



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS  
CÂMPUS DE PALMAS  
CURSO DE MEDICINA

**RICARDO RODRIGUES GOULART**

**AÇÕES DO ETANOL SOBRE O ORGANISMO E AS  
CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE HUMANA DO SEU USO  
NO CURTO E LONGO PRAZO  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Palmas/TO  
2021

**RICARDO RODRIGUES GOULART**

**AÇÕES DO ETANOL SOBRE O ORGANISMO E AS CONSEQUÊNCIAS  
PARA A SAÚDE HUMANA DO SEU USO NO CURTO E LONGO  
PRAZO:  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia foi avaliada e apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas, Curso de Medicina para obtenção do título de Bacharel em Medicina e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador(a): Dra Poliana Guerino Marson

Palmas/TO  
2021

# FOLHA DE APROVAÇÃO

RICARDO RODRIGUES GOULART

## AÇÕES DO ETANOL SOBRE O ORGANISMO E AS CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE HUMANA DO SEU USO NO CURTO E LONGO PRAZO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Monografia foi avaliada e apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas, Curso de Medicina para obtenção do título de Bacharel em Medicina e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: 28/07/2021

Banca Examinadora



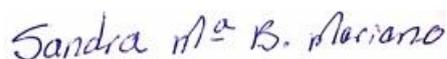
---

Profa. Dra. Poliana Guerino Marson, UFT



---

Profa. Dra. Danielle Rosa Evangelista, UFT



---

Profa. Dra. Sandra Maria Botelho Mariano, UFT

Palmas, 2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

---

- G694◆ Goulart, Ricardo Rodrigues.  
AÇÕES DO ETANOL SOBRE O ORGANISMO E AS CONSEQUÊNCIAS  
PARA A SAÚDE HUMANA DO SEU USO NO CURTO E LONGO PRAZO:  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. / Ricardo Rodrigues Goulart. – Palmas,  
TO, 2021.  
56 f.  
Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus  
Universitário de Palmas - Curso de Medicina, 2021.  
Orientadora : Poliana Guerino Marson  
1. Etanol. 2. Sistema Nervoso Central. 3. Comportamento humano. 4.  
Alcoolismo. I. Título

**CDD 610**

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

*Dedico esse trabalho a meu filho Henrique,  
que todo dia enche meu coração de alegria e  
amor e me dá forças para continuar. Obrigado  
filho, papai te ama.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa Fabyana pelo amor, carinho, apoio e parceria, e por me proporcionar muitos momentos de felicidade. Ao meu filho Henrique pelo amor e inúmeros momentos de alegria.

Aos meus pais Benevaldo e Heliamar pelo apoio e por me ensinar coisas que vão muito além do que é aprendido no ambiente acadêmico. Ao meu irmão Rodrigo e ao meu primo Edson Filho pelo apoio financeiro.

Aos meus amigos Luiz Alberto, Ítalo, Thiago Henrique e Breno que foram um grande suporte nos momentos difíceis.

A todos os colegas de turma e internato e a todos os professores pela ambiência na prática médica, pelas discussões, que certamente contribuíram para a realização da graduação.

À minha orientadora Profa. Dra. Poliana Guerino Marson pela confiança e pela contribuição na elaboração desse trabalho. Agradeço às professoras Dra. Sandra Maria Botelho Mariano e Dra. Danielle Rosa Evangelista por aceitar o convite para participar da banca examinadora e pela contribuição científica a esse trabalho.

À Universidade Federal do Tocantins (UFT) e a seus colaboradores pelo apoio, competência e pela atenção prestada.

## RESUMO

**Introdução:** O etanol é uma substância química que acompanha o ser humano desde as primeiras civilizações, fazendo parte da cultura, principalmente durante momentos festivos e em cerimônias. Seus efeitos são amplos e complexos, sendo evidente que o mesmo altera o comportamento humano e pode estimular que as pessoas tomem atitudes imorais e até mesmo ilegais, gerando custos sociais enormes por conta de acidentes, violência e, por consequência, perdas de vidas. **Objetivo:** Ilustrar os diversos efeitos do uso do etanol no corpo humano e as diversas consequências do seu uso abusivo na saúde individual e para a sociedade. **Metodologia:** Esta é uma revisão bibliográfica que empregou como fontes de pesquisa as bases de dados Scopus, Science Direct, SciELO e PubMed, além de dados de instituições governamentais e livros renomados. **Resultados e Discussão:** O etanol atua em diversos sistemas do organismo humano, tendo maior repercussão no Sistema Nervoso Central, modificando as ações de vários neurotransmissores, sendo considerado, de forma geral, um sedativo, deprimindo as ações do SNC. Contudo, a depender da dose o etanol tem efeito dual, podendo causar euforia, desinibição, além de atuar estimulando os mecanismos de recompensa, causando dependência química. É uma substância que possui reconhecidos efeitos deletérios sobre a saúde humana, interferindo negativamente em vários órgãos, além de aumentar as chances de eventos cardiovasculares, câncer, entre outras patologias mortais e tem, se ingerido com moderação, uso terapêutico bastante restrito e controverso. Adicionalmente, o etanol pode promover no organismo tolerância, dependência química e sua retirada pode causar síndrome de abstinência, que a depender da sua gravidade pode ser mortal. Existem entidades que ao longo dos anos fizeram protocolos para o tratamento da dependência química, sendo que muitos indivíduos, que participam desses programas, conseguem viver com qualidade de vida. **Considerações finais:** O etanol é uma droga lícita, de fácil aquisição e socialmente aceita. Tais fatores favorecem seu uso pelos jovens, o que vai de encontro ao que deveria ser promovido, que é a formulação de políticas públicas que conscientizem e mostrem os efeitos deletérios de seu uso, de forma que sua ingestão diminua ao longo dos anos.

**Palavras-chave:** Etanol. Sistema Nervoso Central. Comportamento Humano. Alcoolismo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ethanol is a chemical substance that accompanies the human being since the first civilizations, being part of the culture, mainly during festive moments and in ceremonies. Its effects are wide and complex, being evident that it alters human behavior and can encourage people to take immoral and even illegal attitudes, generating enormous social costs due to accidents, violence and, consequently, loss of life. **Objective:** To illustrate the different effects of the use of ethanol on the human body and the different consequences of its abusive use on individual health and society. **Methodology:** This is a literature review that used the Scopus, Science Direct, SciELO and PubMed databases as research sources, as well as data from government institutions and renowned books. **Results and Discussion:** Ethanol acts in several systems of the human body, having greater repercussions in the Central Nervous System, modifying the actions of several neurotransmitters, being generally considered a sedative, depressing the actions of the CNS. However, depending on the dose, ethanol has a dual effect, which can cause euphoria, disinhibition, in addition to acting by stimulating the reward mechanisms, causing chemical dependency. It is a substance that has recognized deleterious effects on human health, interfering negatively in various organs, in addition to increasing the chances of cardiovascular events, cancer, among other deadly pathologies, and has, if ingested in moderation, a very restricted and controversial therapeutic use. Additionally, ethanol can promote tolerance, chemical dependency in the body and its withdrawal can cause withdrawal syndrome, which, depending on its severity, can be fatal. There are entities that over the years have developed protocols for the treatment of chemical dependency, and many individuals who participate in these programs manage to live with quality of life. **Final considerations:** Ethanol is a legal drug, easily acquired and socially accepted. Such factors favor its use by young people, which goes against what should be promoted, which is the formulation of public policies that raise awareness and show the harmful effects of its use, so that its intake decreases over the years.

**Keywords:** Ethanol. Central Nervous System. Human behavior. Alcoholism.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu\text{M}$	micromolar
AA	Alcoólicos Anônimos
ABRAMET	Associação Brasileira de Medicina de Tráfego
AMP	Adenosina monofosfato
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
AVE	Acidente vascular encefálico
$\text{Ca}^{2+}$	Íon cálcio
$\text{Cl}^-$	Íon cloreto
d. C.	depois de Cristo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
g	gramas
g/L	gramas por litro
GABA	Ácido gamaaminobutírico
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina
$\text{K}^+$	Íon potássio
kg	kilograma
kJ	kiloJoule
L	litros
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MEOS	Sistema microsomal de oxidação do etanol
mg	miligramas
$\text{Mg}^{2+}$	Íon magnésio
mL	mililitros
mM	milimolar
nM	nanomolar
NMDA	N-metil-D-aspartato
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PKC	Proteína cinase C
PRF	Polícia Rodoviária Federal
PTH	Paratormônio
REM	Movimento rápido dos olhos
ROS	Espécies reativas de oxigênio
Sars-CoV	Síndrome respiratória aguda grave - Coronavírus
SFA	Síndrome Fetal Alcoólica
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
UFT	Universidade Federal do Tocantins

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
2.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	13
2.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	13
3	<b>METODOLOGIA</b> .....	14
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	15
4.1	<b>Aspectos Sociais</b> .....	15
4.2	<b>Farmacocinética do etanol</b> .....	16
4.2.1	<i>Absorção</i> .....	16
4.2.2	<i>Distribuição</i> .....	18
4.2.3	<i>Metabolismo</i> .....	18
4.2.4	<i>Eliminação</i> .....	20
4.3	<b>Farmacodinâmica do etanol</b> .....	21
4.4	<b>Efeitos do etanol</b> .....	27
4.5	<b>Manifestações clínicas</b> .....	31
4.6	<b>Dependência do etanol</b> .....	37
4.7	<b>Tolerância ao etanol</b> .....	39
4.8	<b>Síndrome de Abstinência</b> .....	39
4.9	<b>Tratamento da dependência</b> .....	40
4.10	<b>Usos terapêuticos do etanol</b> .....	42
5	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

O álcool etílico, mais apropriadamente denominado de etanol, é um álcool primário que tem dois átomos de carbono na sua constituição. É solúvel em água, se misturando com a mesma em qualquer proporção, sendo também solúvel em vários solventes orgânicos. Tais características associadas ao fato de ser uma molécula com dimensões pequenas e não sofrer ionização no trato gastrointestinal (TGI) faz com que consiga atravessar membranas plasmáticas com facilidade por difusão simples e tenha grande capacidade de se distribuir pelo organismo, inclusive para o sistema nervoso central (SNC), local onde ocorrem os efeitos mais característicos (HANCOCK; MCKIM, 2017).

O contato da humanidade com essa substância ocorre desde o surgimento dos primeiros hominídeos. Inicialmente era mediante a ingestão de pequenas quantidades de etanol produzido através da fermentação em frutas maduras. Dessa forma, se desenvolveu ao longo da evolução da espécie humana um aparato bioquímico para a sua biotransformação e emprego da mesma como fonte de energia. O etanol é um dos compostos mais difundidos e estudados pelas ciências, sendo que sua obtenção foi provavelmente o processo biotecnológico mais antigo da humanidade. Essa substância tem diversas aplicações, além de atuar como solvente ou reagente, atua prevenindo deterioração de material biológico e como um desinfetante (RASMUSSEN, 2015).

Já o uso em larga escala é mais recente, remontando à descoberta do processo de fermentação. Acredita-se que a obtenção de etanol a partir da fermentação tem idade semelhante à da própria agricultura, ou seja, cerca de 10 mil anos. O uso de bebidas alcoólicas se difundiu nas civilizações ocidentais e do oriente médio devido ao fato de que muitas doenças que causavam a morte naquele tempo eram provenientes de água imprópria para consumo, tornando-a um líquido potencialmente perigoso, apesar de essencial. Como não eram conhecidos métodos de purificação da água, a forma encontrada para diminuir as mortes causadas pelo consumo de água insalubre foi através da adição de cereais à mesma, deixando-os na água por um determinado tempo em recipiente fechado, resultando nas primeiras bebidas alcoólicas. Estas foram vistas como uma maneira mais segura de se hidratar, diminuindo as chances de contrair alguma doença mortal. Povos orientais encontraram uma alternativa para beber água de forma mais segura, baseada na mistura de ervas em água fervente, dando origem aos chás (HANCOCK; MCKIM, 2017).

A tecnologia de obtenção de etanol através da fermentação empregando cereais ou frutas se difundiu por vários povos como no Egito, Mesopotâmia, China, Pérsia, atingindo a

Europa e Norte da África. Nas Américas, civilizações pré-Colombianas consumiam bebidas alcoólicas desde 200 d.C. (HUDSON; BUGLASS, 2011).

A destilação é um processo criado inicialmente pelos chineses há cerca de 5 mil anos que permitiu aumentar a concentração alcoólica em uma bebida para níveis bem mais elevados. Nesse processo, o fermentado é aquecido, e como o álcool etílico tem ponto de ebulição inferior ao da água, boa parte do mesmo vaporiza, separando-o da mesma. O vapor é condensado e resfriado outro recipiente, dando origem a um líquido com concentração alcoólica mais elevada que o primeiro. Assim, a concentração alcoólica pode ser incrementada através de destilações consecutivas (HANCOCK; MCKIM, 2017).

No Brasil, durante o período colonial, surgiram duas bebidas provenientes da fermentação alcoólica da cana-de-açúcar e posterior destilação, sendo que uma era proveniente do caldo da cana fermentado e foi chamada de aguardente de cana, já a outra era obtida a partir do resto das caldeiras dos engenhos, sendo denominada aguardente de mel ou cachaça. Os primeiros registros dessas bebidas datam do século XVII, sendo inicialmente proibida pela coroa portuguesa por competir com bebidas oriundas de Portugal, contudo, ainda nesse mesmo século foram liberadas para consumo, mas sob taxaço. Essa bebida, foi altamente difundida nos séculos posteriores, sendo até considerada um símbolo dos ideais de liberdade em movimentos revolucionários da época, tornando-se um produto com identidade nacional (PINHEIRO; LEAL; ARAÚJO, 2003).

O etanol, por ser um composto inflamável e com alta capacidade calorífica (2449 kJ/Kg), é também empregado como combustível, sendo que no Brasil sua principal fonte é a cana-de-açúcar. O Brasil é considerado referência mundial com relação à produtividade e custos de produção, estando em segundo lugar com relação à produção total dessa substância, perdendo apenas para os Estados Unidos da América (EUA), que tem sua produção de etanol proveniente principalmente do milho (GIMENEZ et al., 2018; PUBCHEM, 2020).

É estimado que o uso de álcool etílico seja feito por cerca de dois bilhões de indivíduos (LIU et al., 2020). Devido ao fato dessa substância estar inserida na humanidade há muito tempo, seu uso é muito difundido, fazendo parte de diversas culturas, apresentando também diferentes significados entre os diferentes povos. Em algumas, o álcool faz parte da vida social cotidiana, já em outras é proibido. Seu uso foi ou ainda é associado a práticas medicinais, participando da composição de medicamentos, alimentos, além de estar associado a ritos religiosos, expressão artística e intelectual, confraternizações, facilitando socializações, e para obtenção de prazer (SALES, 2010).

Conforme seu uso se disseminou, foi observado que era comum seu uso abusivo, sendo considerado uma prática imprudente desde os tempos antigos, como, por exemplo, na Grécia antiga e no Império Romano. Contudo, seu uso passou a ser fortemente desestimulado a partir da Revolução Industrial, na qual as atividades laborais passaram a exigir maior atenção e rendimento. Por conta disso, industriais da época financiaram grupos religiosos que pregavam pela temperança e autodisciplina e organizações proibicionistas, na tentativa de obter mão de obra mais eficiente. Tais medidas levaram à proibição da comercialização de bebidas alcoólicas nos EUA durante a década de 1920 (Lei Seca), sendo posteriormente revogada porque a mesma estimulou a formação de uma rede organizada de tráfico dedicada ao abastecimento do mercado ilícito (CARNEIRO, 2002; COSTA, 2019; SCHUCKIT, 2012).

É estimado que em países ocidentais que a média de idade do início do consumo de bebidas alcoólicas é de 15 anos, além de que dois terços das mulheres e cerca de 80% dos homens de tais países consumiram álcool no último ano. Observa-se que as maiores quantidades e frequência de ingestão de bebidas alcoólicas ocorrem no final da adolescência e início da vida adulta, sendo que cerca de 20% dos homens e de 10 a 15% das mulheres podem desenvolver dependência a essa substância. Estima-se que nos EUA há 120 milhões de usuários de bebidas alcoólicas, sendo que 18 milhões de pessoas preenchem os critérios para abuso e dependência de álcool (KOOB; VOLKOW, 2010; SCHUCKIT, 2012).

Em um levantamento realizado no Brasil em 2017, foi verificado que a prevalência do uso de bebidas alcoólicas durante a vida foi de 66,4%, sendo de 43,1% nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias foi de 30,1% da população brasileira. Já o consumo pesado de bebidas alcoólicas, definido como mais de cinco doses (70 g de etanol) de bebidas para homens e quatro (56 g de etanol) para mulheres em uma única ocasião nos últimos 30 dias foi de 16,5%. Considerando o uso pesado de álcool nos últimos 12 meses, a prevalência encontrada é de 38,4%. Verificou-se que a maior proporção daqueles que já fizeram uso de etanol na vida é vista no sexo masculino, sendo que 74,3% dos homens fizeram uso, enquanto entre as mulheres a proporção encontrada foi de 59%. E quanto ao início do consumo, dentre os brasileiros que fizeram uso de álcool pelo menos uma vez na vida, foi observado que a idade média do primeiro uso entre os homens foi de 15,7 anos, enquanto que entre as mulheres foi de 17,1 anos (BRASIL, 2017).

São vários os fatores que estão relacionados com a ingestão de bebidas alcoólicas. Dentre eles destacam-se a cultura daquela sociedade, já que há maior incentivo a seu uso quando as mesmas são lícitas e socialmente aceitas, o gênero, uma vez que é notado que, na maioria das sociedades, o público masculino ingere bebidas alcoólicas em maior quantidade e

frequência que o público feminino. Tanto que há maior incidência de alcoolismo entre os homens. Outro fator é a idade, sendo notado que com o envelhecimento há diminuição da quantidade ingerida em um único momento e aumento da frequência, o que diminui os quadros de intoxicação aguda e ao longo dos anos leva a uma diminuição do consumo total dessa substância (HANCOCK; MCKIM, 2017).

O etanol é a droga que causa maior morbidade e mortalidade em todo o mundo, além de gerar custos aos sistemas de saúde maiores que o de todas as outras drogas somadas. O álcool etílico pode ter sua concentração mensurada diretamente através do sangue ou então através do ar proveniente da expiração profunda de um indivíduo, que reflete sua concentração no sangue. Esse último método, por ser mais prático e mostrar o resultado de forma imediata, é o método mais frequente. O equipamento que realiza tal mensuração é denominado etilômetro, popularmente conhecido como bafômetro. Esse equipamento é rotineiramente empregado pelas forças de segurança pública com a finalidade de coibir sua ingestão previamente e juntamente ao ato de dirigir (HANCOCK; MCKIM, 2017).

Diante desse quadro alarmante, em um contexto da presença de uma droga lícita e socialmente aceita e disseminada em nossa sociedade, mas nociva ao bem-estar e saúde humana, propôs-se realizar uma revisão bibliográfica a respeito ações do etanol sobre o organismo e as consequências para a saúde humana do seu uso no curto e longo prazo.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão bibliográfica contemplando as ações do etanol no organismo humano, empregando para isso ampla pesquisa em várias bases de dados de artigos, dados provenientes de instituições governamentais, bem como de livros de renome internacional.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Trazer à tona contribuições científicas consagradas na literatura, bem como descobertas recentes a respeito das principais ações do etanol no corpo humano.

Mostrar as consequências de seu uso na saúde humana, em especial quando seu uso ocorre de forma abusiva.

Detalhar os danos provocados pelo etanol no seu uso imediato e prolongado.

Pontuar sobre as consequências sociais do consumo abusivo de bebidas alcoólicas.

Permitir um melhor entendimento dos processos saúde-doença que envolvem o uso do etanol.

Alertar que o uso desenfreado de bebidas alcoólicas é altamente prejudicial e que seja um apoio para a formulação de políticas sociais que busquem mitigar seu uso.

### **3. METODOLOGIA**

Este é um trabalho de revisão bibliográfica do tipo narrativo redigido entre os anos de 2017 e 2021 que empregou as bases de dados Scopus, Science Direct, SciELO e PubMed para a obtenção de artigos não se restringindo a artigos gratuitos, além do emprego de livros renomados na literatura a nível internacional, sem restrição de datas, sem restrição por artigos gratuitos, se restringindo a trabalhos escritos nas línguas inglesa e portuguesa, empregando os seguintes descritores em ambas as línguas: etanol, história, comportamento humano, acidentes de trânsito, violência, farmacocinética, farmacodinâmica, neurotransmissores, efeitos no organismo, tolerância, dependência, abstinência, alcoolismo, tratamento e efeitos terapêuticos.

Os autores deixam claro que cumpriram os aspectos éticos exigidos para essa modalidade de estudo, sendo citados todos os autores dos textos científicos pesquisados e foram fiéis às informações obtidas, não havendo plágio dos trabalhos selecionados para a construção das informações e ideias aqui mostradas.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Aspectos Sociais

O uso de bebidas alcoólicas muitas vezes está associado a crimes violentos (GRAHAM; WEST, 2001). Seu uso pode diminuir o medo e a ansiedade das consequências sociais, físicas e legais dos atos praticados. Há comprovada correlação entre a quantidade de etanol ingerido com agressividade. A violência doméstica é outro problema agravado pelo uso do etanol. Estima-se que de 10 a 15% das mulheres dos EUA sofrem algum tipo de violência doméstica, apesar desses números sofrerem variação de acordo com a metodologia adotada (ZILBERMAN; BLUME, 2005). Um levantamento realizado nos EUA mostrou que em 92% dos casos de violência registrados houve uso de álcool ou alguma outra substância no dia da agressão, mostrando íntima associação entre tais eventos e o uso de etanol ou outras drogas (BROOKOFF et al., 1997).

O uso de bebidas alcoólicas também apresenta correlação estreita com acidentes de trânsito. Assim, medidas como legislação restritiva e punitiva quanto à ingestão de bebidas alcoólicas e direção de automóveis, além da existência de vários pontos de aferição do teor alcoólico através do bafômetro, permitiram redução de acidentes de trânsito, incluindo fatais (ROOM; BABOR; REHM, 2005). No Brasil, foi adotada a lei 11.705, de 19 de junho de 2008, conhecida como “Lei Seca” que passou a proibir a condução de veículos por indivíduos com concentração de etanol no sangue igual ou superior a 0,06 g/L. Contudo, em 2012, foi sancionada a lei 12.760, que estabeleceu tolerância zero ao álcool. Em estudo que acompanhou os efeitos dessa legislação mais rígida, foi evidenciado que a frequência de adultos que foram flagrados dirigindo após uso abusivo de álcool diminuiu em 45% se comparado os anos de 2007 e 2013, que correspondem ao último ano antes da legislação e um ano depois da legislação mais rígida (MALTA et al., 2014). Contudo, há ainda muito para progredir. Durante o ano de 2019, por exemplo, foram registrados 5631 acidentes provocados por motoristas embriagados, sendo que 1412 dos mesmos foram graves (BRASIL, 2020).

Segundo dados da Polícia Rodoviária Federal (PRF), apenas em um curto período observado (11/03/2020 a 31/05/2020), em plena pandemia de Sars-CoV-2, foram contabilizados 969 acidentes provocados por motoristas embriagados, correspondendo a 8,6% do total de acidentes no período. De acordo com a Associação Brasileira de Medicina de Tráfego (ABRAMET) entre os anos de 2008 e 2017 houve diminuição no número de mortes em 14%, diminuindo de 38.273 para 32.615 óbitos (ABRAMET, 2020). Estudos regionais

evidenciam redução no número de óbitos após a implantação da Lei e aumento do número de autuações por alcoolemia ao volante pelas forças de segurança, como observado por um estudo realizado no Distrito Federal (QUEIROZ; FERREIRA, 2020).

Em estudo realizado no estado do Maranhão verificou que houve diminuição de óbitos causados por embriaguez ao volante após a implantação da Lei Seca e quando a mesma teve aumento do rigor de sua aplicação (SOUSA et al., 2021). Em um estudo recente, foi observado na cidade de Palmas/TO aumento das infrações por alcoolemia ao volante em especial nos anos de 2017 e 2018. Notou-se também que no período analisado pelo estudo (2011 a 2018), 25% dos acidentes de trânsito graves e aqueles com vítimas fatais tinha a presença de algum indivíduo alcoolizado na direção (FERREIRA, 2020). Estima-se que 40 mil vidas foram poupadas e 235 mil pessoas deixaram de ter invalidez permanente devido a implantação da “Lei Seca” no Brasil no período entre 2008 a 2016 (BRASIL, 2018).

Em relação aos homicídios, vários estudos reportam altos índices de uso de etanol por parte dos homicidas e de suas vítimas. Em levantamento realizado na cidade de Curitiba, mostrou que 58,9% dos homicidas e 53,6% das vítimas estavam sob influência do etanol no momento do delito (DUARTE, 2000). Um estudo realizado no município de São Paulo reportou que 42,5% das vítimas de homicídio estavam sob influência de etanol (GAWRYSZEWSKI; KAHN; MELLO JORGE, 2005), enquanto que em outro estudo com vítimas de homicídio na região metropolitana de São Paulo revelou que 48,3% das mesmas tinham ingerido álcool. Este estudo também mostra índices de 36,2% em suicidas e 64,1% em vítimas de afogamento (GAZAL-CARVALHO et al., 2002).

Portanto, é notório que o uso abusivo de etanol está intimamente relacionado com as consequências diversas para a saúde humana, muitas consideradas graves e/ou fatais.

## **4.2 Farmacocinética do etanol**

### 4.2.1 Absorção

O álcool etílico normalmente adentra o organismo humano por via oral. Este sofre absorção por difusão simples no TGI e sua concentração no sangue aumenta rapidamente. Após rápida elevação da sua concentração no sangue, há o início do metabolismo do etanol, fazendo com que o aumento na concentração sanguínea seja menor, atingindo um platô. Quando a velocidade de metabolismo supera a velocidade de absorção de etanol há

diminuição da concentração de etanol no sangue, o que pode ser representado por um novo platô, contudo esse apresenta inclinação negativa. Por fim, há a fase de excreção, onde é observada diminuição considerável da concentração sanguínea de etanol no decorrer do tempo. Contudo, a velocidade do decréscimo da concentração de etanol é inferior à velocidade de seu aumento. Isso faz com que seus efeitos apareçam mais rapidamente do que o seu desaparecimento (HANCOCK; MCKIM, 2017).

No TGI, o etanol sofre absorção diferenciada a depender de sua localização, além de sofrer um efeito de primeira passagem no estômago. A absorção do etanol é mais veloz no intestino delgado, em especial no duodeno e jejuno. No entanto, enquanto o álcool se encontra no estômago, há metabolização do mesmo pela enzima álcool desidrogenase, uma enzima que converte etanol em etanal (acetaldeído). Assim, o estômago é o primeiro local onde há metabolização do etanol. Além disso, caso haja ingestão de alimentos sólidos, com destaque aos carboidratos, e subsequente ingestão de etanol, há aumento do tempo dessa substância no estômago devido a digestão do alimento, fato que aumenta seu metabolismo e diminui a quantidade de etanol disponível para absorção. Embora ocorra esse fenômeno, o tempo para que seja atingida a concentração máxima de etanol no sangue e o tempo para que essa concentração sanguínea volte a zero independe da presença ou ausência de alimentos no estômago (HANCOCK; MCKIM, 2017). Outro aspecto a ser considerado é que, em geral, indivíduos do sexo masculino têm maior quantidade da enzima álcool desidrogenase no estômago quando comparados com indivíduos do sexo feminino. Assim, ingerindo a mesma dose, mulheres tendem a ter concentrações mais elevadas de etanol no sangue que homens (PATON, 2005).

Há variação entre indivíduos no tempo necessário para que o etanol atinja sua concentração máxima no sangue. Normalmente esse tempo é de cerca de uma hora, com duração de 15 minutos. Contudo, caso a ingestão seja realizada com estômago vazio e ocorra de forma contínua, esse pico pode ser atingido em 20 a 25 minutos antes (HANCOCK; MCKIM, 2017). Há também variação entre as bebidas; cervejas passam pelo estômago mais lentamente que outras, fazendo com que a concentração de etanol no sangue seja menor, mesmo consumindo a mesma quantidade de etanol. A concentração de etanol na bebida também contribui para sua absorção, pois em maior concentração há maior difusão do lúmen para o sangue. No entanto, há um limite para esse fenômeno. Acredita-se que bebidas com concentração de etanol igual a 40% atinjam absorção máxima de etanol. Bebidas alcoólicas carbonatadas com dióxido de carbono, como vinhos espumantes, por exemplo, têm velocidade de absorção mais elevada (PATON, 2005).

#### 4.2.2 Distribuição

O álcool etílico apresenta a capacidade de se distribuir por quase todo o organismo, com preferência para ambientes aquosos, evitando lipídios. Estima-se que o volume de distribuição em um indivíduo de 70 kg seja igual a 37 L. Portanto, a maioria dos órgãos e tecidos como coração, cérebro e músculos esqueléticos são expostos à mesma concentração de etanol. A exceção é com relação ao fígado, que recebe o etanol absorvido do estômago e intestino delgado, apresentando concentrações mais elevadas. Não foi relatado até o momento ligação entre proteínas plasmáticas e o etanol, ou seja, sua distribuição independe de proteínas plasmáticas. Já o tecido adiposo apresenta concentração de etanol inferior a outros tecidos, uma vez que o etanol apresenta baixa lipofilicidade.

O etanol consegue atravessar barreiras facilmente, como a barreira hematoencefálica e a placentária, assim as concentrações de etanol no cérebro do indivíduo ou no feto (se presente) refletem a concentração sanguínea de álcool etílico. Assim, quando se compara indivíduos que possuem o mesmo peso, aquele que tem maior taxa de gordura corporal tende a apresentar concentração de etanol no sangue mais elevada quando comparada com um indivíduo mais magro. Isso ocorre, pois, considerando indivíduos com pesos idênticos, o magro tem maior quantidade de água no organismo que o obeso. Esse fato também explica o motivo de mulheres sentirem mais facilmente os efeitos do etanol, uma vez que as mesmas possuem, em média, menor peso absoluto e maior quantidade de tecido adiposo que os homens (HANCOCK; MCKIM, 2017; HOLFORD, 1987; PATON, 2005).

#### 4.2.3 Metabolismo

O metabolismo do etanol é dividido em duas fases. A primeira, que é a fase limitante da velocidade do metabolismo (fase lenta), envolve a oxidação do etanol, transformando-o em etanal pela enzima álcool desidrogenase. Assim, a velocidade do metabolismo do etanol depende da quantidade de álcool desidrogenase no organismo, sendo independente da concentração de etanol. A álcool desidrogenase é composta por uma grande família de enzimas citosólicas que contém zinco em sua composição. Está presente principalmente no fígado, mas também pode ser encontrada no TGI, rins, mucosa nasal, testículo e útero (CHAN; ANDERSON, 2014).

A segunda fase inicia com a conversão do acetaldeído, um composto altamente tóxico, em ácido etanoico (ácido acético) pela enzima aldeído desidrogenase. O ácido acético,

por sua vez, é transformado em acetilcoenzima A. A acetil-CoA pode ter vários destinos no organismo humano. Em um deles, a mesma entra no ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs) se transformando em água e CO<sub>2</sub>, produzindo energia nesse processo. A quantidade de energia produzida por grama de etanol é estimada em 7 Kcal. Outro destino é a produção de lipídios como ácidos graxos ou esteroides e até mesmo conjugação com ácido glucurônico. Assim, o consumo de etanol e seu metabolismo pode aumentar a gordura corporal (CHAN; ANDERSON, 2014; HANCOCK; MCKIM, 2017).

Existem várias isoenzimas da aldeído desidrogenase, sendo que uma das suas isoformas não está presente em 50% da população japonesa e em parte dos orientais, conferindo a estes sintomas desagradáveis como cefaleia, náusea, rubor facial e taquicardia devido ao rápido aumento da concentração de acetaldeído por conta da ingestão de uma quantidade de bebidas alcoólicas relativamente pequena para os padrões ocidentais (PATON, 2005).

O uso contínuo e prolongado de álcool promove aumento das concentrações de enzimas metabolizadoras. Esse efeito é denominado indução enzimática, ocorrendo de forma que o organismo seja capaz de suprir a necessidade de metabolização do etanol. Contudo, mesmo sendo em menor participação, outros sistemas auxiliam na metabolização do etanol. Um deles é a CYP2E1, uma enzima do citocromo P450 hepático, que atua em condições de altas concentrações de etanol, como no alcoolismo. Essa enzima não tem alto poder de metabolização do etanol, mas como participa do sistema de metabolização de xenobióticos, esta representa uma fonte para interações entre etanol e fármacos. Mesmo essa enzima sofrendo indução devido às altas concentrações de álcool no sangue, após o uso agudo de etanol, a metabolização dos fármacos por ela é diminuída, pois o álcool atua como um substrato que compete com os fármacos pelo sítio ativo da enzima. A catalase também tem participação na oxidação do álcool etílico em acetaldeído, mas sua função depende da concentração de peróxido de hidrogênio, que no fígado é pequena, tornando sua participação diminuta (CHAN; ANDERSON, 2014; SCHUCKIT, 2012).

Outro sistema metabolizador de etanol presente em humanos é chamado de sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS), que é responsável por metabolizar 5 a 10 % do etanol no presente no organismo. A ação desse sistema é diretamente proporcional à concentração de álcool do sangue. Em casos de consumo contínuo de álcool, a atividade desse sistema pode duplicar ou triplicar. Como esse sistema também atua no metabolismo de barbitúricos, um indivíduo que consome bebidas alcoólicas constantemente apresenta resistência às ações desses fármacos (HANCOCK; MCKIM, 2017).

#### 4.2.4 Eliminação

O etanol é eliminado através do suor, da respiração, das lágrimas, urina e fezes. A característica de vaporizar no ar dos pulmões possibilita o uso do etilômetro para conhecer a concentração sanguínea de etanol. No entanto, de 90 a 98% do álcool é metabolizado no fígado, o restante é eliminado intacto pelos rins, pulmões e pele. Devido à longa exposição do álcool em seres humanos, desenvolvemos ao longo da evolução formas de aproveitar energeticamente essa substância. A taxa de eliminação varia bastante entre indivíduos, sendo que a maioria elimina de 10 a 20 mg de etanol por 100 mL de sangue a cada hora (cerca de 7 g de etanol por hora em um adulto médio). Outro aspecto interessante sobre a eliminação de etanol do organismo é que indivíduos que não ingerem bebidas alcoólicas eliminam na taxa de 12 a 14 mg/100 mL de sangue por hora e indivíduos com exposição moderada a essa substância eliminam na taxa de 15 a 17 mg/100 mL. Portanto, indivíduos expostos ao álcool eliminam essa substância em maior taxa que aqueles não expostos (CHAN; ANDERSON, 2014; HANCOCK; MCKIM, 2017; PATON, 2005).

O tempo de meia-vida do etanol no organismo também varia amplamente entre diferentes indivíduos. Um estudo com quatro indivíduos observou tempos de meia-vida de eliminação de etanol da corrente sanguínea que variaram de 15 a 22 minutos. Foi observado que o tempo de início dos efeitos após a ingestão de 1000 a 1500 mL de vinho tinto foi de cerca de 30 minutos e que a duração dos efeitos variou entre 90 e 180 minutos, sendo notado uma relação diretamente proporcional entre a quantidade ingerida e o tempo de duração dos efeitos (JONES, 1987). Outro estudo observou a relação da concentração de bebidas alcoólicas com a concentração de etanol no sangue em humanos e ratos. Foi estudado o padrão de absorção e biodisponibilidade do etanol em diferentes situações, variando a presença de alimento no estômago e variando a concentração da bebida alcoólica ingerida. Em ratos, foi observado que quanto maior a concentração da bebida alcoólica, menor a biodisponibilidade da mesma, independentemente da presença de alimento. Esse mesmo comportamento foi observado em humanos após desjejum, contudo, em humanos em jejum, a biodisponibilidade não foi afetada pela concentração da bebida alcoólica. Assim, em humanos que fizeram alimentação, quando se compara a ingestão da mesma quantidade de etanol, mas em concentrações distintas, foi verificado que a ingestão da bebida menos concentrada resulta em maiores concentrações de etanol no sangue. Isso ocorre devido ao fato de que em bebidas mais concentradas, há inibição do esvaziamento gástrico, que aumenta a metabolização do etanol pela enzima álcool desidrogenase presente no estômago, além de que maior quantidade

de etanol deixa de ser absorvido pelo trato gastrointestinal, prosseguindo pelo TGI até sua eliminação, e ainda por cima, foi verificado que em tais casos mais etanol é metabolizado no efeito de primeira passagem. Portanto, vários fatores são capazes de interferir na biodisponibilidade do etanol no organismo, sendo que nesse estudo foram verificados taxa de biodisponibilidade que variaram de 46 a 90% (ROINE et al., 1991).

### **4.3 Farmacodinâmica do etanol**

O etanol atua em diversos sistemas neuroquímicos, tendo como principal ação um efeito sedativo e anestésico fraco. Contudo, como essa molécula não tem um carbono quiral, sua interação com macromoléculas não é estereosseletiva, fazendo com que a mesma interaja de forma inespecífica com inúmeros alvos macromoleculares (KHRUSTALEV; KHRUSTALEVA; LELEVICH, 2017). Essa característica faz com que uma molécula bastante simples tenha efeitos surpreendentemente complexos. O etanol tem a capacidade de ativar os centros de prazer e recompensa do cérebro através da liberação de neurotransmissores como dopamina e serotonina. Produz, inicialmente, uma sensação de bem-estar, relaxamento, desinibição e euforia, acompanhadas de alterações como rubor, sudorese, taquicardia, aumento de pressão arterial. Os rins excretam mais urina, não apenas pelo aumento da ingestão de líquidos, mas por causa do efeito osmótico do etanol e da inibição da secreção do hormônio antidiurético (FADDA; ROSSETTI, 1998; PATON, 2005).

Um aspecto que diferencia o etanol de outras drogas é a concentração de álcool requerida para produzir seus efeitos. A maioria das drogas requer concentrações na escala de nanomolar (nM) e algumas vezes na escala de micromolar ( $\mu$ M). Já os efeitos do álcool são vistos em concentrações na escala de milimolar (mM). Já com relação ao consumo, para que haja efeitos fisiológicos, é necessária a ingestão de grandes quantidades de álcool, normalmente na ordem gramas, o que é impressionante quando comparado com outras drogas, que normalmente necessitam de alguns miligramas para surtir efeitos (SCHUCKIT, 2012).

Apesar de causar desinibição e euforia, o etanol é essencialmente um depressor do Sistema Nervoso Central (SNC) com comportamento dose-dependente. Apesar de ter sido considerado um depressor global do SNC desde o início do século XIX, foram formuladas teorias que tentaram explicar tais ações. Um estudo da década de 1970 observou que o etanol altera a fluidez de membranas plasmáticas e esse fenômeno poderia explicar as ações supostamente inespecíficas do etanol no SNC, sendo que as estas seriam decorrentes de uma

desorganização da bicamada lipídica em membranas celulares e que esse fenômeno seria capaz de afetar a propagação do potencial de ação (CHIN; GOLDSTEIN, 1977). Contudo, estudos recentes mostraram os efeitos do etanol sobre o SNC não são globais, além de que as concentrações de etanol comumente encontradas não são capazes de causar desorganização dos lipídios das membranas. Estudos mostram que os efeitos do etanol no SNC variam entre as diferentes regiões do cérebro (WHITE; MATTHEWS; BEST, 2000). Por exemplo, o etanol é capaz de suprimir a atividade celular na área septal medial (GIVENS, 1996), mas não altera a atividade celular na área septal lateral (GIVENS; BREESE, 1990) e aumenta a atividade da área tegmental ventral (GESSA et al., 1985). A área septal medial está envolvida com a memória operacional espacial, assim a supressão dos neurônios dessa área causa comprometimento da mesma (GIVENS, 1996). Já os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral apresentaram aumento de suas taxas de disparo proporcionalmente à dose de etanol a qual os mesmos foram expostos. Como esses neurônios estão envolvidos no circuito de recompensa do cérebro, os mesmos atuam reforçando o comportamento que gerou sua estimulação, que nesse caso é o uso de etanol (GESSA et al., 1985). Outrossim, foi observado que o etanol apresenta seletividade entre alguns subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> (KUMAR et al., 2009; MORROW, 1995) e entre receptores de glutamato (CREWS et al., 1996; LOVINGER; WHITE; WEIGHT, 1990; SIMSON; CRISWELL; BREESE, 1993; SIMSON et al., 1991).

A ingestão de quantidades moderadas de etanol, bem como de outros depressores do SNC como benzodiazepínicos e barbitúricos, pode ter ações ansiolíticas e produzir desinibição comportamental. Conforme a concentração de etanol no sangue aumenta, há alteração do comportamento, que varia do afeto expansivo, oscilações de humor a ações explosivas e violentas. Já em intoxicações graves, as funções do SNC são fortemente suprimidas levando a um estado semelhante à anestesia geral (CHAN; ANDERSON, 2014; SCHUCKIT, 2012).

Os efeitos do etanol no SNC são complexos, pois há uma adaptação do mesmo frente a sua exposição, além de que as alterações neuroquímicas do uso agudo de etanol são diferentes das observadas na diminuição da concentração de etanol. É reconhecido que o etanol atua em diversos receptores, afetando vários sistemas neurotransmissores concomitantemente. O principal receptor afetado pelo etanol é o do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), mas o etanol também influencia receptores de glicina, serotonina, acetilcolina, dopamina e receptores de opioides (SCHUCKIT, 2012).

O etanol afeta ambos os receptores de GABA, o GABA<sub>A</sub> e o GABA<sub>B</sub>, mas de formas diferentes. A família de receptores GABA<sub>A</sub> é formada por um canal iônico transmembrana formado por 5 subunidades que permite a passagem do íon cloreto (Cl<sup>-</sup>). Tais receptores mediam uma rápida neurotransmissão inibitória do SNC. O neurotransmissor GABA se liga a esses receptores, alterando sua conformação, permitindo a abertura de um poro que permite a passagem de Cl<sup>-</sup> seguindo um gradiente eletroquímico, causando uma hiperpolarização da membrana plasmática, o que dificulta a transmissão de novos impulsos nervosos. O etanol possui a capacidade de se ligar a esse receptor em algum sítio alostérico do mesmo, e quando o faz, esse receptor aumenta sua afinidade pelo agonista endógeno (GABA) e a eficácia do mesmo em permitir a passagem de cloreto para dentro da célula, hiperpolarizando-a, causando inibição do SNC dependente da sua concentração. Assim, na maioria dos casos a ação exclusiva do etanol não é suficiente para abrir os canais de cloreto, sendo necessário a atuação do agonista endógeno (ARIWODOLA; WEINER, 2004; HANCOCK; MCKIM, 2017; KUMAR et al., 2009).

Os receptores GABA<sub>A</sub> sensíveis ao etanol estão localizados no cerebelo, que é a parte do encéfalo responsável pela coordenação, planejamento e controle motor, além de equilíbrio. Adicionalmente, a estimulação dos receptores GABA<sub>A</sub> leva à sensação de sonolência e relaxamento muscular. Neurônios de Purkinje, que são neurônios inibitórios responsáveis pela saída da informação neuronal do cerebelo, são estimulados por pequenas quantidades de etanol. Mas em altas doses, o etanol inibe esses neurônios. Estas alterações provocadas pelo etanol prejudicam o controle motor (HANCOCK; MCKIM, 2017; KUMAR et al., 2009; SCHUCKIT, 2012).

Além das ações no receptor, após a ingestão aguda de etanol, há a liberação de GABA no neurônio pré-sináptico na medula espinal (ZISKIND-CONHAIM; GAO; HINCKLEY, 2003), amígdala (ROBERTO et al., 2003; ROBERTO et al., 2004), hipocampo (ARIWODOLA; WEINER, 2004) e cerebelo (CRISWELL; BREESE, 2005). Se a exposição for crônica, há o entendimento de que há grande quantidade de GABA à disposição, que pode influenciar no padrão de expressão de genes que determinam a síntese de subunidades de GABA<sub>A</sub>. É conhecido que diversos polimorfismos dos genes que codificam o receptor GABA<sub>A</sub> estão relacionados com a predisposição ao uso intenso do etanol e ao alcoolismo (KUMAR et al., 2009).

Enquanto o receptor GABA<sub>A</sub> é um canal iônico, o GABA<sub>B</sub> é metabotrópico. O receptor GABA<sub>B</sub> não é um canal iônico, mas utiliza um segundo mensageiro e indiretamente controla o funcionamento de um canal de potássio (K<sup>+</sup>). Existem diferentes tipos desse

receptor, um atua como um autorreceptor na membrana pré-sináptica em neurônios gabaérgicos que estimula a liberação de GABA. O outro se localiza na membrana pós-sináptica e bloqueia a liberação de outros neurotransmissores alterando os canais de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). O último tipo está relacionado com os níveis de AMP cíclico, o qual pode alterar a plasticidade sináptica. O etanol também é conhecido por alterar a função de alguns subtipos de receptores de  $\text{GABA}_B$ , que podem levar à liberação de dopamina na fenda sináptica (HANCOCK; MCKIM, 2017).

O glutamato é um aminoácido que atua como o principal neurotransmissor excitatório do SNC, sendo que o etanol tem efeito inibitório sobre esse sistema. Portanto, essa ação do etanol é mais um fator que contribui para a inibição do SNC. O nível de excitabilidade do SNC depende do balanço delicado das sinapses que envolvem GABA e Glutamato. Os receptores inotrópicos excitatórios do glutamato são divididos em duas classes: receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores não NMDA. Os receptores não NMDA são subdivididos em receptores do cainato e do AMPA. O etanol tem efeito de inibir os efeitos dos agonistas dos receptores NMDA e do cainato. Os receptores AMPA são menos sensíveis ao etanol (DANBOLT, 2001; HOFFMAN et al., 1990).

A exposição crônica ao etanol causa aumento da quantidade de receptores NMDA, tornando o SNC mais sensível à ação do glutamato de forma a compensar a prolongada depressão do SNC. Contudo, esse aumento dos receptores NMDA é um dos fatores que torna a abstinência do etanol tão danosa, pois em tais casos ocorre um estímulo aumentado das vias glutamatérgicas. Essa neuroadaptação associada ao uso crônico de etanol é a principal causa de convulsões na retirada do etanol (DANBOLT, 2001; HOFFMAN et al., 1990).

O etanol também atua de forma nociva sobre o córtex pré-frontal do cérebro, que é responsável pelas habilidades cognitivas, controle do impulso, atenção, planejamento e resolução de problemas, atuando negativamente em todas essas funções. Adicionalmente, essa substância tem múltiplos efeitos debilitantes no hipocampo, podendo ser citados o fato de o mesmo evitar a formação de novos neurônios, suprimir a atividade das células piramidais do hipocampo, perturbar o ritmo theta e alterar a atividade das células de lugar do hipocampo e, por fim, inibir a indução da potenciação de longa duração, que é o incremento das respostas pós-sinápticas no decorrer de horas, dias ou semanas após excitação repetitiva breve de neurônios aferentes pré-sinápticos, sendo base da memória de longa duração. Isso explica os efeitos danosos do etanol na memória (IZQUIERDO et al., 2008; LOVINGER; WHITE; WEIGHT, 1989; WHITE; MATTHEWS; BEST, 2000).

O efeito reforçador do etanol, como o de outras drogas, surge a partir da atividade aumentada do sistema mesolímbico dopaminérgico, aumentando indiretamente a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* (FADDA et al., 1989). Em condições normais, a atividade dos neurônios do sistema mesolímbico dopaminérgico é inibida por interneurônios gabaérgicos que atuam nos corpos celulares de neurônios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral. Esses interneurônios gabaérgicos recebem projeções de neurônios gabaérgicos provenientes do núcleo *accumbens* e globo pálido. Quando há consumo de etanol, neurônios do núcleo *accumbens* e globo pálido liberam quantidades maiores de GABA nos interneurônios inibitórios na área tegmental ventral, diminuindo sua atividade. Como resultado, esses interneurônios liberam menos GABA, o que diminui a inibição dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral, permitindo um aumento do nível de dopamina no núcleo *accumbens*. Dessa forma ocorre os efeitos do etanol sobre sistemas dopaminérgicos do SNC. A ingestão de etanol aumenta a concentração de dopamina na fenda sináptica, mas o uso abusivo causa alterações dos receptores dopaminérgicos do subtipo 2 e 4 (D2 e D4), que podem ser importantes no uso repetitivo do etanol e também no alcoolismo (HANCOCK; MCKIM, 2017; PIERCE; KUMARESAN, 2006; SCHUCKIT, 2012).

Os receptores colinérgicos nicotínicos são sensíveis à ação do etanol (YOSHIDA; ENGEL; LILJEQUIST, 1982). A ingestão aguda de etanol aumenta a concentração de acetilcolina na área tegmental ventral, que leva ao aumento da concentração de dopamina no núcleo *accumbens*. É conhecido que a vareniclina, um agonista parcial do subtipo  $\alpha 4\beta 2$  do receptor nicotínico, diminui a procura e ingestão de etanol modulando os efeitos da recompensa do uso do etanol. Essa substância foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para auxiliar na cessação do uso do tabaco. Assim, observou-se que a mesma foi efetiva na diminuição do uso de etanol em fumantes que fazem uso abusivo do etanol. Portanto, é visto que há correlação entre o uso abusivo do etanol e do tabagismo (MITCHELL et al., 2012; SCHUCKIT, 2012).

A ingestão de etanol provoca a liberação de  $\beta$ -endorfinas, que são agonistas endógenos dos receptores opioides. As  $\beta$ -endorfinas se ligam a receptores  $\mu$  da área tegmental ventral e núcleo *accumbens*, levando à liberação de dopamina. Portanto, uma das formas de ativação do sistema de recompensa pelo etanol ocorre através dos receptores opioides (SCHUCKIT, 2012). Evidências sugerem que os opioides endógenos participam do sistema de recompensa através do circuito extrapiramidal mesencéfalo-prosencéfalo com seu foco no núcleo *accumbens* (KOOB, 1992). Em estudo realizado com humanos e ratos, foi demonstrado que

aqueles indivíduos com alto risco de alcoolismo apresentavam maior liberação de  $\beta$ -endorfinas no hipotálamo após uso de etanol (GIANOULAKIS, 1996). Foi mostrado que sistemas hipotalâmicos especializados no aumento da ingestão alimentar também estão envolvidos no consumo de etanol. Foi verificado que a injeção de morfina, um agonista dos receptores opioides, no núcleo paraventricular do hipotálamo resultou em grande aumento do consumo de etanol em ratos. Quando empregada a naloxona, um antagonista dos receptores opioides, o resultado foi o oposto (BARSON et al., 2010). Resultado semelhante foi obtido em outro estudo em ratos que mostrou que quando a morfina foi injetada no núcleo *accumbens* houve aumento da ingestão de etanol e quando a naloxona foi injetada houve efeito contrário (BARSON et al., 2009). Assim, diferentes estudos suportam que agonistas opioides foram capazes de aumentar o consumo de bebidas alcoólicas e a liberação de dopamina induzida pelo etanol e os antagonistas tiveram efeitos opostos (OSWALD; WAND, 2004).

Após o uso de etanol há aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica de neurônios em vias serotoninérgicas. Contudo, no uso abusivo de etanol, há maior recaptação desse neurotransmissor, diminuindo sua concentração na fenda sináptica (SCHUCKIT, 2012). Alguns dos locais envolvidos nessa liberação são o núcleo *accumbens* (YOSHIMOTO et al., 1992) e a área tegmental ventral (YAN et al., 1996). A interação entre sistemas serotoninérgicos e o etanol pode ser demonstrada em vários estudos, que mostram, por exemplo, que a sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), reduziu o uso voluntário de etanol em ratos (GILL; AMIT; KOE, 1988). O citalopram, outro ISRS, na dose de 40 mg/dia foi capaz de diminuir a quantidade de bebida consumida e aumentou o tempo de abstinência em humanos (NARANJO et al., 1987). Foi observado também que um ISRS denominado zimelidina foi capaz de reverter os efeitos negativos do etanol sobre a memória em humanos (WEINGARTNER et al., 1983), além de atuar diminuindo a quantidade de etanol ingerida e aumentando o tempo de abstinência em bebedores inveterados (NARANJO et al., 1984). Contudo, esse fármaco foi retirado do mercado logo após seu lançamento por estar envolvido em casos de síndrome de Guillain-Barré (FAGIUS et al., 1985).

Receptores canabinoides, em especial o subtipo CB1, são afetados pelo etanol. A ativação do CB1 leva à liberação de dopamina, GABA e glutamato. Esses receptores estão presentes especialmente na área tegmental ventral, núcleo *accumbens* e córtex pré-frontal. Possivelmente, há alimentação do sistema de recompensa também através de receptores canabinoides (SCHUCKIT, 2012). Interações entre o etanol e receptores do subtipo CB1

foram evidenciadas em vários estudos. Foi verificada diminuição da quantidade dos receptores CB1 no uso crônico de etanol, o que indica o envolvimento de receptores canabinoides na tolerância e dependência do etanol (BASAVARAJAPPA; COOPER; HUNGUND, 1998). Estudos diversos mostraram que antagonistas de receptores CB1 foram capazes de diminuir a ingestão de etanol em ratos (CIPPITELLI et al., 2005; ECONOMIDOU et al., 2006; LALLEMAND; DE WITTE, 2004). Assim, estudos demonstram que os receptores canabinoides do subtipo CB1 são componentes das vias moleculares dos efeitos reforçadores do etanol, tornando-os possíveis alvos para futuros fármacos que possam auxiliar no tratamento do alcoolismo (THANOS et al., 2005).

#### **4.4 Efeitos do etanol no organismo humano**

Conforme há o uso de etanol, há mudanças no comportamento de um indivíduo. É perceptível que o mesmo se torna mais falante, tem um tom de voz mais alto, fica mais alegre, barulhento e depois fica sonolento. Caso o consumo de etanol seja alto, há presença de náusea e até mesmo de vômitos. E caso o consumo seja muito alto, pode haver perda de memória e perda de consciência. Vários autores relatam que o etanol causa um efeito bifásico relacionado com a dose consumida. Em baixas doses e com concentração sanguínea de etanol se elevando, há um efeito estimulante, aumentando a euforia, mas em altas doses e com a concentração sanguínea em queda há a sensação de sedação, raiva e depressão. Outro efeito frequentemente reportado é a agressividade que é aumentada em alguns indivíduos. Outros experimentos sugerem que indivíduos que tem a sensação de estimulação causada por etanol são mais propensos ao uso abusivo da substância (HANCOCK; MCKIM, 2017).

Nota-se que mesmo a ingestão comedida de etanol é capaz de alterar o sono, tornando-o inquieto e provocando seu despertar mais facilmente. Já doses mais altas estão associadas a sonhos vívidos e perturbadores devido à supressão precoce da fase de movimentos oculares rápidos (REM) do sono noturno. O uso exagerado pode causar apneia do sono e dificuldade em adormecer, principalmente em idosos (ROEHRS; ROTH, 2001; SCHUCKIT, 2009). Vários estudos com pacientes dependentes de etanol relataram que mais de um número considerável dos participantes apresentavam insônia sintomática. Em um estudo foi aplicado um questionário em um grupo de 172 pacientes dependentes de etanol e encontraram que 60,5% dos mesmos apresentavam insônia (BROWER et al., 2001). Outro estudo relatou que 36% de 294 indivíduos dependentes de etanol tiveram pontuações altas em distúrbios do sono

(BAEKELAND et al., 1974). Já outros pesquisadores encontraram valores semelhantes, sendo relatado distúrbios no sono em 37% de um total de 184 pacientes (FEUERLEIN, 1974).

O etanol tem efeito de prejudicar a visão, incluindo a periférica. Há também diminuição do paladar, olfato e da sensação de dor. O etanol causa diminuição do tempo de reação que é dose dependente. Tarefas complexas que exigem análise, planejamento da ação e a ação propriamente dita são largamente afetadas pelo consumo de etanol, tanto a nível de acurácia quanto na velocidade. Uma forma de evidenciar isso é através do sinal de Romberg, no qual o indivíduo deve ficar de pé, com os pés juntos e de olhos fechados ao longo do tempo. Um indivíduo normal faz isso com facilidade, já quem usou etanol não consegue executar essa tarefa sem desequilibrar (HANCOCK; MCKIM, 2017; SCHUCKIT, 2012).

O etanol tem como um dos seus efeitos a perda da inibição. A intoxicação por etanol frequentemente causa risco pessoal, quebra de normas sociais e consequências a longo prazo. No entanto, o etanol em doses baixas pode auxiliar um indivíduo a realizar uma tarefa que o deixa ansioso ou que haja algum conflito que o prejudique naquela função. Estudos através de simulações, além de constatações reais, mostram que os efeitos do etanol na direção de veículos aparecem quando a concentração sanguínea está entre 50 e 80 mg/100 mL de sangue. O etanol afeta as funções cerebrais relacionadas com o ato de dirigir de forma dose-dependente, interferindo principalmente em tarefas mais complexas. A base neural desses efeitos envolve a influência do etanol no hipocampo, córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior. Essas duas últimas áreas estão envolvidas com a atenção e com a tomada de decisões. Assim, motoristas embriagados têm dificuldade em se orientar, detectar novos obstáculos e reagir a eles, em ter atenção e, por fim, em ter noção espacial do automóvel e dos outros objetos ou obstáculos (GLAUTIER et al., 1998; HANCOCK; MCKIM, 2017).

O etanol prejudica a memória. Doses baixas e moderadas afetam a atenção, cognição, armazenamento e recuperação de informação, sendo o armazenamento a função mais afetada. Adicionalmente, a perda de memória ocorre principalmente durante os momentos de diminuição da concentração sanguínea de etanol. O uso de grandes quantidades de etanol pode levar até a períodos curtos de amnésia, evitando que indivíduos lembrem de situações ocorridas durante momentos de intoxicação. Há dois tipos de amnésia causada por etanol. A primeira é chamada de fragmentada, uma vez que o indivíduo se recorda de pedaços ou fragmentos da memória. Essa é a mais comum entre as pessoas. Essa memória pode ser recuperada quando outro indivíduo comenta sobre os eventos ocorridos ou quando o usuário de etanol volta ao local da amnésia. Isso mostra que a memória foi formada e armazenada, ou seja, ocorreu uma dificuldade na recuperação da memória. O outro tipo é chamado de apagão

em bloco. Essa modalidade raramente ocorre e nela o indivíduo não se lembra de nada desde um determinado momento bem definido. Todos os eventos ocorridos durante esse tempo não são lembrados posteriormente. De forma interessante, o comportamento do usuário durante o apagão pode ser perfeitamente normal. O uso abusivo de etanol pode causar déficit cognitivo duradouro, chamado de demência alcoólica. O déficit cognitivo e atrofia cerebral observado após o uso agudo massivo de etanol pode regredir ao longo de semanas ou meses após a interrupção (HANCOCK; MCKIM, 2017; SCHUCKIT, 2012; WHITE, 2003; WHITE; MATTHEWS; BEST, 2000).

O etanol também apresenta efeitos periféricos ao SNC. Em concentrações moderadas, causam vasodilatação dos capilares da pele, causando rubor na face de alguns indivíduos e a sensação temporária de calor. Adicionalmente, são conhecidas alterações de cada sistema endócrino por parte do etanol, sendo que suas ações apresentam duas facetas distintas, sendo uma dose-resposta e a outra tempo-resposta (CICERO, 1981). Um exemplo bem conhecido de uma interação droga-hormônio é o fato do etanol inibir a secreção do hormônio antidiurético, causando aumento do volume de urina e perda de água. Sendo que essa inibição da liberação da vasopressina ocorre devido à diminuição da resposta dos receptores osmóticos frente às mudanças na tonicidade do plasma (EISENHOFER; JOHNSON, 1982).

O uso abusivo de etanol aumenta o risco de doenças cardiovasculares, tanto que essas são as principais causas de morte precoce em alcoólicos. As principais doenças são a doença arterial coronariana, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva e acidentes vasculares encefálicos. O consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode ser a causa de hipertensão, cardiomiopatia dilatada e fibrilação atrial (O'KEEFE et al., 2014).

Apesar do uso moderado de bebidas alcoólicas, em especial o vinho, prevenir doenças coronarianas, o uso mais extenso aumenta a incidência de outros eventos cardiovasculares, suplantando qualquer efeito benéfico do etanol nas artérias coronárias. Acredita-se que o motivo do uso moderado de etanol reduzir o risco de coronariopatias é devido ao aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL), que tem a função de carrear o colesterol dos tecidos e levá-lo ao fígado. Esse efeito retarda a evolução da aterosclerose, prevenindo a ocorrência de eventos cardiovasculares. Além do efeito cardioprotetor do etanol em quantidades pequenas, o vinho tinto, por exemplo, contém flavonoides, que previne a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), que, quando oxidada, participa da evolução da aterosclerose (GERMAN; WALZEM, 2000). Ademais, o consumo moderado de etanol é cardioprotetor por aumentar os níveis do plasminogênio tecidual, reduzir os níveis de fibrinogênio e inibir atividade plaquetária. Apesar dessas evidências, não há indicação para uso de etanol, mesmo

em quantidades moderadas, pois não há estudos clínicos randômicos que suportem essa prática (RIMM et al., 1999; SCHUCKIT, 2012).

O uso abusivo de etanol pode causar elevação da pressão arterial (BORNE et al., 1997). e alterar o sistema de condução do coração, de forma a aumentar o intervalo QT, prolongando a repolarização ventricular e aumentando estimulação simpática. O uso agudo de bebidas alcoólicas em bebedores de grandes quantidades facilita a indução de taquiarritmias. Os chamados bebedores de fim de semana e feriados muitas vezes apresentam taquiarritmias supraventriculares, sendo a fibrilação atrial a mais comum (BALBÃO; DE PAOLA; FENELON, 2009; MENZ et al., 1996). Seu uso crônico pode causar arritmias atriais como taquicardia supraventricular, fibrilação e flutter atrial. Em muitos casos idiopáticos de fibrilação atrial, posteriormente investigados cuidadosamente, apontam o etanol como a mais provável causa. Ocasionalmente, o etanol pode provocar taquiarritmias ventriculares. Evidências mostram que os bebedores de grande quantidade têm maior chance de morte súbita cardíaca, sendo que esses eventos ocorrem em especial em homens de meia idade. Já os efeitos de pequenas quantidades sobre as arritmias ainda não foram estudados. O etanol apresenta também toxicidade dose-dependente a músculos estriado cardíaco e estriado esquelético. Essa substância pode deprimir a contratilidade cardíaca, levando a uma cardiomiopatia, tanto que cerca de metade dos pacientes com cardiomiopatia tem origem no uso do etanol (KUPARI; KOSKINEN, 2007). Um estudo realizado no Brasil aponta que a deficiência de magnésio é comum em alcoólicos crônicos, sendo que a terapia de reposição de sais de magnésio pode ser benéfica em pacientes que fizeram uso abusivo de álcool (FAINTUCH, 1995).

O consumo de grandes quantidades de etanol está envolvido com o aumento da ocorrência de acidentes vasculares encefálicos (AVE) dos tipos isquêmico e hemorrágico. Pode acontecer mediante um trombo formado durante um episódio de arritmia, alta pressão arterial, degeneração e/ou alterações do tônus de artérias cerebrais e traumatismo cranioencefálico. Um estudo observacional apontou que consumo de álcool superior a 60 g por dia teve relação com aumento do risco relativo total de AVE, tanto isquêmico como hemorrágico, enquanto que o consumo de menos de 12 g por dia e de 12 a 24 g por dia foram associados à menor ocorrência de AVE (LIEBER, 1995; REYNOLDS et al., 2003).

O músculo estriado esquelético pode sofrer redução de força e até lesão irreversível quando há uso crônico maciço de etanol. Apesar da ingestão de etanol causar sensação de calor, devido ao aumento da circulação sanguínea da pele e do estômago, há maior perda de calor para o ambiente, causando diminuição da temperatura interna. Além disso, há aumento

da transpiração. Assim, em ambientes frios, o etanol pode contribuir na hipotermia (KALANT; LÊ, 1983).

O aparelho gastrointestinal, por estar exposto diretamente ao etanol ingerido, sofre com sua passagem em vários locais como no esôfago, que pode ser acometido por refluxo gastroesofágico, esôfago de Barret, ruptura traumática de esôfago, lacerações de Mallory-Weiss e câncer. No estômago, o etanol é danoso e tóxico à mucosa estomacal, além de aumentar a secreção gástrica, podendo causar gastrite aguda e crônica (ENZINGER; MAYER, 2003; KUBO et al., 2009; UHLENHOPP et al., 2020). Em alcoólicos crônicos, a ruptura de varizes esofágicas pode gerar um sangramento agudo potencialmente fatal (GARCIA-TSAO et al., 1985). O uso crônico do etanol pode causar diarreia crônica devido à má absorção no intestino delgado. Pode ocorrer de forma associada, prurido e fissura anal. A diarreia é causada pela diminuição reversível da capacidade absorptiva, devido à diminuição das vilosidades intestinais e dos níveis de enzimas digestivas. Assim, é comum que o alcoólico crônico apresente deficiência calórica, de minerais, além de hipovitaminose (LIEBER, 1995; SCHUCKIT, 2009).

O uso abusivo de etanol tem efeitos tóxicos nas células pancreáticas, sendo uma das possíveis causas de pancreatite aguda e crônica. Sua ocorrência pode se dar após a ingestão única de grande quantidade de etanol ou após o uso crônico, sendo essa a situação mais comum. A crise é caracterizada por dor abdominal súbita, náusea, vômito e aumento da concentração de enzimas pancreáticas. É uma patologia que pode evoluir com hemorragia, seguida de choque, sendo potencialmente fatal (LIEBER, 1995; SCHUCKIT, 2009).

A administração aguda de etanol provoca redução dos níveis de paratormônio (PTH), de  $\text{Ca}^{2+}$  e de  $\text{Mg}^{2+}$ , sendo que posteriormente, com a abstinência, há normalização dos níveis hormonais, sem alterações da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ . No uso crônico de álcool há elevação dos níveis de PTH séricos, sendo que essa alteração está associada com mudanças deletérias na estrutura e decréscimo da densidade mineral óssea, podendo levar à osteoporose. Estudos mostram que tais alterações ósseas são reversíveis após longo tempo de abstinência (GARCIA et al., 2015; LAITINEN et al., 1991; LAITINEN; VÄLIMÄKI, 1991; LINDHOLM et al., 1991).

#### **4.5 Manifestações Clínicas**

Deve estar claro entre as pessoas que o etanol é uma droga que pode levar à morte, seja ela no uso crônico ou como em overdose em intoxicação aguda. A intoxicação por etanol

é algo comum e a morte causada pela mesma não é rara. Uma simples dose de etanol, se for suficientemente grande, pode causar a morte (WANNAMETHEE; SHAPER, 1992).

O início do uso do etanol é caracterizado pela ampliação do tempo de reação, diminuição do controle motor fino e a redução da capacidade de raciocínio. Esse processo se inicia em concentrações de 20 a 30 mg de etanol/100 mL de sangue. Conforme vai aumentando a concentração há perda da inibição comportamental, relaxamento muscular, tontura, alterações do raciocínio. Em concentrações de cerca de 80 mg/100 mL pode ocorrer a fala enrolada, perda de coordenação motor, instabilidade de marcha, atenção diminuída, entre outros. Em concentrações superiores, próximas de 200 mg/100 mL, há labilidade extrema do humor, déficit cognitivo, possível agressividade e amnésia anterógrada. Acima de 200 mg/100 mL pode ocorrer nistagmo e adormecimento involuntário. A concentração sanguínea de etanol entre 300 e 400 mg/100 mL leva à perda de consciência e concentrações próximas de 500 mg/100 mL pode levar à morte se não houver tratamento adequado. A morte causada por etanol, como em outras drogas depressivas, normalmente é devido à parada respiratória.

Outro aspecto perigoso do etanol é que sua concentração que causa alterações nítidas em um indivíduo é de cerca de 150 mg/100 mL, que é próxima de sua dose letal. Assim, se o etanol fosse um fármaco, seu índice terapêutico seria de 3,3. Felizmente, o indivíduo vomita ou perde a consciência antes de morrer, e para que ocorra a morte, o indivíduo deve tomar grandes doses em um curto período de tempo (HANCOCK; MCKIM, 2017; KLATSKY; ARMSTRONG; FRIEDMAN, 1992; SCHUCKIT, 2012).

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em todo o mundo, o uso nocivo do etanol causa 3 milhões de mortes por ano (5,3% das mortes), sendo que na faixa etária de 20 a 39 anos, 13,5% das mortes são atribuíveis ao álcool. Além de que seu uso é um fator causal de mais de 200 doenças e lesões, estando associado ao risco de desenvolvimento de problemas de saúde, tais como distúrbios mentais e comportamentais, incluindo dependência ao álcool, doenças não transmissíveis graves, como cirrose hepática, alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares, bem como lesões resultantes de violência e acidentes de trânsito. Mais recentemente foram reconhecidas as relações causais entre o uso nocivo de álcool e a incidência de doenças infecciosas, como a tuberculose e o HIV/AIDS (OPAS, 2019).

A ressaca é outro efeito causado pelo uso do etanol. Normalmente está associada com cefaleia, tremores, náusea, diarreia, fadiga, desidratação, baixa concentração de glicose sanguínea, irritação gastrointestinal e perda de performance visual-espacial e cognitiva. Estima-se que apenas nos EUA os custos anuais da ressaca no mercado de trabalho e gastos

hospitalares somam cerca de 148 bilhões de dólares. Para a maioria, a ressaca não causa prejuízos, mas aqueles que tem problemas cardíacos, são diabéticos ou tem epilepsia, a ressaca pode ser bastante danosa. Como a ressaca pode ser considerada uma retirada, mas em pequena escala, doses baixas de etanol no dia da ressaca podem aliviar seus efeitos. Se altas doses forem consumidas, a ressaca será apenas adiada para o próximo dia. Contudo, observa-se também que quanto maior a quantidade de álcool consumida, mais intensos são os sintomas da ressaca, além de que a experiência da ressaca é individual, pois há influências genéticas na resistência e propensão à mesma (SLUTSKE et al., 2014; SWIFT; DAVIDSON, 1998; WIESE; SHLIPAK; BROWNER, 2000).

O etanol tem efeitos sexuais contraditórios, de forma geral o etanol aumenta o desejo sexual, mas diminui o desempenho. Em homens, quando utilizado em baixas doses, em concentrações sanguíneas inferiores a 100 mg/100 mL, o etanol pode aumentar o tempo de ereção peniana. A ingestão aguda e crônica de etanol pode causar impotência sexual masculina, sendo que em alcoólicos crônicos, a impotência sexual masculina pode chegar em 50%, além de causar atrofia testicular e redução de fertilidade. Em mulheres, concentrações acima de 100 mg/100 mL há diminuição de excitação genital. No uso crônico, as mulheres podem sofrer redução da libido, diminuição da lubrificação vaginal e anormalidades do ciclo menstrual (CHEW et al., 2009; WISEMAN, 1985; YAFI et al., 2016).

A ingestão maciça de álcool pode causar degeneração cerebelar com atrofia associada do *vermis* cerebelar, acometendo cerca de 1% dos alcoólicos, e a neuropatia periférica, detectada em cerca de 10% dos alcoólicos. O uso de altas doses de etanol durante vários dias ou semanas pode causar síndromes psiquiátricas que ocorrem de forma transitória. Pode haver a ocorrência de alucinações, pensamentos e comportamentos suicidas. Durante a abstinência, pode ocorrer diversos estados de ansiedade, como ataques de pânico e ansiedade generalizada (REGIER et al., 1990; SCHUCKIT, 2012).

O primeiro órgão que sofre os efeitos do uso crônico de etanol é o fígado. O primeiro dano ao fígado está relacionado ao acúmulo de ácidos graxos, denominado de esteatose. Pequenas quantidades de etanol podem levar ao acúmulo de gordura no fígado, ocorrendo mesmo em pessoas saudáveis. Esse é o início da doença hepática alcoólica, que, normalmente, em dependentes de álcool evoluem para a cirrose. Nesse estado há sucessivas lesões celulares levando à morte das mesmas, em especial devido a danos na membrana dos hepatócitos. Com isso ocorre estresse oxidativo, necrose e inflamação crônica tecidual com subsequente substituição do tecido hepático por tecido fibroso. A insuficiência hepática associada à cirrose pode causar acúmulo de toxinas, contribuindo para a encefalopatia hepática induzida pelo

etanol. Em consequência, o fígado perde sua função e muitas vezes essa condição leva à morte. O tratamento da hepatite alcoólica ainda continua sendo e abstinência ao álcool e breve exposição a corticosteroides (HANCOCK; MCKIM, 2017; LOUVET; MATHURIN, 2015; SCHUCKIT, 2012). Um estudo mostrou que o consumo de 30 g de etanol por dia (cerca de 2 latas de cerveja ou duas taças de vinho) ou mais está associado com o desenvolvimento de cirrose, sendo que quanto maior a quantidade ingerida, maior a probabilidade de desenvolvimento de cirrose. Além disso, foi visto que beber fora das refeições e beber diversos tipos de bebidas aumentou os riscos de desenvolver danos ao fígado relacionado ao álcool (BELLENTANI et al., 1997).

A nível do SNC, o uso crônico de etanol pode causar perda de memória, diminuição da capacidade de aprendizado, desorientação e confusão mental. Há uma síndrome causada pelo uso extenso de etanol chamada de Síndrome de Wernicke-Korsakoff. Essa doença é causada pela carência da vitamina B1 (tiamina), que é pouco absorvida devido ao uso de etanol e também uma dieta restrita. A fase aguda da Síndrome é denominada de encefalopatia de Wernicke, que é caracterizada por estado confusional agudo, oftalmoparesia e ataxia. Pode ocorrer também nistagmo. Com a progressão, a encefalopatia de Wernicke pode progredir para sua fase crônica: a Síndrome de Wernicke-Korsakoff, caracterizada por amnésia anterógrada e confabulação. A progressão da doença pode levar a estupor, coma e morte (SILVA; ENES, 2013). O tratamento é feito com suporte e administração de tiamina, magnésio e suporte. A mesma pode ser prevenida com a administração de tiamina em pacientes desnutridos (SECHI; SERRA, 2007).

Outras desordens causadas pelo uso de etanol são a epilepsia, síndrome cerebelar e demência. Há ainda perda de massa cerebral e do fluxo sanguíneo para o cérebro. Até mesmo intoxicações agudas podem levar a neurodegenerações, devido ao aumento do estresse oxidativo e aumento de proteínas neurotóxicas (CHARNESS, 1993). Um estudo mostrou que em uma população de 8735 indivíduos submetidos à autópsia *post-mortem* havia 713 casos de indivíduos com suspeita ou confirmação de alcoolismo durante a vida. Dentre esse grupo, 26,8% apresentavam atrofia cerebelar, 12,5% apresentavam encefalopatia de Wernicke. Adicionalmente, o peso dos cérebros de pessoas que foram dependentes de álcool foi comparado com outro grupo que não era. A diferença média dos pesos foi de 31g, portanto, observou perda de massa encefálica no grupo dos alcoólicos (TORVIK; LINDBOE; ROGDE, 1982).

Uma doença intimamente relacionada com o uso crônico de etanol é o câncer, especialmente câncer de boca, faringe, fígado e intestino (REHM et al., 2019). Outros tipos de

câncer como o câncer de mama (SHIELD; SOERJOMATARAM; REHM, 2016) colorretal e de pâncreas também estão envolvidos com o uso de álcool (BROWN, 2005). Provavelmente, isso ocorre devido às altas concentrações de acetaldeído, produto do metabolismo do álcool etílico. O acetaldeído pode causar mutação no DNA. Além disso, a partir do metabolismo do etanol pode surgir espécies reativas de oxigênio (ROS), que são genotóxicas (DRUESNE-PECOLLO et al., 2009). Um estudo global publicado recentemente estimou que 4,1% dos casos de câncer diagnosticados no ano de 2020 foram atribuídos ao uso do álcool etílico. Destes, 76,7% ocorreram na população masculina, sendo que os mais prevalentes foram o câncer de esôfago, fígado e mama. As regiões do mundo com menor número de casos de câncer atribuídos ao uso de etanol foram o norte da África e a Ásia oriental e a região com mais casos foi a Europa nas suas regiões centrais e a leste. Foi relatado também que os casos de câncer foram diretamente proporcionais à quantidade de álcool ingerida (RUMGAY et al., 2021).

Em homens, o uso crônico de etanol pode causar impotência sexual, perda de libido, ejaculação precoce ou tardia, encolhimento dos testículos e perda do interesse sexual. Nas mulheres pode causar diminuição do desejo sexual, anorgasmia e irregularidades menstruais como dismenorreia ou amenorreia (FAHRNER, 1987; KUMAR et al., 2017). O consumo crônico de etanol pode levar à degeneração do músculo cardíaco, condição denominada de cardiomiopatia alcoólica. Nessa doença, o etanol tem efeito danoso no metabolismo da membrana plasmática das células. O resultado final é similar ao da cirrose do fígado. O etanol é tóxico ao miocárdio em uma relação dose-dependente, com consequente diminuição da fração de ejeção, fração de encurtamento inferior, maior diâmetro diastólico e perda de massa de ventrículo esquerdo. Alcoólicos apresentam também perda de força em músculos esqueléticos (URBANO-MARQUEZ et al., 1989). O uso crônico do etanol pode levar a doenças do trato gastrointestinal, como úlceras, desordens pancreáticas, desnutrição (MEZEY, 1980) e patologias no sistema respiratório como pneumonia (SAMOKHVALOV; IRVING; REHM, 2010).

O uso crônico de etanol tem consequências hematológicas, como no surgimento de anemias, podendo ser micro, macro e normocíticas, além de que na doença hepática grave, hemácias podem ter sua morfologia alterada, ficando com aspecto de células crenadas, esquistócitos e sideroblastos anulares. É visto também alterações desfavoráveis na agregação plaquetária, alterações na viscosidade sanguínea com acréscimo das chances de formação de trombos. Pode haver também trombocitopenia reversível, leucopenia, alterando especialmente em número os linfócitos T, além da produção de imunoglobulinas. A migração leucocitária

para tecidos inflamados pode ficar prejudicada, explicando a prevalência de infecções superiores em alcoólicos, em especial tuberculose e pneumonia. O etanol suprime a população de linfócitos do tipo T CD4 (importantes em infectados pelo HIV), além de diminuir a produção de interleucina 2 (EL-SAYED; ALI; ALI, 2005; SCHUCKIT, 2012).

O uso abusivo de álcool está envolvido também alterações cutâneas como a psoríase e eczema discoide, além de aumentar as chances de infecções de pele. Outras alterações podem ser exacerbadas com o uso de etanol como rosácea, porfiria cutânea tardia e acne pós adolescência (KAZAKEVICH et al., 2011). Observa-se que a psoríase causada por uso excessivo de álcool é diferente da psoríase vulgar em caráter, distribuição e na dificuldade de tratamento, sendo que a primeira tem maior resistência ao tratamento. A vascularização cutânea também é prejudicada pelo uso de etanol (HIGGINS; VIVIER, 1994). Outras alterações na pele notáveis são icterícia, prurido, hiperpigmentação e urticária, além de alterações vasculares visíveis na superfície como telangiectasias de aranha, angiomas, varizes esofágicas pronunciadas, chamadas de cabeça de medusa, rubor e eritema palmar (LIU; LIEN; FENSKE, 2010).

Um efeito nocivo que é conhecido há muito tempo são os efeitos teratogênicos do etanol. Aristóteles já alertava sobre anormalidades de bebês causadas pelo uso de etanol na gravidez. Atualmente, é comprovado que o uso de etanol na gravidez pode prejudicar o desenvolvimento do feto, alterando seu comportamento, anatomia, fisiologia, levando à chamada Síndrome Fetal Alcoólica (SFA). Essa síndrome é caracterizada por retardo mental, coordenação motora prejudicada, perda de tônus muscular, baixo peso no nascimento, atraso no crescimento pré-natal e/ou pós-natal, baixa circunferência da cabeça e face característica, que inclui olhos pequenos, nariz curto e lábio superior fino, filtro longo e fino, micrognatia, pregas epicânticas, fâcies plana e orelhas sem paralelismo. Nos EUA, a incidência dessa síndrome é de 0,5 a 2 casos em 1000 nascidos vivos (HANCOCK; MCKIM, 2017; KENNETH; DAVID, 1973; SCHUCKIT, 2012).

Na síndrome fetal alcoólica, à medida que a criança cresce, pode haver também distúrbios da audição, de linguagem e fala. A síndrome fetal alcoólica ocorre em cerca de 5% dos filhos de mães dependentes de álcool. Contudo, muitas crianças que não foram diagnosticadas com essa síndrome apresentam déficit físico e mental, sendo portadores de efeitos fetais do álcool ou distúrbios do desenvolvimento neurológico relacionados com o álcool. Embora não haja evidências conclusivas, até mesmo o consumo moderado de etanol no segundo trimestre de gravidez está relacionado com a piora do desempenho acadêmico de crianças. A idade materna também interfere na suscetibilidade da criança sofrer danos

decorrentes do uso de etanol na gestação, sendo que a idade materna superior a 30 anos levou a riscos mais elevados. Em países ocidentais, a SFA constitui a principal causa de retardo mental evitável, assim, o uso de etanol na gestação é um problema sério em saúde pública (MURTHY et al., 2009; SCHUCKIT, 2012; STREISSGUTH et al., 1991).

#### 4.6 Dependência do etanol

Durante o século XIX, devido ao avanço da medicina e do conhecimento sobre as doenças, foi constatado que o alcoolismo era uma patologia. Atualmente, o termo alcoolismo está em desuso, em favor do termo dependência de etanol. O alcoolismo foi a primeira dependência química a ser aceita como doença, tendo importância nisso uma organização denominada de Alcoólicos Anônimos (AA) (HANCOCK; MCKIM, 2017; SKINNER; ALLEN, 1982).

Uma teoria que foi endossada pelos Alcoólicos Anônimos é a que foi proposta por Jellinek nas décadas de 1950 e 1960 (JELLINEK, 1952). Sua teoria foi publicada no livro “*The Disease Concept of Alcoholism*” (JELLINEK, 1960). Essa teoria afirma que o alcoolismo é uma doença genética, não sendo causada pelo uso do etanol. Assim, as pessoas são dependentes de álcool desde que nascem. De acordo com essa teoria, todas as pessoas, dependentes ou não, começam a beber da mesma forma, de forma moderada e social. Mas aqueles que são dependentes passam a aumentar a quantidade de etanol ingerida de maneira sucessiva ultrapassando a fase prodrômica da doença. Um alcoólatra tem três características em comum: a primeira é a perda de controle sobre a bebida, pois o mesmo após exposto à bebida tem um desejo incontrolável de beber mais e mais; a segunda é a dependência química indicada pelo alto nível de tolerância ao etanol; a terceira é a crise de abstinência em caso de retirada do etanol marcada por convulsões, alucinações e *delirium tremens*.

Algumas pessoas podem beber bastante, mas como não manifestam tais características, não são consideradas dependentes, mas sim são pessoas com problemas com bebidas. Um indivíduo dependente nunca beberá com moderação, portanto, deverá se abster completamente de bebidas alcoólicas. No entanto, estudos mais recentes mostram que essa teoria é bastante restrita, uma vez que houve casos de dependentes de álcool que reverteram esse quadro para um indivíduo que consegue beber socialmente, tendo controle sobre a bebida (HANCOCK; MCKIM, 2017; KELLY; HUMPHREYS; FERRI, 2020).

É conhecido a influência genética no alcoolismo, tanto que quando um familiar é alcoólatra, a probabilidade de outras pessoas terem alcoolismo dentro da família é maior. Uma pessoa embriagada exibe quatro características que têm relação direta com sua genética: a primeira é o nível de ruborização facial; a segunda é o nível de resposta ao etanol; a terceira é a personalidade, envolvendo o nível de impulsividade, agressividade, desinibição, entre outras; o quarto envolve sintomas psiquiátricos. Atualmente, admite-se que não há um gene relacionado com o alcoolismo, mas já foram identificadas várias regiões cromossômicas relacionadas com a doença. Apesar da forte influência genética, há o componente ambiental, pois, estudos mostram que se um gêmeo idêntico for alcoólatra, o outro tem 60% de chance de ser. E nesse caso específico, ambos os indivíduos possuem o mesmo DNA. Assim, essa doença é marcada pela conjunção de influências genéticas e ambientais. Contudo, estudos mais detalhados a respeito dos efeitos neurobiológicos do etanol empregam modelos animais (HANCOCK; MCKIM, 2017; KOOB; BLOOM, 1988).

A dependência por uma droga é um distúrbio caracterizado por compulsão para buscar e administrar a droga, perda de controle e limite na ingestão e surgimento de um estado emocional negativo causando síndrome de abstinência quando o acesso é impedido. O vício em drogas é transtorno composto por três estágios: compulsão e intoxicação; abstinência e afeto negativo; e preocupação e antecipação. Os circuitos que mediam a fase que envolve a busca, compulsão e intoxicação pela droga se localizam na área tegmental ventral e corpo estriado ventral, já a fase negativa da retirada da droga e irritabilidade pela falta de acesso à mesma ocorre na amígdala, já a preocupação e ansiedade pelo medo da falta da droga é deflagrada em regiões amplas do encéfalo como no córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal, corpo estriado dorsal, amígdala basolateral, hipocampo e ínsula. Já o controle inibitório interrompido ocorre no giro do cíngulo e córtex frontal e pré-frontal dorsolateral. O vício inicia através de desregulações no sistema dopaminérgico mesolímbico, que é o principal sistema de recompensa e reforço positivo no cérebro, sendo primordial para a dependência às drogas, e neuroadaptações em várias regiões citadas anteriormente (KOOB; VOLKOW, 2010). Observa-se que a dopamina e opioides endógenos apresentam papel chave no reforço positivo, sendo que para diminuir os efeitos e tratar o vício são recomendados medicamentos de substituição à droga como a metadona ou que têm como alvo os sistemas envolvidos com a recompensa, como a naltrexona (TURTON; LINGFORD-HUGHES, 2020).

#### 4.7 Tolerância ao etanol

Um fator que aumenta as chances de dependência ao álcool é a tolerância ao mesmo. A tolerância ao etanol pode ser considerada como a diminuição da resposta do organismo frente a doses idênticas de etanol. Pouco depois da ingestão de etanol já se observa a tolerância aguda. É conhecido que os efeitos do etanol são mais pronunciados enquanto sua concentração sanguínea está aumentando. A partir dessa informação foram realizados estudos que mostraram que enquanto a concentração do etanol está aumentando, um indivíduo com concentração sanguínea de etanol em 150 mg/100 mL tem o aspecto de embriagado. No entanto, o mesmo indivíduo com concentração sanguínea de etanol de 200 mg/100 mL e que está em queda tem aspecto de menos embriagado que antes. Esse fenômeno comprova a tolerância aguda ao etanol. Essa característica é variável de indivíduo para indivíduo, dependendo de fatores genéticos e da exposição prévia ao etanol (CLONINGER, 1987; HANCOCK; MCKIM, 2017; HYMAN; MALENKA; NESTLER, 2006; KOOB; BLOOM, 1988; SCHUCKIT, 2012).

A tolerância crônica ao etanol surge em humanos dentro de poucas semanas e atinge um ponto em que para atingir os mesmos efeitos do início do uso a dose tem que ser elevada de 30 a 50%. Essa tolerância desaparece dentro de 2 a 3 semanas de abstinência, mas se desenvolve rapidamente com recidivas. O uso frequente de etanol promove aumento da quantidade de suas enzimas metabolizadores, como a álcool desidrogenase e enzimas subsequentes da via metabólica e também as enzimas da via MEOS, outra via metabólica do etanol (CLONINGER, 1987; HANCOCK; MCKIM, 2017; HYMAN; MALENKA; NESTLER, 2006; KOOB; BLOOM, 1988).

#### 4.8 Síndrome de Abstinência

Da mesma forma que acontece com outras drogas, a retirada do etanol do indivíduo que o utiliza constantemente causa síndrome de abstinência. Essa síndrome pode ser dividida em dois momentos: o primeiro é a fase de privação aguda, que é comum entre aqueles que faz uso crônico de etanol, e a segunda, que ocorre em cerca de 5% daqueles que usam etanol frequentemente, é a fase principal, na qual pode ocorrer o *delirium tremens*. A primeira fase que é inicial aparece entre 8 e 12 horas depois da ingestão de etanol. Essa fase é marcada por

agitação, ansiedade, hipertermia, tremores, hipertensão, espasmos musculares, anorexia, vômito, náusea, sudorese, sonhos vívidos, batimentos cardíacos irregulares, insônia, entre outros. Essa fase tem duração de cerca de 48 horas. Após o primeiro momento, alguns indivíduos alcançam a fase principal, que inicia com agitação, desorientação, confusão, alucinação e em alguns casos convulsões. Esses sintomas podem durar de 7 a 10 dias, sendo que as convulsões costumam aparecer no segundo dia de abstinência. Esses sintomas representam um reajustamento do SNC frente à neuroadaptação ocorrida pelo uso prolongado de álcool. Há ainda uma fase crítica do segundo momento caracterizado por um conjunto de sintomas que compreende o *delirium tremens*, que se desenvolve em poucos casos; sendo caracterizado por alucinações auditivas e visuais, confusão e desorientação, turvação da consciência, atenção prejudicada e hiperatividade autonômica pronunciada. Se não for tratada, pode causar a morte por colapso respiratório e cardiovascular. Curiosamente, as alucinações envolvem pequenos animais como ratos, baratas, morcegos, insetos de forma geral, entre outros. Essa fase pode ser controlada mediante administração de diazepam ou lorazepam (benzodiazepínicos), e em casos de alucinação o uso de haloperidol (antipsicótico) é salutar. Em casos refratários a benzodiazepínicos, fenobarbital, propofol e dexmedetomidina podem ser utilizados. O indivíduo nessa fase necessita de um local com bom fornecimento de água, comida, silencioso e confortável (GROVER; GHOSH, 2018; HALL; ZADOR, 1997; HANCOCK; MCKIM, 2017).

#### **4.9 Tratamento da Dependência**

No tratamento do alcoolismo, o primeiro passo é a retirada do etanol na vida do indivíduo. Isso normalmente é realizado em clínicas nas quais há supervisão médica devido aos efeitos da síndrome de abstinência. Nessa doença, de acordo com a teoria de Jellinek, não há cura, sendo o objetivo da terapia a abstinência total do etanol. Ademais, há apoio de uma organização denominada Alcoólicos Anônimos. No AA, há uma abordagem chamada de “programa de 12 passos”, que estabelece medidas no sentido de que uma pessoa associada siga sua vida em abstinência de etanol. Atualmente, há no mundo 116000 grupos com mais de 2 milhões de pessoas que frequentam. No entanto, apenas cerca de 5% dos alcoólicos frequentam o AA, sendo que 64% dos novos participantes desistem no primeiro ano. Atualmente é visto que esse programa consegue ter efetividade superior a outros tratamentos estabelecidos, conseguindo manter a abstinência por mais anos que outras formas de terapia,

como a medicamentosa (HANCOCK; MCKIM, 2017; KELLY; HUMPHREYS; FERRI, 2020).

Nos EUA, os fármacos aprovados para o tratamento do alcoolismo são o dissulfiram, o acamprosato e a naltrexona. O dissulfiram é um inibidor da enzima aldeído desidrogenase, assim seu uso faz com que não haja metabolização do etanol, que é uma substância que causa grande mal-estar. Assim, pequenas doses de etanol fará o indivíduo não querer beber mais, pois existe essa sensação desagradável quando há ingestão de etanol associada ao uso do fármaco. O acamprosato suprime a atividade no neurotransmissor excitatório glutamato, que está em grande quantidade durante a síndrome de abstinência, além de ter efeito gabamimético. O objetivo dessa terapia é reduzir os efeitos da retirada do etanol, facilitando o processo de abstenção da droga. A naltrexona é um antagonista do receptor opioide. Aparentemente, esse fármaco reduz o nível de intoxicação do etanol e reduz o desejo de ingerir etanol em alcoólatras. Há outros fármacos empregados ao redor do mundo no tratamento do alcoolismo como o topiramato, ácido valproico, clozapina, olanzapina, entre outras. O nalmefeno demonstrou ser eficaz em pacientes com dependência leve que desejam reduzir o consumo de álcool. O baclofeno, um agonista dos receptores GABA<sub>B</sub>, ainda não tem aprovação nas agências reguladoras em boa parte do mundo. Somado a isso, há estudos recentes que não comprovaram a eficácia no tratamento de alcoolismo desse candidato a fármaco frente ao placebo. Além dos medicamentos empregados para a retirada do etanol, há outros que evitam complicações como a tiamina, que previne a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Contudo, para aumentar as chances de sucesso, a farmacoterapia deverá ser acompanhada de terapia, como, por exemplo, a realizada no AA (HANCOCK; MCKIM, 2017; MANHAPRA; CHAKRABORTY; ARIAS, 2019; MINOZZI; SAULLE; RÖSNER, 2018; SINCLAIR, 2020).

Há muito tempo existe a procura por substâncias que possam reverter os efeitos do etanol. Atualmente, a substância conhecida que tenta impedir os efeitos do etanol atua antagonizando alguns dos efeitos mediados pelo GABA. Isso ocorre porque a mesma atua como um antagonista competitivo no receptor GABA<sub>A</sub> em um sítio alostérico, que é o sítio de ligação do etanol. Apesar de atenuar alguns efeitos do etanol, essa substância não tem nenhuma indicação terapêutica, uma vez que não consegue tratar uma overdose de etanol, além de causar convulsões como efeito adverso. Apesar da credence popular de que o café tem a propriedade de atenuar algum efeito do etanol, estudos mostram que não há qualquer evidência disso. Como o etanol atua em diversos sistemas no organismo, é muito improvável

que haja alguma substância química capaz de antagonizar completamente seus efeitos (HANCOCK; MCKIM, 2017).

Um estudo recente mostra que uma isoenzima da família da proteína cinase C (PKC) denominada PKC $\epsilon$  tem a capacidade de regular a ingestão de álcool, o que torna essa enzima um alvo promissor para futuras pesquisas.(ATHIRAH et al., 2020) Ainda nas fases pré-clínicas, outros estudos exploram como alvos macromoleculares os receptores de neuropeptídeos. Assim, mostram-se promissores os antagonistas do receptor da grelina, ocitocina, antagonistas do receptor da neurocinina-1 e agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (CH'NG; LAWRENCE, 2018).

#### **4.10 Usos terapêuticos do etanol**

O etanol desidratado pode ser injetado nas proximidades de nervos ou gânglios simpáticos com intuito de diminuir dor relacionada com a neuralgia do trigêmeo, tumor inoperável, ou outra causa de dor que não pode ser tratada mediante cirurgia. O álcool etílico também pode ser empregado para tratamento de intoxicações com metanol e etilenoglicol. A intoxicação por ambos os compostos faz com que haja como produto metabólico o metanal e posteriormente o ácido metanoico. Esse ácido causa a lesão dos nervos, pois é agressivo ao nervo óptico e à retina, podendo causar cegueira. Em tais casos, o uso do etanol é válido, pois compete com o metanol e etilenoglicol pelos sítios de ligação da enzima álcool desidrogenase, fazendo com que a velocidade de produção de metanal seja diminuída. Concomitantemente, é realizada a administração de bicarbonato de sódio para tratar a acidose causada pelo ácido metanoico e hemodiálise para remoção desses compostos do organismo (SCHUCKIT, 2012).

Existem casos em que substâncias químicas fisiologicamente estressantes e tóxicas em altas doses sejam benéficas em baixas doses. Esse efeito é chamado de hormese. Esse fenômeno pode refletir uma adaptação evolucionária frente a tais substâncias, pois é possível que nossos ancestrais evoluíram de forma a metabolizar o etanol maximizando seus benefícios e minimizando seus malefícios. Atualmente, é conhecido que o etanol em baixas doses diárias tem efeito protetor cardiovascular diminuindo a concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumentando a concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL), diminuindo em até 25% o risco de infarto do miocárdio em homens. Em um gráfico que relaciona a incidência de doenças coronarianas com o consumo de etanol apresenta

formato de J, evidenciando que o etanol em pequenas quantidades tem efeito cardioprotetor. Outro fator protetor é o conjunto de substâncias presentes em vinhos e cervejas escuras que tem efeito protetor, quando ingerido em baixas quantidades diárias. Isso se deve especialmente devido aos compostos polifenólicos, que apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticoagulantes, hipotensoras e anticarcinogênicas (ALMEIDA-PITITTO; MORAES; FERREIRA, 2013; CORRAO et al., 2004; HANCOCK; MCKIM, 2017; ROOM; BABOR; REHM, 2005). Um estudo prospectivo com 276.802 indivíduos observou quantos dos mesmos faleceram em um período de tempo, conhecendo suas causas de mortes. Esses indivíduos foram divididos em diferentes grupos, como aqueles que não bebiam, aqueles que bebiam moderadamente de forma ocasional, moderadamente uma vez ao dia, e em diferentes doses todos os dias. Foi observado que o grupo que bebia moderadamente de forma ocasional e moderadamente todos os dias tiveram menor mortalidade que todos os outros grupos, incluindo o grupo daqueles que não bebiam. Já, a partir de duas doses por dia, os indivíduos passaram a morrer em maior proporção, observando que a taxa de mortes aumentava de acordo com o incremento da quantidade de bebida ingerida, indicando que o uso abusivo do etanol é prejudicial ao organismo humano (BOFFETTA; GARFINKEL, 1990).

Estudos indicam que o consumo moderado de bebidas alcoólicas reduz a incidência de diabetes tipo 2 além de melhorar o controle glicêmico naqueles que têm a doença. É relatado também a influência benéfica do etanol em baixas doses para evitar a formação de coágulos em vasos sanguíneos, reduzindo a chance de haver um acidente vascular encefálico isquêmico. Aparentemente, o consumo diário de cerca de 12 gramas de etanol por dia associado às bebidas, pode ser benéfico em muitos aspectos. Estima-se que o consumo ideal seria de 360 mL de cerveja, 100 mL de vinho ou uma dose de alguma bebida destilada ao dia. No entanto, acima disso, os benefícios são perdidos, surgindo apenas efeitos danosos. Assim, admite-se que uma curva com formato de J seja o perfil esperado de um gráfico que relacione o consumo de álcool com a expectativa de vida (HANCOCK; MCKIM, 2017; O'KEEFE; BYBEE; LAVIE, 2007; RIMM et al., 1999).

Contudo, deve ser pontuado que nesses estudos podem existir fatores de confundimento que invalidariam tais possíveis efeitos benéficos. Portanto, não há estudos que estabelecem de forma definitiva que o etanol, mesmo em doses baixas, tem efeitos positivos em humanos (HANCOCK; MCKIM, 2017).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O etanol é uma substância química que está presente na vida de muitos indivíduos ao redor do mundo, seja através do seu consumo, seja por meio das ações praticadas por outras pessoas que a consome. Apesar de lícita e socialmente aceita, seus efeitos no organismo são em maioria das vezes deletérios, causando grande impacto social e na vida em sociedade. Pelo fato de ser de fácil aquisição e ser socialmente aceito, seu uso indiscriminado é favorecido inclusive por indivíduos menores de idade. Esses fatores favorecem o aumento do consumo e como consequência ampliação do número de eventos trágicos evitáveis decorrentes do uso do etanol. Soma-se a isso os inúmeros efeitos prejudiciais ao corpo humano por conta do uso abusivo agudo ou crônico, incluindo várias patologias que assolam a humanidade como doenças cardiovasculares, câncer em diversos órgãos, neuropatias, hepatite, pancreatite, entre outras várias complicações, incluindo a síndrome de abstinência a essa droga. Portanto, faz-se necessário que a sociedade reflita formas de intervenções para a promoção de políticas públicas de conscientização da ingestão de bebidas alcoólicas e caso faça, que não ocorra a direção de veículos posteriormente à mesma. Assim, leis rígidas e medidas promovidas por autoridades policiais são reconhecidamente impactantes na redução da morbimortalidade causada por acidentes de trânsito, devendo ser mais difundidas. Necessita-se também ser repensado o apoio dado àqueles que tentam se recuperar da dependência química do álcool, devendo ser fornecido maior apoio da sociedade a esses indivíduos através de políticas de promoção à saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMET. **Lei Seca completa 12 anos em meio a intenso debate sobre flexibilização do Código de Trânsito Brasileiro.** <https://abramet.com.br/noticias/lei-seca-completa-12-anos-em-meio-a-intenso-debate-sobre-flexibilizacao-do-codigo-de-transito-brasileiro/>. Acesso em: 14/07/2021.

ALMEIDA-PITITTO et al. O lado saudável do consumo de bebida alcoólica. **Revista USP.** v. 0, n. 96, p. 55-68, 2013.

ARIWODOLA e WEINER. Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: role of presynaptic GABA(B) receptors. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.** v. 24, n. 47, p. 10679-10686, 2004.

ATHIRAH et al. mTORC and PKC $\epsilon$ ; in Regulation of Alcohol Use Disorder. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.** v. 20, n. 17, p. 1696-1708, 2020.

BAEKELAND et al. Clinical Correlates of Reported Sleep Disturbance in Alcoholics. **Quarterly Journal of Studies on Alcohol.** v. 35, n. 4, p. 1230-1241, 1974.

BALBÃO et al. Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.** v. 3, n. 1, p. 53-63, 2009.

BARSON et al. Opioids in the nucleus accumbens stimulate ethanol intake. **Physiology & Behavior.** v. 98, n. 4, p. 453-459, 2009.

BARSON et al. Opioids in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Stimulate Ethanol Intake. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research.** v. 34, n. 2, p. 214-222, 2010.

BASAVARAJAPPA et al. Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane. **Brain Research.** v. 793, n. 1, p. 212-218, 1998.

BELLENTANI et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. **Gut.** v. 41, n. 6, p. 845-850, 1997.

BOFFETTA e GARFINKEL. Alcohol Drinking and Mortality among Men Enrolled in an American Cancer Society Prospective Study. **Epidemiology.** v. 1, n. 5, p. 342-348, 1990.

BORNE et al. Effects of Alcohol on Sympathetic Activity, Hemodynamics, and Chemoreflex Sensitivity. **Hypertension.** v. 29, n. 6, p. 1278-1283, 1997.

BRASIL. **III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira.** 3 ed. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ, 2017. 528 p.

BRASIL. **Lei Seca já poupou 40 mil vidas em 10 anos, segundo pesquisa.** <https://www.camara.leg.br/noticias/539724-lei-seca-ja-poupou-40-mil-vidas-em-10-anos-segundo-pesquisa/>. Acesso em: 14/07/2021.

BRASIL. **Lei Seca completa 12 anos no Brasil com campanha de conscientização.** <https://www.gov.br/pt-br/noticias/transito-e-transportes/2020/06/lei-seca-completa-12-anos-no-brasil-com-campanha-de-conscientizacao>. Acesso em: 13/10/2020.

BROOKOFF et al. Characteristics of Participants in Domestic Violence: Assessment at the Scene of Domestic Assault. **JAMA**. v. 277, n. 17, p. 1369-1373, 1997.

BROWER et al. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. **The American journal of psychiatry**. v. 158, n. 3, p. 399-404, 2001.

BROWN. Epidemiology of alcohol-associated cancers. **Alcohol**. v. 35, n. 3, p. 161-168, 2005.

CARNEIRO. As necessidades humanas e o proibicionismo das drogas no século XX. **Outubro**. v. 6, n. p. 115-128, 2002.

CH'NG e LAWRENCE. Investigational drugs for alcohol use disorders: a review of preclinical data. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. v. 27, n. 5, p. 459-474, 2018.

CHAN e ANDERSON. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). **Clinical Pharmacokinetics**. v. 53, n. 12, p. 1115-1136, 2014.

CHARNESS. Brain Lesions in Alcoholics. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**. v. 17, n. 1, p. 2-11, 1993.

CHEW et al. ORIGINAL RESEARCH—ERECTILE DYSFUNCTION: Alcohol Consumption and Male Erectile Dysfunction: An Unfounded Reputation for Risk? **The Journal of Sexual Medicine**. v. 6, n. 5, p. 1386-1394, 2009.

CHIN e GOLDSTEIN. Effects of Low Concentrations of Ethanol on the Fluidity of Spin-Labeled Erythrocyte and Brain Membranes. **Molecular Pharmacology**. v. 13, n. 3, p. 435-441, 1977.

CICERO. Neuroendocrinological Effects of Alcohol. **Annual Review of Medicine**. v. 32, n. 1, p. 123-142, 1981.

CIPPITELLI et al. Cannabinoid CB1 receptor antagonism reduces conditioned reinstatement of ethanol-seeking behavior in rats. **European Journal of Neuroscience**. v. 21, n. 8, p. 2243-2251, 2005.

CLONINGER. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. **Science**. v. 236, n. 4800, p. 410-416, 1987.

CORRAO et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. **Preventive Medicine**. v. 38, n. 5, p. 613-619, 2004.

COSTA. A Lei Seca e a ascensão do controle biopolítico estadunidense. **Revista Ingesta**. v. 1, n. 2, p. 128, 2019.

CREWS et al. Effects of Ethanol on Ion Channels. In: BRADLEY; HARRIS e JENNER. **International Review of Neurobiology**. Academic Press, 1996. 283-367.

CRISWELL e BREESE. A Conceptualization of Integrated Actions of Ethanol Contributing to its GABA-mimetic Profile: A Commentary. **Neuropsychopharmacology**. v. 30, n. 8, p. 1407-1425, 2005.

DANBOLT. Glutamate uptake. **Progress in Neurobiology**. v. 65, n. 1, p. 1-105, 2001.

DRUESNE-PECOLLO et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. **The Lancet Oncology**. v. 10, n. 2, p. 173-180, 2009.

DUARTE. **Álcool e violência: um estudo dos processos de homicídio julgados nos Tribunais do Júri de Curitiba - PR entre 1995 e 1998**. 2000. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

ECONOMIDOU et al. Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716A on ethanol self-administration and ethanol-seeking behaviour in rats. **Psychopharmacology**. v. 183, n. 4, p. 394-403, 2006.

EISENHOFER e JOHNSON. Effect of ethanol ingestion on plasma vasopressin and water balance in humans. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 242, n. 5, p. R522-R527, 1982.

EL-SAYED et al. Interaction Between Alcohol and Exercise. **Sports Medicine**. v. 35, n. 3, p. 257-269, 2005.

ENZINGER e MAYER. Esophageal Cancer. **New England Journal of Medicine**. v. 349, n. 23, p. 2241-2252, 2003.

FADDA et al. Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. **Life Sciences**. v. 44, n. 4, p. 281-287, 1989.

FADDA e ROSSETTI. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. **Progress in Neurobiology**. v. 56, n. 4, p. 385-431, 1998.

FAGIUS et al. Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 48, n. 1, p. 65-69, 1985.

FAHRNER. Sexual dysfunction in male alcohol addicts: Prevalence and treatment. **Archives of Sexual Behavior**. v. 16, n. 3, p. 247-257, 1987.

FAINTUCH. Cardiovascular impact of alcoholism. **Revista do Hospital das Clínicas**. v. 50, n. 1, p. 76-79, 1995.

FERREIRA. **Análise da eficácia do programa Vida no Trânsito no combate à violência viária em Palmas/TO, no período entre 2011 e 2018**. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão de Políticas Públicas), Universidade Federal do Tocantins, Palmas, TO, 2020.

FEUERLEIN. The Acute Alcohol Withdrawal Syndrome: Findings and Problems. **British Journal of Addiction to Alcohol & Other Drugs**. v. 69, n. 2, p. 141-148, 1974.

GARCIA-TSAO et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. **Hepatology**. v. 5, n. 3, p. 419-424, 1985.

GARCIA et al. Effects of ethanol consumption and alcohol detoxification on the biomechanics and morphology the bone in rat femurs. **Brazilian Journal of Biology**. v. 75, n. p. 983-988, 2015.

GAWRYSZEWSKI et al. Informações sobre homicídios e sua integração com o setor saúde e segurança pública. **Revista de Saúde Pública**. v. 39, n. p. 627-633, 2005.

GAZAL-CARVALHO et al. Prevalência de alcoolemia em vítimas de causas externas admitidas em centro urbano de atenção ao trauma. **Revista de Saúde Pública**. v. 36, n. p. 47-54, 2002.

GERMAN e WALZEM. The health benefits of wine. **Annual Review of Nutrition**. v. 20, n. 1, p. 561-593, 2000.

GESSA et al. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. **Brain Research**. v. 348, n. 1, p. 201-203, 1985.

GIANOULAKIS. Implications of Endogenous Opioids and Dopamine in Acoholism: Human and Basic Science Studies. **Alcohol & Alcoholism**. v. 31, n. 1, p. 33-42, 1996.

GILL et al. Treatment with sertraline, a new serotonin uptake inhibitor, reduces voluntary ethanol consumption in rats. **Alcohol**. v. 5, n. 5, p. 349-354, 1988.

GIMENEZ et al. The rise in productivity and search for excellence in the Brazilian ethanol production: a success story. **Research, Society and Development**. v. 7, n. 2, p. e147-2195, 2018.

GIVENS. Behavioral correlates of single units in the medial septal area: The effect of ethanol. **Neuroscience**. v. 71, n. 2, p. 417-427, 1996.

GIVENS e BREESE. Electrophysiological evidence that ethanol alters function of medial septal area without affecting lateral septal function. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 253, n. 1, p. 95-103, 1990.

GLAUTIER et al. Multiple variable interval schedule behaviour in humans: effects of ethanol, mood, and reinforcer size on responding maintained by monetary reinforcement. **Behavioural Pharmacology**. v. 9, n. 7, p. 619-630, 1998.

GRAHAM e WEST. Alcohol and crime: Examining the link. In: **International handbook of alcohol dependence and problems**. New York, NY, US: John Wiley & Sons Ltd, 2001. 439-470.

GROVER e GHOSH. Delirium Tremens: Assessment and Management. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**. v. 8, n. 4, p. 460-470, 2018.

HALL e ZADOR. The alcohol withdrawal syndrome. **The Lancet**. v. 349, n. 9069, p. 1897-1900, 1997.

HANCOCK e MCKIM. Alcohol. In: HANCOCK e MCKIM. **Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology**. Pearson, 2017. 132-161.

HIGGINS e VIVIER. Cutaneous disease and alcohol misuse. **British Medical Bulletin**. v. 50, n. 1, p. 85-98, 1994.

HOFFMAN et al. Ethanol and the NMDA receptor. **Alcohol**. v. 7, n. 3, p. 229-231, 1990.

HOLFORD. Clinical Pharmacokinetics of Ethanol. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 13, n. 5, p. 273-292, 1987.

HUDSON e BUGLASS. History and Development of Alcoholic Beverages. In: BUGLASS. **Handbook of Alcoholic Beverages**. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2011. 12-41.

HYMAN et al. NEURAL MECHANISMS OF ADDICTION: The Role of Reward-Related Learning and Memory. **Annual Review of Neuroscience**. v. 29, n. 1, p. 565-598, 2006.

IZQUIERDO et al. The evidence for hippocampal long-term potentiation as a basis of memory for simple tasks. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. v. 80, n. p. 115-127, 2008.

JELLINEK. Phases of Alcohol Addiction. **Quarterly Journal of Studies on Alcohol**. v. 13, n. 4, p. 673-684, 1952.

JELLINEK. **The disease concept of alcoholism**. ed. New Haven, CT, US: Hillhouse Press, 1960. 246 p.

JONES. Elimination Half-life of Methanol During Hangover. **Pharmacology & Toxicology**. v. 60, n. 3, p. 217-220, 1987.

KALANT e LÊ. Effects of ethanol on thermoregulation. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 23, n. 3, p. 313-364, 1983.

KAZAKEVICH et al. Alcohol and skin disorders: with a focus on psoriasis. **Skin Therapy Letters**. v. 16, n. 4, p. 5-6, 2011.

KELLY et al. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. n. 3, p. 2020.

KENNETH e DAVID. RECOGNITION OF THE FETAL ALCOHOL SYNDROME IN EARLY INFANCY. **The Lancet**. v. 302, n. 7836, p. 999-1001, 1973.

KHRUSTALEV et al. Ethanol binding sites on proteins. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**. v. 78, n. p. 187-194, 2017.

KLATSKY et al. Alcohol and Mortality. **Annals of Internal Medicine**. v. 117, n. 8, p. 646-654, 1992.

KOOB. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 13, n. p. 177-184, 1992.

KOOB e BLOOM. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. **Science**. v. 242, n. 4879, p. 715-723, 1988.

- KOOB e VOLKOW. Neurocircuitry of Addiction. **Neuropsychopharmacology**. v. 35, n. 1, p. 217-238, 2010.
- KUBO et al. Alcohol Types and Sociodemographic Characteristics as Risk Factors for Barrett's Esophagus. **Gastroenterology**. v. 136, n. 3, p. 806-815, 2009.
- KUMAR et al. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. **Psychopharmacology**. v. 205, n. 4, p. 529-564, 2009.
- KUMAR et al. Sexual dysfunction in women with alcohol dependence syndrome: A study from India. **Asian Journal of Psychiatry**. v. 28, n. p. 9-14, 2017.
- KUPARI e KOSKINEN. Alcohol, Cardiac Arrhythmias and Sudden Death. In: CHADWICK e GOODE. **Novartis Foundation Symposium: Alcohol and Cardiovascular Diseases**. John Wiley & Sons, Inc., 2007. 68-85.
- LAITINEN et al. Transient Hypoparathyroidism during Acute Alcohol Intoxication. **New England Journal of Medicine**. v. 324, n. 11, p. 721-727, 1991.
- LAITINEN e VÄLIMÄKI. Alcohol and bone. **Calcified Tissue International**. v. 49, n. 1, p. S70-S73, 1991.
- LALLEMAND e DE WITTE. ETHANOL INDUCES HIGHER BEC IN CB1 CANNABINOID RECEPTOR KNOCKOUT MICE WHILE DECREASING ETHANOL PREFERENCE. **Alcohol and Alcoholism**. v. 40, n. 1, p. 54-62, 2004.
- LIEBER. Medical Disorders of Alcoholism. **New England Journal of Medicine**. v. 333, n. 16, p. 1058-1065, 1995.
- LINDHOLM et al. Bone Disorder in Men with Chronic Alcoholism: A Reversible Disease? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 73, n. 1, p. 118-124, 1991.
- LIU et al. The effects of alcohol and drug abuse on the skin. **Clinics in Dermatology**. v. 28, n. 4, p. 391-399, 2010.
- LIU et al. Different adaptations of dopamine release in Nucleus Accumbens shell and core of individual alcohol drinking groups of mice. **Neuropharmacology**. v. 175, n. p. 108-176, 2020.
- LOUVET e MATHURIN. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 12, n. 4, p. 231-242, 2015.
- LOVINGER et al. Ethanol Inhibits NMDA-Activated Ion Current in Hippocampal Neurons. **Science**. v. 243, n. 4899, p. 1721-1724, 1989.
- LOVINGER et al. NMDA receptor-mediated synaptic excitation selectively inhibited by ethanol in hippocampal slice from adult rat. **The Journal of Neuroscience**. v. 10, n. 4, p. 1372-1379, 1990.
- MALTA et al. Consumption of alcoholic beverages, driving vehicles, a balance of dry law, Brazil 2007-2013. **Revista de Saúde Pública**. v. 48, n. p. 692-966, 2014.

MANHAPRA et al. Topiramate Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder and Other Addictions: A Narrative Review. **Journal of Addiction Medicine**. v. 13, n. 1, p. 7-22, 2019.

MENZ et al. Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. **Herz**. v. 21, n. 4, p. 227-231, 1996.

MEZEY. Alcoholic liver disease: roles of alcohol and malnutrition. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 33, n. 12, p. 2709-2718, 1980.

MINOZZI et al. Baclofen for alcohol use disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. n. 11, p. 2018.

MITCHELL et al. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. **Psychopharmacology**. v. 223, n. 3, p. 299-306, 2012.

MORROW. Regulation of GABAA Receptor Function and Gene Expression in the Central Nervous System. In: BRADLEY e HARRIS. **International Review of Neurobiology**. Academic Press, 1995. 1-41.

MURTHY et al. A Clinical Overview of Fetal Alcohol Syndrome. **Addictive Disorders & Their Treatment**. v. 8, n. 1, p. 1-12, 2009.

NARANJO et al. Zimelidine-induced variations in alcohol intake by nondepressed heavy drinkers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 35, n. 3, p. 374-381, 1984.

NARANJO et al. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 41, n. 3, p. 266-274, 1987.

O'KEEFE et al. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison...or the Remedy. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 89, n. 3, p. 382-393, 2014.

O'KEEFE et al. Alcohol and Cardiovascular Health: The Razor-Sharp Double-Edged Sword. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 50, n. 11, p. 1009-1014, 2007.

OPAS. **Folha informativa - Álcool**. [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5649:folha-informativa-alcool&Itemid=1093](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5649:folha-informativa-alcool&Itemid=1093). Acesso em: 29/08/2020.

OSWALD e WAND. Opioids and alcoholism. **Physiology & Behavior**. v. 81, n. 2, p. 339-358, 2004.

PATON. Alcohol in the body. **BMJ**. v. 330, n. 7482, p. 85-87, 2005.

PIERCE e KUMARESAN. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 30, n. 2, p. 215-238, 2006.

PINHEIRO et al. Origem, produção e composição química da cachaça. **Química Nova na Escola**. v. 1, n. 18, p. 3-8, 2003.

PUBCHEM. **Ethanol**. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>. Acesso em: 19/10/2020.

QUEIROZ e FERREIRA. Embriaguez ao volante: Análise da eficácia da lei seca no Distrito Federal. **Revista Brasileira de Segurança Pública**. v. 13, n. 1, p. 60-69, 2020.

RASMUSSEN. From Honey Wine to the Cultivation of the Grape: An Early History of Fermented Beverages. In: **Chemical Technology in Antiquity**. Washington: American Chemical Society, 2015. 89-138.

REGIER et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**. v. 264, n. 19, p. 2511-2518, 1990.

REHM et al. Does Alcohol Use Affect Cancer Risk? **Current Nutrition Reports**. v. 8, n. 3, p. 222-229, 2019.

REYNOLDS et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke A Meta-analysis. **JAMA**. v. 289, n. 5, p. 579-588, 2003.

RIMM et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. **BMJ (Clinical research ed.)**. v. 319, n. 7224, p. 1523-1528, 1999.

ROBERTO et al. Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 100, n. 4, p. 2053-2058, 2003.

ROBERTO et al. Increased GABA Release in the Central Amygdala of Ethanol-Dependent Rats. **The Journal of Neuroscience**. v. 24, n. 45, p. 10159-10166, 2004.

ROEHRS e ROTH. Sleep, sleepiness, and alcohol use. **Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**. v. 25, n. 2, p. 101-109, 2001.

ROINE et al. Effect of Concentration of Ingested Ethanol on Blood Alcohol Levels. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**. v. 15, n. 4, p. 734-738, 1991.

ROOM et al. Alcohol and public health. **The Lancet**. v. 365, n. 9458, p. 519-530, 2005.

RUMGAY et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. **The Lancet Oncology**. v. 0, n. 0, p. 1-10, 2021.

SALES. Aspectos da história do álcool e do alcoolismo no século XIX. **Cadernos de História UFPE**. v. 1, n. 7, p. 167-203, 2010.

SAMOKHVALOV et al. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology and Infection**. v. 138, n. 12, p. 1789-1795, 2010.

SCHUCKIT. Alcohol-use disorders. **The Lancet**. v. 373, n. 9662, p. 492-501, 2009.

SCHUCKIT. Etanol e Metanol. In: BRUNTON; CHABNER e KNOLLMANN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: Artmed, 2012. 629-647.

SECHI e SERRA. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. **The Lancet Neurology**. v. 6, n. 5, p. 442-455, 2007.

SHIELD et al. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**. v. 40, n. 6, p. 1166-1181, 2016.

SILVA e ENES. Síndrome de Wernicke-Korsakoff: revisão literária da sua base neuroanatômica. **Arquivos de Medicina**. v. 27, n. p. 121-127, 2013.

SIMSON et al. Inhibition of NMDA-evoked electrophysiological activity by ethanol in selected brain regions: evidence for ethanol-sensitive and ethanol-insensitive NMDA-evoked responses. **Brain Research**. v. 607, n. 1, p. 9-16, 1993.

SIMSON et al. Ethanol inhibits NMDA-evoked electrophysiological activity in vivo. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 257, n. 1, p. 225-231, 1991.

SINCLAIR. Drugs for alcohol dependence. **Medicine**. v. 48, n. 12, p. 815-817, 2020.

SKINNER e ALLEN. Alcohol dependence syndrome: Measurement and validation. **Journal of abnormal psychology**. v. 91, n. p. 199-209, 1982.

SLUTSKE et al. Genetic influences on alcohol-related hangover. **Addiction**. v. 109, n. 12, p. 2027-2034, 2014.

SOUSA et al. Mortalidade no trânsito do Maranhão após a implantação da lei seca. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 13, n. 2, p. 1-10, 2021.

STREISSGUTH et al. Fetal Alcohol Syndrome in Adolescents and Adults. **JAMA**. v. 265, n. 15, p. 1961-1967, 1991.

SWIFT e DAVIDSON. Alcohol hangover: Mechanisms and mediators. **Alcohol health and research world**. v. 22, n. p. 54-60, 1998.

THANOS et al. Ethanol self-administration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. **Behavioural Brain Research**. v. 164, n. 2, p. 206-213, 2005.

TORVIK et al. Brain lesions in alcoholics: A neuropathological study with clinical correlations. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 56, n. 2, p. 233-248, 1982.

TURTON e LINGFORD-HUGHES. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. **Medicine**. v. 48, n. 12, p. 749-753, 2020.

UHLENHOPP et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. **Clinical Journal of Gastroenterology**. v. 13, n. 6, p. 1010-1021, 2020.

URBANO-MARQUEZ et al. The Effects of Alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle. **New England Journal of Medicine**. v. 320, n. 7, p. 409-415, 1989.

WANNAMETHEE e SHAPER. Alcohol and sudden cardiac death. **British Heart Journal**. v. 68, n. 11, p. 443-448, 1992.

WEINGARTNER et al. Effects of serotonin on memory impairments produced by ethanol. **Science**. v. 221, n. 4609, p. 472-474, 1983.

WHITE. What Happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. **Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**. v. 27, n. p. 186-196, 2003.

WHITE et al. Ethanol, memory, and hippocampal function: A review of recent findings. **Hippocampus**. v. 10, n. 1, p. 88-93, 2000.

WIESE et al. The Alcohol Hangover. **Annals of Internal Medicine**. v. 132, n. 11, p. 897-902, 2000.

WISEMAN. Alcohol, Eroticism and Sexual Performance: A Social Interactionist Perspective. **Journal of Drug Issues**. v. 15, n. 2, p. 291-308, 1985.

YAFI et al. Erectile dysfunction. **Nature Reviews Disease Primers**. v. 2, n. 1, p. 16003, 2016.

YAN et al. Focal ethanol elevates extracellular dopamine and serotonin concentrations in the rat ventral tegmental area. **European Journal of Pharmacology**. v. 301, n. 1, p. 49-57, 1996.

YOSHIDA et al. The effect of chronic ethanol administration on high affinity 3H-nicotinic binding in rat brain. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. v. 321, n. 1, p. 74-76, 1982.

YOSHIMOTO et al. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. **Alcohol**. v. 9, n. 1, p. 17-22, 1992.

ZILBERMAN e BLUME. Domestic violence, alcohol and substance abuse. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 27, n. p. s51-s55, 2005.

ZISKIND-CONHAIM et al. Ethanol Dual Modulatory Actions on Spontaneous Postsynaptic Currents in Spinal Motoneurons. **Journal of Neurophysiology**. v. 89, n. 2, p. 806-813, 2003.