

# ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS NO ETILISMO CRÔNICO: UMA VISÃO DO NEUROFUNCIONAMENTO E MOLECULAR

<sup>1</sup>Francis Moreira da Silveira

## RESUMO

O estudo em tela tem como objetivo geral realizar um levantamento bibliográfico sobre a questão do etilismo crônico e suas consequências. Tratou-se de uma revisão da literatura, com a abordagem qualitativa, com materiais disponibilizados nos portais acadêmicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a coleta dos dados ocorreu no decorrer do primeiro bimestre de 2021. Os resultados alcançados apontam que o etanol é uma das drogas mais utilizadas. Embora os fatores ambientais e genéticos contribuam para a etiologia dos transtornos por uso de álcool, são as ações do etanol no cérebro que explicam as mudanças comportamentais agudas relacionadas ao etanol, como estimulante seguido de efeitos depressivos e mudanças crônicas no comportamento incluindo uso escalonado, tolerância, busca compulsiva e dependência. Conclui-se que para compreender os efeitos do etilismo crônico, é importante considerar a influência de uma ampla gama de variáveis em um determinado comportamento ou conjunto de comportamentos. Os fundamentos dos defeitos cerebrais induzidos pelo álcool são multivariados; até o momento, a literatura disponível não apoia a afirmação de que qualquer variável pode ser consistente e completamente responsável por essas deficiências.

**Palavras-chave:** Álcool, Etilismo crônico, Cérebro.

---

<sup>1</sup> Mestrando em Neurociências – Médico Psiquiatra

## 1 INTRODUÇÃO

Os seres humanos consomem e abusam do álcool e, portanto, compreender os efeitos do etanol no sistema nervoso envolve necessariamente o conhecimento da farmacologia da droga. Essa molécula de dois carbonos só é capaz de interagir com outras biomoléculas por meio de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas fracas, limitando sua potência. Portanto, não é surpresa que o etanol tenha a reputação de ser uma droga inespecífica. De fato, os efeitos do etanol sobre a função cerebral ocorrem principalmente em uma faixa de baixa gama milimolar a 100 mM em usuários ingênuos e ocasionais. Os efeitos do etanol em doses que produzem concentrações de etanol no sangue de ~28 mg/dL (~6 mM) podem ser distinguidos de forma confiável em humanos e animais (ANDO, 1975, SCHECHTER, 1980).

A intoxicação aguda fica progressivamente mais forte conforme as concentrações de etanol no sangue aumentam para níveis mais altos associados a efeitos ansiolíticos e eufóricos (~12 mM) e intoxicação legal (~18 mM), onde ocorrem tempos de reação mais lentos, descoordenação motora e comprometimento cognitivo. Em concentrações de até 50 mM, a perturbação locomotora, o comprometimento cognitivo e a sedação aumentam. Acima desse nível, forte sedação e depressão respiratória podem levar ao coma ou morte (ALIFIMOFF et al., 1989).

A exposição crônica ao etanol e o transtorno por uso de álcool (TUA) têm um impacto negativo ainda maior na sociedade, incluindo relacionamentos fracassados, perda de emprego, sintomas psiquiátricos, neurotoxicidade evidente, insuficiência hepática e perturbação cognitiva grave (BOSE et al., 2016). Esses problemas crônicos consomem recursos consideráveis para cuidados psiquiátricos, transplantes de órgãos e tratamento médico de longo prazo. À medida que a tolerância aos efeitos agudos do etanol se desenvolve, os humanos podem sobreviver com concentrações de etanol no sangue até 8 vezes mais do que mataria uma pessoa ingênua do etanol.

Justifica-se a pesquisa em tela ao fato de que para compreender totalmente os efeitos do álcool no comportamento e, assim, possibilitar o desenvolvimento de tratamentos eficazes, é necessário compreender as ações do álcool em nível molecular. É notável o quão pouco se sabe sobre os alvos moleculares do álcool, em vista da carga do álcool na saúde pública e seu uso prolongado e generalizado. Uma razão para isso pode ser a baixa afinidade de ligação do álcool às proteínas, refletida pelo fato de que os níveis de intoxicação do álcool clinicamente relevantes são medidos em concentrações milimolares, enquanto a maioria das outras drogas de abuso são medidas em concentrações

nanomolares. Uma consequência das altas concentrações no corpo é que existe um grande número de alvos moleculares potenciais.

O objetivo geral da pesquisa consistiu em realizar um levantamento bibliográfico sobre a questão do etilismo crônico e suas consequências. Quanto aos objetivos específicos, buscou-se discorrer sobre a caracterização dos etilistas crônicos; destacar sobre os efeitos do etanol nos níveis molecular, celular e de circuito; explicar a questão da perceptiva futura para o estudo do etilismo crônico.

Tratou-se de uma revisão da literatura, com a abordagem qualitativa, com materiais disponibilizados nos portais acadêmicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A coleta dos dados ocorreu no decorrer do primeiro bimestre de 2021, salienta-se que se optou por não se limitar o período de publicação em razão da pequena quantidade de estudos encontrados e de haverem pesquisa fundamentais para essa contextualização que são antigas, mas essenciais para explicar alguns fatores e descobertas quando ao uso crônico do álcool.

O referido artigo encontra-se dividido em tópicos, o primeiro desses é a introdução, que realiza uma breve introdução do artigo, destacando a questão problema, objetivos e metodologia da pesquisa; o segundo tópico comenta sobre uma análise dos efeitos do etanol sobre o sistema nervoso, mencionando sobre os alvos primários alvos moleculares; em seguida destaca-se a questão dos sistemas neurais afetados e déficits neurocomportamentais concomitantes e se faz menção aos avanços na neurociência; por fim, apresenta-se as considerações finais, que aborda os principais achados pela pesquisa, bem como responde as questões problemas, os objetivos e faz apontamentos para pesquisa futuras.

## **2 UMA ANÁLISE DOS EFEITOS DO ETANOL SOBRE O SISTEMA NERVOSO**

De acordo com Yamakura Et Al., (2001) a distribuição do etanol no corpo e no cérebro é semelhante à da água, com equilíbrio em todos os órgãos e células poucos minutos após a ingestão. Essa propriedade contribuiu para a ideia de que muitos dos efeitos do etanol envolvem a ocupação de cavidades cheias de água em proteínas e a subsequente alteração de função. Considerando a onipresença de distribuição e a baixa potência da droga, o etanol atua em vários alvos moleculares em neurônios e sinapses por todo o cérebro. Essa falta de especificidade pode ser assustadora para aqueles que estudam drogas potentes e específicas, incluindo drogas de abuso com alvos moleculares primários circunscritos (por exemplo, opiáceos).

Os comportamentos não adaptativos do etilismo crônico dependem de alterações cerebrais que levam ao beber compulsivo e excessivo, atingindo todos os órgãos, com danos como consequência secundária do etilismo crônico. Enquanto o uso agudo de álcool, como consumo excessivo de álcool e intoxicação, causa mudanças celulares no cérebro que duram horas, o uso crônico de álcool induz neuroadaptações generalizadas no sistema nervoso que podem durar por toda a vida. Isso envolve a remodelação de sinapses que são dependentes de mudanças na expressão gênica na presença de uso crônico de álcool.

No entanto, mesmo essas drogas alvo-específicas produzem neuroadaptações secundárias complexas que contribuem para os transtornos por uso de drogas (YAMAKURA ET AL., 2001). Assim, as ideias anteriores sobre os efeitos moleculares onipresentes devido às mudanças na fluidez da membrana não são úteis na compreensão de como o etanol altera a função neuronal. Mesmo que ocorram mudanças na fluidez, essas mudanças levam à alteração da função neuronal e, portanto, devemos examinar as proteínas que ditam a função neuronal. Felizmente, as ferramentas disponíveis para os neurocientistas modernos permitiram o exame dos efeitos do etanol em vários níveis. Agora se pode determinar como um determinado efeito molecular em um subtipo neuronal ou sináptico específico contribui para as mudanças comportamentais induzidas pelo etanol. Ambas as abordagens de baixo para cima e de cima para baixo estão sendo usadas em tais estudos.

A abordagem de baixo para cima parte da identificação de uma molécula sensível ao etanol seguida pela determinação de seu papel nas mudanças agudas e crônicas do etanol na fisiologia e no comportamento. Por outro lado, as abordagens de cima para baixo começam com mudanças fisiológicas ou comportamentais relacionadas ao etanol, levando ao estudo de mecanismos moleculares específicos e circuitos cerebrais que contribuem para esses efeitos.

## 2.1 Alvos primários

Os efeitos do álcool no cérebro são diversos e incluem mudanças nos níveis e na função de neurotransmissores, receptores, enzimas e outras moléculas, culminando em mudanças sinápticas nos circuitos cerebrais que regulam a compulsividade e a inibição. Mudanças nesses sistemas moleculares levam à tolerância e abstinência quando o álcool é removido do sistema.

Após o consumo, o álcool é absorvido pela corrente sanguínea através do estômago e intestinos e atravessa prontamente a barreira hematoencefálica. O

álcool é distribuído com a água corporal e encontrado aproximadamente na mesma concentração em todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso. A maior parte do metabolismo do álcool ocorre no fígado, e o cérebro tem metabolismo limitado pelo citocromo P450 mitocondrial (CYP2E1), catalase e outras vias (TRUDELL ET AL., 2014).

O metabolismo do álcool pelo CYP2E1 produz acetaldeído e é uma fonte de acetaldeído no cérebro. O acetaldeído adicional pode entrar no cérebro a partir da conversão periférica do álcool em acetaldeído por uma enzima encontrada no fígado chamada álcool desidrogenase (ADH). Na verdade, o ADH pode ser considerado um “alvo” do álcool, uma vez que se liga ao álcool por meio de um átomo de zinco no ADH e no grupo hidroxila do álcool. Detalhes sobre os locais de ligação do álcool ao receptor propostos estão além do escopo deste capítulo. Os leitores interessados podem desejar explorar mais esse assunto nessas revisões (YAMAKURA ET AL., 2001).

Na periferia, o acetaldeído é o principal metabólito do álcool e é responsável pelo efeito de rubor que envolve rubor facial, náuseas, vômitos, cefaleia, taquicardia e sudorese. Dissulfiram (Antabuse), o primeiro dos três tratamentos aprovados para o alcoolismo, emprega a natureza aversiva do acetaldeído ao inibir a enzima aldeído desidrogenase, permitindo assim o acúmulo de acetaldeído. O dissulfiram é um inibidor enzimático bastante inespecífico e pode ser útil no tratamento da dependência de cocaína e até mesmo na quimioterapia do câncer devido a ações em outros locais que não a aldeído desidrogenase (TRUDELL ET AL., 2014).

Embora o dissulfiram diminua o consumo de álcool quando tomado regularmente, ele apresenta baixa adesão do paciente devido aos efeitos aversivos (YAMAKURA ET AL., 2001). Além do efeito de lavagem periférica, o acetaldeído pode ter ações no cérebro relevantes para os efeitos agudos do álcool e até mesmo para o desenvolvimento do alcoolismo. Embora mais pesquisas sejam necessárias para compreender totalmente esses mecanismos, as ações neurobiológicas e, conseqüentemente, as comportamentais do álcool provavelmente dependem das contribuições centrais do álcool e de seus metabólitos, acetaldeído e acetato.

Dessa forma, o desenvolvimento da tolerância e dependência do álcool vem de alterações na estrutura e função do cérebro ao longo do tempo e é duradouro. Isso envolve a remodelação de sinapses que dependem de mudanças na expressão gênica na presença de álcool crônico (YEH et al. 2007). É importante notar que é improvável que essas alterações responsivas a medicamentos de longa duração sejam codificadas em RNAs ou proteínas devido à rápida taxa de renovação dessas moléculas. Isso sugere que o DNA é responsável pela memória celular e que os mecanismos epigenéticos podem ser componentes

críticos dos processos de aprendizagem e memória de longo prazo, bem como da dependência crônica de drogas (TRUDELL ET AL., 2014).

## 2.2 Alvos moleculares

Teorias recentes postularam locais específicos de ligação ao etanol em várias proteínas que podem atuar direta ou indiretamente para produzir um efeito biológico. Para entender como o etanol afeta o cérebro e o comportamento usando uma abordagem de baixo para cima, é importante primeiro distinguir entre os efeitos diretos e indiretos do etanol. Para tanto, os seguintes critérios foram propostos para classificar alvos diretos de etanol (HARRIS ET AL., 2008, TRUDELL ET AL., 2014): 1- A proteína alvo putativa deve ser afetada pelo etanol em concentrações baixas e altas; 2- O sítio de ligação molecular e a interação do etanol devem ser caracterizados bioquimicamente ou modelados. A manipulação dos aminoácidos que constituem o sítio de ligação putativo deve alterar a interação do etanol e, conseqüentemente, o efeito biológico do etanol; 3 - A evidência biológica estrutural deve indicar que o etanol habita o local de ligação putativo; 4 - A alteração genética da proteína alvo (por exemplo, nocaute) deve resultar em um fenótipo relacionado ao etanol facilmente discernível.

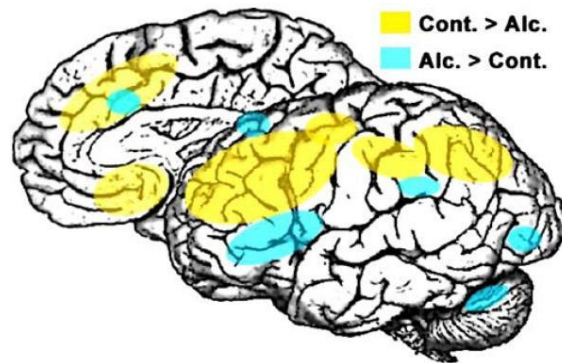
Esses critérios permitem a identificação clara de alvos diretos para o etanol. No entanto, a baixa afinidade e as interações moleculares transitórias do etanol tornam o cumprimento de todos os quatro critérios um desafio. Assim, alguns dos alvos moleculares que discutimos serão referidos como alvos diretos "putativos" para indicar apenas o cumprimento parcial dos critérios anteriores. Os alvos que não atendem a nenhum dos critérios acima ou que não têm nenhuma estrutura molecular indicativa de um local de ligação ao etanol são chamados de alvos indiretos.

## 2.3 Sistemas neurais afetados e déficits neurocomportamentais concomitantes

Resultados de pesquisas que empregam uma variedade de técnicas diferentes determinaram que as estruturas cerebrais mais vulneráveis aos efeitos do etilismo são o neocórtex (especialmente os lobos frontais), o sistema límbico e o cerebelo (revisado por MOSELHY ET AL. 2001; OSCAR- BERMAN; HUTNER 1993; OSCAR-BERMAN; MARINKOVIC 2003). Cada um desses sistemas cerebrais e as funções afetadas por danos a eles são considerados

separadamente, tal como se pode ver na figura 1, a qual representa um resumo esquemático e um modelo conceitual das regiões cerebrais nas quais os grupos de etilistas crônicos e não-etilistas diferem em relação à cognição, incluindo memória de trabalho, vigilância e interferência proativa.

Figura 1- Modelo conceitual das regiões cerebrais



Fonte: Oscar-Berman e Marinkovic (2007)

Embora com base em estudos de neuroimagem, as regiões destacadas na imagem anterior carecem de precisão neuroanatômica. Portanto, é importante observar que as diferenças entre os grupos de etilistas e não etilistas são exclusivas dos efeitos da lateralidade cerebral, esses efeitos são sensíveis a materiais de estímulo (por exemplo, verbal versus visuoespacial) e demandas de tarefas (por exemplo, atenção, percepção, resposta motora, etc (OSCAR-BERMAN; SCHENDAN 2000; OSCAR-BERMAN et al. 1997). Assim, como os etilistas comumente exibem um padrão de déficits que inclui anormalidades visuoespaciais, de atenção e emocionais características de pacientes com danos no hemisfério direito, alguns pesquisadores sugeriram que o hemisfério direito pode ser mais vulnerável aos efeitos do etilismo do que o hemisfério esquerdo (ELLIS; OSCAR-BERMAN 1989; OSCAR-BERMAN; BOWIRRAT 2005).

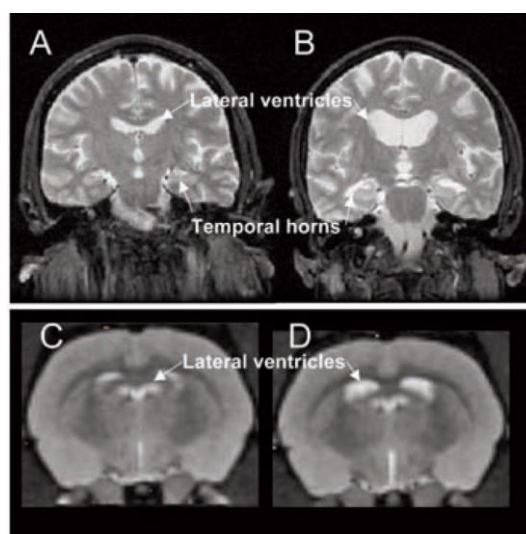
Conforme as evidências se acumulam, pode favorecer a visão de que as diferenças de grupo entre os hemisférios podem ser maiores para o hemisfério direito do que para o esquerdo (HARRIS et al. 2007).

### 2.3.1 Curso das mudanças estruturais do cérebro no etilismo crônico

O etilismo crônico segue o curso de períodos de consumo excessivo de álcool. Concomitante a este curso, ocorre declínio e melhora mensuráveis nas funções seletivas das habilidades cognitivas e motoras (BRANDT ET AL. 1983). Mas apenas com o advento da neuroimagem longitudinal in vivo os pesquisadores foram capazes de documentar mudanças na estrutura do cérebro em paralelo com o comportamento de beber e mudanças funcionais (por exemplo, ROSENBLOOM ET AL. 2007; SULLIVAN ET AL. 2000). Esses estudos começaram com o estudo de referência de Carlen et al. (1978), que usaram a TC para mostrar a recuperação do tecido cerebral com sobriedade.

Estudos longitudinais de ressonância magnética de etilistas crônicos descobriram que após cerca de 1 mês de abstinência de álcool, a massa cinzenta cortical (PFEFFERBAUM et al. 1995), o tecido cerebral geral e o tecido hipocampal aumentam em volume. Com acompanhamento de longo prazo, etilistas crônicos que mantêm a sobriedade podem apresentar redução do terceiro volume ventricular ou um aumento geral no volume cerebral notável nas regiões frontal e temporal (CARDENAS et al. 2007). Os etilistas que recaem na bebida, em contraste, mostram expansão do terceiro ventrículo e diminuição da substância branca (PFEFFERBAUM et al. 1995) ou perda de tecido cerebral total em relação ao observado no início do estudo (CARDENAS ET AL. 2007 ; GAZDZINSKI ET AL. 2005 ).

Figura 2- Curso do etilismo



Fonte: A e B foram adaptados de Rosenbloom e Pfefferbaum 2008; C e D foram adaptadas de Pfefferbaum et al. 2008.



A imagem acima destaca o tamanho ventricular em humanos etilistas e não etilistas e em ratos expostos e não expostos ao álcool. A) Um homem de controle de 61 anos. B) Um homem etilista crônico de 51 anos. Observa-se os ventrículos laterais e chifres temporais marcadamente aumentados no homem etilista crônico. C) Rato Wistar antes da exposição ao álcool. D) Rato Wistar após 16 semanas de exposição crônica ao vapor de álcool. Observa-se os ventrículos laterais acentuadamente aumentados, semelhantes aos observados no homem etilista crônico.

Dessa forma, é possível concluir que vários fatores podem diminuir a probabilidade de recuperação da estrutura cerebral com sobriedade, incluindo idade avançada, maior consumo de álcool, doença hepática concomitante, história de convulsões de abstinência, desnutrição e tabagismo concomitante (YEH et al. 2007). A incapacidade de impor eticamente o controle sobre a bebida e outros fatores do etilismo humano limita esses estudos a projetos naturalísticos. Em contraste, os estudos em animais permitem controlar os fatores que contribuem para a mudança para melhor ou para pior com a exposição contínua ou descontinuada ao álcool. Os modelos animais de etilismo também podem avançar nossa compreensão das mudanças de volume do cérebro documentadas no curso do etilismo crônico humano.

## 2.4 Avanços na neurociência

Os avanços feitos ao longo desses primeiros 40 anos enriqueceram a compreensão do etilismo crônico de uma perspectiva da neurociência e expandiram os conceitos de neuroplasticidade no cérebro humano. As inovações que possibilitaram descobertas também se generalizaram para outras áreas da neurociência, exemplificadas por nossa compreensão da degradação neural com o etilismo crônico e reparo com sobriedade.

Os conceitos originais de modificação da estrutura do cérebro eram unidirecionais, isto é, a degradação ocorria com a idade ou doença, sem chance de regeneração neuronal. Agora, as evidências apoiam a possibilidade de neurogênese como parte de um processo de reparo (NIXON; CREWS 2004) ou, pelo menos, para criar um ambiente para a reparação dos corpos celulares e seus processos. O reparo dos constituintes da substância branca, incluindo a mielina, também pode ocorrer. Uma maior compreensão desse processo está surgindo após a identificação, por exemplo, da expressão alterada do gene de reparo da mielina no córtex frontal de etilistas (LIU et al. 2006). O destino do volume cortical no etilismo crônico também pode estar relacionado à regulação

genética que afeta seletivamente a substância cinzenta, mas não a branca (SRIVASTAVA et al. 2010).

Embora as deficiências neuropsicológicas associadas ao etilismo crônico tenham existido ao longo dos séculos, a compreensão de seus mecanismos neurais exigiu a identificação de componentes funcionais seletivos e integridade cerebral afetados e não afetados, juntamente com o conhecimento do curso, extensão e locais de interrupção e reparo. O que os pesquisadores descobriram há 40 anos é um provável reflexo do distúrbio visto hoje, mas uma compreensão mecanicista de toda a constelação de efeitos e do escopo e do limite de melhoria com sobriedade evoluiu de ser considerada generalizada e não específica para ser específica em termos de cérebro circuitos e sistemas.

Fatores ambientais, genéticos, metabólicos e comportamentais que influenciam a restituição da neurofunção ainda não foram identificados, mas são passíveis de estudo com neuroimagem. Com estudo longitudinal sistemático e caracterização rigorosa de pessoas com transtornos por uso de álcool, a neuroimagem em conjunto com a neuropsicologia pode permitir a detecção in vivo e o rastreamento de sistemas cerebrais afetados pelo etilismo, a relevância funcional da neuropatologia identificada, o escopo e o limite da plasticidade do cérebro em diferentes idades de exposição e abstinência de álcool e percepção dos mecanismos neurais de insulto e recuperação. Ainda no horizonte da pesquisa neurocientífica estão o reconhecimento da heterogeneidade de expressão dos efeitos adversos do etilismo, delineamento de substratos de mudança neural com vício e mudança adicional com períodos alternados de bebida e sobriedade e abordagens viáveis para reduzir o consumo de álcool em usuários de álcool.

### **3 CONCLUSÃO**

O objetivo geral da pesquisa consistiu em realizar um levantamento bibliográfico sobre a questão do etilismo crônico e suas consequências, desse modo, a dependência de álcool é um transtorno redicivante crônico e é caracterizada por padrões repetitivos de consumo de álcool, levando à perda de controle sobre o consumo crônico de álcool. Foi demonstrado que o álcool e outras drogas de abuso causam aberrações na plasticidade sináptica e função neuronal relacionada. As alterações neuroadaptacionais induzidas pela exposição ao álcool e drogas de abuso podem estar relacionadas à desregulação dos sistemas de sinalização, transcrição gênica e expressão de proteínas em nível celular. Assim, a busca por mecanismos moleculares que contribuam para a iniciação e

manutenção dos processos de dependência do álcool tornou-se um dos principais focos da neurociência do etilismo.

O primeiro objetivo específico buscou discorrer sobre a caracterização dos etilistas crônicos, assim é possível destacar que se tratam de um grupo diversificado. Eles experimentam diferentes subconjuntos de sintomas, e a doença tem diferentes origens e influências moduladoras para pessoas diferentes. Portanto, para compreender os efeitos do etilismo crônico, é importante considerar a influência de uma ampla gama de variáveis em um determinado comportamento ou conjunto de comportamentos. Os fundamentos dos defeitos cerebrais induzidos pelo álcool são multivariados; até o momento, a literatura disponível não apoia a afirmação de que qualquer variável pode ser consistente e completamente responsável por essas deficiências.

O segundo objetivo específico buscou destacar sobre os efeitos do etanol nos níveis molecular, celular e de circuito, como esta revisão indica, os efeitos do etanol nos níveis molecular, celular e de circuito são inúmeros e podem parecer assustadores para quem está fora do campo, especialmente quando comparados com drogas que atuam através de um alvo molecular predominante. No entanto, o número de alvos diretos e indiretos da ação do etanol, embora numerosos, ainda são limitados o suficiente para permitir a avaliação de muitas ações de drogas que influenciam fortemente os circuitos e comportamento. Além disso, alguns alvos medeiam os efeitos do etanol em vários neurônios e sinapses em todo o cérebro.

Por fim, o último objetivo específico tratou de explicar a questão da perceptiva futura para o estudo do etilismo crônico, identificou-se que ao abandonar uma visão de “alvo único” das ações do etanol e, em vez disso, examinar quais moléculas são alteradas pelo etanol e em quais células, os investigadores estão começando a juntar as peças das ações tóxicas, intoxicantes e de promoção do abuso da droga in vivo e em preparações reduzidas, os pesquisadores podem vincular os efeitos do etanol em todos os níveis às mudanças comportamentais causadas por essa droga amplamente usada e abusada. Este campo em rápida evolução está fornecendo informações que serão valiosas no tratamento do grande problema de saúde pública criado por esta pequena droga.

Finalmente, é importante notar que embora esta revisão tenha descrito vários mecanismos moleculares e epigenéticos do alcoolismo, ela não é de forma alguma exaustiva. Mais estudos são necessários para compreender os mecanismos da dependência do álcool, a fim de melhorar a farmacoterapêutica atual para o alcoolismo e transtornos relacionados.

## **BEHAVIORAL CHANGES IN CHRONIC ETHYLISM: A VIEW OF NEUROFORCING AND MOLECULAR**

### **ABSTRACT**

The study on screen has the general objective of conducting a bibliographic survey on the issue of chronic alcoholism and its consequences. It was a literature review, with a qualitative approach, with materials made available in academic portals Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), the data collection occurred during the first two months of 2021. The results obtained show that ethanol is one of the most used drugs. Although environmental and genetic factors contribute to the etiology of alcohol use disorders, it is the actions of ethanol in the brain that explain the acute behavioral changes related to ethanol, such as stimulant followed by depressive effects and chronic changes in behavior including staggered use, tolerance, compulsive search and addiction. We conclude that in order to understand the effects of chronic alcoholism, it is important to consider the influence of a wide range of variables on a given behavior or set of behaviors. The fundamentals of alcohol-induced brain defects are multivariate; so far, the available literature does not support the claim that any variable can be consistently and completely responsible for these deficiencies.

**Keywords:** Alcohol, Chronic alcoholism, Brain.

## REFERÊNCIAS

ALIFIMOFF, J.K.; FIRESTONE, L.L.; MILLER, K.W. Anaesthetic potencies of primary alkanols: implications for the molecular dimensions of the anaesthetic. **British Journal of Pharmacology**, v. 96, n.16, 1989.

BOSE, J.; HEDDEN, S.L.; LIPARI, R.N.; PARK-LEE, E.; PORTER, J., PEMBERTON, M. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. 2016. Disponível em: Report of the Substance Abuse and Mental Health Services Administration. [https:// www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR1-2015/NSDUH-FFR12015/NS](https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR1-2015/NSDUH-FFR12015/NS). Acesso em: 10 de fevereiro de 2021.

BRANDT, J.; BUTTERS, N.; RYAN, C; BAYOG, R. Cognitive loss and recovery in longterm alcohol abusers. **Journal Archives of General Psychiatry**, v.40, p.23, p. 435–442, 1983.

CARDENAS, V.A.; STUDHOLME, C.; GAZDZINSKI, S.; AL. Deformationbased morphometry of ET brain changes in alcohol dependence and abstinence. **Journal NeuroImage**, v.34, n.12, p. 879–887, 2007.

CARLEN, P.L.; WORTZMAN, G.; HOLGATE, R.C.; AL. Reversible cerebral atrophy in recently ET abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. **Journal Science**, v.22, n.12, p.200:1076–1078, 1978.

ELLIS, RJ; OSCAR-BERMAN, M. Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. **Journal Psychological Bulletin**. v.11, n.02, 1989.

GAZDZINSKI, S.; DURAZZO, T.C.; ANDMEYERHOFF, D.J. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. **Journal Elsevier- Drug and Alcohol Dependence**, v.23, n.11, p. 78:263–273, 2005.

HARRIS, GJ; JAFFIN, SK; HODGE, SM; KENNEDY, D; CAVINESS, VS; MARINKOVIC, K. **Right frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism**. *Biological Psychiatry*, 2007.

HARRIS, R.A.; TRUDELL, J.R; MIHIC, S.J. **Ethanol's molecular targets**. *Sci. Signal*, 2008.

HOWARD, R.J.; TRUDELL, J.R.; HARRIS, R.A. Seeking structural specificity: direct modulation of pentameric ligand-gated ion channels by alcohols and general anesthetics. **Pharmacological Reviews**, v.66, n.23, p. 396–412, 2014.

LIU, J.; LEWOHL, J.M.; HARRIS, R.A. Patterns of gene expression in the frontal cortex discriminate alcoholic from nonalcoholic individuals. **Journal Neuropsychopharmacology**, v.31, n.11, p. 1574–1582, 2006.

MOSELHY, HF; GEORGIU, G; KAHN, A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. **Journal Alcohol and Alcoholism**, v.35, n.05, 2001.

NIXON, K., CREWS, F.T. Temporally specific AND burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. **Journal of Neuroscience**, v.24, n.11, p.9714–9722, 2004.

OSCAR-BERMAN, M; BOWIRAT, A. Genetic influences in emotional dysfunction and alcoholism-related brain damage. **Journal Neuropsychiatric Disease and Treatment**. V.01, n.03, 2005.

OSCAR-BERMAN, M.; HUTNER, N. **Frontal lobe changes after chronic alcohol ingestion**. In: Hunt, WA.; Nixon, SJ., editors. *Alcohol-induced brain damage*. NIAAA; Rockville, MD: 1993.

OSCAR-BERMAN, M; MARINKOVIC, K. Alcoholism and the brain: An overview. **Journal Alcohol Research and Health**. v.27, n.03, 2003.

OSCAR-BERMAN, M.; SCHENDAN, HE. **Asymmetries of brain function in alcoholism: Relationship to aging**. In: Obler, L.; Connor, LT., editors. *Neurobehavior of language and cognition: Studies of normal aging and brain damage*. Kluwer Academic Publishers; New York: 2000.

OSCAR-BERMAN, M; SHAGRIN, B; EVERT, DL; EPSTEIN, C. Impairments of brain and behavior. The neurological effects of alcohol. **Journal Alcohol Health and Research World**. V.21, n.01, 1997.

PFEFFERBAUM, A.; SULLIVAN, E.V.; MATHALON, D.H.; AL. **Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics**. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19:1177–1191, 1995.

SCHECHTER, M.D. Ability of 3-carboxysalsolinol to produce ethanol-like discrimination in rats. **Journal Psychopharmacology (Berl.)** v.68, p. 277–281, 1980.

SRIVASTAVA, V.; BUZAS, B.; MOMENAN, R.; AL. ET Association of SOD2, a mitochondrial antioxidant enzyme, with gray matter volume shrinkage in alcoholics. **Journal Neuropsychopharmacology**, v.35, p.1120–1128, 2010.

YAMAKURA, T.; LEWOHL, J.M.; AND HARRIS, R.A. Differential effects of general anesthetics on G protein-coupled inwardly rectifying and other potassium channels. **Journal Anesthesiology**, v.95, 144–153, 2001.

YEH, P.H.; GAZDZINSKI, S.; DURAZZO, T.C.; ET AL. Hierarchical linear modeling (HLM) of longitudinal brain structural and cognitive changes in alcoholdependent individuals during sobriety. **Journal Drug and Alcohol Dependence**, v.91, p.195–204, 2007.