

Marcos Spalato Marques¹
Gisele Klarosk Menezes²
Yoko Oshima-Franco³

Neurotransmissores centrais envolvidos na dependência alcoólica

¹ Concluinte do Curso de Farmácia da Uniso.

² Concluinte do Curso de Farmácia da Uniso.

³ Farmacêutica-bioquímica e Docente do Curso de Farmácia da Uniso. *E-mail:* yoko.franco@uniso.br

RESUMO

O objetivo deste trabalho é divulgar os resultados de pesquisa sobre os neurotransmissores envolvidos com os efeitos do álcool no sistema nervoso central. Realizou-se um levantamento bibliográfico em livros didáticos, em base de dados Medline e Scielo, enfatizando-se publicações a partir da década de 90. Os descritores foram dependência química, neurotransmissores, tolerância a drogas e síndrome de abstinência, cruzados aleatoriamente com a palavra álcool. Foram selecionados doze artigos científicos que atenderam ao objetivo proposto. Os principais neurotransmissores relacionados com a psicofarmacologia do álcool encontrados foram o GABA, dopamina, glutamato e opióides.

Palavras-chave: Alcoolismo; dependência química; neurotransmissores; sistema nervoso central.

ABSTRACT

The objective of this article was to search on the involved neurotransmitters with the alcohol effects on the central nervous system. A bibliographical survey in didactic books, database Medline and Scielo was carried out, empathizing publications from 90'. (LENGRUBER, 2004). The key-words used in association to alcohol were chemical dependence, neurotransmitters, tolerance to drugs and abstinence syndrome. Twelve scientific articles were selected which are in agreement with the purposed objective. The main neurotransmitters related with the alcohol psychopharmacology were GABA, dopamine, glutamate and opioids.

Keywords: Alcoholism; chemical dependence; neurotransmitters; central nervous system.

1. INTRODUÇÃO

Após a ingestão de bebidas alcoólicas, o seu princípio ativo, o álcool etílico, rapidamente alcança o sistema nervoso central, devido às suas características hidro e lipossolúveis. (STAHL, 2002; SCIVOLETO; MALBERGIER, 1996). Inicia-se, então, o desencadeamento de uma série de ações farmacológicas, passando das sensações de euforia (em baixas concentrações de álcool) às de depressão (em elevadas concentrações de álcool), podendo chegar ao coma e até mesmo à morte, num característico quadro clínico de intoxicação aguda. (SCIVOLETO; MALBERGIER, 1996; HOBBS; VERDOORN, 1996; NOVAES *et al.*, 2000; HOCHGRAF *et al.*, 1995)

Exceto em situações particulares, como, por exemplo, em casos de tentativas de suicídio, obviamente essa não é a razão de seu consumo pela maioria das pessoas que, na verdade, busca a sensação prazerosa do álcool. Contudo, a busca contínua por essa sensação, que se reflete na auto-administração e repetição do ato, pode resultar na dependência química à substância. (STOLERMAN, 1992; 1993)

Um agravante a esse cenário é o fato de que bebidas alcoólicas têm livre comércio, são estimuladas econômica, cultural e socialmente, além de serem mantidas por um poderoso marketing (quase invisível, nos dias de hoje, principalmente no Brasil) que impele os indivíduos ao seu consumo e a uma progressiva incapacidade de viver com a sua ausência (PINSKY; SILVA, 1999).

Quando, nessa trágica condição, a tentativa para diminuir ou cessar o seu consumo produz um intenso sofrimento (que será maior quanto maior o padrão de uso e tipo de bebida), envolvendo desde irritabilidade, ansiedade e nervosismo até convulsões e alucinações, sendo tais sintomas agrupados na conhecida síndrome de abstinência. (SCIVOLETO; MALBERGIER, 1996; HOBBS; VERDOORN, 1996; DEVAUD *et al.*, 1997; BITTENCOURT, 2000)

Caso a exposição continue, graves problemas metabólicos surgem, resultando em cirrose hepática (KESSOVA *et al.*, 2001; WALUGA; HARTLEB, 2003) e, muitas vezes, em câncer. (UNIÃO ..., 1997). Quanto ao cérebro, temos um indivíduo com claros sinais de acometimento pelo álcool, com sérias dificuldades cognitivas (de aprendizagem e memória), passando por distúrbios da fala e motricidade. (SCIVOLETO; MALBERGIER, 1996; STAHL, 2002).

Quem, em pleno domínio de sua consciência, desejaria chegar a tal ponto?

O objetivo deste artigo foi focar, do ponto de vista do sistema nervoso central, os neurotransmissores envolvidos com as ações do álcool, através de busca na literatura e de artigos recentes que expliquem os efeitos farmacológicos desse agente.

2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada baseou-se em levantamento bibliográfico, em livros didáticos, pesquisa na internet através da base de dados Medline e Scielo, com ênfase em artigos publicados a partir da década de 90, considerada a década do cérebro. (LEMGRUBER, 2004). Os descritores utilizados foram dependência química, neurotransmissores, tolerância a drogas e síndrome de abstinência, cruzadas aleatoriamente com a palavra álcool. Todo material sobre os neurotransmissores envolvidos com as ações do álcool e que atenderam ao objetivo do trabalho foi incluído.

3. DESENVOLVIMENTO

São relacionados, a seguir, os neurotransmissores envolvidos nos principais efeitos farmacológicos desencadeados pelo álcool — a sensação inicial de euforia, passando pela depressão do sistema nervoso central (SNC), a busca da sensação prazerosa, culminando em dependência química, síndrome de abstinência e deficiência cognitiva.

3.1. A euforia e a depressão do SNC: envolvimento dos neurotransmissores GABA (ácido gama amino butírico) e glutamato

A farmacologia do álcool ainda é relativamente mal-caracterizada, e seu mecanismo de ação não é específico, já que o álcool pode ter efeito em amplas variedades de sistemas de neurotransmissão.

Um dos primeiros efeitos causados pela ingestão de bebidas alcoólicas é a *euforia* (sensação de perfeito bem-estar), causada por baixas quantidades de álcool, decorrente da depressão de mecanismos inibitórios de con-

trole no cérebro, fazendo com que outras áreas do SNC tenham suas atividades desinibidas. (SCIVOLETO; MALBERGIER, 1996; STAHL, 2002).

A ingestão de concentrações elevadas de álcool, entretanto, produz um efeito depressor (diminuição da função fisiológica). Vários estudos sugerem que o álcool age não apenas pela ampliação da neurotransmissão inibitória nos receptores GABA_A, mas também pela redução da neurotransmissão excitatória no subtipo de receptor de glutamato, N-metil-d-aspartato (NMDA), podendo, inclusive, levar à morte em concentrações excessivas. (SMITH; OLSEN, 1995). Ou seja, o álcool amplia a inibição e reduz a excitação, e isso pode explicar sua caracterização como *depressor* do funcionamento neuronal do SNC. (STAHL, 2002)

O receptor ionóforo GABA_A é o mais distribuído no SNC e sua ativação causa a abertura dos canais de Cl⁻ (cloreto), que estão associados a esse receptor, hiperpolarizando a membrana e produzindo um potencial pós-sináptico inibitório. Esse receptor é composto de várias classes de subunidades (a, b, g, d e r) (SMITH; OLSEN, 1995), que podem lhe conferir diferentes propriedades farmacológicas. (SIEGHART, 1995; MOHLER et al., 1996)

3.2. A busca da sensação de prazer e a dependência química: envolvimento do neurotransmissor dopamina

Na busca da sensação de prazer ocorre tolerância e, conseqüentemente, a dependência química, por meio de mecanismos que estão relacionados ao efeito reforçador do álcool. Vários estudos foram desenvolvidos para investigar os efeitos do etanol sobre a via de recompensa cerebral, sendo a mais importante, a via dopaminérgica mesocorticolímbica, cujos corpos celulares dos neurônios localizam-se na área tegmental ventral e se projetam ao núcleo accumbens, tubérculo olfatório, córtex frontal, amígdala e área septal. Dentre essas estruturas, as que se projetam ao Nacc formam o núcleo central do sistema de recompensa. (MOREAU, 1996). Substâncias psicoativas que agem sobre esse sistema são potencialmente reforçadoras e podem levar ao uso abusivo das mesmas.

Atualmente, são conhecidos cinco tipos de receptores da dopamina (D1, D2, D3, D4 e D5), porém somente os mecanismos de transdução dos receptores D1, D2, e D5 estão totalmente esclarecidos. (MOREAU, 1996; BITTEN-COURT, 2000). O álcool e outras drogas de abuso causam ativação e libera-

ção neuronal de dopamina no cérebro, o que pode diminuir as sensações negativas e satisfazer anseios subjetivos. (BOWIRAT; BERMAN, 2004)

3.3. A síndrome de abstinência e os distúrbios cognitivos: envolvimento do neurotransmissor glutamato

A crise de abstinência (ansiedade, disforia, insônia e tremores) está relacionada com a repercussão da hiperexcitabilidade do SNC, manifestada com a retirada abrupta do etanol. (DEVAUD *et al.*, 1997)

Durante a crise de abstinência alcoólica ocorre o fenômeno da excitotoxicidade, que é resultante da ativação excessiva da neurotransmissão glutamatérgica, sendo o receptor NMDA o principal canal envolvido na morte neuronal. Em consequência, pode ocorrer degeneração neuronal em regiões específicas do SNC, levando aos distúrbios cognitivos. (BITTENCOURT, 2000)

Esta é uma das principais vias excitatórias do SNC e também parece desempenhar papel relevante nas alterações nervosas promovidas pelo etanol. O glutamato é o neurotransmissor excitatório no cérebro, de maior ocorrência, sendo que cerca de 40% de todas as sinapses são glutamatérgicas. As ações pós-sinápticas do glutamato no sistema nervoso central são mediadas por dois tipos de receptores: o primeiro tipo é o receptor ionotrópico, que são os canais iônicos que causam a despolarização neuronal. O segundo tipo de receptor glutamato é o metabotrópico (visto que suas respostas necessitam de passos metabólicos de sinalização celular), enquanto as ações intracelulares são mediadas pela proteína G. (BITTENCOURT, 2005)

Um dos receptores glutamato ionotrópicos tem duas famílias separadamente identificadas tanto nas características farmacológica, biofísica e molecular conhecidas, como o receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) voltagem-dependente, que sustenta as correntes associadas a canais de íons permeáveis ao cálcio, ao sódio e ao potássio. A gênese da síndrome de abstinência física ao álcool ocorreria através de processo inverso ao observado pelo GABA, ou seja, uma vez retirado o etanol, as vias glutamatérgicas produzem superexcitação do SNC, gerando convulsões, ansiedade e “delirium”. Este também poderia ser um dos mecanismos de produção da dependência e da tolerância, uma vez que, retirado o álcool, os canais iônicos aumentariam o fluxo de cálcio e, como consequência, a neurotransmissão, gerando os sinais e sintomas da síndrome de abstinência. (BITTENCOURT, 2005)

3.4. Envolvimento de outros neurotransmissores nos diversos efeitos farmacológicos

Relacionados com a síndrome de abstinência há também os opióides endógenos, uma grande família de neurotransmissores peptídicos que estão distribuídos em fibras que se originam no núcleo arcuato no hipotálamo e que se projetam para a área tegmental ventral e núcleo accumbens. Estão relacionados à regulação da ansiedade, humor e mediação das sensações de prazer. Os peptídeos endógenos podem ser divididos em beta endorfinas, encefalinas e dinorfinas. O sistema beta endorfinas é o mais relevante na produção dos efeitos reforçadores positivos do uso do álcool. Os neurotransmissores β (beta endorfinas) ligam-se aos receptores κ e μ . Embora não esteja totalmente esclarecido como ocorre a interação com esses sistemas, pesquisas sugerem que o álcool aumentaria os níveis de beta opióides e estes estimulariam a liberação de dopamina na área tegmental ventral e núcleo accumbens. (UNIFESP VIRTUAL, 1997-2006)

Além de liberar opióides endógenos, o sistema de recompensa libera também canabinóides. O bloqueio dos receptores canabinóides em animais de laboratório reduz a busca de álcool em animais dependentes, e o bloqueio dos receptores opióides com naltrexona em humanos dependentes diminui a fissura pelo álcool e, desse modo, aumenta a frequência de abstinência, causada pelo bloqueio que a naltrexona causa nos receptores. (STAHL, 2002)

4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O consumo crônico e excessivo do álcool em padrões culturalmente não-aceitos traz graves prejuízos, não apenas ao indivíduo, mas também a toda a sociedade. Neste estudo foram apresentados os principais mecanismos neurais envolvidos nos efeitos centrais do etanol e no período de abstinência alcoólica.

O envolvimento dos sistemas de neurotransmissão na dependência alcoólica e a complexidade do mecanismo de ação do etanol recebem a atenção de toda a comunidade científica, o que leva cada vez mais a novos estudos e teorias sobre a relação desses sistemas, tanto em pesquisas com animais como em estudos clínicos.

O organismo não tem barreiras eficientes contra a absorção e distribuição do álcool, devido às suas características químicas de hidrossolubilidade e lipossolubilidade, afetando, dessa forma, todos os sistemas, mas principalmente o sistema nervoso central, o qual é responsável pelos efeitos farmacológicos, desde a euforia inicial, causada pela ingestão de baixas concentrações de álcool, à grave dependência química.

A síndrome de abstinência, difícil de ser suportada, faz com que o dependente procure novamente o álcool. Então, a descoberta de fármacos que atuassem nessa fase, poderia ser uma interessante estratégia farmacológica, principalmente visando a atenuar os efeitos de excitotoxicidade relacionada ao neurotransmissor glutamato.

Assim, as investigações do envolvimento dos sistemas de neurotransmissores e fenômenos de neuroadaptação associados ao consumo crônico de etanol devem ser continuamente incentivadas, pois quanto maior for a compreensão sobre o modo como o álcool afeta o sistema nervoso central, maior a chance de encontrar melhores métodos terapêuticos, sejam eles farmacológicos ou não.

REFERÊNCIAS

- BITTENCOURT, A. L. *O mecanismo de ação do álcool*. Disponível em: <http://www.adroga.casadia.org/abuso/07_alcool_etanol.html>. Acesso em: 22 ago. 2005.
- BITTENCOURT, A. L. Mecanismo de ação do etanol: envolvimento do glutamato, gaba e dopamina. *Rev. Psíqu. Clin.*, São Paulo, v. 27, n. 1, parte I, 2000.
- BOWIRAT, A.; BERMAN, M. O. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatry. Genet.*, Hoboken, v. 29, n. 132, p. 29-37, 2004.
- DEVAUD, L. L. et al., Bidirectional alterations of GABA(A) receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J. Neurochem.*, London, v. 69, n. 1, p. 126-130, 1997.
- HOBBS, W. R.; VERDOORN, T. A. Hipnóticos e sedativos, Etanol. In: GILMAN, A. G. et al. *GOODMAN e GILMAN – As Bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. México: The McGraw-Hill Interamericana, 1986. p. 281-286.
- HOCHGRAF, P. B.; ZILBERMAN, M. L.; ANDRADE, A. G. de. Women alcoholics: social, demographic and clinical characteristics in Brazilian sample. *Alcohol Alcohol.*, Oxford, v. 30, n. 4, p. 427-432, 1995.

- KESKOVA, I. G.; LEO, M. A.; LIEBER, C. S. Effect of beta-carotene on hepatic cytochrome P-450 in ethanol-fed rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, New York, v. 25, n. 9, p. 1368-1372, 2001.
- LEMGRUBER, V. A neurociência como compreensão científica para a metapsicologia freudiana. *Neurociências*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 187-91, 2004.
- MOHLER, H.; FRITSCHY, J. M.; BENKE, D. *et al.* GABA-A receptor subtypes: pharmacological significance and mutation analyses in vivo. In: TANAKA, C.; BOWERY, N. G. (eds.). *GABA: receptors, transporters and metabolism*. Birkhauser Verlag, Basel, p. 151-171, 1996.
- MOREAU, A. L. Fármacos e drogas que causam dependência. In: OGA, S. *Fundamentos da toxicologia*. São Paulo: Ateneu, 1996. p. 230-240.
- NOVAES, C.; *et al.* Impacto do alcoolismo em mulheres: repercussões clínicas. *Rev. Psiq. Clin*, São Paulo, v. 27, n. 1, jan./fev., 2000. Disponível em: <[http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/27\(1\)/index.html](http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/27(1)/index.html)>. Acesso em: 10 out. 2005.
- PINSKY, I.; SILVA, M. T. A frequency and content analysis of alcohol advertising on Brazilian television. *J. Stud. Alcohol*, New Brunswick, v. 60, n. 3, p. 394-399, 1999.
- SMITH, G. B.; OLSEN, R. W. Functional domains of GABA-A receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, Amsterdam, v. 16, n. 5, p. 162-168, 1995.
- SCIVOLETTO, S.; MALBERGIER, A. Etanol. In: OGA, S. *Fundamentos de toxicologia*. São Paulo: Ateneu, 1996. p. 285-295.
- STAHL, S. M. Psicofarmacologia da recompensa e drogas de abuso – álcool. In: *Psicofarmacologia – base neurocientífica e aplicações práticas*. 2.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p. 514-515.
- STOLERMAN, I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol. Sci.*, Amsterdam, v. 13, n. 5, p. 170-176, 1992.
- STOLERMAN, I. Components of drug dependence: reinforcement, discrimination and adaptation. *Biochem. Soc. Symp.*, London, v. 59, p. 1-12, 1993.
- UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. *Manual de oncologia clínica*. 2. ed. 1997. Disponível em: <http://www.lpcc.org.br/cancer/educacional_alcoolismo.html>. Acesso em: 20.08.2005.
- UNIFESP VIRTUAL. 1997-2006. Disponível em: <<http://www.virtual.unifesp.br>>. Acesso em: 30.08.2005.
- WALUGA, M.; HARTLEB, M. Alcoholic liver disease. *Wiad. Lek.*, Lvov Wiktor, v. 56, n.1-2, p. 61-70, 2003.

Endereço dos autores:

Yoko Oshima-Franco
Rua das Garças 80 – Nova Piracicaba
Piracicaba, SP
CEP 13405-000

Marcos Spalato Marques e Gisele Klarosk Menezes
Rodovia Raposo Tavares, km 92,5
Sorocaba, SP
CEP 18023-000