

Consumo de álcool em mulheres: o que apontam os estudos pré-clínicos a respeito dos danos no sistema nervoso central – Uma revisão integrativa

Alcohol consumption in women: what preclinical studies point out regarding damage to the central nervous system – An integrative review

Consumo de alcohol en mujeres: lo que señalan los estudios preclínicos sobre el daño al sistema nervioso central – Una revisión integradora

Recebido: 04/12/2022 | Revisado: 19/12/2022 | Aceitado: 21/12/2022 | Publicado: 24/12/2022

Messias da Silva Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3621-281X>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: messias_marques@yahoo.com.br

Milene Regina Pereira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-8684>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: mylla1784@gmail.com

Alessandra Pinheiro dos Santos Braga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1140-2940>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: apsantos.braga@gmail.com

Isis de Oliveira Kosmisky

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-0516>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: isis.kosmisky@gmail.com

Layo de Almeida Cortinhas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4212>
Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Brasil
Universidade da Amazônia, Brasil
E-mail: Layo.Leo@hotmail.com

Francilene Nascimento de Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8079-2404>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: lennymiranda53@gmail.com

Robson José da Silva Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2457-4714>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: rjacruz.1307@gmail.com

Edson Bruno Campos Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1074-9790>
Universidade Federal do Oeste do Pará, Brasil
E-mail: bcamposfarma@gmail.com

Sabrina de Carvalho Cartágenes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-8684>
Faculdade Cosmopolita, Brasil
E-mail: Sabrina.carvalho@faculadecosmopolita.edu.br

Resumo

O abuso de álcool vem aumentando no público feminino nos últimos anos e o consumo de forma nociva pode desencadear diversos danos e é considerado um problema de saúde pública, associado ao aumento da violência, envolvendo ambos os sexos. Esse artigo de revisão integrativa da literatura tem por objetivo apresentar com base em dados na literatura as evidências científicas que apontam danos cerebral em estudos pré-clínicos utilizando ratos fêmeas, após exposição ao etanol. Para isso, o artigo buscou responder a seguinte pergunta norteadora, "O que os estudos pré-clínicos em ratos fêmeas apontam sobre o consumo de álcool e as alterações no sistema nervoso central?". A busca da literatura científica ocorreu através da plataforma da National Library of Medicine (NLM) que reúne registros da base de dados MEDLINE e PUBMED, por meio do cruzamento dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), junto aos operadores booleanos "AND" e "OR" em inglês nos anos de 2012 a 2022. O presente artigo levou em consideração, publicações completas, de revisão, estudos experimentais dentro da temática e com descritores propostos. No total, 69 artigos foram selecionados, após aplicação dos critérios de inclusão, somente 7 estudos foram

inseridos na análise qualitativa do presente trabalho. O levantamento bibliográfico evidenciou que, em modelo animal a administração de álcool, tanto de forma aguda quanto a crônica podem causar danos, durante a adolescência até a idade adulta no sistema nervoso central. Apesar das evidências apresentadas, a literatura científica ainda precisa de mais estudos com enfoque nos danos em fêmeas, mimetizando o comportamento de consumo de mulheres.

Palavras-chave: Álcool; Fêmeas; Padrão de consumo; Ratos Wistar.

Abstract

Abuse of alcohol has been increasing among the female public in recent years and consumption in a harmful way can trigger several damages and is considered a public health problem associated with the increase in violence involving both sexes. This integrative literature review article aims to present, based on data in the literature, the scientific evidence that points to brain damage in pre-clinical studies using female rats after exposure to ethanol. For this, the article sought to answer the following guiding question, "What do pre-clinical studies in female rats point out about alcohol consumption and changes in the central nervous system?". The search for scientific literature took place through the platform of the National Library of Medicine (NLM), which brings together records from the MEDLINE and PUBMED databases, by crossing the Health Sciences Descriptors (DeCS), together with the Boolean operators "AND" and "OR" in English in the years 2012 to 2022. This article considered complete publications, reviews, and experimental studies within the theme and with proposed descriptors. In total, 69 articles were selected, after applying the inclusion criteria, only 7 studies were included in the qualitative analysis of this work. The bibliographic survey showed that, in an animal model, the administration of alcohol, both acutely and chronically, can cause damage during adolescence to adulthood in the system. central nervous rhea. Despite the evidence presented, the scientific literature still needs more studies focusing on damage in females, mimicking the consumption behavior of women.

Keywords: Alcohol; Females; Consumption pattern; Wistar rats.

Resumen

Abuso del alcohol viene aumentando en el público femenino en los últimos años y su consumo de forma nociva puede desencadenar diversos daños y es considerado un problema de salud pública, asociado al aumento de la violencia, involucrando a ambos sexos. Este artículo integrador de revisión de la literatura tiene como objetivo presentar, con base en datos de la literatura, la evidencia científica que apunta al daño cerebral en estudios preclínicos con ratas hembra después de la exposición al etanol. Para ello, el artículo buscó responder a la siguiente pregunta orientadora, "¿Qué señalan los estudios preclínicos en ratas hembra sobre el consumo de alcohol y los cambios en el sistema nervioso central?" La búsqueda de literatura científica se realizó a través de la plataforma Biblioteca Nacional. of Medicine (NLM) que reúne registros de las bases de datos MEDLINE y PUBMED, mediante el cruce de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), junto con los operadores booleanos "AND" y "OR" en inglés en los años 2012 a 2022 Este artículo tomó en cuenta publicaciones completas, revisión, estudios experimentales dentro del tema y con descriptores propuestos. En total, fueron seleccionados 69 artículos, después de aplicar los criterios de inclusión, solo 7 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo de este trabajo. En el modelo animal, la administración de alcohol, tanto de forma aguda como crónica, puede causar daños, desde la adolescencia hasta la edad adulta en sí misma. tronco nervioso central. Apesar de la evidencia presentada, la literatura científica aún necesita más estudios que se centren en el daño en las mujeres, imitando el comportamiento de consumo de las mujeres.

Palabras clave: Alcohol; Mujeres; Patrón de consumo; Ratas Wistar.

1. Introdução

O álcool ou etanol, é um agente intoxicante mais consumido no mundo, e está presente em bebidas lícitas como cerveja, vinho e licor (Abrahão et al., 2017; Trujillo et al., 2018). O termo "álcool" tem sido sinônimo de líquidos utilizados em rituais "espirituais" nos últimos 300 anos. Desde 1700 a.C, observava-se o uso da substância principalmente em festividades (Sournia, 1990; Hamdan-Mansour, 2016), vitórias em guerras, nascimento, casamento e caçadas bem-sucedidas, sendo estes alguns dos inúmeros eventos sociais em que as pessoas tendiam a consumir o álcool (Hamdan-Mansour, 2016).

De acordo com a Pesquisa Nacional sobre Uso e Saúde de Drogas (NSDUH) de 2019, 85,6% das pessoas com 18 anos ou mais relataram que ingeriram álcool em algum momento da vida. 69,5% relataram o consumo no ano de 2018, e 54,9% (onde 59,1% dos homens nessa faixa etária e 51,0% das mulheres nessa faixa etária) relataram ter ingerido no último mês da pesquisa (NIAA, 2022). Sendo que, no Brasil, a idade média para o primeiro consumo de álcool é de 12,5 anos (Conegundes et al., 2018).

Segundo Hibell et al. (2009), podemos observar diferentes tipos de padrão de consumo do etanol, tais como, Binge Drinking (BD), ou beber pesado em episódio, que é definido pelo consumo de álcool de cinco ou mais doses na mesma ocasião; Beber Frequentemente (DF), cuja a definição é, consumo em uma dose de álcool em seis a dezenove dias durante um período de um mês; e Heavy Drinking (HD) ou o beber pesado, definido como o consumo de álcool em vinte dias ou mais durante o mês (Hibell et al., 2009; Conegundes et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014), alerta para o uso abusivo do álcool, pois no último dado epidemiológico de drogas, o álcool foi responsável por aproximadamente 3,3 milhões de mortes ao ano (o que corresponde a 5,9% de todas as mortes no mundo). Outro fator que preocupa a saúde pública, é a prevalência do abuso do álcool em mulheres, tanto nos dados estatísticos a respeito do consumo, quanto nas repercussões na saúde da mulher, gestação e na saúde fetal (INPAD, 2013).

Embora a prevalência de transtornos relacionados ao consumo do álcool (abuso e dependência), ainda seja maior entre os homens (8,6%, quase 237 milhões de homens) do que em mulheres (1,7%, quase 46 milhões de mulheres), esses danos por sua vez podem convergir no futuro. No Brasil, um estudo investigou a taxa de consumo abusivo de bebidas alcoólicas pelo período de 30 dias, e indicou prevalência de 11% no público feminino (Souza, 2008; Room and Selin, 2005).

Sabe-se que a exposição ao álcool resulta em diversas alterações a nível de órgãos e sistemas, incluindo, o sistema nervoso central (SNC) (Teixeira et al. 2014; Oliveira et al. 2014). Dentre as alterações no SNC, podemos destacar danos motores, de emocionalidade e neurocognitivos, além de alterações bioquímicas (Pascual et al. 2007; Oliveira et al. 2014; Teixeira et al. 2014). De fato, o etanol afeta praticamente todos os sistemas neuroquímicos cerebrais de forma simultânea, alterando o equilíbrio entre as vias inibitórias e excitatórias no cérebro (Pascual; Montesinos; Guerri, 2018).

Estudos experimentais em roedores adultos tratados cronicamente com etanol por meio de compulsões repetitivas ou exposição contínua, demonstraram o desbalanço oxidativo cerebral, já estudos envolvendo pacientes alcoólatras crônicos demonstraram possibilidades de desenvolvimento desnutricional grave a partir do consumo de 50% das calorias do álcool (Diamond e Francisco, 1993).

O consumo de álcool pode ter efeitos de ignição, além do que predispõe o aumento de episódios epilépticos, infecções cerebrais, lesões cerebrovasculares e alterações do equilíbrio sistêmico de neurotransmissores (Freedland e McMicken, 1993; Pervin e Stephen, 2021). Tal desequilíbrio é resultado da estimulação de ácido gama-aminobutírico (GABA); sendo este o principal inibidor neurotransmissor do SNC, e a inibição do glutamato; o principal neurotransmissor excitatório central. O álcool potencializa os efeitos do GABA, agindo diretamente em seus receptores, potencializando seus efeitos inibitórios (Charlton et al., 2002, Costardi et al., 2014).

Logo, o abuso de etanol é um sério problema da saúde pública, e as mulheres têm apontado para índices preocupantes da prevalência do consumo alcoólico e para o desenvolvimento de danos no SNC. Diante disso, o presente estudo investigou na literatura as evidências científicas que apontam danos cerebral em estudos pré-clínicos utilizando ratos fêmeas, após exposição ao etanol.

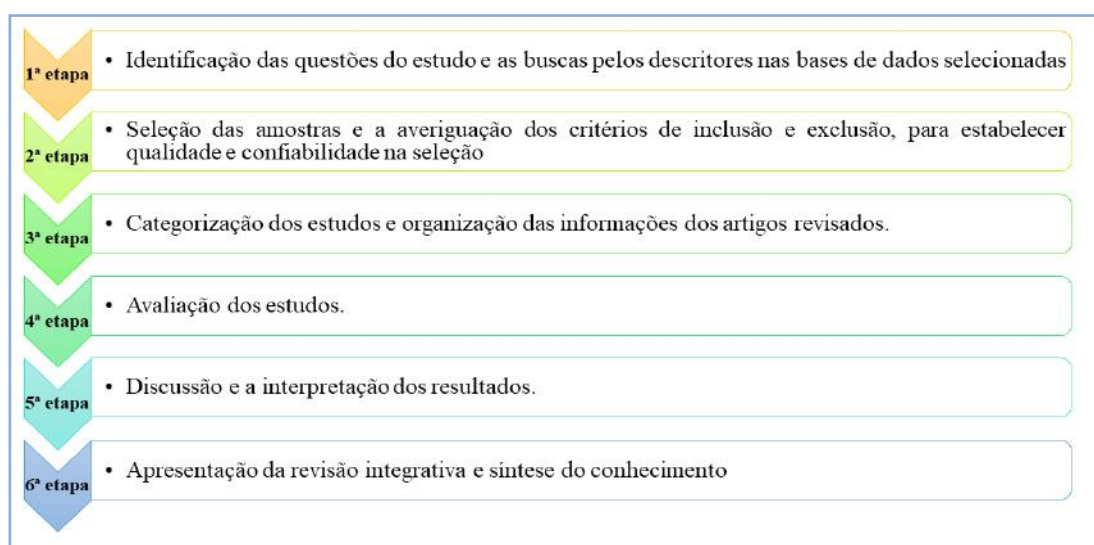
2. Metodologia

O artigo trata-se de um estudo com abordagem qualitativa, descritiva, do tipo revisão integrativa da literatura (RIL). A revisão integrativa refere-se ao método de pesquisa de dados secundários, no qual os estudos relacionados a um determinado assunto são sumarizados, permitindo obter conclusões gerais a partir da junção de vários estudos, sendo que o método pode combinar dados de literatura teórica ou empírica (Mendes, 2008).

Este artigo segue a metodologia proposta por Ganong (1987), onde descreve seis etapas durante a construção da revisão integrativa para aplicação de uma metodologia sistematizada. O autor descreve a primeira etapa como sendo o processo de identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão (Figura 1). Posterior a isso, na segunda etapa, é estabelecido os critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura.

A partir disso, na terceira etapa, foi definido quais informações foram extraídas dos estudos e a categorização dos estudos. Em seguida, na quarta, quinta e sexta etapa, foi realizado, o processo no qual ocorre a avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, a interpretação dos resultados, apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Figura 1 - Descrição das etapas de seleção, coleta e análise dos artigos para revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores segundo o processo de recuperação de artigos nas bases de dados NLM, 2022

Para este artigo foi definida a seguinte questão norteadora: **"O que os estudos pré-clínicos em ratos fêmeas apontam sobre o consumo de álcool e as alterações no sistema nervoso central?"** A busca da literatura científica ocorreu através da plataforma da National Library of Medicine (NLM) que reúne registros da base de dados MEDLINE e PUBMED, por meio do cruzamento dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Chronic stress", "Ethanol", "Alcohol consumption", "female", "Rats Wistar", rodents and rats, junto aos operadores booleanos "AND" e "OR" em inglês.

Em relação aos critérios de inclusão, o presente artigo levou em consideração: publicações completas, de revisão, estudo experimentais dentro da temática e com descritores propostos, publicados entre o período entre 2012 e 2022; somente em inglês. Não foram considerados artigos anteriores a 2012, artigos fora da base de dados da NLM, e não indexados nas bases de dados, e os artigos que não responderam à pergunta norteadora. Como critérios de exclusão, foram excluídos artigos em outros idiomas, textos incompleto, artigos pagos e sem relação com as questões norteadoras.

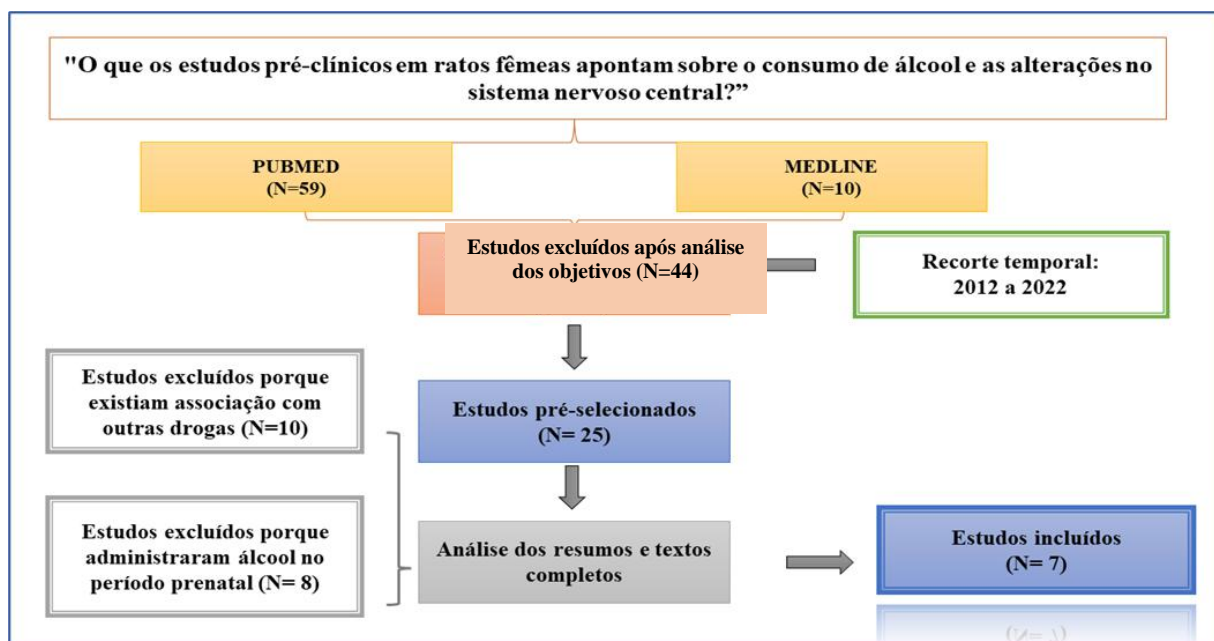
Para análise e síntese dos artigos, após submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, os resultados foram organizados e apresentados de acordo com as seguintes categorias: título do estudo, nome dos autores, Objetivo, metodologia e resultados.

3. Resultados

3.1 Seleção dos artigos

Abaixo encontra-se o fluxograma, que resume a estratégia utilizada para a busca dos estudos (Figura 2). No total, 69 artigos foram selecionados em todas as bases de dados, em seguida foram excluídos 4 artigos que estavam duplicados. Após a leitura dos títulos e resumos dos 65 artigos selecionados, 44 estudos foram excluídos, pois não estavam ligados aos objetivos propostos de forma geral e específica. Por seguinte, foi realizada a leitura e avaliação completa dos artigos potencialmente elegíveis, que após atender aos critérios de inclusão, 7 estudos foram inseridos na análise qualitativa do presente trabalho.

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

De acordo com a análise dos dados realizada, através do levantamento dos dados metodológicos dos trabalhos incluídos, publicados entres os anos de 2012 e 2022, o tipo de animal mais utilizado nos ensaios pré-clínicos, foram ratos *Wistar* fêmeas, onde prevaleceu a análise dos danos durante um período de idade pós-natal.

3.2 Características

Após leitura dos 7 artigos selecionados, os estudos inseridos nesta revisão foram compilados em duas tabelas, no qual na Tabela 1 consiste na identificação dos artigos (Nome do artigo, nome dos autores, objetivos, metodologia) e a Tabela 2, apresenta os principais resultados das evidências científicas.

Tabela 1 - Artigos incluídos de acordo com o título, os autores, o ano de publicação e o periódico.

Artigo	Título	Autores	Objetivo do estudo
Art. 1	Effects of chronic alcohol consumption and withdrawal on the response of the male and female hypothalamic–pituitary–adrenal axis to acute immune stress	Silva <i>et al.</i> , 2012	Avaliar em paralelo a influência do LPS no funcionamento do eixo HPA durante o consumo crônico de álcool e após a abstinência em machos e fêmeas.
Art. 2	Intermittent voluntary ethanol consumption combined with ethanol vapor exposure during adolescence increases drinking and alters other behaviors in adulthood in female and male rats	Amoedo <i>et al.</i> , 2018	Avaliar os efeitos da exposição ao álcool em ratos adolescentes machos e fêmeas até a idade adulta, posteriormente avaliou-se os parâmetros neurocomportamentais.
Art. 3	Repeated cycles of binge-like ethanol exposure induce immediate and delayed neurobehavioral changes and hippocampal dysfunction in adolescent female rats	Fernandes <i>et al.</i> , 2018	Caracterizar os efeitos do tratamento com etanol tipo “Binge” nas funções emocionais e cognitivas da adolescência à idade adulta especificamente em ratas.
Art. 4	Alcohol consumption alters Gdnf promoter methylation and expression in rats	Maier <i>et al.</i> , 2020	Analisar as alterações na <i>expressão de mRNA de Gdnf</i> e metilação em ratos fêmeas alcoólatras após o consumo de álcool e após cancelamento.
Art. 5	Chemogenetic Inactivation of Orbitofrontal Cortex Decreases Cue-Induced Reinstatement of Ethanol and Sucrose Seeking in Male and Female Wistar Rats	Hernandez <i>et al.</i> , 2020	Avaliar o papel do córtex orbitofrontal no contexto de recaída em modelo animal, tanto para álcool e outras drogas de abuso, quanto para recompensas naturais.
Art. 6	Ganoderma lucidum Ameliorates Neurobehavioral Changes and Oxidative Stress Induced by Ethanol Binge Drinking	Nascimento <i>et al.</i> , 2020	Investigar se o Extrato Aquoso de <i>G. lucidum</i> (AEG1) reduz os distúrbios comportamentais induzidos pelo álcool.
Art. 7	Multi-modal imaging reveals differential brain volumetric, biochemical, and white matter fiber responsivity to repeated intermittent ethanol vapor exposure in male and female rats	Zahr <i>et al.</i> , 2020	Avaliação da abstinência após episódios repetidos EtOH crônico, sobre danos cerebrais.

Fonte: Autores (2022).

Tabela 2 - Descrição dos resultados obtidos nos estudos incluídos segundo a descrição de código empregado pelos autores.

Artigo	Protocolos de administração de álcool	Principais resultados
Art. 1	Para examinar a influência dos hormônios esteroides sexuais na resposta do eixo HPA ao estresse agudo após a ingestão de uma solução de etanol a 20% durante 6 meses e posterior retirada (2 meses), machos intactos e fêmeas ovariectomizadas.	Em suma, os resultados apresentados pelo autor, o consumo crônico e a retirada de etanol prejudicam o funcionamento do eixo HPA. Além disso, o excesso de álcool e a abstinência têm efeitos específicos do sexo na atividade do eixo HPA. Assim como a resposta do eixo HPA à retirada do etanol que é específica dependendo do gênero. O consumo crônico de etanol interrompe a resposta do eixo HPA a um novo estresse. Os hormônios esteroides sexuais influenciam a resposta do eixo HPA ao estresse agudo.
Art. 2	O estudo utilizou ratos Wistar machos e fêmeas adolescentes, que receberam álcool a vapor (20%) no padrão intermitente ou administração em garrafa (20% álcool).	Foi evidenciado neste estudo que ratas expostas ao etanol na adolescência é capaz de promover mudanças comportamentais, além disso, o consumo de álcool em ratos fêmeas na adolescência foi maior quanto comparado ao macho. As fêmeas também apresentaram níveis mais elevados da expressão do receptor Hcr1/OX no córtex frontal em idade adulta, sendo que esse sistema está implicado em uma variedade de processos fisiológicos, assim como o comportamento de compulsão e consumo de álcool, ademais, foi revelado que ratos fêmeas expressaram um nível mais alto de mRNA do receptor de hipocretina 1 e 2 no córtex frontal.
Art. 3	Neste estudo foram utilizados ratos fêmeas que receberam por via intragástrica etanol no padrão Binge que consistiu, um único tratamento diário de etanol (3,0 g/kg/dia, 20% p/v etanol) durante 3 dias.	O presente estudo evidencia que a exposição ao etanol no padrão binge em ratas durante a adolescência até a idade adulta, resultou em comportamento do tipo ansiogênico, prejuízo mnemônico e alterações elevação nos níveis de GFAP no hipocampo e diminuição do níveis de BDNF no hipocampo. Esse efeito ansiogênico da administração repetida de etanol tipo binge persiste na idade adulta mesmo após a retirada do etanol, enquanto o impacto na memória de reconhecimento ainda é observado até a idade adulta, mas se recupera com a retirada do etanol. No geral, esses resultados indicam que o impacto do binge drinking em ratas é mais persistente na ansiedade do que na memória de reconhecimento e está associado a diferentes alterações da densidade de BDNF e GFAP no hipocampo.
Art. 4	Foi avaliado autoadministração, no padrão intermitente a álcool a 20%, disponível em três sessões de 24 horas de acesso gratuito em garrafas.	Levando em consideração os resultados apresentados pelo autor, foi observado alteração na expressão do mRNA do <i>Gdnf</i> na região mesolímbica durante o consumo intermitente e no período de abstinência de álcool. Além disso, os resultados apontam para um possível feedback negativo dentro do VTA e NAc durante o consumo e abstinência de álcool, embora mais estudos sejam necessários para confirmar esses achados preliminares.
Art. 5	Neste estudo foi utilizados ratos Wistar fêmeas e macho, onde foi autoadministrado álcool a 20% no padrão intermitente, operante de razão fixa (FR1).	Os resultados evidenciam que a inativação de OFC não afetou o consumo de sacarose ou etanol na gaiola, nem influenciou a busca ou consumo sob condições operantes de FR1. Em contraste, a inativação de OFC suprimiu a reintegração induzida por estímulo para etanol e sacarose em ratos machos e fêmeas.
Art. 6	Foram utilizados ratos Wistar machos e fêmeas, com setenta e dois dias de idade, que foram submetidos a avaliações em testes comportamentais e bioquímicos e toxicidade oral. Os animais foram expostos a 5 binges (começando aos 35 dias de idade) de etanol (3 g/kg/dia) ou água destilada.	Os resultados demonstraram que AEG1 é capaz de provocar a recuperação da capacidade de exploração horizontal espontânea, perfil ansiogênico e depressivo, bem como danos à memória de curto prazo induzidos pela exposição excessiva ao etanol. Os efeitos comportamentais do extrato foram associados ao reequilíbrio do equilíbrio REDOX dos animais.
Art. 7	Utilizou-se ratos Wistar do tipo selvagem machos e fêmeas, que foram expostos a 3 ciclos de 1 mês em câmaras de vapor + 1 semana de abstinência.	Os dados descritos pelo autor, não apresentaram evidência de dependência (ou seja, aumento do consumo voluntário de EtOH), aumento da ansiedade ou acúmulo de patologia. As respostas cerebrais de neuroimagem à exposição incluíram aumento do líquido cefalorraquidiano (LCR) e diminuição dos volumes de substância cinzenta. Esses resultados mostram alterações transitórias da integridade cerebral em resposta à CIE suficientes para induzir a abstinência aguda, mas sem evidências de danos cumulativos ou crescentes pelo álcool.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Após levantamento dos dados da presente revisão integrativa, observa-se que o uso agudo ou prolongado de álcool em ratos fêmeas pode causar sérios danos ao SNC, em diferentes fases dias pós-natal (DPN) do roedor. Alguns protocolos de administração de etanol em ratos fêmeas foram desenvolvidos para mimetizar o padrão de consumo realizados por mulheres.

O Art. 1 e Art. 2, utilizaram um padrão de consumo de etanol (20%) semelhantes, para mimetizar o consumo crônico, acrescido do consumo prévio de etanol por vaporização no período da adolescência, assim como no Art. 7 que utilizou a vaporização de etanol como padrão de consumo. Além disso, outros protocolos de consumo de etanol de forma aguda e repetida foram realizados em ratos fêmeas, para evidenciar os efeitos danosos de uma única administração de álcool para o organismo feminino. Como o protocolo de Art. 4, que avaliou os efeitos da autoadministração de álcool durante três dias em ratos fêmeas, assim como no Art. 5, que utilizou a autoadministração de álcool a 20% no padrão intermitente. O Art. 3, mimetizou no padrão *binge* o consumo de etanol por via intragastrica em uma única dose por três dias, mimetizando o consumo de álcool por mulheres por três dias em uma única dose, em oitos ciclo de *binge*. Já o Art. 6, utilizou o mesmo padrão de consumo descrito no Art. 3, porém com cinco ciclos de *binge* de consumo.

Após levantamento dos dados da presente revisão integrativa, observa-se que o uso agudo ou prolongado de álcool em ratos fêmeas pode causar sérios danos ao SNC, em diferentes fases dias pós-natal (DPN) do roedor. Alguns protocolos de administração de etanol em ratos fêmeas foram desenvolvidos para mimetizar o padrão de consumo realizados por mulheres.

O Art. 1 e Art. 2, utilizaram um padrão de consumo de etanol (20%) semelhantes, para mimetizar o consumo crônico, acrescido do consumo prévio de etanol por vaporização no período da adolescência, assim como no Art. 7 que utilizou a vaporização de etanol como padrão de consumo. Além disso, outros protocolos de consumo de etanol de forma aguda e repetida foram realizados em ratos fêmeas, para evidenciar os efeitos danosos de uma única administração de álcool para o organismo feminino. Como o protocolo de Art. 4, que avaliou os efeitos da autoadministração de álcool durante três dias em ratos fêmeas, assim como no Art. 5, que utilizou a autoadministração de álcool a 20% no padrão intermitente. O Art. 3, mimetizou no padrão *binge* o consumo de etanol por via intragastrica em uma única dose por três dias, mimetizando o consumo de álcool por mulheres por três dias em uma única dose, em oitos ciclo de *binge*. Já o Art. 6, utilizou o mesmo padrão de consumo descrito no Art. 3, porém com cinco ciclos de *binge* de consumo.

Todos esses padrões de consumo de álcool buscam mimetizar os comportamentos no consumo em humanos, com uma correlação preferencial em mulheres, ou seja, como o simples ato de tomar um único drink, o consumo em finais de semana ou até mesmo de forma intermitente pode causar graves consequências ao organismo feminino, além do que o organismo sofre fortes danos correlacionados com os aspectos hormonais femininos, tendo como principal resposta o aumento de danos a nível celular (Amodeo et al., 2017). Destaca-se também que a maioria dos estudos investigaram alterações neurocomportamentais associados a danos bioquímicos. Segundo Whishaw et al. (1999), o sistema nervoso central é responsável por gerar diferentes formas de comportamento, logo, ao analisar parâmetros comportamentais em roedores, pode ser considerado um método chave para avaliação das funções neurais.

Como por exemplo o protocolo utilizado no Art. 1, que utilizou como padrão de administração o consumo crônico de etanol, sendo o único líquido disponível nas mamadeiras de ingestão de água por seis meses. Os dados do autor evidenciaram que o consumo prolongado de álcool pode desencadear alterações duradouras no sistema neuroendócrino de ratas fêmeas, principalmente quando os níveis de estrogênio estiverem baixo.

Porém, destaca-se que esses efeitos nesse protocolo de administração de álcool por seis meses, apresentou melhora nos níveis de corticosterona após a retirada da droga, ademais foi observado uma leve ativação dos neurônios no núcleo

paraventricular hipotalâmico (PVN), sugestivo de mecanismos compensatórios em regiões extra hipotalâmicos (Silva e Madeira, 2012).

Podemos observar no Art. 2, que o uso de álcool em ratos fêmeas adolescentes promoveu alterações neurocomportamentais na idade adulta, em especial no teste da caixa claro-escuro e no teste do campo aberto. Esses testes comportamentais em roedores são preditivos de respostas para ansiedade e atividade locomotora espontânea, respectivamente (Crawley e Goodwin, 1980; Aguiar, 1995). Outro ponto abordado neste estudo foi a análise peptídeo hipotalâmico hipocretina/orexina (Hcr/OX), onde as ratas apresentaram mais expressão de RNA nos subtipos dos receptores de hipocretina/orexina (Hcr/OX1 e Hcr/OX 2). Esse peptídeo está associado a avaliações do controle homeostático, processos regulatórios do SNC, incluindo ciclo sono-vigília, alimentação, metabolismo energético e comportamento de recompensa/motivação (Willie et al., 2001). Logo, drogas que atuam regulando de forma positiva esses receptores de Hcr/OX, aumentam a probabilidade de desencadear alterações de humor (Li et al., 2014).

O Art. 3, evidenciou em seus resultados que o consumo de etanol da adolescência a fase adulta desencadeia diversas alterações neurocomportamentais, os autores evidenciaram que apenas um único ciclo de administração de etanol no padrão *binge*, é capaz de produzir no animal comportamento sugestivos de ansiedade, no teste do campo aberto e labirinto em cruz elevado, com níveis aumentados de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) no hipocampo, enquanto que em vários ciclos de *binge drinking* durante a adolescência causaram um agravamento discreto da deterioração da memória observados no teste de reconhecimento de objeto, assim como, diminuição dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo. Vale ressaltar, que, os autores destacam que os efeitos ansiogênicos da administração repetida de etanol tipo *binge* persiste na idade adulta mesmo após sua retirada, enquanto o impacto na memória de reconhecimento ainda é observado até a idade adulta, mas se recupera com a retirada do etanol. No geral, os resultados indicam que o impacto do “*binge drinking*” em fêmeas é mais persistente na ansiedade do que na memória de reconhecimento, e está associado a diferentes alterações da densidade de BDNF e GFAP no hipocampo. O Art. 3 evidenciou que o etanol também é capaz de reduzir a locomoção espontânea em animais submetidos a esse protocolo.

O BDNF desempenha um papel importante na sobrevivência e crescimento neuronal, atua como modulador de neurotransmissor e participa da plasticidade neuronal, torna-se então essencial para o aprendizado e a memória. Adicionado a essas funções fisiológicas, o BDNF também regula o metabolismo da glicose e da energia, prevenindo a exaustão das células β pancreáticas. Por outro lado, níveis diminuídos de BDNF estão associados com doenças neurodegenerativas como perda neuronal, Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla e doença de Huntington. Assim, o BDNF pode ser útil na prevenção e gestão de várias doenças, incluindo diabetes mellitus (Bus et al., 2011; Bathina e Das, 2015).

Já o aumento nos níveis de GFAP nesse protocolo de Fernandes et al. (2018) representa ativação astrogliar. Os astrócitos são a principal população de células glias no SNC. Eles desempenham papéis fisiológicos importantes nas funções cerebrais. Há um eixo de ligação entre essas células e os neurônios, através da liberação de vários fatores neurotróficos, e na manutenção da homeostasia do SNC (Brahmachari et al., 2006). Consequentemente, a ativação de astrócitos tem sido implicada na patogênese de várias doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer, doenças inflamatórias desmielinizantes, doenças associadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), demência, lesão cerebral traumática aguda e encefalopatias espongiiformes (Eng et al., 1994). Embora os astrócitos ativados secretem diferentes fatores neurotróficos para a sobrevivência neuronal, acredita-se que a ativação rápida e grave aumenta/inicia uma resposta inflamatória, levando à morte e lesão cerebral (Tani et al., 1996; Brahmachari et al., 2006).

O Art. 6 também evidenciou que o consumo de álcool é capaz de promover comportamentos semelhantes ao embotamento de exploração, observados no teste de campo aberto. Além disso, os dados evidenciaram que cinco ciclo de

consumo de álcool no padrão *binge* foram capazes de promover comportamentos do tipo ansioso, corroborando assim com os achados no estudo do Art. 3. Além dessas alterações, o consumo também promoveu comprometimento na memória.

Os autores evidenciam que a exposição aguda ao etanol é capaz de modificar os padrões de neurotransmissão, com a superestimulação das vias GABAérgicas levando a excitotoxicidade, que desencadeia à ativação neuroglial e consequente morte neuronal nas mais variadas regiões do SNC, culminando na geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), que por sua vez produz desequilíbrio no sistema REDOX e estresse oxidativo. Por outro lado, os Art. 1, 4 e 7, descrevem as alterações neuroquímicas relacionadas com diferentes formas de padrão de etanol. Como podemos observar no Art. 1, a abstinência de etanol, após uso prolongado da droga resultou em aumentos nos níveis circulantes de estrógenos, que repercutiu em alteração no eixo HPA.

5. Considerações Finais

O presente estudo foi capaz de evidenciar com base nos dados da literatura que, independentemente do padrão de consumo agudo, crônico ou repetido de álcool em modelo animal, os danos ao sistema nervoso central podem ser severos, prejudiciais e irreversíveis a saúde, podendo levar ao desenvolvimento de dependência, pelo uso abusivo e o desencadeamento de transtornos afetivos, como ansiedade, depressão e prejuízos na memória. Além disso, os dados foram capazes de evidenciar uma correlação preocupante em relação aos danos em mulheres, que são mais suscetíveis aos danos ocasionados pelo consumo crônico de etanol, principalmente devido a questões hormonais. Vale ressaltar que, apesar dos dados relevantes e preocupantes sobre o consumo de álcool e os danos no sistema nervoso central, poucos estudos evidenciam esses efeitos correlacionados com o consumo realizado por mulheres. Dessa forma, é importante destacar a necessidade de elucidar melhor os danos de consumo de álcool, mimetizando o consumo feminino e a influência de questões hormonais.

Referências

- Abraham K. P., Salinas A. G., & Lovinger D. M. (2017) Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron* 96: 1223–1238.
- Amodeo, L. R., Wills, D. N., Sanchez-Alavez, M., & Ehlers, C. L. (2020). Effects of an Orexin-2 Receptor Antagonist on Sleep and Event-Related Oscillations in Female Rats Exposed to Chronic Intermittent Ethanol During Adolescence. *Alcohol Clin Exp Res*, 44(7), 1378-1388.
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science: AMS*, 11(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Brahmachari S., Fung Y. K., & Pahan K. (2006). Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide. *J Neurosci*. 26(18):4930-9.
- Bus B. A., Molendijk M. L., Penninx B. J., et al (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36: 228-39.
- Charlton M. E., Sweetnan P. M., Fitzgerald L. W., Terwilliger R. Z., Nestler E. J., & Duman R. S. (2002). Chronic ethanol administration regulates the expression of GABAA receptor $\alpha 1$ and $\alpha 5$ subunit in the ventral tegmental area and hippocampus. *J Neurochem*. 68(1):121-7.
- Conegundes, L. S. O., Valente, J. Y., Martins, C. B., Andreoni, S. et al (2018). Binge drinking and frequent or heavy drinking among adolescents: prevalence and associated factors.
- Costardi J. V. V., et al (2015). A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency, *Rev. Assoc. Med. Bras*. 61 (4).
- Diamond I., & Francisco S. (1993) Neurologic Effects of Alcoholism. *West J Med* 161: 279–287.
- Fernandes, L. M. P., Cartágenes, S. C., Barros, M. A., Carvalheiro, T. et al (2018). Repeated cycles of binge-like ethanol exposure induce immediate and delayed neurobehavioral changes and hippocampal dysfunction in adolescent female rats. *Behav Brain Res*, 350, 99-108.
- Freedland E. S., & McMicken D. B. (1993) Alcohol-related seizures, part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and evaluation. *J Emerg Med* 11: 463–473.
- Hamdan-Mansour, A. M (2016). History of Alcoholism: A Scientific Evolution, *Jour*.
- Hamdan-Mansour, A. M., Hanouneh, S. I., & Ghannam, B. M (2016). Psychosocial Predictors of Relapse Among Patients with Alcohol Problems. *Curr Drug Abuse Rev*, 9(1), 19-25.

- Hernandez, J. S., Binette, A. N., Rahman, T., Tarantino, J. D. *et al* (2020). Chemogenetic Inactivation of Orbitofrontal Cortex Decreases Cue-induced Reinstatement of Ethanol and Sucrose Seeking in Male and Female Wistar Rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 44(9), 1769-1782.
- Hibell, B., *et al.* (2009) The 2007 ESPAD Report: Substance use among Students in 35 European Countries. Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, Stockholm.
- INPAD–Instituto Nacional De Ciência E Tecnologia Para Políticas Publicas Do Álcool E Outras Drogas (2013). II levantamento nacional de álcool e drogas. <www.inpad.org.br/lenad>
- Li, J., Hu, Z., & de Lecea, L. (2014). The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *British journal of pharmacology*, 171(2), 332–350.
- Maier, H. B., Neyazi, M., Neyazi, A., Hillemacher, T. *et al* (2020). Alcohol consumption alters Gdnf promoter methylation and expression in rats. *J Psychiatr Res*, 121, p. 1-9.
- Nascimento, C. P., Luz, D. A., Da Silva, C. C. S., Malcher, C. M. R. *et al* (2020). Ganoderma lucidum Ameliorates Neurobehavioral Changes and Oxidative Stress Induced by Ethanol Binge Drinking. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2497845.
- Oliveira, G.B, Fontes Jr, E.A., Carvalho, S., Silva, J.B., Fernandes, L.M.P., Oliveira, M.C.S.P., Prediger, R.D., Gomes-Leal, W., Lima, R.R., Maia, C.S.F (2014). Minocycline mitigates motor impairments and cortical neuronal loss induced by focal ischemia In rats chronically exposed to ethanol during adolescence. 1561: 23-34.
- Organização Mundial da Saúde (2014). Global status report on alcohol and health 2014. <http://www.who.int/entity/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1>. Acesso em: 02 de abril de 2022.
- Pascual, M., Montesinos, J., Guerri, C (2018). Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking. *J Neurosci Res*, 96(5), 765-780.
- Pervin, Z., & Stephen, J. M. (2021). Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication. *AIMS neuroscience*, 8(3), 390–413.
- Room R, Selin KH (2005). Problems from women’s and men’s drinking in eight developing countries. In: Obot IS, Room R, editors. Alcohol, gender and drinking problems: perspective from low middle income countries. Geneva: WHO, p. 209-20
- Silva, S. M. & Madeira, M. D (2012). Effects of chronic alcohol consumption and withdrawal on the response of the male and female hypothalamic-pituitary-adrenal axis to acute immune stress. *Brain Res*, 1444, 27-37.
- Sournia, J.C. (1990). *A History of Alcoholism*. Cambridge, Massachusetts: Basil Blackwell.
- Souza J. G, Lima J. M B, & Santos R. S (2008). Alcoolismo feminino: subsídios para a prática profissional da enfermagem. *Esc Anna Nery Rev Enferm*.12(4):622-9.
- Tani M, Glabinski A. R, Tuohy V. K, Stoler M. H, Estes M. L, & Ransohoff R. M (1996) In situ hybridization analysis of glial fibrillary acidic protein mRNA reveals evidence of biphasic astrocyte activation during acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol* 148:889 – 896.
- Teixeira, F.B., Santana, L.N., Bezerra, F.R., De Carvalho, S., Fontes-Júnior, E.A., Prediger, R.D., Crespo-López, M.E., Maia, C.S., & Lima, R.R (2014). Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress. *PLoS One*, 26: 9(6):e101074.
- Trujillo, J. G., Teixeira, M. A. S., Lima, A. H. A., Montão, D. P. *et al* (2018). Intoxicação por etanol em bovinos alimentados com bagaço de malte acrescido de levedura de cerveja. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(3), 382-386.
- Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., & Yanagisawa, M (2001). To Eat or to Sleep? *Orexin in the Regulation of Feeding and Wakefulness*, *Annual Review of Neuroscience*, 24, 429-458.
- Zahr, N. M., Lenart, A. M., Karpf, J. A., Casey, K. M. *et al* (2020). Multi-modal imaging reveals differential brain volumetric, biochemical, and white matter fiber responsivity to repeated intermittent ethanol vapor exposure in male and female rats. *Neuropharmacology*, 170, 108066.