

Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Alcool

Neuropharmacological aspects of chronic alcohol use and withdrawal syndrome

Marcos Zaleski^a, Gina Struffaldi Morato^b, Vilma Aparecida da Silva^c e Tadeu Lemos^d

^aNúcleo de Psiquiatria da Universidade Federal de Santa Catarina e Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^bCoordenadoria Especial de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^cDepartamento de Fisiologia e Farmacologia e Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^dCoordenadoria Especial de Farmacologia e Núcleo de Psiquiatria da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil

Resumo

O objetivo deste artigo é o de revisar e descrever as principais alterações neurofarmacológicas causadas pela exposição crônica ao álcool, assim como os fenômenos ocorridos durante o período de abstinência. São apresentados dados referentes às alterações neuroadaptativas e de tolerância ocorridas nos principais sistemas de monoaminas, aminoácidos neurotransmissores e canais de cálcio, o que está relacionado a uma piora no prognóstico de portadores de comorbidades psiquiátricas com o consumo de álcool. São também descritos alguns estudos relevantes que demonstram o envolvimento de outros mecanismos de ação do álcool no sistema nervoso central, como o envolvimento de opióides, entre outras substâncias. O artigo reafirma a importância, para clínicos e pesquisadores, de um sempre maior entendimento do mecanismo de ação central do álcool, pois dele depende a busca por novas opções farmacológicas, tanto para a redução dos danos provocados pelo seu uso crônico, como para o tratamento da síndrome de abstinência a esta substância.

Descritores: Bebidas alcoólicas. Tolerância a drogas. Síndrome de abstinência a substâncias. Neurotransmissores.

Abstract

The objective of this paper is to review and describe the main neuropharmacological changes caused by the chronic use of alcohol and those observed during its withdrawal period. The results show international data referring to the involvement of monoamine systems, neurotransmitters and calcium channels in both neuroadaptation and tolerance to alcohol effects and withdrawal. Relevant studies showing the participation of other systems in those mechanisms, as opioids and other substances, are also shown. The article reinforces the importance, for both physicians and researchers, of an always growing understanding of alcohol central mechanisms of action. This understanding is necessary to new pharmacological options to alcohol harm reduction as well as to alcohol withdrawal treatment.

Keywords. Alcoholic beverages. Drug tolerance. Substance withdrawal syndrome. Neurotransmitters.

Introdução

Na última década, pesquisas clínicas e pré-clínicas, na área da dependência química, permitiram um grande avanço na compreensão dos seus mecanismos cerebrais subjacentes, caracterizando-a como um transtorno da plasticidade neural, responsável pela neuroadaptação à exposição crônica às drogas.¹ A neuroadaptação e outras alterações químicas causadas pelo consumo crônico de etanol geram déficit cognitivo, tolerância e dependência física que, por sua vez, contribuem para a manutenção do uso da droga.

A cessação da ingestão crônica de álcool ou até mesmo uma queda súbita nos níveis plasmáticos de etanol, pode provocar sintomas de intensidade variada diagnosticados pela CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, da OMS) e pela DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª ed., da Associação Psiquiátrica Americana), como a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA).

Tomaremos como modelo dos acontecimentos neuroquímicos da exposição crônica ao etanol a Síndrome de Abstinência do Álcool, que define a dependência física a essa substância, contém mecanismos comuns com o fenômeno de tolerância funcional ou farmacodinâmica e envolve alguns dos processos que resultam no déficit cognitivo do alcoolista crônico.

Neuroadaptação à exposição crônica ao álcool

Ao contrário de outras drogas psicotrópicas, o álcool não produz seus efeitos centrais ligando-se a receptores específicos para iniciar suas ações.² É ainda aceita a idéia de que o etanol penetra na membrana devido a uma alteração no arranjo primário de sua estrutura lipídica, tornando-a mais fluida.³ Porém, tem sido bastante estudada a participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas

ações fisiológicas e farmacológicas do etanol, tais como monoaminas, acetilcolina e aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros mecanismos de ação.

O complexo mecanismo de ação do álcool explica porque mesmo a sua ingestão em doses moderadas pode levar o indivíduo com comorbidades psiquiátricas a conseqüências mais sérias do que as vistas na população geral.⁴

1. Álcool e monoaminas

Tem sido demonstrado que o etanol influencia a liberação dos principais neurotransmissores presentes no SNC: dopamina⁵, serotonina (5-HT)⁶, noradrenalina⁷ e peptídeos opióides⁸. O etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no núcleo accumbens – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol.⁹

As ações do etanol sobre o sistema dopaminérgico parecem ativar indiretamente vias serotoninérgicas, uma vez que podem ser atenuadas por antagonistas do receptor 5-HT₃.¹⁰ A relação entre etanol e receptores 5-HT₃ também tem sido demonstrada em trabalhos centrados na teoria de que baixos níveis de 5-HT no cérebro podem ser um fator de risco para o alcoolismo.¹¹

2. Álcool e aminoácidos neurotransmissores

Recentemente, vários autores têm estudado as ações do álcool em sistemas de aminoácidos neurotransmissores. Nesses trabalhos, destaca-se o papel do principal neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos, o glutamato, especialmente através do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) e do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA), através dos receptores GABA_A e GABA_B.^{12,13}

O complexo receptor NMDA é controlado por vários sítios regulatórios. Para a abertura do canal iônico do receptor NMDA é necessária a presença da glicina, um aminoácido que possui um sítio próprio, atuando como co-agonista. Tem sido demonstrado que o álcool pode atuar no sítio de ligação da glicina, inibindo a função do receptor NMDA.¹⁴ Também foi postulado que esse receptor está envolvido em processos de aprendizagem e memória e no fenômeno da tolerância ao álcool.¹⁵

A modulação da transmissão glutamatérgica com antagonistas do receptor NMDA é postulada como uma nova alternativa para o tratamento do alcoolismo. Alguns autores propõem que os antagonistas NMDA podem apresentar diferentes papéis no tratamento do alcoolismo, incluindo a atenuação dos efeitos da abstinência.¹⁶

3. Álcool e canais de cálcio

O etanol também influencia o fluxo de cálcio (Ca⁺⁺) através da membrana celular, reduzindo-o, no período de intoxicação, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-L. No período de abstinência alcoólica, há um aumento do influxo de Ca⁺⁺ através desses canais, contribuindo para seus sintomas. Esse efeito compensatório pode ser reduzido, em animais de laboratório, pela administração de antagonistas de canal de Ca⁺⁺, como a nifedipina.¹⁷

4. Álcool e outros mecanismos de ação

Estudos que avaliam funções cognitivas associam a ingestão crônica de etanol com a redução na concentração cerebral de acetilcolina, tanto em humanos quanto em ratos, causada por degeneração do tecido cerebral.¹⁸

Antagonistas de colecistocininas reduzem os efeitos convulsivantes da abstinência alcoólica em camundongos¹⁹ e o antagonista opióide naltrexona tem ampla utilização clínica no tratamento do alcoolismo, auxiliando na prevenção da recaída.²⁰

A exposição crônica ao etanol pode resultar em uma modificação na estrutura da proteína G estimulatória (Gs) ou alterar as interações entre as subunidades da proteína G. Essas alterações interferem na estimulação da adenilato ciclase e na produção de AMPc, e parecem estar relacionadas ao desenvolvimento da tolerância ao álcool.²¹ No entanto, outros estudos sugerem que, não apenas um, mas múltiplos processos podem estar envolvidos na regulação da atividade de segundos mensageiros pelo álcool.²²

Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA)

Os sintomas da SAA estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da neuroadaptação do SNC à exposição crônica ao etanol. A seguir, veremos a relação entre a SAA e os principais mecanismos de ação central do álcool.

1. SAA e monoaminas

Com relação às monoaminas, os sintomas da SAA estão ligados, principalmente, à alteração dos níveis de liberação de noradrenalina e dopamina. Alguns trabalhos demonstram que a hiperestimulação adrenérgica, que pode ser intensa nesse período, deve-se a uma redução da atividade de adrenoceptores inibitórios pré-sinápticos do subtipo α_2 , um fenômeno conhecido como down-regulation.²³ Esses receptores controlam, por retroalimentação, a liberação de monoaminas na fenda sináptica. Se não funcionam, a liberação é excessiva.

Esses efeitos são responsáveis por um grande número de reações fisiológicas, incluindo as cardiovasculares, tais como taquicardia por ativação de receptores beta-adrenérgicos; hipertensão por ativação de vias alfa-adrenérgicas; e aumento da força de contração do músculo cardíaco devido à ação adrenérgica inotrópica positiva. Outros sintomas devidos à hiperatividade adrenérgica incluem náuseas e vômitos, devido à redução do esvaziamento gástrico; piloereção; midríase; tremores, pela facilitação da neurotransmissão muscular; aumento do consumo de oxigênio e aumento da temperatura corporal em até 2°C.

O papel da serotonina no reforço pelo álcool é complexo, em função da variedade de tipos e subtipos de receptores para este neurotransmissor. Vários desses receptores produzem inibição comportamental, explicando como o aumento de sua função com as drogas inibidoras da recaptção de 5-HT teriam ação inibitória sobre o comportamento de beber. Por outro lado, os receptores 5-HT₃ são diferentes, porque são excitatórios e parecem estar envolvidos no aumento de dopamina no núcleo accumbens. Portanto, uma ação agonista em nível desses receptores poderia ter um efeito inverso, aumentando o consumo.²⁴

2. SAA e aminoácidos neurotransmissores

Com relação aos fenômenos de excitação do SNC, sabemos que o etanol atua como um antagonista de receptores NMDA.²⁵ O consumo crônico de bebidas alcoólicas provoca um aumento na densidade dos receptores NMDA. Na retirada da droga, em conseqüência desse aumento, ocorre uma resposta aumentada ao neurotransmissor fisiologicamente liberado. Acontece, então, uma hiperatividade de receptores NMDA glutamatérgicos, responsáveis pelo aparecimento das crises convulsivas características do período de abstinência e possivelmente também pela morte neuronal. A atenuação dessa hiperexcitabilidade seria um dos principais mecanismos de ação do acamprosato, que evitaria sintomas tanto da abstinência imediata quanto da tardia – cujos sintomas são menos intensos (irritabilidade, ansiedade) mas podem contribuir para as recaídas.

O aumento de excitabilidade do SNC deve-se, também, à hipoatividade gabaérgica. No período de abstinência do álcool, o GABA_A deixa de exercer sua atividade inibitória, especialmente em nível dos receptores GABA_A. A redução parece ocorrer mais em nível funcional, uma vez que, diferentemente do que ocorre com os receptores NMDA, não há evidências de alteração no número de receptores GABA_A durante a

exposição crônica ao álcool.²⁶

3. SAA e canais de cálcio

A administração crônica de etanol leva a um aumento compensatório da densidade desses canais, de forma similar ao que ocorre com os receptores NMDA. Uma vez que tais mudanças persistem no período de abstinência, com um aumento generalizado da atividade elétrica neste período, os canais de cálcio dependentes de voltagem também parecem ter uma importante contribuição para os sintomas da SAA.¹⁶

4. SAA e outros sistemas

Recentemente, tem sido estudado o papel do Fator Liberador de Corticotrofina (FLC) na dependência do álcool e outras drogas. Os sistemas cerebrais não hipotalâmicos de liberação de corticotrofina parecem estar envolvidos nas manifestações comportamentais e fisiológicas que ocorrem durante o período de abstinência. Por outro lado, parece que o FLC, via ação no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), está envolvido nos efeitos reforçadores do álcool.²⁷ Além disso, outros estudos demonstram que a elevação dos níveis de cortisol na intoxicação crônica e no período de abstinência, através de interações com o eixo HPA, contribui para um maior risco de doenças infecciosas no alcoolista.²⁸

O aumento da severidade dos sintomas da SAA, após repetidos episódios de abstinência, é um fenômeno conhecido como kindling. Este termo descreve uma sensibilização na qual um estímulo químico ou elétrico fraco, inicialmente incapaz de provocar qualquer alteração clínica, pode levar ao aparecimento de sintomas, como convulsões, sendo um processo de longa duração e aparentemente irreversível.²⁹ Existe, ainda, uma série de estudos sobre alterações genéticas, alguns deles ligados à vulnerabilidade individual por alterações cromossômicas em neurotransmissores específicos, tais como GABA e dopamina, na busca de marcadores genéticos que possam prever a gravidade dos sintomas da SAA, tanto em estudos pré-clínicos, como em estudos clínicos com alcoolistas.^{30,31}

Comentários finais

A complexidade dos mecanismos de ação do etanol e o crescente interesse da comunidade científica no estudo do envolvimento de sistemas de neurotransmissão central levam ao surgimento, cada vez maior, de novos estudos e teorias sobre a relação destes sistemas com os efeitos do álcool e os da cessação do seu consumo, tanto em pesquisas com animais, como em modelos clínicos.

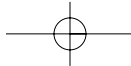
Sendo uma área de investigação ainda recente, há dificuldades em estabelecer uma terapia mais eficaz para o tratamento da SAA que só serão resolvidas com o melhor entendimento do funcionamento dos sistemas de neurotransmissores e fenômenos de neuroadaptação associados ao consumo crônico de etanol. No presente estudo foram apresentados apenas os principais mecanismos envolvidos nos efeitos centrais do etanol e no período de abstinência do álcool, aqueles que despertam maior atenção dos pesquisadores e que estão mais diretamente ligados aos principais sintomas clínicos, cujo entendimento é fundamental para o tratamento adequado da SAA.

Referências

1. Diana M, Brodie M, Muntoni A, Puddu MC, Pillolla G, Stefansen S, Spiga S, Little HJ. Enduring Effects of Chronic Ethanol in the CNS: Basis for Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(2):354-61.
2. Tabakoff B, Hellevuo K, Hoffman PL. Alcohol. In: *Handbook of Experimental*

Pharmacology. Berlin (Germany);1995. p. 373-458.

3. Franks NP, Lieb WR. Do general anesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 1984;310:599-601.
4. Drake RE, Wallach MA. Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44(8):780-1.
5. Kianmaa K, Tabakoff B. Neurochemical correlates of tolerance and strain differences in the neurochemical effects of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18:383-8.
6. Tabakoff B, Hoffman PL, Moses F. Neurochemical correlates of ethanol withdrawal: alterations in serotonergic function. *J Pharm Pharmacol* 1977;29:471-6.
7. Tabakoff B. Current trends in biologic research on alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 1983; 11(1):33-7.
8. Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sci* 1983;32(3):197-204.
9. Diana M, Gessa GL, Rossetti ZL. Lack of tolerance to ethanol-induced stimulation of dopamine mesolimbic system. *Alcohol Alcohol* 1992;2(4):329-33.
10. Carboni A, Frau R, Di Chiara G. Differential inhibitory effects of a 5-HT3 antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol* 1989;164:515-9.
11. Lovinger DM. Ethanol potentiation of 5HT3 receptor-mediated ion current in NCB-20 neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 1991;122:57-60.
12. Khanna JM, Morato GS, Kalant H. Effect of NMDA antagonists, an NMDA agonist, and serotonin depletion on acute tolerance to ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(1-2):291-8.
13. Korpi EL. Role of GABAA receptors in actions of alcohol and in alcoholism: recent advances. *Alcohol Alcohol* 1994;29:115-29.
14. Woodward JJ. A comparison of the effects of ethanol and the competitive glycine agonist 7-chlorokynurenic acid on N-methyl-D-aspartate acid-induced neurotransmitter release from rat hippocampal slices. *J Neurochem* 1994;62:987-91.
15. Ferreira VMM, Morato GS. D-Cycloserine blocks the effects of ethanol and HA-906 in rats tested in the elevated plus-maze. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:9:1638-42.
16. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002;21(2):55-64.
17. Kennedy RH, Liu SJ. Sex differences in L-type calcium current after chronic ethanol consumption in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;15(3):196-203.
18. Sasaki H, Matsuzaki T, Nakagawa HA, Sekizawa K, Maruyama Y. Cognitive function in rats with alcohol ingestion. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52(4):845-8.
19. Singh L, Woodruff GN. CCK Antagonists: pharmacology and applications to drug abuse. *Alcohol* 1992;1:27.
20. Ciraullo AM, Alpert N, Franko KJ. Naltrexone for the treatment of alcoholism. *Am Fam Physician* 1997;56(3):803-6.
21. Rabbani M, Tabakoff B. Chronic ethanol treatment reduces adenylyl cyclase activity in human erythroleukemia cells. *Eur J Pharmacol* 2001;26:430(1):19-23.
22. Gordon AS, Diamond I. Adenosine mediates the effects of ethanol on the CAMP signal transduction system. In: Taberner PV, Badawy AAB, editors. *Advances in Biomedical Alcoholism Research*. Oxford: Pergamon Press; 1993.
23. Nutt DJ, Glue P, Molyneux S, Clark E. Alpha-2-adrenoceptor activity in alcohol withdrawal: a pilot study of the effects of i.v. clonidine in alcoholics and normals. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:14-8.
24. Lewis MJ. Alcohol reinforcement and neuropharmacological therapeutics. *Alcohol Alcohol* 1996;31(Suppl 1):17-25.
25. Matsumoto I. Molecular neurobiology of alcohol withdrawal. *J Neurochem* 1998;70 (2):45.
26. Devaud LL, Fitschy JM, Sieghart W, Morrow AL. Bi-directional alterations of GABAA receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 1997;69:126-30.
27. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001;53(2):209-43.
28. Adinoff B, Iranmneesh A, Veldhuis J, Fischer L. Disturbances of the stress response: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World* 1998;22(1):67-72.
29. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 1998;22(1):25-33.
30. Buck KJ, Metten P, Belknap JK, Crabbe JC. Quantitative trait loci involved in



genetic predisposition to acute alcohol withdrawal in mice. *J Neurosci* 1997;17(10):3946-55.

31.Schimidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A subscript 9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychol* 1998;155(4):474-8.

Correspondência

Marcos Zaleski
Rua Itapecerica,14 Itacorubi
88034-420 Florianópolis, SC, Brasil
Tel.; (48) 222-4218/ (48) 9972-6313
E-mail: mzaleski@terra.com.br

