [online] 2017, v.96 p.765-780

PIEDRAHITA, A. S. et al., NEUROTOXICIDAD ALCOHÓLICA **revista med** [online] 2017, vol.25, p.87-101

RAMOS, M. F. et al., álcool e violência nas relações conjugais: um estudo qualitativo com casais **Psicologia em Estudo** [online], 2016, v. 21 p. 581-592

REIMERS, E. G. et al., Alcoholism: A systemic proinflammatory condition **world journal of gastroenterology** [online]. 2014, v.20(40), p.(14660-14671)

RODRIGUES, F. et al., Different brain oxidative and neuroinflammation status in rats during prolonged abstinence depending on their ethanol relapse-like drinking behavior: Effects of ethanol reintroduction **Drug and Alcohol Dependence** [online] Mar.2022, v.232

ROCCO, A. et al., Alcoholic disease: liver and beyond. **World J Gastroenterol** [online], 28 de outubro de 2014, v. 20(40) p.14652 -14659

ROTH, T. et al., Prejuízo na absorção de nutrientes pela ingestão de álcool: uma revisão **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** [online], 2019, v. 9, n.1

SAITO, M. et al., Ethanol-Induced Neurodegeneration and Glial Activation in the Developing Brain **Brain Sciences** [online], setembro de 2016 v.6 ed.31

SILVA, L. E. S. et al., Prevalência de consumo abusivo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019 **Revista do SUS** [online] 2022, v.31

SUÁSTEGUI, G.W.A. The Role of CYP2E1 in the Drug Metabolism or Bioactivation in the Brain **oxidative medicine and cellular longevity** [online], janeiro de 2017, v. 2017 p.1155

UEHARA S.K e Rosa G. Associação da deficiência de ácido fólico com alterações

patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica. **Revista de Nutrição** [online], 2010, v.23(5) p. 881–894

VEDDER, L. C. et al., Interactions between chronic ethanol consumption and thiamine deficiency on neural plasticity, spatial memory and cognitive flexibility **Alcohol Clin Exp Res** [online] set. 2015, v. 39 p. 2143- 2153.

VORÉ, A. S. e DEAK T. Alcohol, inflammation, and blood-brain barrier function in health and disease across development **Int Rev Neurobiology** [online], agosto de 2022, v.161; p. 209-249

WEI, J. et al., Blood-brain barrier integrity is the primary target of alcohol abuse **Chemico-Biological Interactions** [online], janeiro de 2021, v. 337

YANG, W. et al., Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics **Biomedicines** [online], maio de 2022, v.10 p.1192-1203

ZALESKI, M. et al., Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Álcool **Jornal Brasileiro de psiquiatria** [online], maio de 2004, v.26 p.40-42

ZHU, L. et al. Advancements in the Alcohol-Associated Liver Disease Model **Biomolecules** [online], 2022 jul 27;v. 12(8) p.1035