

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Beatriz Camargo Fracarola

**A RELAÇÃO ENTRE O TRANSTORNO DEPRESSIVO E O USO DE
ETANOL: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?**

São Paulo

2017

Beatriz Camargo Fracarola

**A RELAÇÃO ENTRE O TRANSTORNO DEPRESSIVO E O USO DE
ETANOL: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dra. Ana Yára Serrano Gomes, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Fracarola, Beatriz Camargo

A relação entre o transtorno depressivo e o uso de etanol: causa ou consequência? / Beatriz Camargo Fracarola. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2017.
77 p.

Orientação de Ana Yára Serrano Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2017.

1. Alcoolismo 2. Depressão 3. Etanol 4. Transtorno depressivo I.
Gomes, Ana Yára Serrano II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.861

Beatriz Camargo Fracarola

**A RELAÇÃO ENTRE O TRANSTORNO DEPRESSIVO E O USO DE
ETANOL: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?**

São Paulo, 30 de outubro de 2017

Professor Orientador – Prof^a Dra. Ana Yára Serrano Gomes

Professor Examinador – Prof^a Dra. Roberta de Medeiros

Agradecimentos

Primeiramente devo agradecer a Deus. Obrigada por me dar saúde me permitindo cumprir mais uma etapa da minha vida, e por iluminar os meus caminhos até aqui.

À professora Ana Yára Serrano Gomes por ter aceitado me orientar e ter feito isso com tamanha maestria. Depois de tantas correções e exaustivas especificações, hoje consigo entender e de fato agradecer ao chegarmos a esse resultado final, do qual me orgulho muito. Obrigada por me transmitir tanto conhecimento.

Jamais existirão palavras o suficiente para agradecer aos meus pais, Sueli e Pedro, à minha segunda mãe, Luza, à minha irmã Natália e ao meu namorado, Gustavo. Foram tantos dias de estresse extremo e muito cansaço, que de um jeito ou de outro, todos me apoiaram e me entenderam. Obrigada por nunca terem me deixado desistir e por tanto amor que me foi transmitido.

Ao meu pequeno sobrinho Lorenzo, que apesar de sempre querer atenção e me tirar o foco, foi o meu ponto de paz e que me encheu de luz por todo esse ano. Ainda na falta de palavras, só o seu sorriso já era o suficiente para me manter nessa caminhada.

Aos meus amigos do colégio que se fizeram presentes para me distrair da rotina e sempre me jogaram para cima. Obrigada por apesar de ouvirem tantas reclamações, nunca terem desistido de mim e nunca terem deixado de me apoiar.

Às amigas que a Biomedicina me presenteou, sem necessidade de citar nomes pois quem construiu essa fase da vida comigo, sabe de sua imensa importância. Foi fundamental todas as angústias, mas também os momentos incríveis que compartilhamos esses anos.

Aos amigos do CEPIC, lugar incrível que tive a oportunidade de fazer estágio esse ano. Desculpa o péssimo humor pelas manhãs e obrigada por todo e qualquer tipo de ajuda que me foi dada. Que os ótimos momentos de distração que aconteceram ao longo desse ano, se estendam como momentos ainda melhores de comemoração ao finalizar essa etapa longa e cansativa.

A minha cachorrinha Jade, e a Nala, que de alguma forma considero como minha também, foram e sempre serão ótimas companheiras.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até o final.

Obrigada,

Beatriz Camargo Fracarola

“Que importa o mal que te atormenta, se o sonho te contenta e pode
realizar-se?” – **Cinderela.**

FRACAROLA, B.C. **A relação entre o transtorno depressivo e o uso de etanol: causa ou consequência?** 2017. 77f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

A depressão é um distúrbio mental que faz parte dos transtornos de humor. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 350 milhões de pessoas apresentam esse transtorno mundialmente. Ela pode ser desenvolvida devido a fatores genéticos, psicológicos ou sociais, sendo então dividida em depressão endógena ou reativa. Pacientes depressivos podem também apresentar problemas em relação ao consumo de etanol. O trabalho é uma revisão da literatura e teve como objetivo geral descrever o transtorno depressivo e inter-relacionar o uso do álcool com a depressão. A hipótese monoaminérgica da depressão descreve a causa desse transtorno como uma deficiência dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina. Além desse fator, um aumento de cortisol e glutamato, e uma diminuição de uma neurotrofina, o BDNF, têm grande relevância nesse contexto. O alto consumo de etanol por longos períodos de tempo traz muitas consequências negativas, inclusive corrobora para o desenvolvimento de depressão. Etilistas crônicos apresentam carências nutricionais, o que prejudica a síntese de neurotransmissores levando a uma diminuição destes, além de contribuir com a neurodegeneração. O etanol pode ser consumido como uma forma de aliviar os sintomas depressivos, ou também os problemas relacionados ao seu consumo podem ser responsáveis pela depressão. Desta forma, essa droga pode ser tanto causa quanto consequência da depressão. É necessário que seja feito um diagnóstico minucioso e particular para cada paciente, sendo imprescindível saber qual dos dois transtornos deu início ao outro, para que se alcance um tratamento de sucesso.

Palavras-chaves: Alcoolismo. Depressão. Etanol. Transtorno depressivo.

FRACAROLA, B.C. **The relationship between the depressive disorder and the use of ethanol: cause or consequence?** 2017. 77 f. Term Paper (Bachelor degree of Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Depression is a mental disturb that is part of humor disorders. According to the World Health Organization, around 350 million people worldwide have this disorder. It can be developed due to genetic, psychological or social factors, being then divided into endogenous or reactive depression. Depressive patients may also present problems in relation to the consumption of ethanol. This work is a literature review and had as general objective to describe the depressive disorder and to interrelate the use of alcohol with depression. The monoaminergic hypothesis of depression describes the cause of this disorder as a deficiency of the neurotransmitters serotonin, norepinephrine and dopamine. In addition, an increase of cortisol and glutamate, and a decrease of a neurotrophin, BDNF, have great relevance in this context. The high consumption of ethanol for a long period has many negative consequences, including corroborating for the development of depression. Chronic alcoholics present nutritional deficiencies, which impairs the synthesis of neurotransmitters leading to a these decrease, besides contributing to neurodegeneration. Ethanol can be use as a form to alleviate the depressive synthoms or also problems related to its consumption may be responsible for depression. In this way, this drug can be also cause or consequence of depression. It's necessary to make a detailed and specific diagnosis for each patient, being essential to know wich of this two disorder started the other, in order to achieve a successful treatment.

Keywords: Alcoholism. Depression. Ethanol. Depressive disorder.

Lista de Figuras

Figura 1 – Tipos de depressão.....	20
Figura 2 – Lobos cerebrais (vista lateral).....	22
Figura 3 – Lobos do cérebro (vista inferior).....	23
Figura 4 – Corte sagital do encéfalo.....	24
Figura 5 – Esquema do fórnice.....	25
Figura 6 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)	26
Figura 7 – Funcionamento do eixo HHA após estímulo estressante.....	27
Figura 8 – Mecanismo intracelular de ação do receptor de glicocorticoides.....	28
Figura 9 – Monoaminas biologicamente ativas.....	30
Figura 10 – Vias e alvos do sistema serotoninérgico.....	32
Figura 11 – Vias dopaminérgicas.....	33
Figura 12 – Vias noradrenérgicas.....	34
Figura 13 – Biossíntese das catecolaminas.....	36
Figura 14 – Biossíntese da Serotonina.....	37
Figura 15 – Canais de sódio e potássio durante um potencial de ação.....	39
Figura 16 – Liberação de neurotransmissor e receptores alvos.....	40
Figura 17 – Função da proteína G.....	43
Figura 18 – Via do AMPc.....	44
Figura 19 – Receptores glutamatérgicos ionotrópicos.....	46
Figura 20 – Conversão de glutamina à glutamato nos neurônios e vice-versa nos astrócitos.	47
Figura 21 – Neurotrofinas e seus receptores.....	48
Figura 22 – Sinalização do BDNF pela ligação ao receptor TrkB.....	49
Figura 23 – Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da depressão.....	50

Figura 24 – Estrutura molecular do etanol.....	52
Figura 25 – Metabolismo do etanol pela álcool desidrogenase e enzima CYP2E1.....	54
Figura 26 – Metabolismo do etanol.....	55
Figura 27 – Conversão de piruvato a lactato.....	56
Figura 28 – Síntese de corpos cetônicos no fígado e metabolismo no cérebro.....	57
Figura 29 – Efeitos excitatórios do etanol.....	59
Figura 30 – Efeitos depressores do etanol.....	61

Lista de Quadros

Quadro 1 – Inter-relação dos neurotransmissores, suas localizações e principais funções relacionadas ao comportamento.....	35
Quadro 2 – Neurotransmissores e seus principais receptores encontrados no SNC...	42
Quadro 3 – Correlação entre os níveis de alcoolemia e os efeitos observados.....	62
Quadro 4 – Bases biológicas dos sinais e sintomas da SAA.....	66
Quadro 5 – Fármacos orais utilizados no tratamento do abuso de álcool.....	68

Lista de Abreviaturas

μ Receptor mi

5-HT 5-hidroxitriptamina (Serotonina)

AC Adenilato Ciclase

ACTH Hormônio Adrenocorticotrófico

ADH Álcool Desidrogenase

ALDH Aldeído Desidrogenase

AMPA Ácido α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico

AMPc 3',5'-adenosina-monofosfato-cíclico

ATP Adenosina Trifosfato

BDNF *Brain-derived Neurotrophic Factor* (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)

CID-10 Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

COMT Catecol-O-metiltransferase

CRH Corticotrofina

CYP2E1 Citocromo P450 2E1

DA Dopamina

DAG Diacilglicerol

DSM-V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV

GABA Ácido Gama-aminobutírico

GDP Guanosina Difosfato

GR Receptores de Glicocorticoides

GTP Guanosina Trifosfato

HHA Hipotálamo Hipofise Adrenal

IP Imunofilina

IP3 Inositol Trifosfato

MAO Monoamina Oxidase

MAPK Proteína-cinase Ativada por Mitógenos

MP Membrana Plasmática

NAD⁺ Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida

NADH Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida reduzido

NADP⁺ Fosfato Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida

NE Norepinefrina

NMDA N-metil-D-aspartato

NT Neurotransmissor

NTs Neurotransmissores

OMS Organização Mundial da Saúde

PI3K Fosfatidilinositol-3-cinase

PKA Proteína Cinase A

PKB ou AKT Proteína Cinase B

PLC γ Fosfolipase C γ

PA Potencial de Ação

SAA Síndrome de Abstinência do Álcool

SMOE Sistema Mitocondrial de Oxidação do Etanol

SNC Sistema Nervoso Central

VOC's Canais Operados por Voltagem

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVO	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	METODOLOGIA	20
4	DESENVOLVIMENTO	21
4.1	Sentimentos e controle do humor.....	23
4.1.1	Substâncias envolvidas na regulação do humor	32
4.1.2	Sítios de ação na célula efetora	43
4.2	A depressão e o álcool	53
4.2.1	Intoxicação aguda: farmacocinética e farmacodinâmica do etanol	54
4.2.2	Tolerância e uso crônico	63
4.2.3	Dependência e abstinência	66
4.3.3	Reabilitação.....	69
5	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS.....	72

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um distúrbio mental que representa um grande problema de saúde pública. No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V) é classificada como um transtorno de humor, porém pode ser encontrada também como transtorno afetivo, segundo a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (STOPA et al., 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas sofrem de depressão mundialmente. Ela é considerada a principal causa de incapacidade em âmbito global, além de afetar significativamente a carga mundial de doenças. Um grande agravamento no quadro depressivo de um paciente pode levá-lo a cometer suicídio e sabe-se que, a cada ano, aproximadamente 800 mil pessoas tiram a própria vida, sendo essa a segunda causa de morte mais comum entre jovens com 15 e 29 anos (RAZZOUK, 2016).

A prevalência da depressão na população geral brasileira ao longo da vida gira em torno de 17%, sendo que o país apresenta a maior prevalência entre os países de renda média. Já foi constatado também que existe uma dominância de diagnósticos depressivos entre as mulheres, e também entre indivíduos com uma menor classificação socioeconômica e escolaridade baixa. Algumas possíveis explicações para a prevalência desse diagnóstico entre o gênero feminino já foram levantadas, como questões biológicas, sociais e psicológicas (MOLINA et al., 2012).

O quadro clínico dos transtornos de humor é caracterizado pelas alterações no humor e perturbações associadas, além de se referir a estados emocionais persistentes. Podem ser considerados como síndromes que consistem de sinais e sintomas duradouros por semanas ou meses, levando a um desequilíbrio no desempenho habitual do paciente, ocorrendo, eventualmente, de forma periódica ou cíclica (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

O indivíduo que apresenta depressão tem como sintomatologia sentimento de tristeza, ausência de confiança, visões pessimistas em relação a si e aos outros, perda de interesse nos afazeres cotidianos e em suas relações sociais, alteração no sono e apetite. O conjunto desses sintomas e possíveis agravamentos no quadro, pode levar o paciente a cometer suicídio (STOPA et al., 2015).

A depressão pode ser causada por fatores genéticos, psicológicos, familiares e sociais. Dessa forma, ela pode ser dividida em depressão endógena ou reativa. Os casos que são diagnosticados como depressão endógena existe um forte componente hereditário envolvido e não está relacionada a fatores externos, podendo ser classificada também como um transtorno primário. Já a reativa está associada à exposição do paciente a estressores externos e não existe uma influência familiar na causa da depressão. Também englobada na reativa, esse transtorno pode ser induzido por uma substância ou processos fisiopatológicos, sendo classificado como secundário. Além disso, há a divisão em depressão maior (unipolar), em que as mudanças de humor estão no mesmo sentido, e o distúrbio afetivo bipolar, onde além de sentimentos depressivos, o paciente apresenta comportamentos de mania (RANG et al., 2011; STOPA et al., 2015).

A depressão maior se destaca de outras condições depressivas pela gravidade, esta justificada pela quantidade de sintomas apresentados pelo paciente, persistência e recorrência deles. De acordo com esses critérios, podemos classificar um episódio depressivo em três níveis: leve, moderado e grave (ROCHA-ALMEIDA; FARO, 2016).

A hipótese da fisiopatologia da depressão mais aceita é a diminuição dos neurotransmissores (NTs) serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA), todas monoaminas biologicamente ativas. Elas estão intimamente associadas com a regulação do humor atuando na atividade cerebral (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

Estruturas do sistema límbico são responsáveis pelo processamento emocional. Dessa forma, pacientes com depressão apresentam alterações nessas estruturas, o que pode influenciar também o sistema endócrino, levando a um aumento do hormônio cortisol. Além disso, a estimulação do sistema límbico por eventos estressantes provoca também a liberação desse glicocorticóide. Com isso, pacientes depressivos apresentando altas taxas de cortisol (TANNO; MARCONDES, 2002; KANDEL et al., 2014).

Além das monoaminas e do cortisol, existem outros fatores que influenciam no transtorno depressivo. Pacientes nessa condição apresentam também um aumento nos níveis de glutamato, sendo o estresse o responsável pela sua maior liberação. Também envolvidos na fisiopatologia da depressão, os fatores neurotróficos são substâncias importantes no Sistema Nervoso Central (SNC). Relacionado à

neuroplasticidade, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, de *brain derived neurotrophic factor*) é uma neurotrofina que pelas suas vias de sinalização, controla a sobrevivência e diferenciação neuronal. A redução na expressão desse fator e baixa responsividade de seu receptor, TrkB, estão associadas a comportamentos depressivos (RANG et al., 2011; AUTRY; MONTEGGIA, 2012; HILLHOUSE; PORTER, 2016).

É frequente pacientes que são diagnosticados com depressão apresentarem também problemas relacionados ao alto consumo de álcool. Dentre as principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo encontra-se o consumo em excesso do etanol e a depressão, responsáveis por trazer altos prejuízos na qualidade de vida, no convívio interpessoal e nas participações em ambientes profissionais dos indivíduos que se adequam a essas condições. Além disso, geram também grandes problemas socioeconômicos e altos riscos de comprometimento da capacidade produtiva (AGABIO, 2017).

Os indivíduos que ingerem grandes quantidades de álcool por um longo período de tempo estão expostos a desenvolverem tolerância a essa substância, onde se faz necessária a ingestão de doses maiores para que os mesmos efeitos sejam observados. Consumido de forma crônica, o etanol causa dependência e em casos de interrupção no seu uso, leva o paciente a chamada Síndrome de Abstinência ao Álcool (SAA) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; ZALESKI et al., 2004).

O álcool é a droga psicoativa mais usada na sociedade atual, principalmente por adolescentes e jovens adultos. O transtorno depressivo pode ser induzido após a manifestação da desordem devido ao uso abusivo de álcool, em especial nos períodos de abstinência, ou também a droga pode ser usada a fim de aliviar os sintomas associados à depressão, nesse caso adquirida anteriormente ao uso (MÜLLER et al., 2017).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Descrever o transtorno depressivo e inter-relacionar o uso de álcool com a depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever, fisiologicamente, a regulação e modulação do humor, abordando as substâncias e vias envolvidas.
- Descrever a fisiopatogenia do transtorno depressivo, expondo as alterações psíquicas e fisiológicas observadas no paciente.
- Inter-relacionar o uso de álcool com a depressão, abordando a intoxicação aguda, consumo crônico dessa substância e as potenciais consequências para o paciente.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desse trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico no portal de revistas e artigos eletrônicos Scielo, na base de dados PubMed e Google Acadêmico. Além disso, livros da biblioteca do Centro Universitário São Camilo também foram utilizados, sendo esses nas áreas de Farmacologia, Psiquiatria, Anatomia e Neurologia.

Para a seleção dos artigos utilizados foi aplicado os filtros de “free full text” e em dados momentos, especificação do ano. Os descritores usados foram: monoaminas biogênicas, fisiopatologia da depressão, depressão e álcool, etanol e suas respectivas traduções para a língua inglesa: biogenic monoamines, pathophysiology of depression, depression and alcohol e etanol.

4 DESENVOLVIMENTO

A depressão é uma das síndromes psiquiátricas que faz parte dos transtornos de humor. É caracterizada principalmente por humor deprimido, o qual se prolonga pela maior parte do dia e por no mínimo 2 semanas, além também de acometer o interesse e o prazer nas atividades habituais do paciente (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

O indivíduo que apresenta um quadro depressivo tem a sua qualidade de vida altamente prejudicada. Essa doença pode ser responsável por perda de energia, distúrbios no sono e no apetite, além de pensamentos negativos constantes, como o de incapacidade, de inutilidade e de pensamentos suicidas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Esse transtorno psíquico é ameaçador à vida e relaciona-se com mortalidade e morbidades significativas, sendo a sua incidência de aproximadamente 3-10% em geral. Além disso, é uma das principais razões causadoras de incapacidade em adultos (LEE; BAE, 2017).

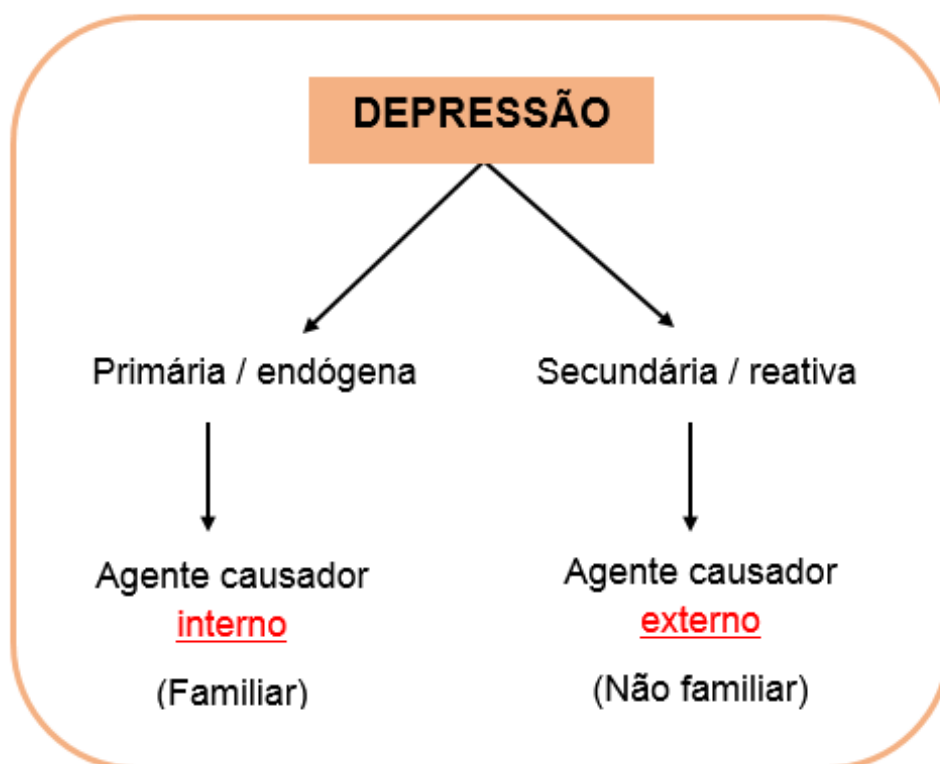
Um importante fator para o desenvolvimento de um episódio depressivo é a exposição do indivíduo a um estressor externo, o qual provoca efeitos negativos e o obriga a enfrentar várias formas de estresse. Uma longa permanência do estressor pode provocar, tanto no cérebro quanto no corpo, o desenvolvimento de sucessivos mecanismos adaptativos, fazendo com que a pessoa tenha a possibilidade de apresentar formas crônicas de depressão. Com isso, sabe-se que pacientes que possuem histórico de impactos interpessoais obtêm maior sucesso com psicoterapia do que com psicofarmacoterapia (ROUGEMONT-BÜCKING; GAMMA; PANKSEPP, 2017).

Além da depressão desenvolvida pela estimulação de fatores externos, 30 a 40% pode ser relacionada à hereditariedade. Como um exemplo desses casos de hereditariedade, polimorfismos no gene do transportador de 5-HT podem se relacionar a sintomas depressivos, além de disfunções em estruturas e circuitos específicos do cérebro (PEROVIC et al., 2010).

Dessa forma, é possível perceber que a síndrome depressiva pode existir em diferentes tipos. A depressão maior (depressão unipolar) é caracterizada por

alterações de humor no mesmo sentido, já o distúrbio afetivo bipolar, os sentimentos depressivos se alternam com a mania. Cerca de 75% dos casos de depressão maior são não familiares e estão associados a episódios estressantes do cotidiano, apresentando sintomas de ansiedade e agitação. Esta condição, em específico, pode ser denominada depressão reativa. Os outros 25%, conhecida como depressão endógena, têm indícios familiares e não se relaciona com óbvios estresses externos. A diferenciação entre esses tipos é feita clinicamente. Outra distinção importante é saber se o transtorno é primário ou secundário. Aqueles transtornos de humor que são induzidos, seja por alguma substância, por exemplo alguns anti-hipertensivos, ou por algum processo fisiopatológico que atinge o encéfalo, por exemplo, hipotireoidismo e doença de Parkinson, são classificados como secundários ou reativos, já que foram consequência de outra condição (Figura 1) (RANG et al., 2011).

Figura 1 – Tipos de depressão



Nota: A depressão pode ser classificada em dois tipos: endógena e reativa. Para que seja feita essa distinção é necessário saber qual o agente causador desse distúrbio, sendo necessário diagnósticos completamente individuais para cada paciente.

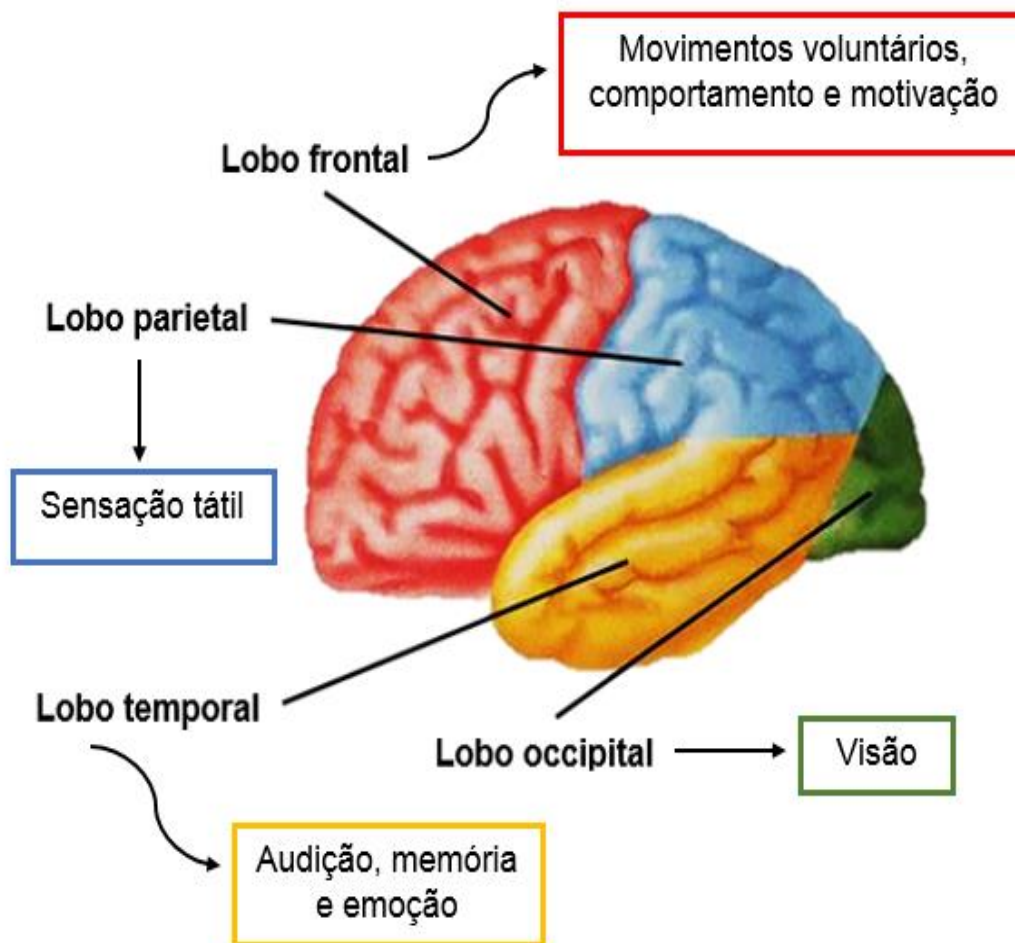
A OMS estima que cerca de 350 milhões de pessoas no mundo vivenciam a depressão. Isso leva a estimativa de que no ano de 2020 ela será a segunda maior responsável pela incapacidade em saúde (ROCHA-ALMEIDA; FARO, 2016).

Um diagnóstico depressivo pode estar associado a outras condições clínicas, indo desde uma dor crônica até doença arterial coronária. A existência da depressão em conjunto com outros estados clínicos pode levar à intensificação da doença do paciente além de conduzir para uma diminuição na qualidade de vida e muitas vezes, no prognóstico para o tratamento eficaz (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

4.1 Sentimentos e controle do humor

A regulação e a modulação do humor e do controle emocional são feitas por uma complexa rede neural, envolvendo múltiplas interações entre diversas regiões e estruturas do SNC. Essas regiões estão estreitamente interligadas com alguns sentimentos, como recompensa, prazer e motivação, além do envolvimento com o estado interno de cada indivíduo e do ambiente externo. O cérebro pode ser dividido em lobos, o frontal, o parietal, o occipital e o temporal, cada um com um conjunto de funções especializadas (Figura 2) (STERNAT; KATZMAN, 2016).

Figura 2 – Lobos cerebrais (vista lateral).

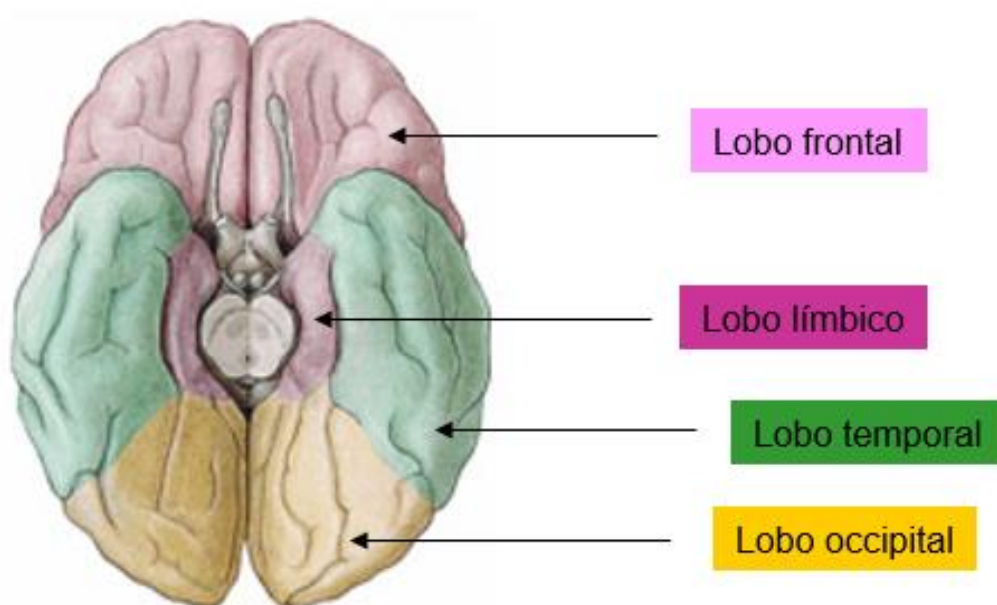


Fonte: modificado de (NETTER, 2011).

Nota: O cérebro é dividido em lobos, onde cada um deles é responsável por algumas funções fisiológicas.

Dividido em dois hemisférios cerebrais, o cérebro é recoberto por uma camada mais externa, o córtex cerebral, além de possuir algumas estruturas localizadas mais profundamente, como o hipocampo e os núcleos da amígdala. Além dos quatro lobos citados, em 1877 Paul Broca descreveu mais uma divisão, o lobo límbico (Figura 3) (KANDEL et al., 2014; RIBAS, 2007).

Figura 3 – Lobos do cérebro (vista inferior).

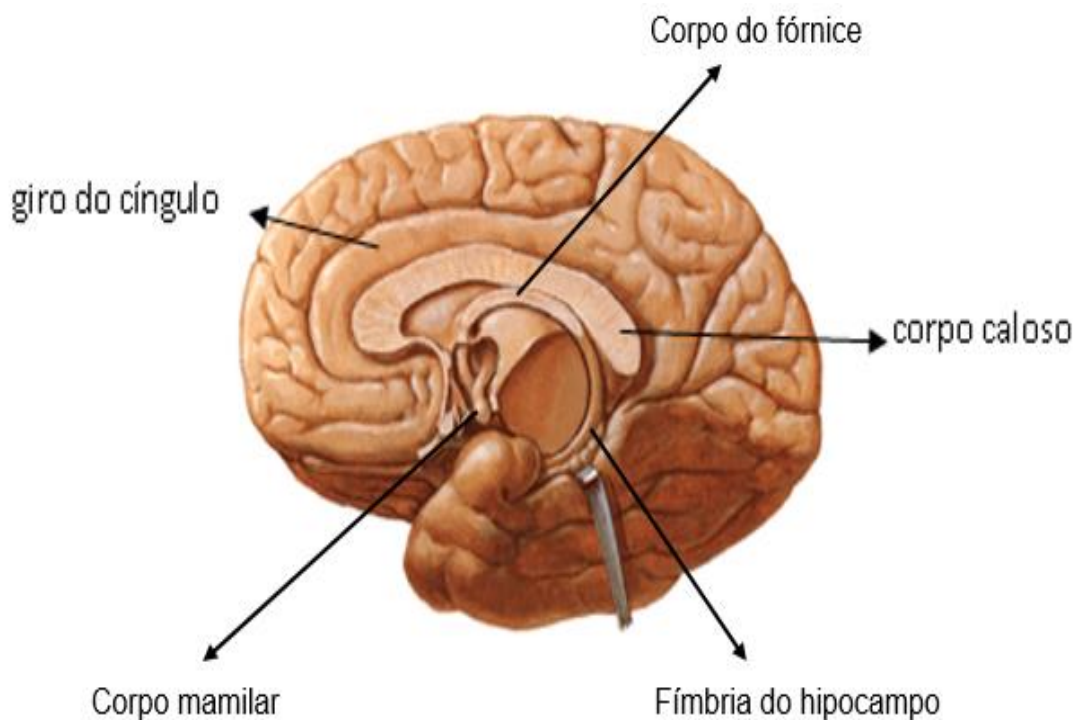


Fonte: Modificada de (PAULSEN; WASCHKE, 2012).

Nota: Pela visualização inferior do cérebro, é possível identificar a sua divisão em dois hemisférios, onde ambos possuem todos os lobos, inclusive o lobo límbico, o qual não é visível pela vista lateral.

James Papez em 1937 descreveu então o sistema límbico, o qual representa uma alça anatômica para o processamento emocional. Esse sistema concentra bases neuroanatômicas de instintos básicos, como alimentação, prazer e dor, os quais originam as emoções. Estruturas como hipocampo, fórnice, corpos mamilares, giro do cíngulo, amígdala e *nucleus accumbens*, são encarregadas de criar e alterar lembranças além de atribuir valor emocional à experiência sensorial e à recordação (Figuras 4 e 5) (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

Figura 4 – Corte sagital do encéfalo

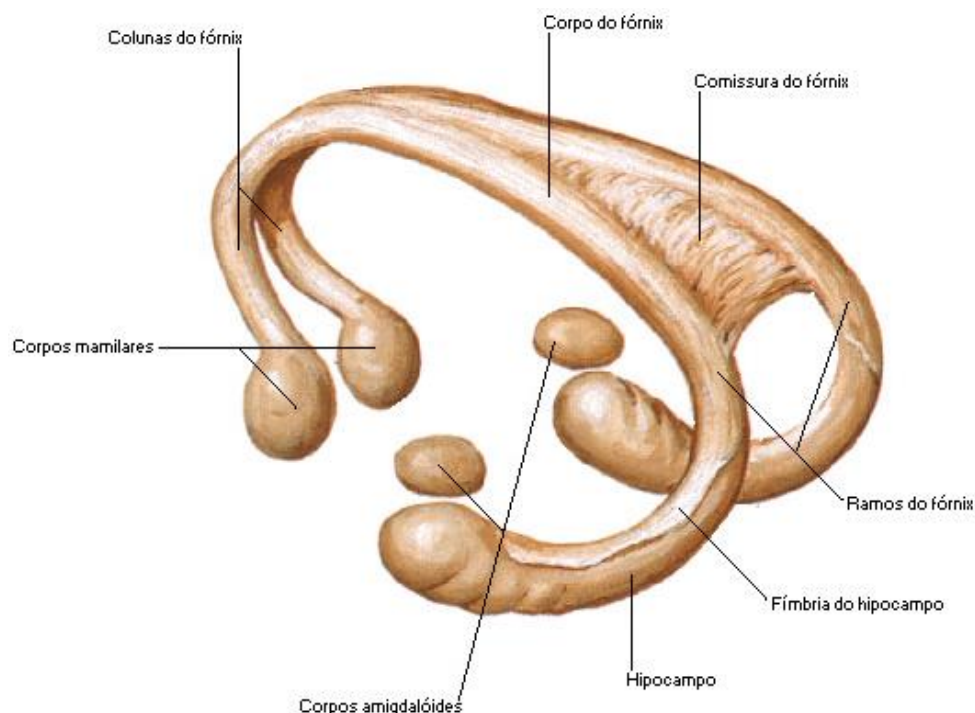


Fonte: (NETTER, 2011).

Nota: Visualizar o corte sagital do encéfalo permite a identificação de estruturas importantes que constituem o sistema límbico.

Uma vez que não é possível visualizar o fórnice em sua totalidade na figura acima, a figura 5 é uma amplificação dessa estrutura, localizada inferiormente ao corpo caloso. Ele é constituído por duas metades laterais e simétricas, que estão afastadas em uma extremidade e unem-se na parte inferior do corpo caloso (PAULSEN; WASCHKE, 2012).

Figura 5 – Esquema do fórnice

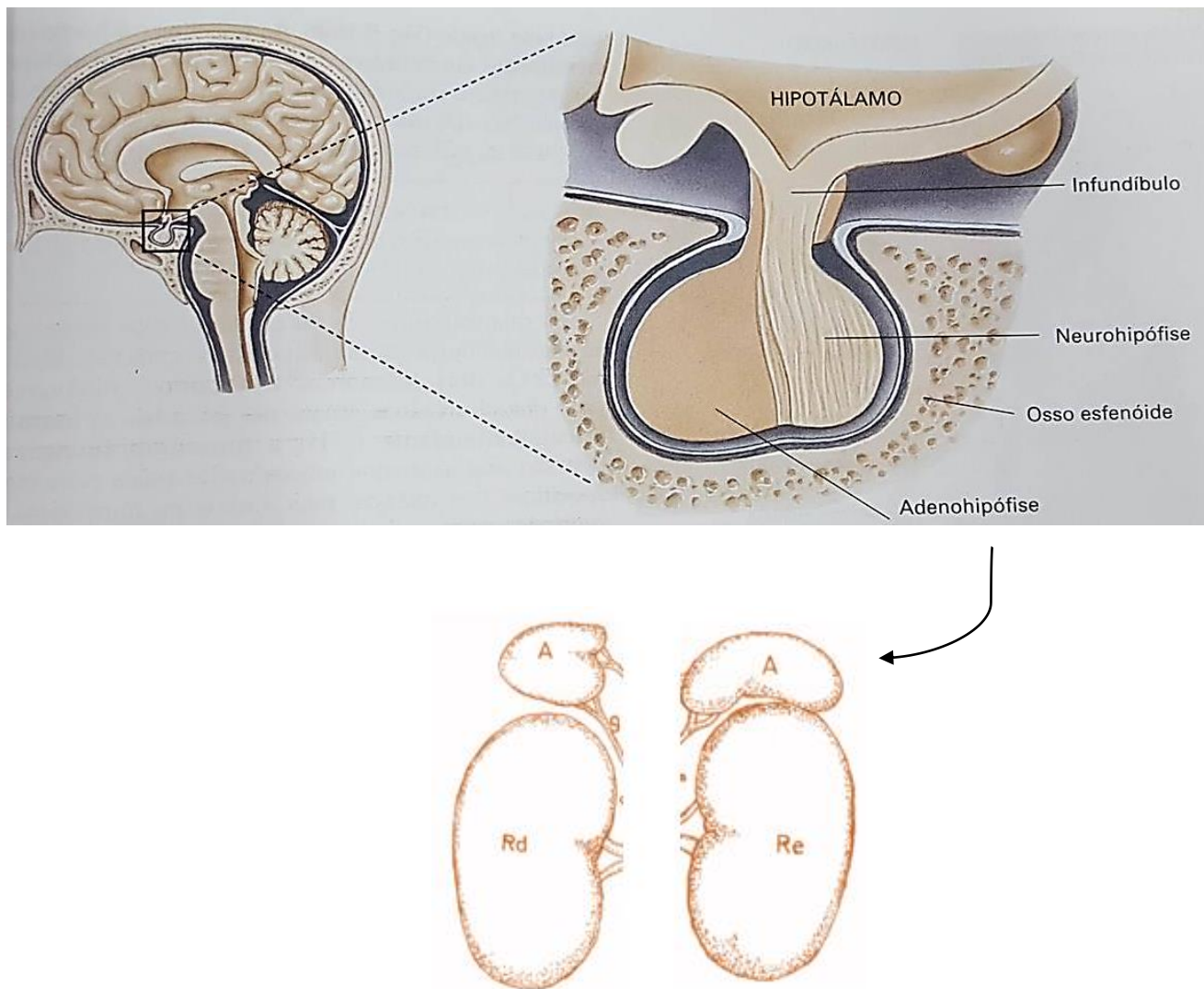


Fonte: (NETTER, 2011).

Nota: Visão ampliada do fórnice estando externamente ao encéfalo, o que permite a identificação das estruturas que o compõem.

Posteriormente ao encéfalo detectar estímulos emocionais, ele é responsável por conduzir comandos a redes que regulam as glândulas endócrinas. O sistema endócrino secreta hormônios no sangue e regula essa ação, sendo esses hormônios os quais atuam no encéfalo. Ele possui alto grau de relevância no desenvolvimento e expressão de muitas alterações comportamentais, e por esse motivo, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tem sido muito estudado em psiquiatria atualmente (Figura 6). Esse eixo é considerado um sistema regulador capaz de integrar funções endócrinas e neurológicas (BURGESE; BASSITT, 2015; KANDEL et al., 2014).

Figura 6 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)



Fonte: (SILVERTHORN, 2003; MACHADO et al., 2002).

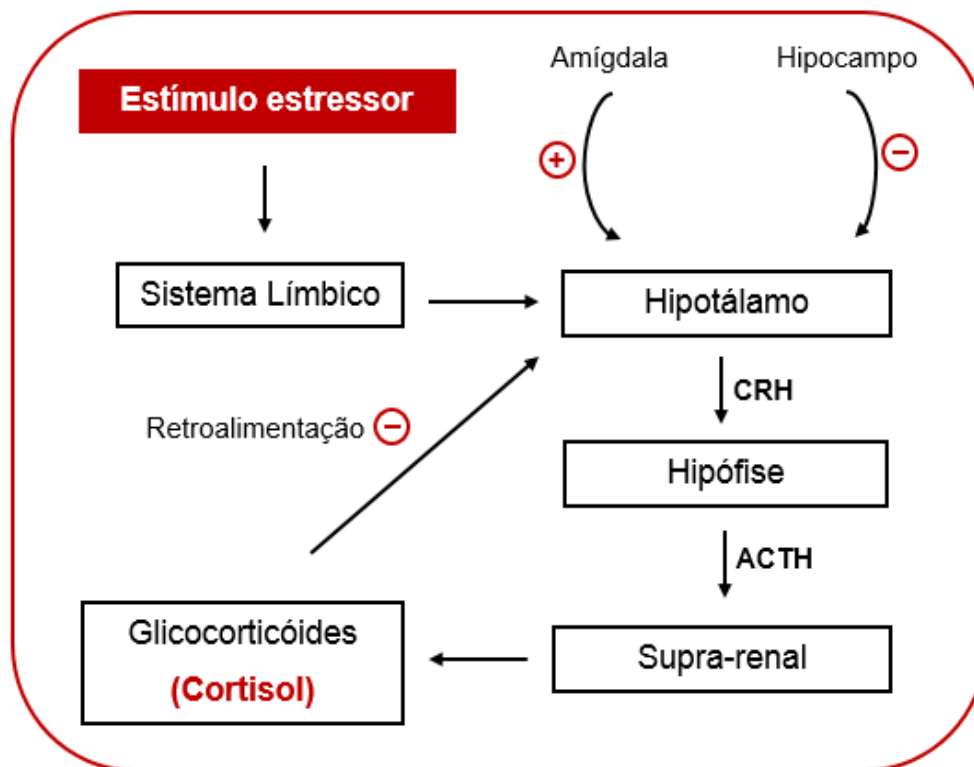
Nota: A: adrenal; Rd: rim direito; Re: rim esquerdo

O hipotálamo e a hipófise, localizados no cérebro, estimulam as glândulas adrenais que estão na parte superior dos rins.

Em casos de estimulação do sistema límbico por um agente estressor, este ativa o hipotálamo que é responsável pela secreção de dois neuro-hormônios: o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina. Ambos chegam à hipófise anterior onde causam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Atuando na glândula adrenal, o ACTH promove um aumento na secreção de glicocorticóides, como o cortisol. Quando há uma grande quantidade de cortisol sendo liberada, ocorre um mecanismo de retroalimentação negativa, onde os glicocorticóides interagem com

seus receptores no eixo HHA inibindo a liberação de ACTH e de CRH (Figura 7) (TANNO; MARCONDES, 2002; VILELA; JURUENA, 2014).

Figura 7 – Funcionamento do eixo HHA após estímulo estressante

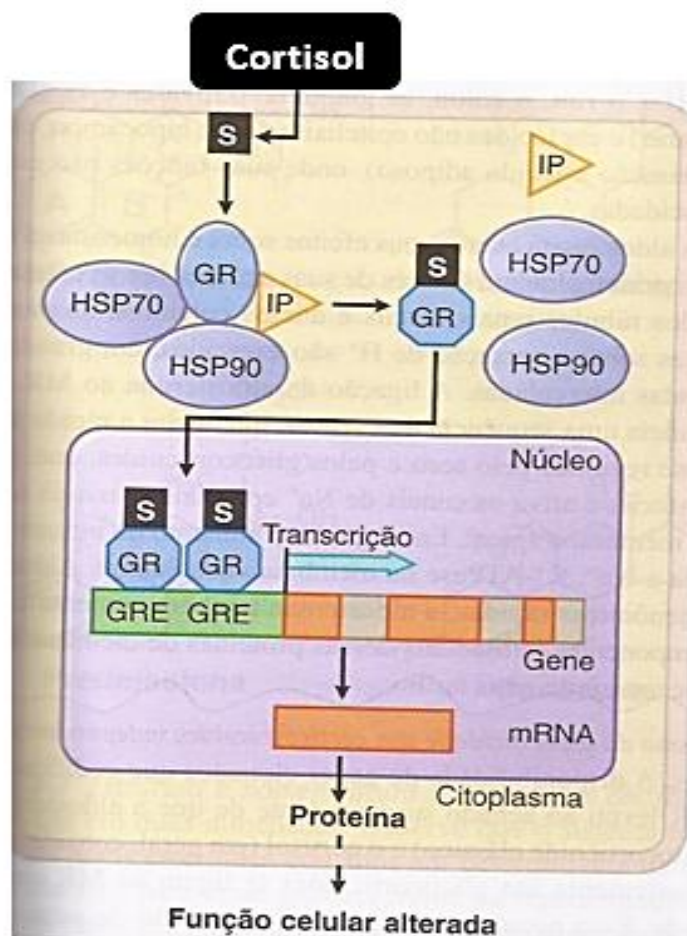


Fonte: Modificada de (TANNO; MARCONDES, 2002) (KANDEL et al., 2014).

Nota: Após um episódio de estresse, ocorre a estimulação de estruturas encefálicas, que por sua vez, estimulam a glândula adrenal localizada nos rins, que liberam cortisol. Quando possui quantidades suficientes desse hormônio, ele age no hipotálamo para que não seja mais liberado (mecanismo de retroalimentação negativa).

Os receptores de glicocorticoides (GR) são predominantemente citoplasmáticos onde estão na sua forma inativa e complexados com proteínas, como proteínas de choque térmico (HSP90 e HSP70) e uma imunofilina (IP). A ligação de um glicocorticoide ao GR, facilitada pelas proteínas citadas, provoca a sua ativação e consequentemente modificação conformacional, o que permite a translocação para o núcleo e transcrição de genes específicos (Figura 8) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; JURUENA; CLEARE; PARLANTE, 2004).

Figura 8 – Mecanismo intracelular de ação do receptor de glicocorticoides



Fonte: modificada de (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Nota: O cortisol (representado por S), assim como outros hormônios esteróides, são moléculas pequenas e lipossolúveis, o que permite sua difusão pelas membranas celulares. Dessa forma, ele penetra nas células e se liga ao GR, alterando sua forma, induzindo a translocação nuclear do complexo GR-ligante e causando a transcrição de genes alvos. O GRE representa os elementos de resposta aos glicocorticóides no DNA. Dentro do gene, encontra-se os íntrons (em cinza) e éxons (em vermelho); a transcrição e processamento do mRNA levam à junção (splicing) e remoção de íntrons, permitindo a montagem de éxons no mRNA.

Apesar de atuarem em diversos tecidos alvos, a regulação do metabolismo energético é o efeito fisiológico mais conhecido dos glicocorticoides. Eles translocam transportadores de glicose (GLUT 4) da membrana plasmática para regiões intracelulares, reduzindo, por exemplo, a captação de glicose pelo organismo no tecido adiposo. Além disso, aumentam a proteólise e ativam a lipólise, disponibilizando aminoácidos para a gliconeogênese. Por fim, esses efeitos resultam no aumento da glicemia, uma maneira de preservar tecidos dependentes de glicose, como o encéfalo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os glicocorticoides podem também afetar funções cerebrais, especificamente relacionados ao humor, já que atravessam livremente a membrana celular neuronal e seus receptores são encontrados em regiões como hipocampo e amígdala. Os eventos moleculares envolvem aumento na expressão de uma enzima responsável pela oxidação de monoaminas, a monoamina oxidase (MAO) (ALHEIRA; BRASIL, 2005; SOLIMAN et al., 2012).

A depressão maior e o estresse crônico podem apresentar alterações bioquímicas em comum, como a atividade incessante do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O aumento crônico do funcionamento desse eixo pode favorecer para os sintomas da depressão (KANDEL et al., 2014).

Pacientes com algum transtorno de humor possuem alterações em regiões encefálicas envolvidas nas emoções. Sintomas de depressão podem estar associados a anormalidades hipocampais e hipotalâmicas. O controle da secreção hipotalâmica de CRH é feita pela via excitatória da amígdala e pela via inibitória do hipocampo (Figura 7). Falhas hipocampais podem levar a um círculo vicioso, já que perder o controle inibitório da secreção de CRH conduz, provavelmente, para um aumento na secreção de cortisol e, portanto, na atrofia hipocampal (KANDEL et al., 2014).

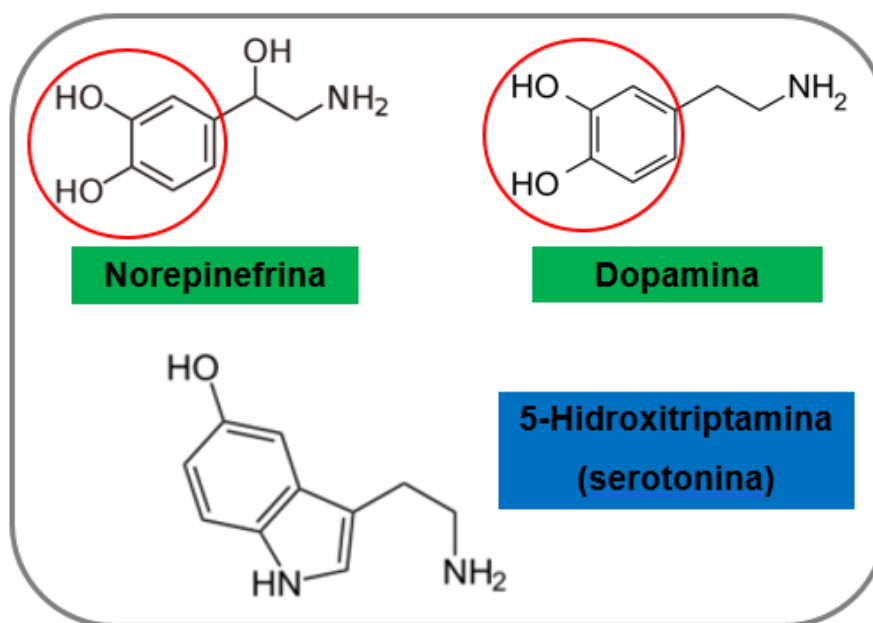
Assim, com a deficiência no mecanismo de *feedback* negativo para a liberação de CRH, ocorre uma maior estimulação da hipófise-adrenal, o que acarreta em uma hipersecreção de cortisol. Essas alterações hormonais contribuem para alguns sintomas característicos da depressão, como distúrbios do sono, diminuição da atenção, ansiedade e desejo suicida (JURUENA; CLEARE; PARLANTE, 2004).

Além de anormalidades hipotalâmicas, a hiper-reatividade do eixo HHA pode estar relacionada à alterações do RG. Em casos de altos níveis de cortisol, a ativação desses receptores é necessária para a regulação por *feedback*, sendo que pacientes depressivos parecem apresentar algumas disfunções neste processo. Estudos demonstram uma redução desses receptores na fração citosólica celular, sugerindo que a depressão leva a anormalidades secundárias à compartimentalização nuclear do RG. Outra hipótese seria uma menor responsividade celular à estimulação por cortisol devido a uma sobrecarga na capacidade de reciclagem dos RGs, causada pelo hipercortisolismo (JURUENA; CLEARE; PARLANTE, 2004).

4.1.1 Substâncias envolvidas na regulação do humor

Além de serem afetados pelos hormônios circulantes, os circuitos neurais que modulam o humor e os estados emocionais são responsáveis por liberar um grande conjunto de NT. No que diz respeito à regulação do humor, os NT conhecidos como monoaminas vem sendo os principais focos de pesquisas. Elas desempenham uma importante influência na atividade cerebral e apresentam importância central no tratamento farmacológico de muitos transtornos, inclusive do humor. A dopamina, norepinefrina e serotonina são monoaminas biologicamente ativas, sendo as duas primeiras conhecidas como catecolaminas, por apresentarem um anel aromático com duas hidroxilas fenólicas (Figura 9) (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; STERNAT; KATZMAN, 2016).

Figura 9 – Monoaminas biologicamente ativas



Fonte: (RANG et al., 2011).

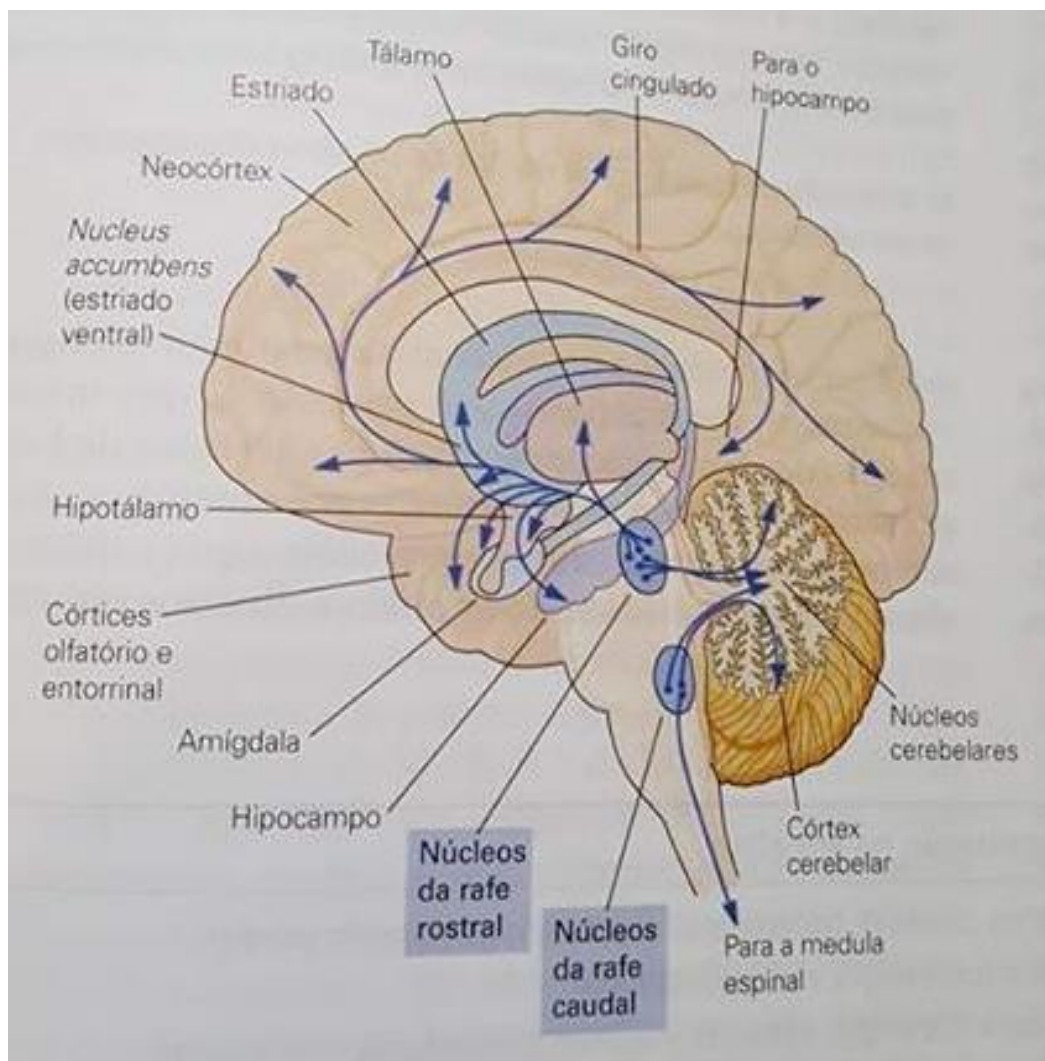
Nota: A dopamina e a norepinefrina são denominadas como catecolaminas devido à presença de um catecol (estrutura sinalizada pelo círculo vermelho) em suas estruturas. A serotonina também é uma amina biologicamente ativa, mas apresenta uma estrutura diferente.

A avaliação do humor em pacientes que faziam uso crônico de isoniazida e de reserpina possibilitou o surgimento da “hipótese das monoaminas”, a qual é a mais aceita para explicar a desordem depressiva. A Isoniazida surgiu para tratar a

tuberculose, porém mostrou em ensaios clínicos que pacientes depressivos tratados com esse fármaco apresentavam uma melhora no humor. Posteriormente, foi visto que ela inibia a MAO, aumentando a concentração de NTs. Por volta de 1950, estudos que envolviam a reserpina, um anti-hipertensivo, indicavam que o seu uso podia causar depressão pela redução das aminas biogênicas. Ela atua bloqueando o transportador vesicular de monoaminas, impedindo o transporte de NE e outras aminas para o interior das vesículas sinápticas, deixando-as suscetíveis a oxidação pela MAO. Esses fármacos permitiram o surgimento da hipótese monoaminérgica de depressão, a qual descreve a causa desse transtorno como uma deficiência de NE e 5-HT. Após alguns anos, houve algumas revisões dessa hipótese, as quais levaram a inclusão da falta de DA em pacientes com depressão (MONTROYA et al., 2016; RANG et al., 2011).

Os principais neurônios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos da rafe do tronco encefálico, os quais sintetizam, armazenam e liberam a 5-HT como transmissor. Há várias projeções serotoninérgicas para a amígdala, para o núcleo *accumbens*, e para o hipotálamo, entre outros locais (Figura 10). Por essa razão, a 5-HT está estreitamente relacionada com a regulação do sistema límbico, justificando sua relação com as respostas emocionais e com o humor. Após ela ser secretada no cérebro, a maior parte sofre recaptação para o neurônio pré-sináptico com o propósito de ser liberada novamente (HORNUNG, 2003).

Figura 10 – Vias e alvos do sistema serotoninérgico



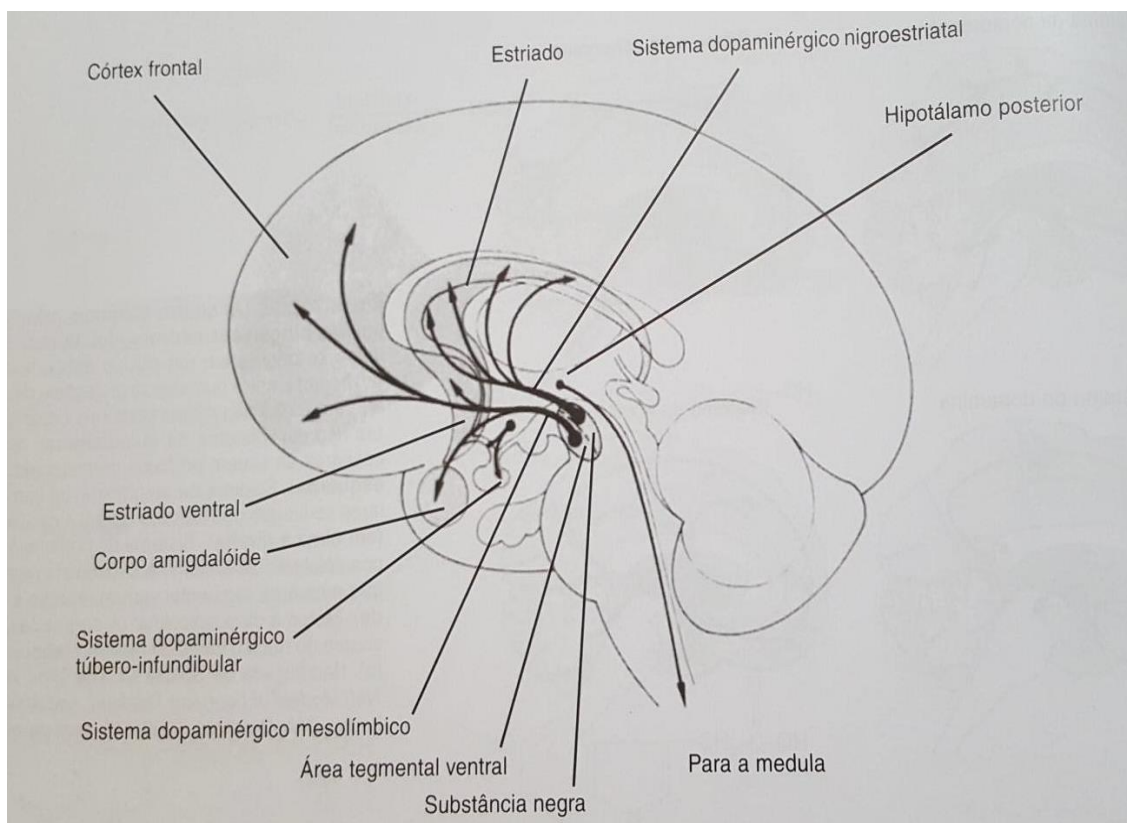
Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Nota: A 5-HT é sintetizada em um grupo de núcleos no tronco encefálico denominados de núcleos da rafe. Esses neurônios projetam-se para todo o neuroeixo, chegando tanto ao prosencéfalo como à medula espinal.

Já os tratos dopaminérgicos são divididos em três sistemas diferentes, o nigroestriatal, o mesolímbico e o túbero-infundibular. O nigroestriatal possui os corpos celulares dos seus neurônios localizados na substância negra e esse trato está degenerado em pacientes com doença de Parkinson, e devido à associação entre a depressão e essa condição, pode haver algum envolvimento desse trato com o controle do humor. Os corpos celulares do sistema mesolímbico localizam-se no mesencéfalo (área tegmental ventral) e se projetam para o sistema límbico. Já o trato

túbero-infundibular tem sua origem no núcleo periventricular do hipotálamo e chega até a hipófise anterior (Figura 11) (DELUCIA et al., 2007; SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

Figura 11 – Vias dopaminérgicas

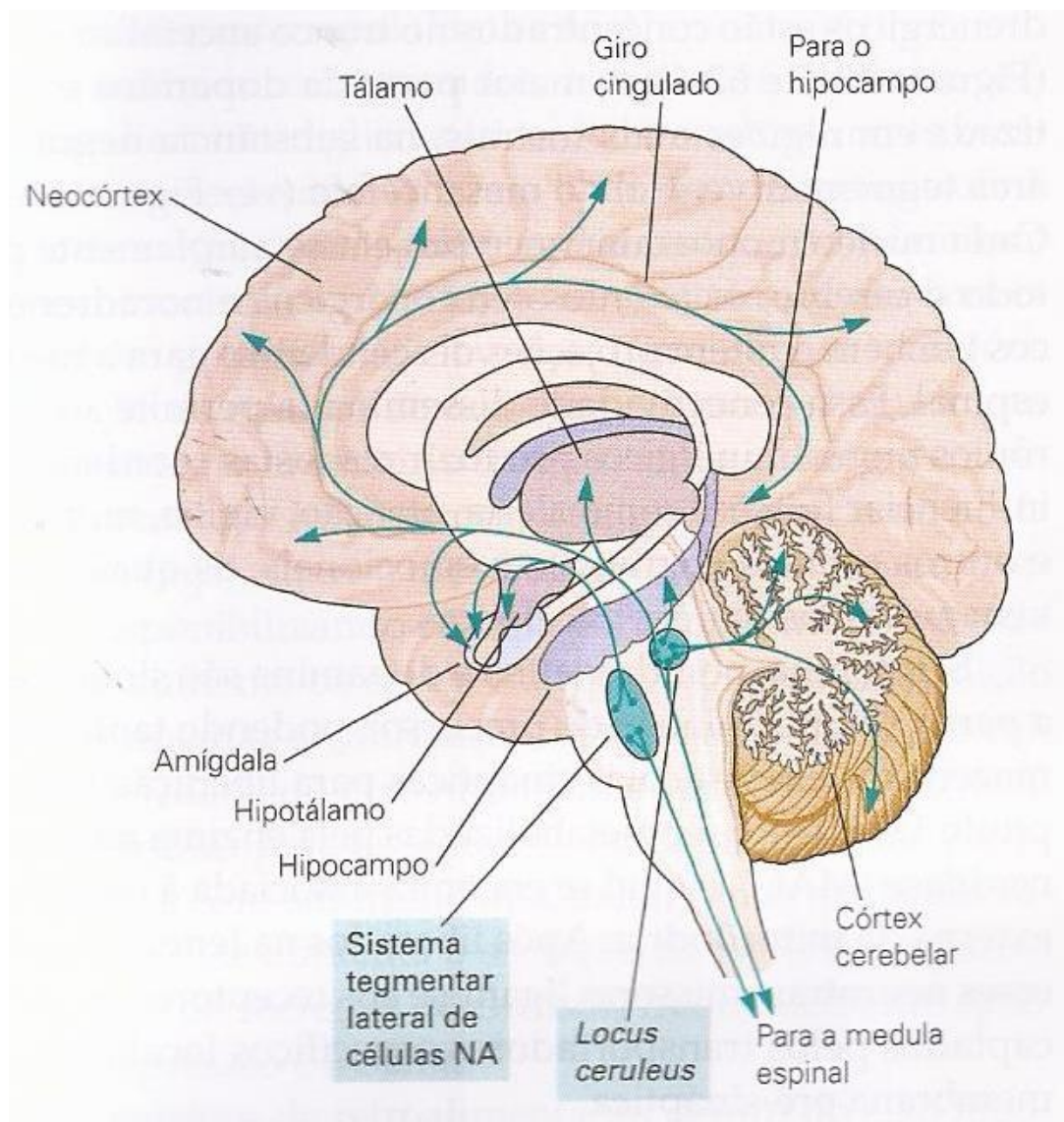


Fonte: (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

Nota: O sistema dopaminérgico nigroestriatal se origina na substância negra; a área tegmental ventral dá origem ao sistema dopaminérgico mesolímbico; e por último, o sistema túbero-infundibular tem sua origem no núcleo periventricular do hipotálamo.

O sistema noradrenérgico no SNC tem a principal concentração dos seus corpos celulares no *locus ceruleus*, onde os axônios desses neurônios chegam até o córtex cerebral e estruturas do sistema límbico (Figura 12) (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007).

Figura 12 – Vias noradrenérgicas



Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Nota: A visão sagital medial demonstra o percurso das principais vias noradrenérgicas. Suas projeções atingem diversas áreas do cérebro anterior, do cerebelo e da medula. Os neurônios noradrenérgicos no tegmento lateral chegam a várias estruturas, como no hipotálamo e amígdala.

As três monoaminas, 5-HT, NE e DA localizadas em diferentes regiões do SNC, exercem diferentes efeitos em funções neurológicas, como demonstrado no Quadro 1 (MONTROYA et al., 2016).

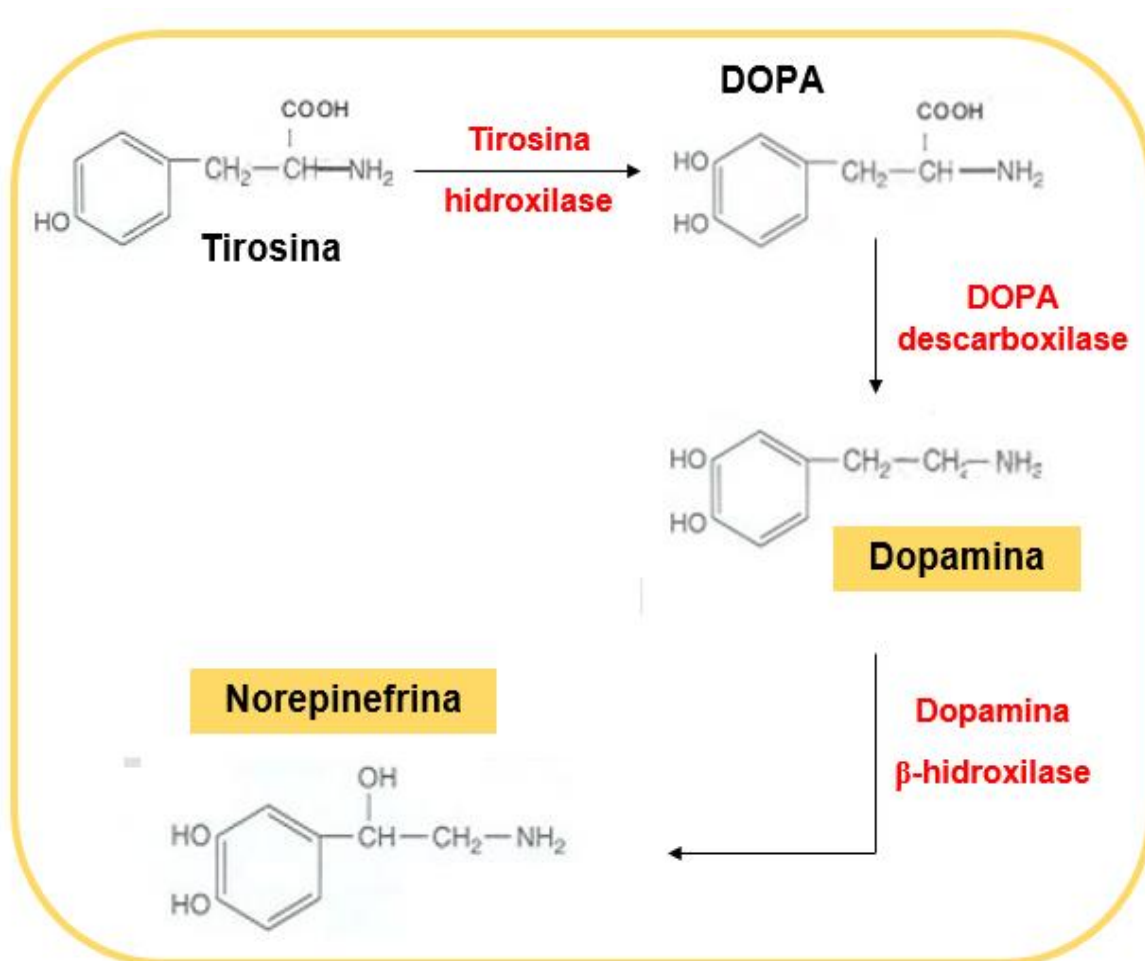
Quadro 1 – Inter-relação dos neurotransmissores, suas localizações e principais funções relacionadas ao comportamento.

Neurotransmissor	Localização	Função
Serotonina	Núcleos da rafe	Regulação da função límbica; Motivação; Respostas emocionais e de estresse.
Norepinefrina	<i>Locus ceruleus</i>	Respostas ao estresse, medo e ansiedade.
Dopamina	Substância negra	Controle motor;
	Área tegmental ventral	Circuitos motivacionais e da recompensa;
	Núcleo periventricular	Inibição da liberação de prolactina.

Fonte: (MONTROYA et al., 2016).

A NE e a DA são monoaminas derivadas da tirosina. O aminoácido fenilalanina provindo da dieta é convertido em tirosina pela fenilalanina hidroxilase. Esse substrato sofre hidroxilação pela ação da enzima tirosina hidroxilase, originando a DOPA, passo limitante na síntese dessas monoaminas. Para a atuação dessa enzima, é necessário ferro e um cofator bipterina. A DOPA é então convertida em DA no cérebro pela enzima dopa descarboxilase e a dopamina-β-hidroxilase catalisa a formação da NE (Figura 13) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 13 – Biossíntese das catecolaminas

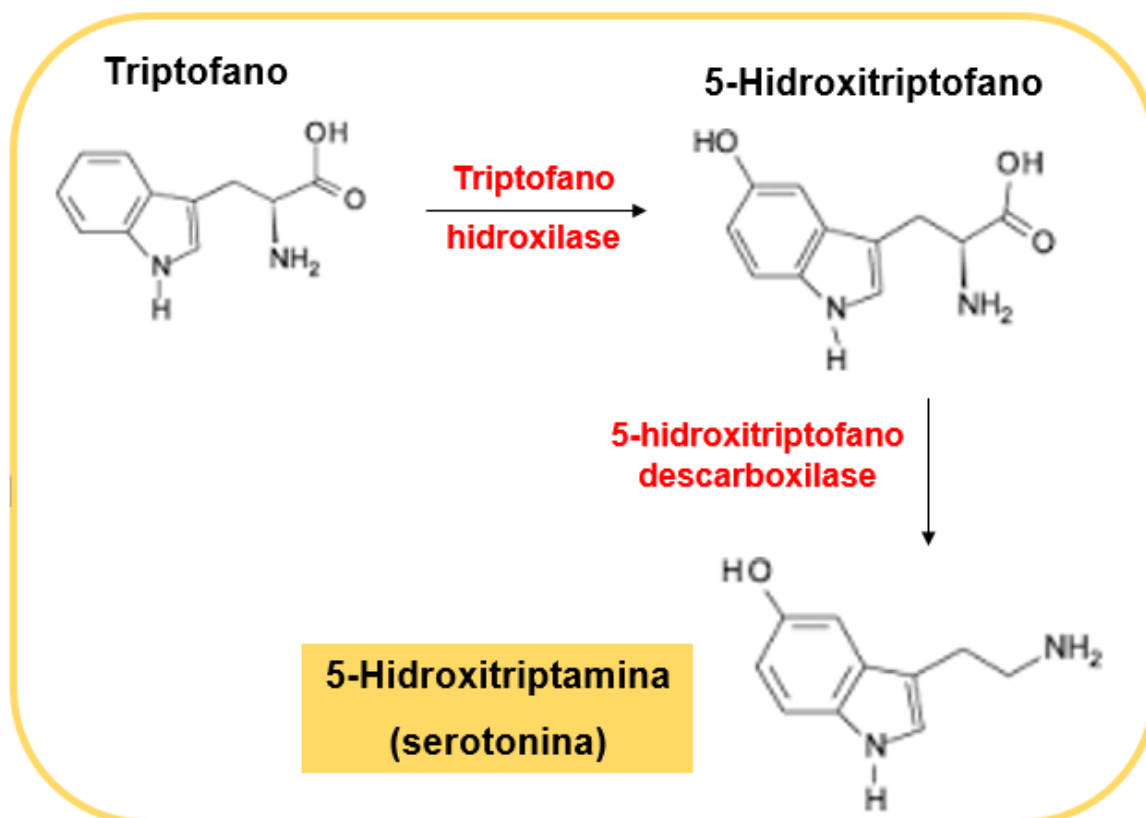


Fonte: modificado de (RANG et al., 2011).

Nota: Usada nessa via biossintética, a enzima tirosina hidroxilase é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas e é inibida pela NE, o que proporciona uma regulação contínua da síntese.

Já a síntese da 5-HT é a partir do aminoácido essencial triptofano, o qual é transportado de forma ativa até o cérebro por uma proteína transportadora. O 5-hidroxitriptofano é formado pela ação da enzima triptofano hidroxilase, uma enzima que requer oxigênio molecular e um cofator de pteridina reduzida para sua atividade. E a enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase requer vitamina B6 para a formação da 5-HT (Figura 14) (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 14 – Biossíntese da Serotonina



Fonte: modificado de (RANG et al., 2011).

Nota: A 5-HT endógena é produzida a partir de uma via biossintética nos neurônios com a participação de enzimas próprias de células produtoras de 5-HT.

Os cofatores e/ou coenzimas mencionados como necessários para o funcionamento adequado de algumas enzimas são componentes indispensáveis em certas reações que necessitam de catálise. Eles podem ser íons metálicos ou moléculas orgânicas de natureza não-proteica. Os íons metálicos exercem sua função ligando-se a cadeias laterais dos alfa aminoácidos primários, já as coenzimas atuam como aceptores de átomos retirados do substrato (MARZZOCO; TORRES, 1999).

Por não ingerir quantidades adequadas de alimento, um etilista pode apresentar carência nutricional devido à ingestão de quantidades insuficientes tanto de macro nutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas) quanto de micronutrientes (vitaminas e complexos minerais), o que claramente compromete a produção de monoaminas biologicamente ativas, bem como a geração de energia metabólica no neurônio, célula altamente dependente de carboidratos como fonte primária de energia metabólica.

Além disso, a homeostase do Na^+ , substância osmoticamente ativa, e do Ca^{2+} , sinalizador intracelular mais correlacionado com excitotoxicidade, são mantidas às custas de processos ativos, os quais requerem elevada demanda de energia metabólica. A má qualidade nutricional dos etilistas será abordada adiante (KACHANI; BRASILIANO; HOCHGRAF, 2008; RANG et al., 2011).

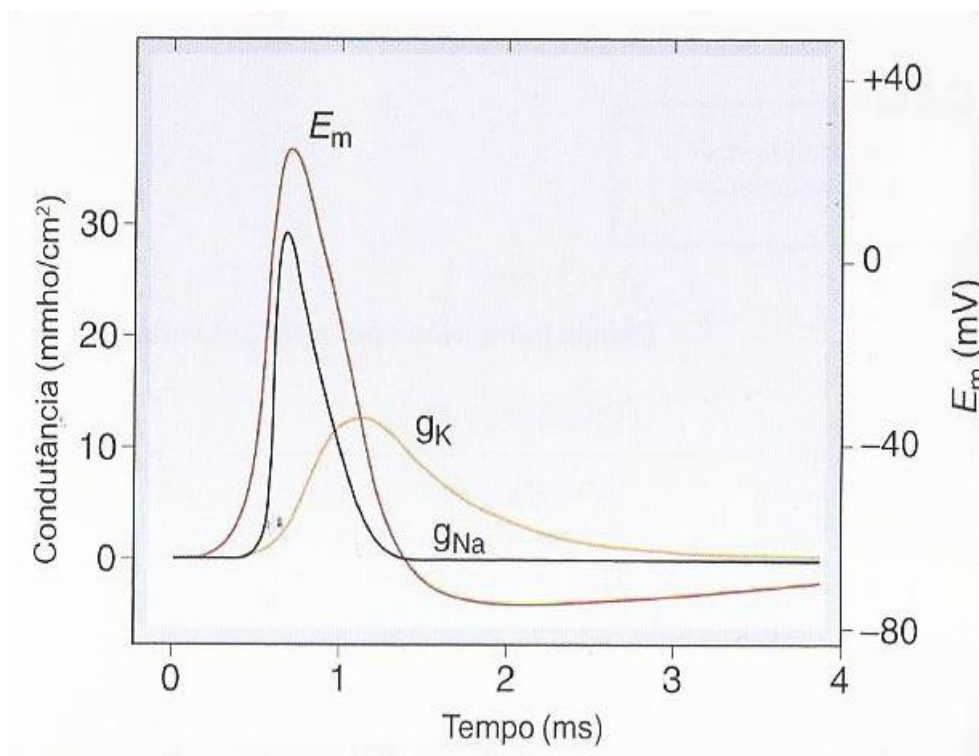
A entrada de carga para o interior celular é descrito como influxo, sendo que quando essa carga é positiva, o processo leva à despolarização da célula, tornando-a menos negativa. Já a saída de carga é conhecida como efluxo, e caso seja positiva, o potencial de membrana fica mais negativo e a célula pode ser caracterizada como hiperpolarizada. O influxo e o efluxo de íons acontece a favor do gradiente eletroquímicos acontece pelos canais iônicos presentes nas membranas celulares. Eles podem ser divididos em canais controlados por ligantes, os quais quando ativados por um NT ocorre abertura do poro do canal, havendo aumento da condutância de alguns íons e os canais controlados por voltagem, que se abrem quando ocorre despolarização na membrana (RANG et al., 2011; DELUCIA et al., 2007).

Os neurônios tem o potencial de membrana no repouso gerado principalmente por efluxo de K^+ por canais de vazamento, e mantido pela Na^+/K^+ ATPase, transportador dependente de energia metabólica. Por serem células excitáveis, os neurônios possuem quantidades apreciáveis de VOC's de Na^+ . Quando expostos a um estímulo despolarizante devido à liberação de um NT excitatório, pode ocorrer o disparo de um potencial de ação (PA), caso a intensidade da estimulação atinja o limiar de excitabilidade (KANDEL et al., 2014).

Com um PA ou impulso nervoso, ocorre uma corrente reguladora resultante da despolarização e consequentemente alteração da conformação dos canais iônicos, levando a sua abertura. Esse potencial consiste de duas fases: influxo de Na^+ pelos canais de Na^+ sensíveis à voltagem, tendo com isso uma rápida despolarização e a segunda fase que consiste na inativação dos canais de Na^+ e abertura lenta dos canais de K^+ operados por voltagem, fazendo com que seu efluxo coloque fim à despolarização. Além disso, uma etapa importante é o influxo de Ca^{2+} , que ao entrar no citoplasma axonal, viabiliza a fusão entre a membrana axoplasmática e a das

vesículas contendo o NT, promovendo sua liberação através de exocitose (Figura 15 e 16) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 15 – Canais de sódio e potássio durante um potencial de ação

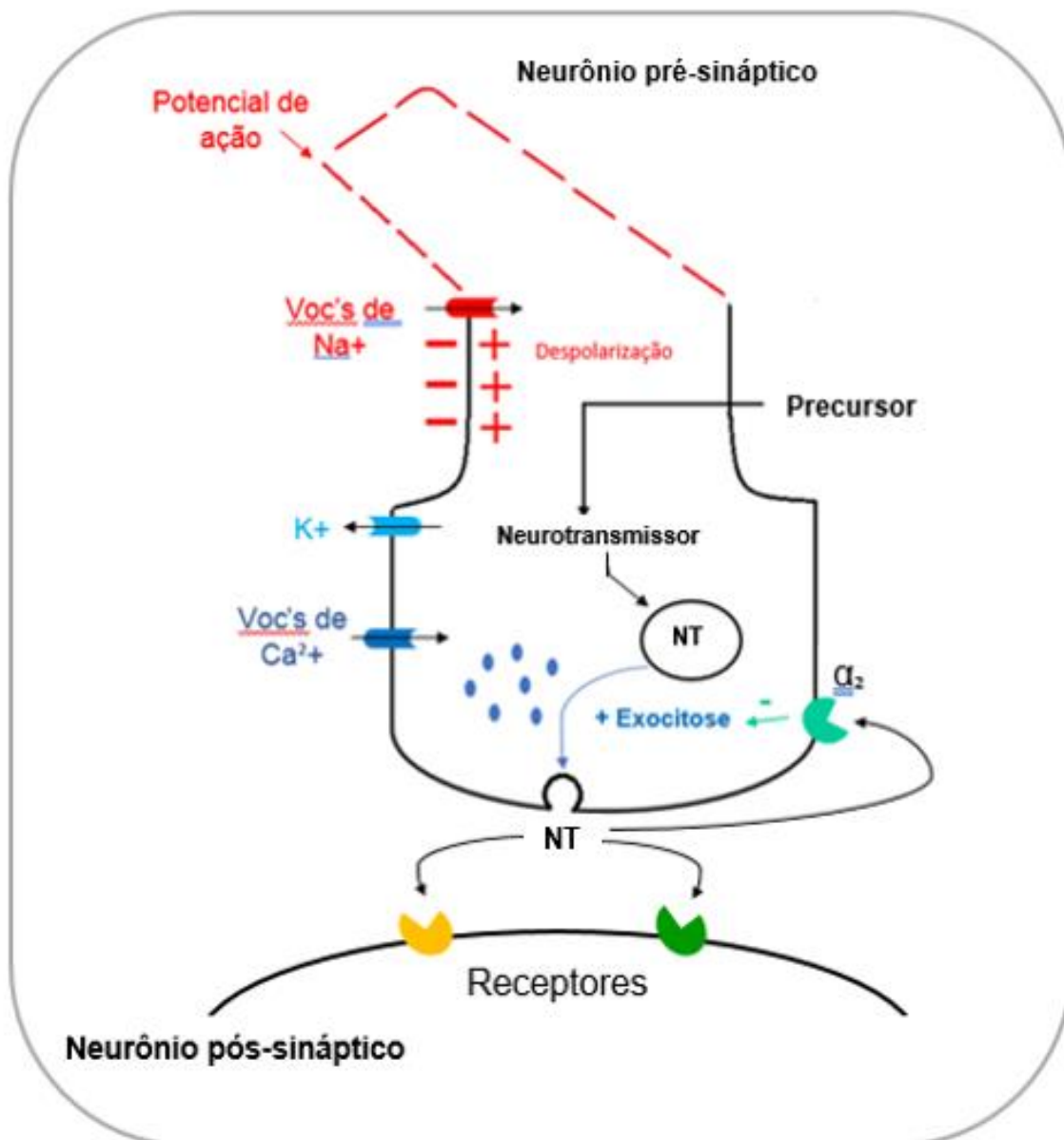


Fonte: (RANG et al., 2011).

Nota: A fase de ascensão do potencial de ação é marcada pela abertura dos canais de Na^+ . A repolarização é causada pela abertura tardia dos canais de K^+ e inativação dos canais de Na^+ . Na figura a baixo: E_m , potencial de membrana; g_{Na} , g_K , condutância da membrana ao Na^+ e K^+ .

Um clássico exemplo de NT excitatório é o glutamato, que pode atuar em receptores ionotrópicos N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e receptores do cainato. Após a estimulação pelo ligante, ocorre uma mudança conformacional que permite o influxo de cátions, causando despolarização. Com isso, há o disparo e propagação do PA, permitindo o influxo de Ca^{2+} no neurônio e consequentemente, exocitose do NT na fenda sináptica (Figura 16) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 16 – Liberação de neurotransmissor e receptores alvos



Nota: Após o NT ser liberado na fenda sináptica, ele irá se ligar a receptores na célula efetora continuando (sinapse excitatória) ou interrompendo (sinapse inibitória) a propagação da informação a ser transmitida.

4.1.2 Sítios de ação na célula efetora

A grande variedade de funções da 5-HT se associa a gama de tipos e subtipos de receptores em que ela atua. Atualmente, são conhecidas 7 famílias de receptores, sendo então do 5-HT₁ ao 5-HT₇. Com exceção dos que pertencem à família 5-HT₃, os quais são canais iônicos regulados por ligante denominados então como receptores ionotrópicos, todos os outros estão acoplados à proteína G, ou seja, são receptores metabotrópicos. Eles podem ser encontrados no SNC, entretanto, o 5-HT₁ é o mais relevante para o assunto abordado. Com relação à NE, ela estimula receptores adrenérgicos, sendo todos acoplados a proteína G. Já a DA participa na regulação de processos fisiológicos como a recompensa, emoções, cognição e memória. Ela atua em duas famílias de receptores: D₁ e D₂. Correlacionado ao D₁ encontra-se o receptor D₅, já que ambos são acoplados a proteína G_s e estimulam a produção de 3',5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPc) e relacionado ao D₂, estão os receptores D₃ e D₄, uma vez que todos reduzem a produção de AMPc (Quadro 2) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2011; DELBIN et al, 2012).

Quadro 2 – Neurotransmissores e seus principais receptores encontrados no SNC.

NT	Receptores	Proteína G	Localização	Efeito
5-HT	5-HT _{1A}	Gi	Córtex Amígdala	⊖ AC Auto inibitório → limitar os disparos de neurônios serotoninérgicos.
NE	α ₂	Gi	Neurônio pré-sináptico	Feedback negativo → inibição da exocitose de NE
DA	D ₁ e D ₅	Gs	Córtex (D ₁) Sistema límbico (D ₁ e D ₅)	⊕ AC Alerta, humor, emoção e comportamento
	D ₂ , D ₃ e D ₄	Gi	Sistema límbico	⊖ AC Supressão das correntes de Ca ²⁺ Abertura das correntes de K ⁺

Fonte: (DELBIN et al., 2012; RANG et al., 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

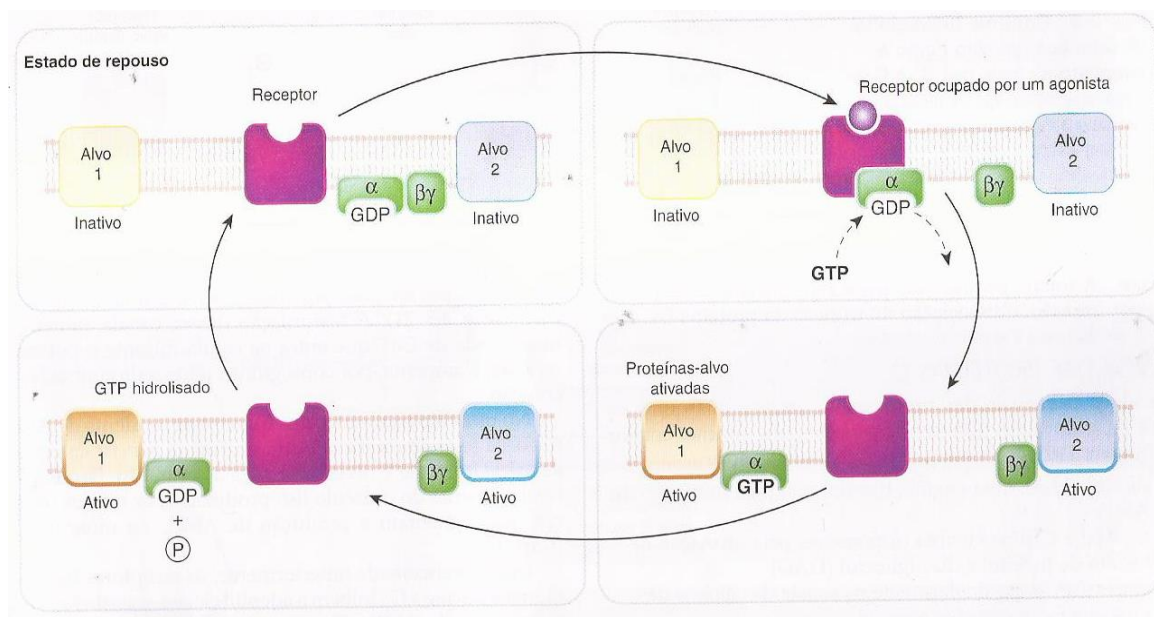
Nota: Com a estimulação desses receptores, ocorre a ativação de uma proteína G específica gerando um determinado efeito. A proteína Gi gera principalmente efeitos inibitórios e a principal função da Gs é estimular a enzima adenilato ciclase, ativando a via do AMPc.

Por serem encontrados extensivamente disseminados no córtex e na amígdala, os receptores 5-HT_{1A} são importantes no que diz respeito ao humor e ao comportamento, sendo consequentemente alvos fundamentais para antidepressivos e ansiolíticos (RANG et al., 2011).

As proteínas G são heterotriméricas, formadas pelas subunidades α, β e γ. No estado de repouso, uma guanosina difosfato (GDP) está ligada à subunidade α. Quando ocorre a ligação de um agonista ao receptor, há uma alteração conformacional referente ao domínio citoplasmático do receptor, que interage com a proteína G fazendo com que ocorra a troca do GDP pelo GTP. Isso faz com que a subunidade α-GTP reduza a afinidade pelo complexo βγ, dissociando-se em dímero funcional. Essas são as moléculas ativas, que podem interagir com proteínas ou

canais iônicos, levando à ativação ou inativação destes. O processo se encerra quando o GTP é hidrolisado formando novamente GDP. A subunidade α -GDP possui afinidade pelo complexo $\beta\gamma$, recompondo o heterodímero e encerrando o ciclo (Figura 17) (RANG et al., 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 17 – Função da proteína G



Fonte: (RANG et al., 2011).

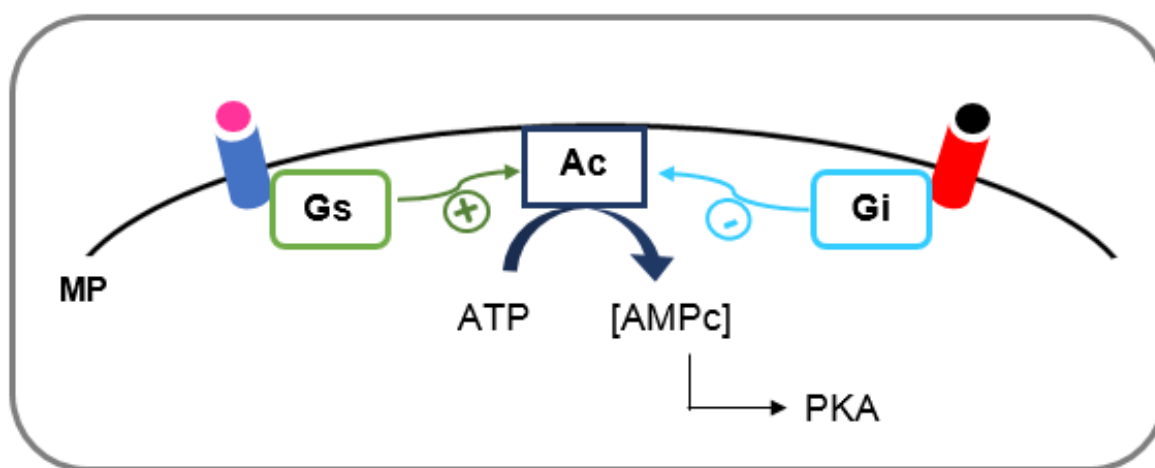
Nota: A proteína G consiste em três subunidades (α , β e γ) que se encontram ancoradas à membrana por resíduos lipídicos fixos.

Após a ligação de um NT ao receptor e consequentemente, ativação de uma proteína G específica, ocorre a ativação de sistemas efetores por segundos mensageiros, como a via do AMPc (FREY et al., 2004).

O AMPc é um segundo mensageiro formado a partir da adenosina trifosfato (ATP) pela ação catalisadora da enzima adenilato ciclase (AC), uma proteína efetora regulada positivamente pela proteína G_s e negativamente pela proteína G_i . Dentre as funções do AMPc, está a ativação de algumas enzimas, como uma cinase dependente do AMPc, a Proteína Cinase A (PKA). A PKA é responsável por incorporar mudanças provindas da neurotransmissão às alterações neurobiológicas de duração prolongada. A PKA é uma proteína cinase responsável por fosforilar diversos alvos fisiológicos. No

neurônio, por exemplo, ela fosforila canais de Ca^{2+} aumentando a concentração intracelular deste íon, o que favorece a exocitose de NT (Figura 18) (FREY et al., 2004).

Figura 18 – Via do AMPc



Nota: Com o auxílio da enzima AC, o AMPc é um nucleotídeo sintetizado no interior da célula. Fármacos, hormônios e NT diferentes agem nos receptores acoplados à proteína G elevando ou diminuindo a concentração de AMPc. O AMPc regula muitos aspectos da função celular através da ativação de proteínas cinases, como a PKA. (MP, membrana plasmática).

Muitas cascatas de sinalização, incluindo a via AMPc-PKA, também medeiam efeitos celulares de vários sinais antiapoptóticos, que convergem em famílias de fatores de transcrição. Dessa forma, importantes genes podem ser expressos, como o gene do fator neurotrófico BDNF, que será abordado adiante (CHARNEY; MANJI, 2004).

Uma das formas para reduzir a quantidade de NTs da fenda sináptica é pelo mecanismo de recaptação. Nesse contexto, o NT é recaptado pelo neurônio pré-sináptico quando se encontra na fenda sináptica e tal captura depende de proteínas transportadoras seletivas para cada NT. Dessa forma, ele volta para o espaço intracelular, onde é acondicionado em vesículas mais uma vez, havendo a reciclagem dessa molécula neurotransmissora, uma vez que ela pode ser usada novamente (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007; RANG et al., 2011).

Outra forma é pelo processo de metabolização das monoaminas, onde existem duas enzimas que estão principalmente envolvidas: a MAO e a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO está localizada na parte interna das células, associada à membrana externa das mitocôndrias. Essa enzima pode ser encontrada em duas formas diferenciadas, a MAO-A e a MAO-B, sendo distinguidas pela localização, especificidade com o substrato e susceptibilidade à inibição de fármacos. A MAO-A atua na metabolização principalmente da NE e da 5-HT, sendo a DA um substrato para as duas enzimas. A MAO-A pode ser encontrada no sistema nervoso, no fígado e no trato gastrointestinal. A MAO-B está principalmente no SNC (DELUCIA et al., 2007; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A COMT é uma enzima citoplasmática, que pode ser encontrada em órgãos como rim e fígado, e no cérebro ela é encontrada em pequenas quantidades. Entre os substratos fisiológicos para essa enzima, encontra-se as três catecolaminas endógenas: DA, NE e epinefrina (DELUCIA et al., 2007; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Além das monoaminas, outros NTs atuam no SNC, sendo os principais o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato, mencionado anteriormente, NTs inibitórios e excitatórios respectivamente. Eles estão envolvidos em diversas funções fisiológicas cerebrais, como a cognição, a memória e o controle do humor (YIN et al., 2016).

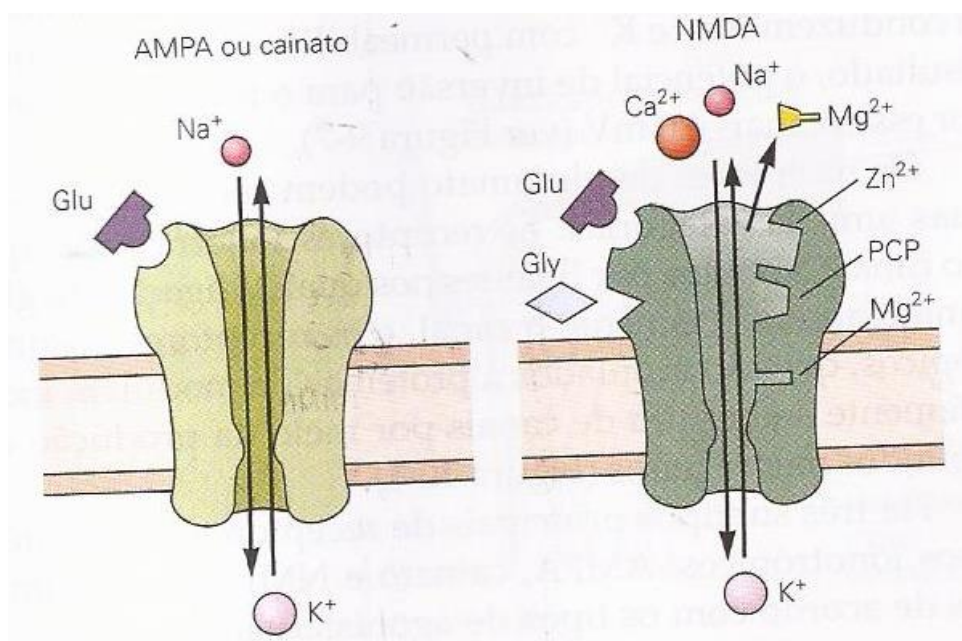
Uma das maneiras para promover maior liberação de glutamato no hipocampo é a exposição a agentes estressores. Dentre as funções dos receptores de glutamato, está a plasticidade sináptica, que descreve mudanças de longo prazo na conectividade e na eficácia sináptica, que podem ocorrer após alterações fisiológicas nos mecanismos neuronais ou devido a mudanças causadas por alguma doença. A neuroplasticidade engloba processos como neurogênese, remodelação sináptica e potencialização de longo prazo, permitindo que o cérebro se adapte e responda a vários estímulos internos e externos (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003; RANG et al., 2011).

No sistema glutamatérgico encontram-se dois tipos de receptores, os ionotrópicos e os metabotrópicos. O NMDA, o AMPA e receptores do cainato compõem os receptores glutamatérgicos ionotrópicos, os quais são mais relevantes no contexto abordado. Estes receptores que fazem parte da estrutura de canais

iônicos permeáveis a cátions, no caso o Na^+ e Ca^{2+} , e por isso, responsáveis por despolarizar o neurônio e iniciar cascatas de sinalização intracelular (HILLHOUSE; PORTER, 2016).

Em repouso, os canais acoplados aos receptores NMDA são bloqueados por íons de magnésio (Mg^{2+}). Para a ativação desses receptores e consequentemente, abertura do canal iônico, é necessária a ligação tanto do glutamato quanto da glicina, esta atuando como coagonista, em subunidades específicas do receptor. Além disso, é necessária a retirada do Mg^{2+} , que é feita através da despolarização da membrana pós-sináptica, fenômeno conseguido com a ativação dos receptores AMPA. Após a ativação do receptor NMDA, ocorre a entrada de Na^+ e de Ca^{2+} , já que este canal iônico não é seletivo. (Figura 19) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 19 – Receptores glutamatérgicos ionotrópicos



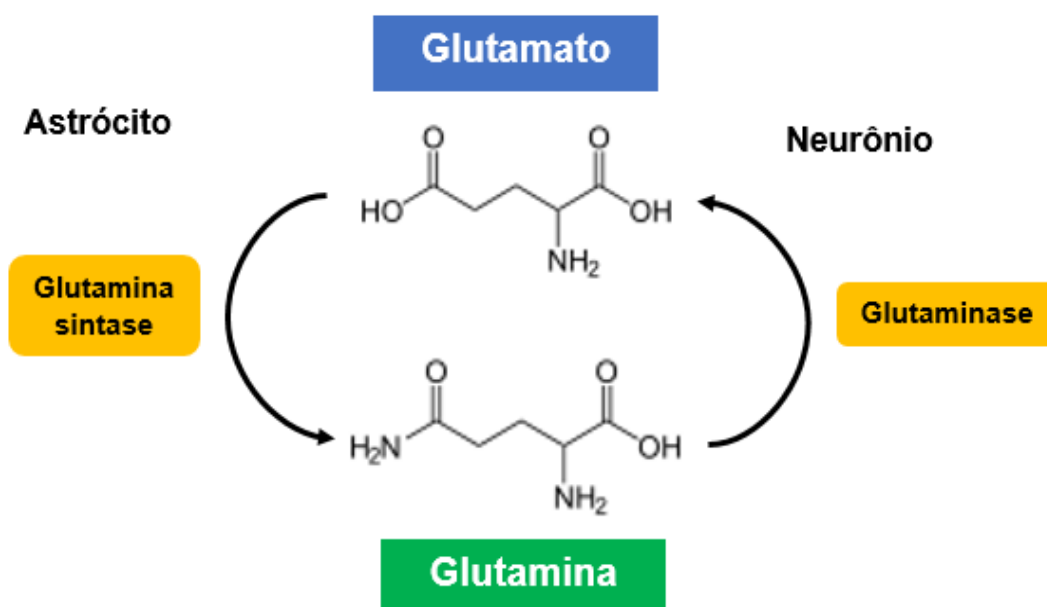
Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Nota: Os receptores AMPA possuem um sítio para a ligação do glutamato. Já os receptores NMDA têm vários sítios de ligação, fazendo com que cada ligante regule diferentemente o canal.

Pesquisas clínicas vêm avaliando a relação do sistema glutamatérgico com a fisiopatologia do distúrbio depressivo maior, e já foram encontradas evidências de disfunção nesse sistema nos pacientes. Especificamente, estudos mostraram um

aumento nas concentrações de glutamato no plasma e de glutamina no líquido cefalorraquidiano de indivíduos diagnosticados com depressão. O aumento da glutamina pode ser justificado pela conversão do glutamato a esse composto nos astrócitos (Figura 20). E já foi encontrado também alterações na expressão de subunidades do receptor NMDA em pacientes depressivos em áreas específicas da região cerebral, o que provavelmente são efeitos compensatórios devido as mudanças nas quantidades de glutamato (HILLHOUSE; PORTER, 2016).

Figura 20 – Conversão de glutamina à glutamato nos neurônios e vice-versa nos astrócitos.



Fonte: modificado de (RANG et al., 2011).

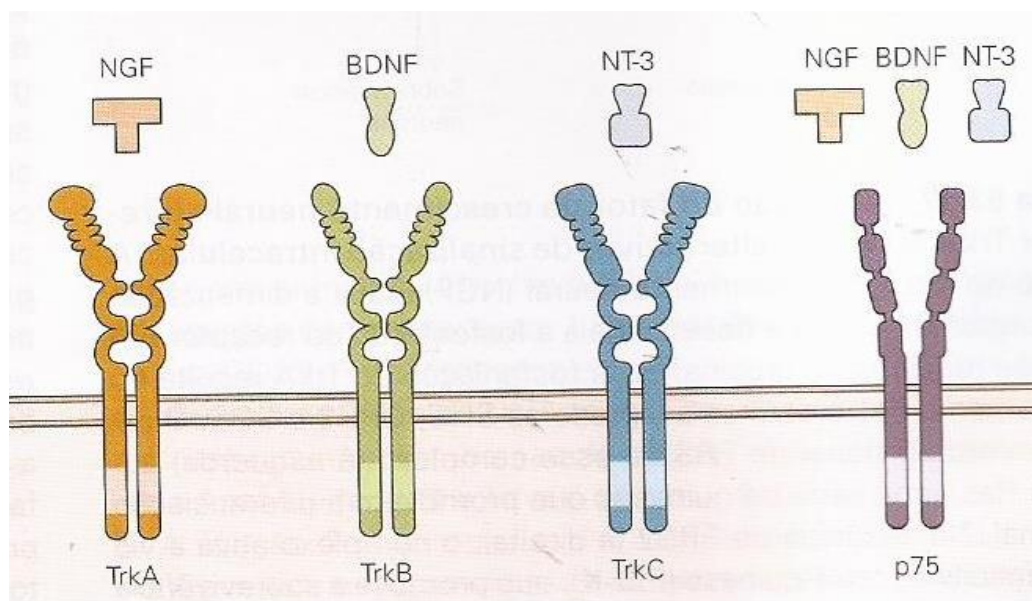
Nota: Quando ocorre liberação de glutamato, este é capturado em parte pelos neurônios e em parte pelos astrócitos, que convertem a maior parte em glutamina. Com um transportador, a glutamina sai dos astrócitos e é captada pelos neurônios, ocorrendo a síntese de glutamato.

Além dos NTs, os fatores neurotróficos são substâncias importantes no SNC, especificamente as neurotrofinas, uma família de proteínas. Responsáveis pela sobrevivência dos neurônios, elas são secretadas pelas suas células-alvo ou pelas quais estão próximas a ele. O fator de crescimento de nervos (NGF), o BDNF e a neurotrofina-3 (NT-3) são as principais neurotrofinas, e atuam na remodelagem de

circuitos neuronais, colaborando na plasticidade sináptica (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007; KANDEL et al., 2014).

As neurotrofinas se associam a duas classes de receptores, os Trk e p75. Responsáveis pela sobrevivência e diferenciação neuronal, os receptores Trk compreendem o TrkA, TrkB, e TrkC, todos tirosinas-cinase transmembrana estimulados pelas neurotrofinas de acordo com a figura 21. Esses receptores têm uma parte extracelular que se liga a ligantes, um domínio transmembrana e no ambiente intracelular se localiza uma tirosina cinase, que além de fosforilar a si própria fosforila também outras proteínas citoplasmáticas, estimulando uma cascata de fosforilações, o que leva a alterações na expressão de genes. Já a sinalização mediada pelo receptor p75 provoca a morte celular (SADOCK, B.; SADOCK, V., 2007; KANDEL et al., 2014).

Figura 21 – Neurotrofinas e seus receptores



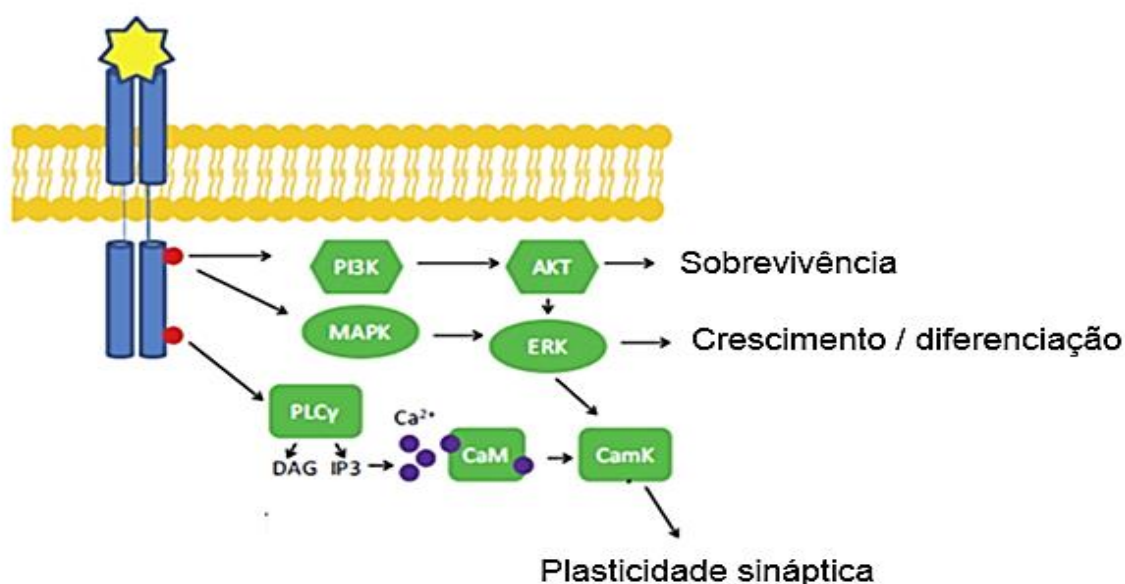
Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Nota: Os receptores TrkA, TrkB, e TrkC são específicos para as neurotrofinas NGF, BDNF e NT-3, respectivamente. Já o receptor p75 não é seletivo para cada neurotrofina, permitindo a ligação de todas as três.

Em relação à plasticidade sináptica, o BDNF é o melhor caracterizado. Ao se ligar o TrkB, ocorre a dimerização e fosforilação do receptor, e essa ativação pode regular três vias de sinalização: a fosfolipase C γ (PLC γ), que provoca a ativação da

proteína cinase C; a via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e a via da enzima proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPK). Cada uma das vias de sinalização atribui uma função exclusiva do BDNF nas células. A ativação da PLC γ leva à liberação de inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG), sendo o IP3 responsável por liberar cálcio presente em estoques intracelulares que posteriormente, se associa à calmodulina, a qual ativa a calmodulina cinase. Essa primeira via é responsável pela plasticidade sináptica. Já a via da PI3K, responsável pela sobrevivência neuronal, ativa a proteína cinase B (PKB ou AKT). E por último, a via MAPK/ERK conduz à diferenciação neuronal (Figura 22) (AUTRY; MONTEGGIA, 2012).

Figura 22 – Sinalização do BDNF pela ligação ao receptor TrkB



Fonte: modificado de (AUTRY; MONTEGGIA, 2012).

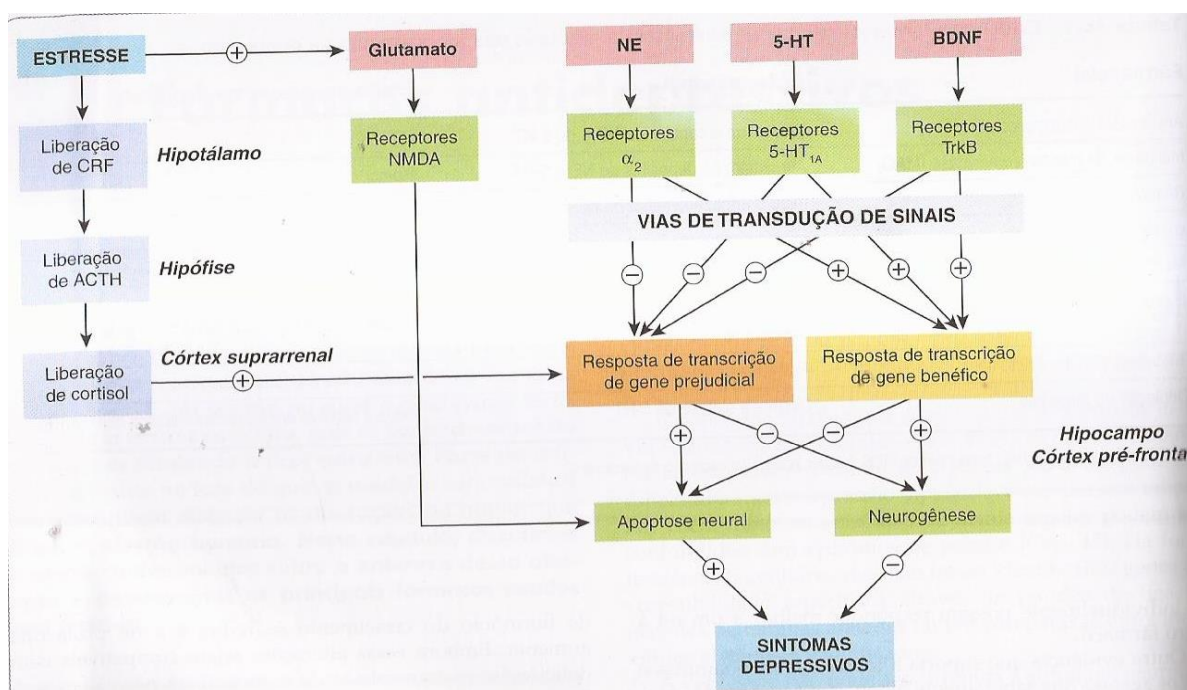
Nota: Após a ligação desse fator neurotrófico ao seu receptor específico, ocorre a ativação de três vias diferentes, onde cada uma delas produz um efeito diferente na célula.

Existe uma associação entre comportamentos depressivos e a redução da expressão de BDNF ou a má responsividade de seu receptor, TrkB. Dessa forma, essa alteração exerce importante papel na fisiopatologia da depressão (RANG et al., 2011).

A fisiopatologia da depressão pode ser embasada em vias de sinalização intracelular que regulam eventos neuroplásticos de longo prazo, já que estes regulam

processos psicológicos e cognitivos. As vias de sinalização celulares integram muitos componentes que participam de eventos celulares em vários níveis, permitindo que os neurônios recebam, processem e respondam informações, além de modularem sinais gerados por sistemas de NTs e neuropeptídeos. Dessa forma, a depressão parece estar relacionada a prejuízos na neuroplasticidade e os antidepressivos podem exercer importantes efeitos nas vias de sinalização que controlam a neuroplasticidade e a sobrevivência celular (Figura 23) (CHARNEY; MANJI, 2004).

Figura 23 – Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da depressão



Fonte: (RANG et al., 2011).

Nota: As principais vias pró-depressivas envolvem o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, que é ativado pelo estresse e, por sua vez, potencializa a ação excitatória do glutamato, mediada pelos receptores NMDA e altera a expressão de genes que promovem apoptose neural no hipocampo e córtex pré-frontal. As vias antidepressivas envolvem as monoaminas NE e 5-HT, que atuam sobre os receptores acoplados à proteína G, e o BDNF, que atua sobre o receptor TrkB ativando genes que protegem neurônios contra apoptose e também promovem neurogênese.

4.2 A depressão e o álcool

O álcool é considerado a droga psicoativa e a substância de abuso mais usada atualmente. A maioria dos adultos o consomem regularmente, estando expostos ao risco de desenvolverem um transtorno pelo seu uso abusivo, o qual pode favorecer a manifestação de distúrbios mentais. Essa droga pode ser usada com diversos propósitos, tais como melhorar as interações sociais, reduzir o estresse ou aliviar sintomas de alguns transtornos, como o depressivo e de ansiedade (MÜLLER et al., 2017).

O alto consumo desse composto vem acompanhado de diversas consequências negativas, desde problemas físicos e mentais até altas taxas de agressividade e suicídio. É frequente o consumo problemático de álcool estar associado a transtornos mentais, sendo a depressão a mais prevalente. Ambos os distúrbios são duas das principais causas de morbidade e mortalidade mundiais, além de proporcionarem problemas na qualidade de vida, seja profissionalmente ou na vida pessoal do paciente (AGABIO, 2017; PRADO et al., 2012).

Apesar do álcool ser frequentemente usado afim de proporcionar algum alívio aos pacientes depressivos, a abstinência que usuários crônicos podem desenvolver vem acompanhada de sintomas como angústia e desconforto psíquico. Dessa forma, a comorbidade de depressão e transtorno de uso de álcool traça percursos bidirecionais. A depressão pode ser induzida pelo consumo problemático de álcool ou a depressão já é pré-existente quando o paciente passa a consumir essa droga (PRADO et al., 2012; MÜLLER et al., 2017).

Esses transtornos estão intimamente interligados, onde a gravidade em um quadro clínico está associada à gravidade no outro. Além disso, a dependência de álcool estende o quadro de depressão e durante a abstinência do álcool a depressão pode ser persistente, o que é um fator de risco para o alto consumo dessa droga (PETTINATI; DUNDON, 2011).

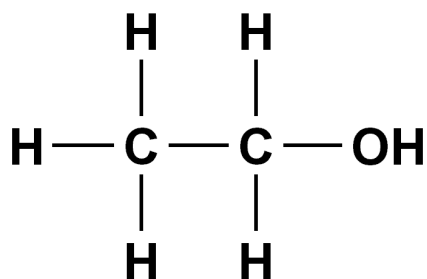
Estudos epidemiológicos indicaram que aproximadamente metade dos indivíduos que são dependentes de álcool ou outras substâncias sofrem por diagnósticos psiquiátricos adicionais, sendo 26%, transtornos de humor. O distúrbio depressivo entre dependentes químicos apresentou uma prevalência de 30 a 50%. No Brasil, dentre os pacientes internados devido a distúrbios psiquiátricos, cerca de

35% sofre de algum problema pelo uso de substâncias psicoativas, sendo que 90% está associado ao abuso de álcool (SCHEFFER; PASA; ALMEIDA, 2010).

4.2.1 Intoxicação aguda: farmacocinética e farmacodinâmica do etanol

As cervejas, os vinhos e os destilados contêm o álcool classificado quimicamente como etanol. Esse composto possui uma grande capacidade de difusão e distribuição por todo o corpo, principalmente no SNC. O que garante essa propriedade é o seu equilíbrio hidrofílico-hidrofóbico, justificado pela sua constituição de dois carbonos ligados a um grupo hidroxila alcoólica (Figura 24), juntamente com o seu baixo peso molecular (COSTARDI et al., 2015).

Figura 24 – Estrutura molecular do etanol



Fonte: modificado de (MARZZOCO; TORRES, 1999).

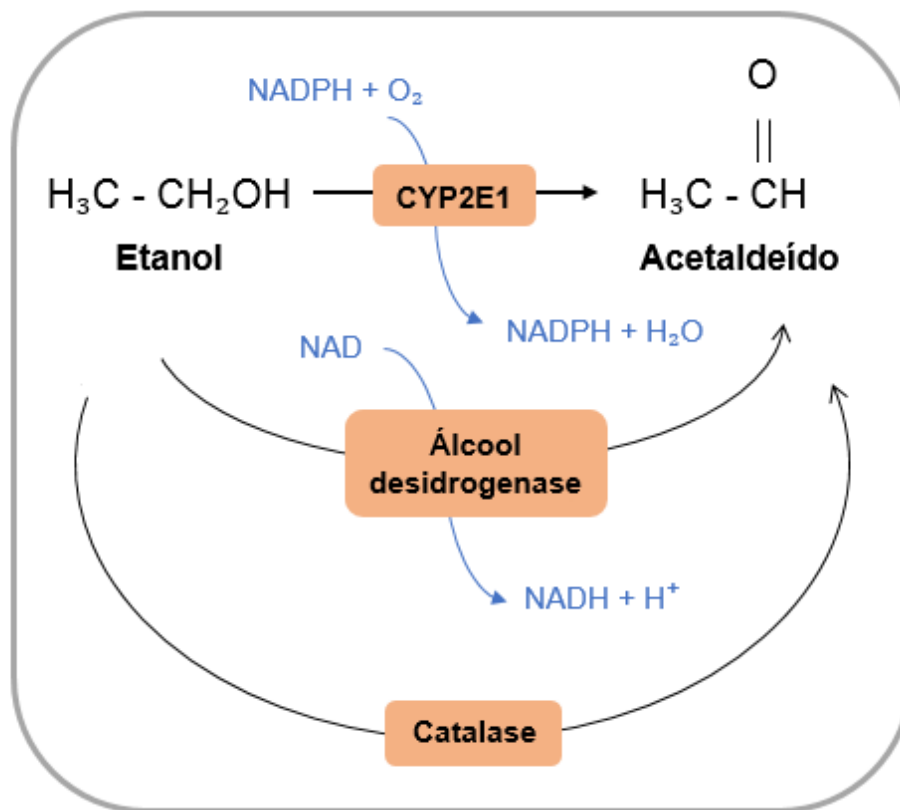
Nota: O etanol é um composto orgânico incolor e sua estrutura molecular é demonstrada abaixo, constituída por dois átomos de carbono, seis hidrogênios e um oxigênio.

No corpo humano, a farmacocinética do etanol pode ser dividida em quatro fases: a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação. Após ser administrado por via oral, ele passa por rápida absorção, sendo 20% no estômago e 80% no intestino delgado, atingindo uma máxima concentração sanguínea em cerca de 30 minutos. Para uma diminuição na velocidade de absorção é necessário um retardo no esvaziamento gástrico, que pode ser feito quando há alimentos, principalmente com gorduras, no estômago. O álcool então é distribuído pelos tecidos e concentra-se nos locais onde há um maior volume de água, estando em baixas quantidades no tecido adiposo. Entre 90 a 95% desse composto é metabolizado no

fígado, e o restante sofre eliminação pela respiração, suor ou urina, sem ser biotransformado (REIS et al., 2014; DELUCIA et al., 2007).

A metabolização ocorre por sucessivas oxidações, formando inicialmente acetaldeído, com a participação da enzima álcool desidrogenase (ADH). Essa etapa necessita do Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida (NAD^+), fazendo com que a sua disponibilidade limite a taxa de oxidação do etanol. O NAD^+ é usado como aceptor de hidrogênio e elétron, sendo reduzido a NADH. Essa via de metabolização pela álcool desidrogenase é utilizada principalmente por indivíduos que consomem álcool socialmente. A via Sistema Mitocondrial de Oxidação do Etanol (SMOE), encontrada no retículo endoplasmático liso de hepatócitos, é a mais importante para etilistas. Por esta via ocorre a formação do acetaldeído por ação da enzima CYP2E1 do sistema citocromo P-450, tendo como agente oxidante o Fosfato Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida (NADP^+). Nesse processo não há geração de energia, e são utilizados oxigênio e o NADPH. Uma última forma de biotransformar o etanol, sendo apenas responsável por 10% do álcool ingerido, é pelas catalases no interior dos peroxissomas, também não fornecendo energia (Figura 25) (DELUCIA et al., 2007; KACHANI; BRASILIANO; HOCHGRAF, 2008).

Figura 25 – Metabolismo do etanol pela álcool desidrogenase e enzima CYP2E1

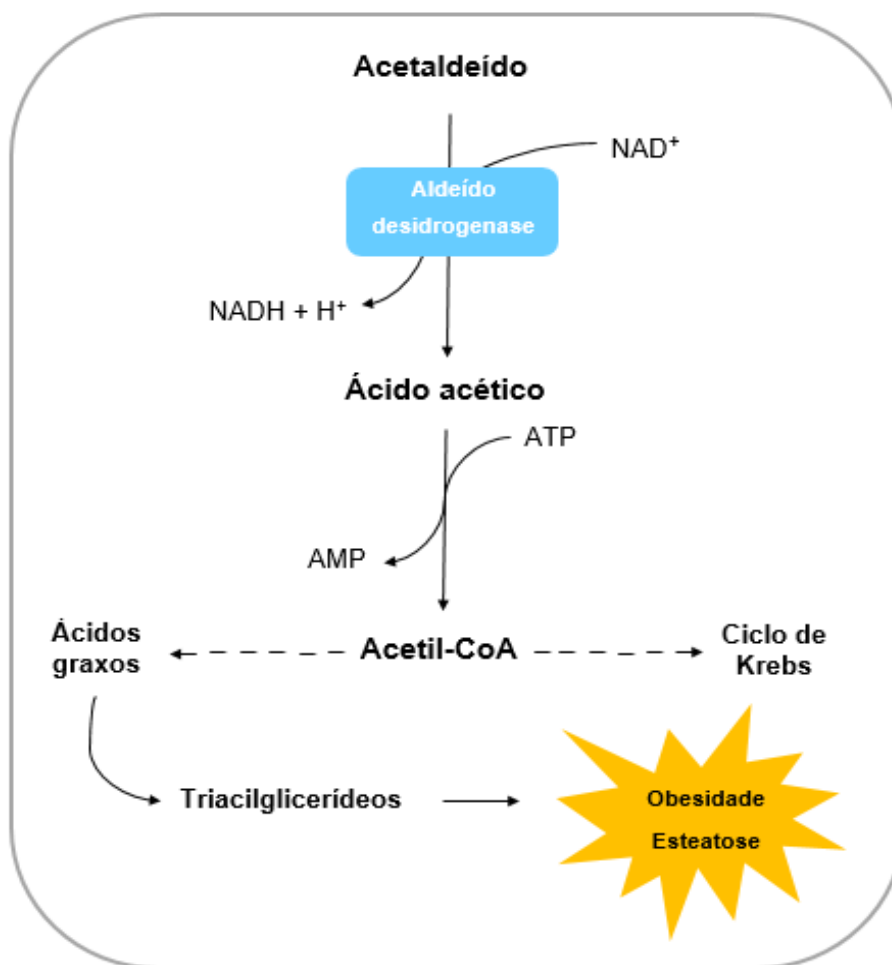


Fonte: modificado de (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Nota: Após a ingestão, o etanol é logo absorvido e no fígado sofre oxidação pela álcool desidrogenase, pela enzima CYP2E1 ou por catalases, formando acetaldeído.

Nessas três vias, após a formação do acetaldeído ocorre a oxidação à ácido acético pela aldeído desidrogenase (ALDH). Ao final do metabolismo, o ácido acético é convertido em acetil-CoA, juntamente com a conversão de ATP em AMP. Dessa forma, com a ingestão de álcool há uma maior produção de acetil-CoA, e além disso, com a redução na relação NAD^+/NADH , há a inibição de algumas enzimas dependentes de NAD^+ , interferindo no ciclo de Krebs e favorecendo o acúmulo de acetil-CoA, além de inibir a gliconeogênese hepática. O aumento desse composto juntamente com maiores quantidades de NADH contribuem para a síntese de ácidos graxos, e também para o armazenamento e acúmulo de triacilglicerídeos. Com isso, podem ser desenvolvidos quadros de obesidade e esteatose hepática (Figura 26) (KACHANI; BRASILIANO; HOCHGRAF, 2008; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 26 – Metabolismo do etanol

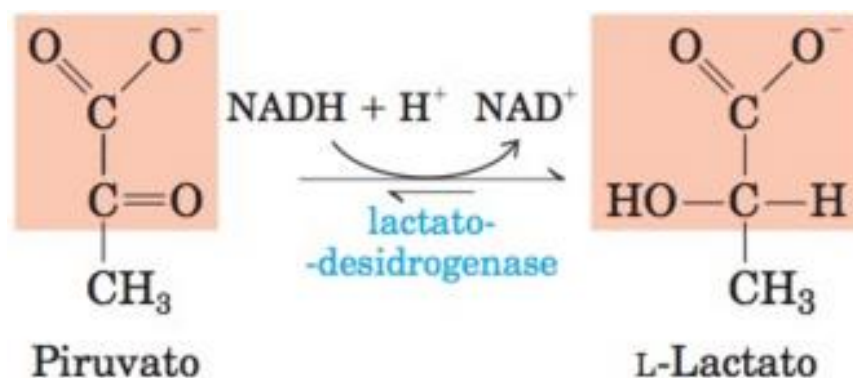


Fonte: modificado de (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Nota: Após a formação do acetaldeído, ocorre uma nova oxidação pela enzima aldeído desidrogenase, formando ácido acético.

Com o aumento de NADH no citosol das células hepáticas, a reação catalisada pela lactato desidrogenase ocorre no sentido da formação de lactato, havendo uma grande elevação desse composto (Figura 27). Com isso, o indivíduo tem maior predisposição a uma acidose, onde há um aumento na concentração de ácidos circulantes no organismo, fazendo com que o pH sanguíneo diminua. Além disso, a gliconeogênese está impedida de acontecer, uma vez que há constante conversão de piruvato a lactato, e alguns importantes aminoácidos gliconeogênicos, como a alanina, precisam primeiro ser convertidos a piruvato. Nesta situação eles são então reduzidos à lactato ao invés de originarem glicose (MARZZOCO; TORRES, 1999).

Figura 27 – Conversão de piruvato a lactato



Fonte: modificado de (MARZZOCO; TORRES, 1999).

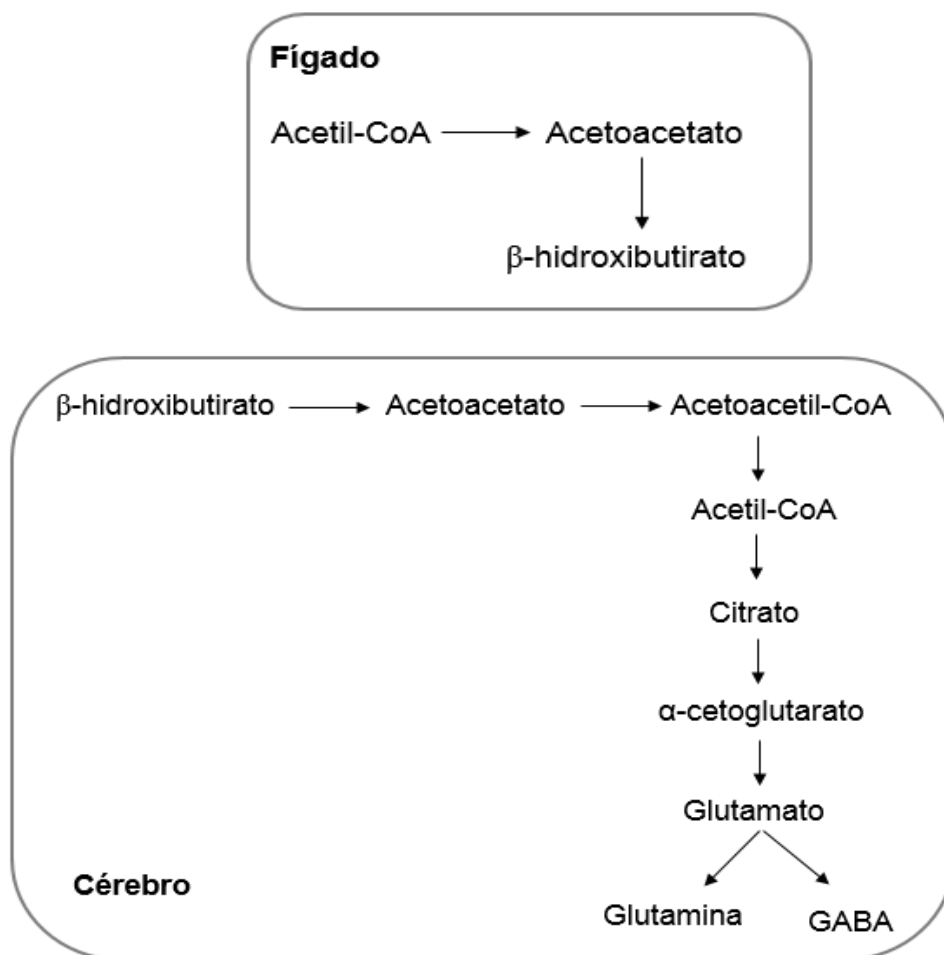
Nota: Com um aumento de NADH, o qual é necessário para a conversão de piruvato a lactato, a reação é deslocada para esse sentido.

Casos sérios de acidose ocorrem quando além de ingerir grandes quantidades de álcool, o paciente também possui uma baixa ingestão calórica. Esta situação corrobora para a liberação do glucagon, hormônio contra regulador de insulina, que estimula a formação de corpos cetônicos pelo corpo afim de promover uma fonte energética quando há uma redução da disponibilidade de glicose. A formação de corpos cetônicos ocorre a partir do acetil-CoA, que é transformado em β -hidroxibutirato e em acetoacetato, o qual sofre descarboxilação espontânea originando acetona. Todos eles são liberados na corrente sanguínea, onde o β -hidroxibutirato e o acetoacetato podem ser utilizados como fonte energética em tecidos extra-hepáticos, como no SNC, em períodos aproximados de 48 horas em jejum ou 48 horas em dieta cetogênica, ou seja, sem carboidratos (MARZZOCO; TORRES, 1999; NOOR; BASAVARAJU; SHARPSTONE, 2016).

Como são usados como fonte energética, consequentemente se sabe que o SNC é capaz de metabolizar corpos cetônicos. Esses compostos não são usados apenas como forma de gerar energia, mas também para a síntese de glutamato e posteriormente, de GABA, via α -cetoglutarato. Dessa forma, ocorre uma alteração na inter-relação entre eventos inibitórios-excitatórios, levando a uma diminuição da excitabilidade (Figura 28). A acidose metabólica pode ser induzida não só pelo uso de álcool, mas também por dietas cetogênicas, as quais podem ser usadas de forma a auxiliar no tratamento de epilepsias. E também, já foi demonstrada como forma de

estabilizar o humor, podendo ter efeitos antidepressivos (MELO; NEHLIG; SONNEWALD, 2006; MURPHY et al., 2004).

Figura 28 – Síntese de corpos cetônicos no fígado e metabolismo no cérebro



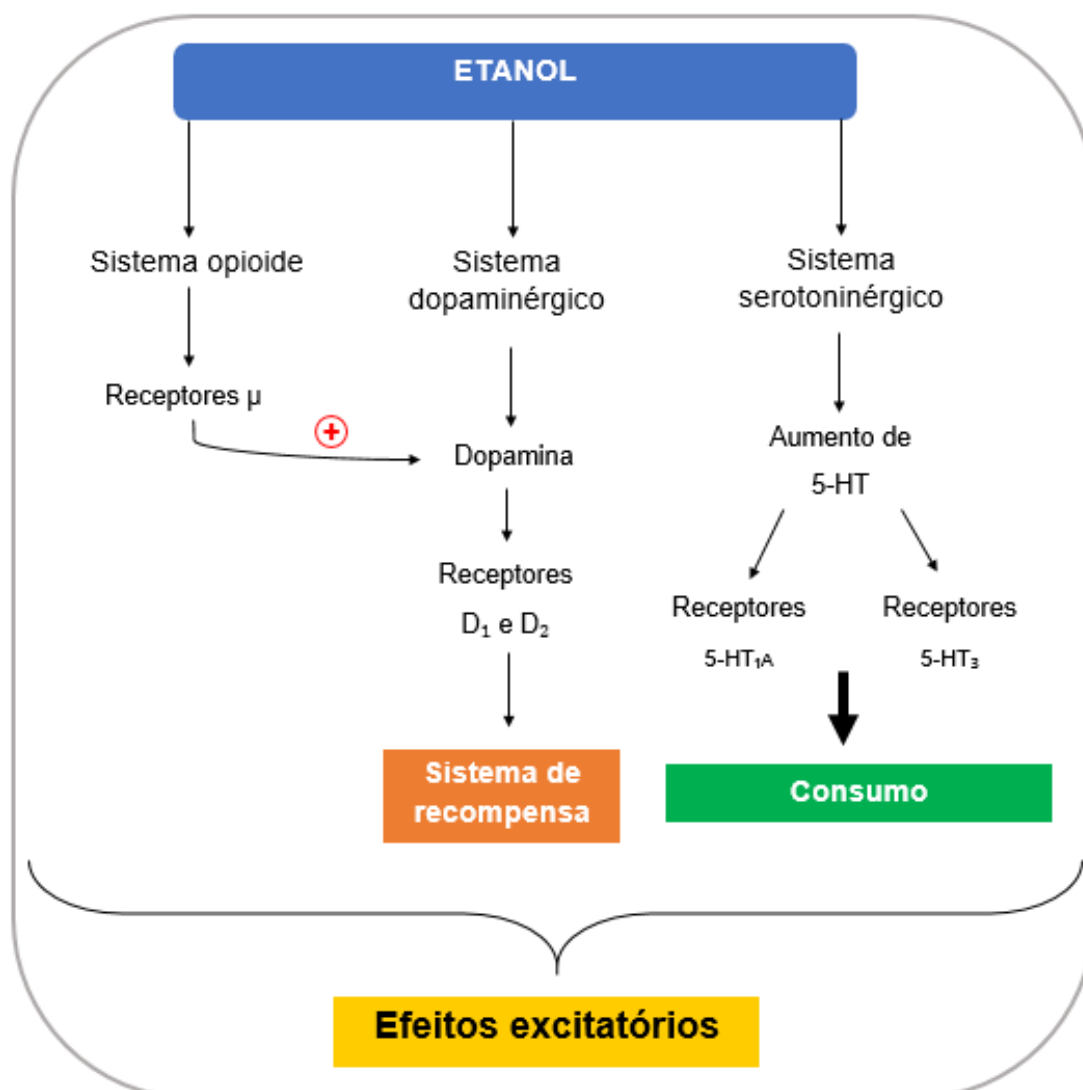
Fonte: modificado de (MELO; NEHLIG; SONNEWALD, 2006).

Nota: Os corpos cetônicos produzidos no fígado são metabolizados no cérebro quando a glicose está em baixas quantidades no organismo. Eles são usados para a geração de energia além de participar na síntese de NT, como o glutamato e o GABA.

O álcool exerce efeito depressor no SNC, entretanto é conhecido o efeito excitatório dessa substância quando administrado em baixas quantidades. As sensações iniciais após a ingestão, como euforia e bem estar, estão associadas ao efeito exercido no sistema de recompensa pela intermediação dos sistemas opióides e dopaminérgicos. Isso ocorre devido à liberação de DA na área tegmentar ventral e no núcleo *accumbens* do sistema límbico. O sistema opióide está envolvido, uma vez que muitos de seus receptores são encontrados nessas áreas, e o álcool é capaz de

interagir diretamente com eles, tendo um efeito positivo em receptores opóides μ , onde estimulam a liberação de DA na fenda sináptica, a qual se liga aos receptores D_1 e D_2 , provocando ativação do sistema de recompensa no SNC. Também responsável pelos efeitos de bem estar, a intoxicação alcoólica leva a um aumento nas concentrações de 5-HT na fenda sináptica. Os receptores 5-HT_{1A} estão relacionados ao consumo de álcool e desenvolvimento de tolerância e os 5-HT₃, quando antagonizados, parece haver uma diminuição substancial do consumo desta droga. Isso demonstra que os receptores 5-HT₃ são excitatórios e parecem estar envolvidos na elevação dos níveis de DA no núcleo *accumbens*. Em contra partida, a abstinência alcoólica leva a uma diminuição desse NT. Dessa forma, etilistas abstinentes apresentando essa disfunção serotoninérgica podem então apresentar sentimentos negativos, como ansiedade e depressão (Figura 29) (COSTARDI et al., 2015; DELUCIA et al., 2007; SHER et al., 2008).

Figura 29 – Efeitos excitatórios do etanol



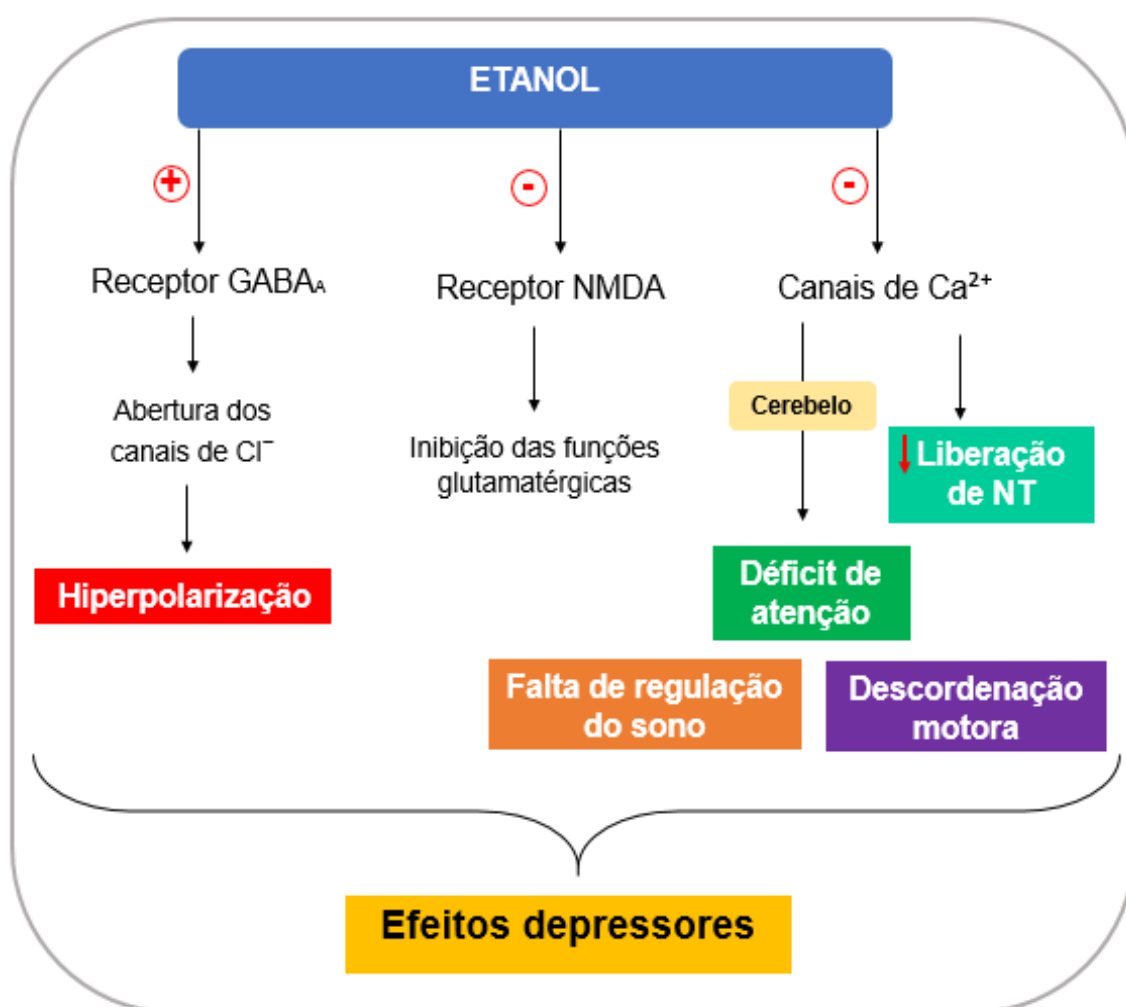
Nome: Atuando no SNC, quando consumido em baixas quantidades, o etanol provoca efeitos de euforia e bem estar. Esse fato faz com que muitas pessoas vejam as bebidas alcoólicas como estimulantes.

Na ingestão de doses maiores é possível identificar efeito depressor primário e contínuo no SNC, de forma proporcional ao que é ingerido. Isso pode ser justificado pela ação direta do etanol no canal de cloreto acoplado ao receptor GABA_A, aumentando a atividade do GABA, principal NT inibitório do SNC, e pela inibição das funções glutamatérgicas pelo antagonismo aos receptores NMDA, funções as quais são responsáveis pela excitação do SNC (Figura 30) (COSTARDI et al., 2015; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Receptores GABA_A fazem parte dos canais regulados por ligante e são encontrados principalmente na região pós sináptica. Quando ativados eles provocam a abertura de canais de cloreto, levando consequentemente à hiperpolarização da célula e reduzindo, assim, sua excitabilidade. Com isso, um estímulo despolarizante precisa ser de maior intensidade para que o limiar de excitabilidade seja atingido, e consequentemente para que um PA possa ser disparado (COSTARDI et al., 2015).

O etanol também age em canais de cálcio do tipo L, inibindo a abertura desses canais, o que faz com que a célula fique menos excitável, reduzindo a liberação de NTs. Muitos desses canais podem ser encontrados no cerebelo, o que justifica a descordenação motora, como o andar instável, déficit de atenção e falta de regulação do sono (Figura 30) (COSTARDI et al., 2015).

Figura 30 – Efeitos depressores do etanol



Nota: Apesar de exercer inicialmente efeitos excitatórios, o etanol é um depressor do SNC.

A intoxicação alcoólica é resultante essencialmente dos efeitos farmacológicos diretos do etanol, sendo a neurotransmissão gabaérgica aumentada o principal deles. Dentre os primeiros sinais de intoxicação, é possível observar euforia, mudanças de humor, desinibição social, taquicardia entre outros. Aumentando as quantidades ingeridas, o usuário pode ser levado ao coma, apresentar depressão respiratória e hipotensão arterial. Os efeitos gerados estão diretamente relacionados as concentrações plasmáticas, associadas à ingestão de bebidas alcoólicas (Quadro 3) (HAES et al., 2010).

Quadro 3 – Correlação entre os níveis de alcoolemia e os efeitos observados

<i>Alcoolemia (mg/100 ml)</i>	<i>Efeitos clínicos</i>
0,05-0,10	Confusão mental Incoordenação motora Distúrbios de fala
0,20-0,30	Respostas à estimulação diminuídas Sono Estupor Incoordenação motora acentuada
Maior do que 0,40	Anestesia Coma Depressão de reflexos Paralisia respiratória

Fonte: (DELUCIA et al., 2007).

4.2.2 Tolerância e uso crônico

O consumo excessivo e repetitivo do álcool traz inúmeras consequências para o usuário. Uma delas é o desenvolvimento de tolerância para com essa substância, que faz com que ingerir a mesma dose não produza os mesmos efeitos comportamentais e modificações fisiológicas que eram observados antes (DELUCIA et al., 2007).

Em casos de tolerância, o SNC está adaptado a uma rotina de nível alcoólico no sangue. Esse fenômeno faz com que o organismo apresente resistência devido ao

consumo frequente e em mesmas doses de álcool. Nesses indivíduos, é necessário que sejam administradas doses maiores de etanol para que os mesmos efeitos sejam observados. Após um longo período ingerindo essa droga, a justificativa para o desenvolvimento da tolerância pode ser atribuída a um aumento no metabolismo do etanol devido a uma indução enzimática (REIS et al., 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A consequência a longo prazo mais comum e séria do consumo excessivo de álcool são as hepatopatias, onde a esteatose, condição onde há um grande acúmulo de gordura no fígado, é a primeira alteração a ser observada. Esse evento está associado às alterações no Ciclo de Krebs devido ao excesso de NADH. Este quadro pode muitas vezes evoluir para hepatite, uma inflamação desse órgão, e por fim, para necrose hepática irreversível e fibrose. Em casos muito graves, a cirrose é o último estágio, onde o paciente apresenta fibrose extensa. As alterações hepáticas induzidas pelo etanol podem também influenciar no metabolismo do cortisol, fazendo com que seja observado um aumento de cortisol no plasma de etilistas (RANG et al., 2011).

O uso crônico dessa substância pode acarretar também em alterações pancreáticas, como uma pancreatite aguda. Essa condição parece estar associada aos efeitos metabólicos tóxicos do etanol em células acinares do pâncreas. Pacientes alcoólatras também podem ser diagnosticados com gastrites, já que etanol excita nervos sensoriais das mucosas oral e gástrica e estimula a secreção de gastrina e histamina, provocando uma maior liberação de secreções gástricas, além de solubilizar o muco viscoso e alcalino, acarretando em uma desintegração da barreira mucosa do estômago (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Como citado anteriormente, indivíduos que consomem grandes quantidades de álcool por longos períodos de tempo estão expostos a deficiências nutricionais, estas causadas tanto pela ingestão reduzida de nutrientes, quanto por distúrbios na absorção ou pela utilização ineficaz dos nutrientes que são fornecidos ao organismo. Apesar de possuir alto valor energético, o álcool é uma fonte calórica de “calorias vazias”, uma vez que não atribui nenhum valor vitamínico ou proteico para seu consumidor. Quando ingerido em grandes quantidades, superando entre 25-50% das calorias totais diárias, estas não podem ser usadas eficientemente como fonte energética, uma vez que seu excesso calórico não pode ser armazenado. Com isso,

é necessário que desvios metabólicos sejam feitos para a eliminação visando a desintoxicação alcoólica, havendo perda energética. Além disso, como etilistas crônicos metabolizam o álcool prioritariamente pela via SMOE, ela tem a capacidade de elevar o potencial termogênico dos alimentos, consequentemente conduzindo para o aumento da taxa de metabolismo basal desses indivíduos. Com esses fatos, é possível caracterizar o álcool como causa de desnutrição primária pela ingestão pobre de nutrientes e como causa de desnutrição secundária, já que diretamente relacionado a sua toxicidade estão os sintomas de má absorção e lesão celular (KACHANI; BRASILIANO; HOCHGRAF, 2008).

A má qualidade nutricional dos etilistas crônicos atua de forma sinérgica para o desenvolvimento de depressão. Isso acontece porque carências de vitaminas do complexo B, minerais e aminoácidos precursores de NT estão intimamente relacionadas com pacientes depressivos. Baixas quantidades de magnésio podem ser encontradas em indivíduos alcoólatras. Além de ser necessário para o funcionamento de diversas enzimas, esse íon participa da formação de ATP. Nos casos onde os neurônios são impedidos de gerar energia suficiente para o seu funcionamento normal, acontece um desequilíbrio cíclico na liberação de cálcio e glutamato, o que pode conduzir para danos neuronais e consequentemente, depressão (SEZINI; GIL, 2014).

A desnutrição pode influenciar também na biodisponibilidade de aminoácidos essenciais, já que estes não podem ser sintetizados pelo organismo e precisam ser consumidos pela dieta. O triptofano, único precursor da 5-HT, é um exemplo de aminoácido essencial. Uma vez que as baixas quantidades desse NT estão intimamente relacionadas a fisiopatologia da depressão, a ingestão suficiente desse aminoácido é essencial para o tratamento de sintomas depressivos. E também associada a síntese desse NT, juntamente com o magnésio, a vitamina B6 é necessária para o funcionamento da enzima hidroxilase. Carências vitamínicas podem então causar uma queda nos níveis serotoninérgicos. Além disso, apesar da NE e da DA serem produzidas a partir da tirosina, aminoácido não essencial, a sua produção endógena ocorre a partir da fenilalanina, aminoácido essencial (SEZINI; GIL, 2014; MARZZOCO; TORRES, 1999).

O etanol é uma substância neurotóxica, dessa forma, seu consumo crônico traz danos neurológicos muitas vezes irreversíveis. Esse consumo prolongado leva a um aumento compensatório da densidade de canais de Ca^{2+} , e a elevação na concentração de Ca^{2+} intracelular causa neurotoxicidade, por exemplo, por ativar proteases que causam lesões nas membranas celulares. Pode ser encontrado também degeneração do cerebelo e de outras regiões encefálicas. Essas alterações não estão apenas associadas ao próprio efeito tóxico do etanol, mas também à deficiência de tiamina (B_1), um evento muito comum em etilistas. A tiamina é uma vitamina essencial, sendo necessário o seu suprimento através da alimentação, o que justifica ela estar em baixas quantidades na maioria dos etilistas, uma vez que grande parte desses indivíduos encontram-se desnutridos. Essa vitamina é imprescindível no metabolismo de carboidratos e síntese de NTs, e as células nervosas se mostram muito sensíveis a sua deficiência. Essa deficiência pode causar a síndrome de Wernicke-Korsakoff, na qual a encefalopatia de Wernicke é a fase aguda da síndrome e caracterizada por uma tríade de sintomas: oftalmoplegia (distúrbios oculomotores), ataxia (falta de coordenação motora), e confusão mental. Já a psicose de Korsakoff é a fase crônica, onde o paciente apresenta dificuldades de processar novas informações e amnésia retrógrada (RANG et al., 2011; SILVA; ENES, 2013).

4.2.3 Dependência e abstinência

O álcool é capaz de causar dependência, fazendo com que a sua utilização se torne compulsiva, sendo prioridade sobre outras necessidades. Uma característica das substâncias adictivas é a sensação gratificante que elas produzem, devido principalmente a ativação da via de recompensa, a via dopaminérgica mesolímbica. Direta ou indiretamente, elas aumentam o nível extracelular de DA no núcleo *accumbens*, mostrando sua capacidade de aumentar a atividade neuronal em determinadas áreas cerebrais. Isso está associado à capacidade reforçadora das drogas, sendo o termo “reforço” a predisposição que algumas substâncias têm de gerar efeitos que induzem seu usuário a desejar utilizá-la repetidas vezes (RANG et al., 2011; KANDEL et al., 2014).

A dependência pode ser psicológica, onde o indivíduo tem constantes lembranças de experiências prévias induzidas pelo etanol e isso pode levar à

recaídas. E também dependência física, caracterizada pela síndrome de abstinência (RANG et al., 2011).

A SAA é causada pela interrupção na ingestão crônica de etanol ou então apenas uma diminuição repentina nos níveis plasmáticos, a qual pode causar diversos sintomas no usuário. O consumo crônico de etanol causa uma neuroadaptação do SNC, a qual está diretamente relacionada aos sintomas da SAA. Dentre os fatores que justificam esses sintomas, está a excessiva liberação de NE e DA. Isso acontece devido a uma *down-regulation* dos receptores inibitórios pré-sinápticos α_2 , podendo conduzir a diversas reações fisiológicas, como taquicardia, hipertensão, náuseas, vômitos, tremores e aumento na temperatura corporal (Quadro 4) (ZALESKI et al., 2004).

Quadro 4 – Bases biológicas dos sinais e sintomas da SAA

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA	
ATIVIDADE NEURONAL	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Hiperatividade noradrenérgica	Efeitos cardiovasculares, náuseas, vômitos, tremores, aumento da temperatura
Hipoatividade GABAérgica	Ansiedade, convulsões, hiperestimulação glutamatérgica.
Hiperatividade glutamatérgica	Confusão mental, alucinações, convulsões.

Fonte: modificado de (REIS et al., 2014).

Nota: A hipoatividade GABAérgica e a hiperatividade glutamatérgica aumentam a excitabilidade neuronal, contribuindo para as crises convulsivas. Já a hiperatividade noradrenérgica estimula receptores β -adrenérgicos causando taquicardia e α -adrenérgicos levando a crises hipertensivas.

O consumo prolongado de etanol provoca também um aumento nos receptores glutamatérgicos NMDA. Por consequência desse aumento, quando a droga é retirada, esses receptores que estavam habituados à presença contínua de álcool encontram-

se hiperativos, isso devido a uma maior resposta ao NT que é liberado fisiologicamente. Essa hiperatividade pode desencadear crises convulsivas, que são características da fase de abstinência. Nessa fase ocorre também uma redução em nível funcional da atividade inibitória do GABA, principalmente nos receptores GABA_A, porém não existem evidências de mudanças em suas quantidades como ocorre com os receptores NMDA (Quadro 3). Pode ocorrer também uma alteração do potencial de membrana neuronal devido a uma mudança no fluxo iônico. Ocorre um aumento no influxo de cálcio nos neurônios devido a um elevado nível de seus receptores presentes em alcoólatras e sua hiperatividade durante a abstinência, além da ativação dos receptores NMDA também provocarem um influxo desse íon. Essas explicações podem ser sustentadas pelo fato de que antagonistas de canais de cálcio diminuem a frequência de crises convulsivas (ZALESKI et al., 2004; COSTARDI et al., 2015; VILAÇA et al., 2015).

As crises convulsivas podem ocorrer após cerca de 2 dias sem ingerir álcool, quando antes era feito todos os dias. Aproximadamente 16% dos indivíduos podem ter sintomas de delírio depois de até 5 dias da última ingestão alcoólica, sendo 1/3 deles podendo desenvolver *Delirium Tremens*, quadro que compreende sintomas como confusão intensa, alucinações, tremor e hiperatividade simpática (RANG et al., 2011; HAES et al., 2010).

Quando ocorre uma ingestão aguda de etanol, ela causa alterações na função de vários sistemas neuronais como foi detalhado anteriormente. A dependência dessa substância é considerada um resultado das mudanças adaptativas produzidas pela presença constante e crônica de etanol no cérebro (NESTLER, 2001).

Para tratar uma SAA, o paciente deve ser mantido calmo e confortável e deve-se dar atenção às condições clínicas associadas ao caso, fazendo reposição de vitaminas e eletrólitos além de um tratamento farmacológico específico, se necessário. Em muitos casos, são administrados benzodiazepínicos, os quais atuam seletivamente em um sítio regulatório dos canais de cloreto, diferente do qual o GABA se liga, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor. O principal objetivo nesse caso é deixar o paciente calmo, evitando estados agudos de ansiedade. Além disso, podem ser usados também a clonidina, um agonista de receptores α_2 -adrenérgicos, afim de inibir a liberação exagerada de NTs que acontece no período de abstinência,

e o propranolol, antagonista de receptores β -adrenérgicos que boqueia alguns efeitos simpáticos excessivos (RANG et al., 2011; HAES et al., 2010).

4.3.3 Reabilitação

O tratamento para distúrbios relacionados ao álcool normalmente é iniciado enquanto é feita a retirada do uso dessa substância ou quando o paciente necessita de hospitalização por alguma consequência mais grave relacionada ao etilismo. Os tratamentos mais utilizados são a psicoterapia e farmacoterapia. Nas opções de farmacoterapia encontramos a naltrexona, o acamposato e o dissulfiram, sendo os seus mecanismos de ação mostrados no quadro 5 (CHAN et al., 2015).

Quadro 5 – Fármacos orais utilizados no tratamento do abuso de álcool

Fármaco	Mecanismo / efeito
<i>Dissulfiram</i>	Inibe a ALDH com aumento resultante do nível de acetaldeído depois da ingestão de álcool. A abstinência é reforçada para evitar as reações adversas resultantes.
<i>Naltrexona</i>	Antagonista do receptor opioide μ ; parece diminuir a ingestão de álcool por atenuação da gratificação obtida com a ingestão e/ou diminuição do desejo.
<i>Acamprosato</i>	Antagonista fraco dos receptores NMDA, ativador dos receptores GABA _A ; pode diminuir as síndromes de abstinência com atenuação da sensação de “necessitar” do álcool.

Fonte: (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Aparentemente, usar o dissulfiram em conjunto com o acamprosato tem uma melhor resposta terapêutica, sem efeitos adversos observados. E a naltrexona tem um melhor efeito quando usada simultaneamente a algum tipo de terapia psicossocial, como a terapia cognitivo-comportamental, que ajuda os pacientes a conquistar a

independência de seus comportamentos adictivos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANGÉ; MARLATT, 2008).

Existem muitos casos de pacientes que estão em busca de tratamento para o uso abusivo de álcool e concomitantemente apresentam transtorno depressivo. Nos casos onde existe a presença dos dois problemas, é necessário que seja feito primeiro um bom diagnóstico e identifique se a depressão é independente do consumo de álcool e se ele está sendo usado apenas como forma de alívio dos sintomas, ou se essa droga é a responsável por causar sintomas depressivos no paciente (NUNES; LEVIN, 2009).

Em situações onde a depressão é consequência do vício contínuo pelo álcool, seja ela causada pelos efeitos tóxicos dessa substância ou pela retirada dela, ou ainda pelo estresse vivido por esses pacientes, o adequado é tratar primeiro a dependência química. Após um tempo em abstinência, variando de 1 a 2 semanas ou até 1 mês, fator que depende da avaliação clínica de quanto tempo os efeitos disfóricos associados ao etanol em uso durarem, os sintomas depressivos do paciente alcoolista podem ser resolvidos. E caso a depressão persista, o paciente deve ser tratado especificamente para essa condição, fazendo uso de antidepressivo (NUNES; LEVIN, 2009).

Já nos casos onde o consumo crônico de álcool é consequência de um diagnóstico de depressão, esse quadro deve ser tratado inicialmente e esse tratamento pode propiciar o alcance da abstinência, já que não haverá mais razões para “auto-medicação” com bebidas alcoólicas. Nesse contexto, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são utilizados como tratamento de primeira linha devido a sua boa segurança e tolerabilidade, além dos baixos níveis de sedação, o que sugere menor chance de interações com substâncias de abuso. Quando é evidente que independente do distúrbio pelo uso de álcool o paciente apresenta uma depressão grave e possui idealizações suicidas, deve ser também iniciado o tratamento antidepressivo (NUNES; LEVIN, 2009).

5 CONCLUSÃO

A depressão é um transtorno de humor que engloba diversos mecanismos em sua fisiopatogenia. São encontradas alterações encefálicas, especificamente em estruturas do sistema límbico, mudanças hormonais que envolvem o eixo HHA, diminuição de uma importante neurotrofina, o BDNF e principalmente, alterações nas quantidades de neurotransmissores específicos têm relação com o quadro depressivo. Sabe-se que as monoaminas, 5-HT, DA e NE, estão em baixas quantidades e o glutamato, encontra-se aumentado devido a uma maior liberação em períodos de estresse, o que pode contribuir para uma excitotoxicidade.

Pacientes depressivos têm grandes chances de apresentarem uma relação problemática com o consumo de etanol. Essa droga causa inicialmente efeitos excitatórios no organismo, por iniciar seus efeitos atuando nos centros de recompensa, deprimindo centros inibitórios, o que justifica o fato de ser usada como uma forma de aliviar os sintomas da depressão. Por outro lado, quando consumido em maiores doses, é possível identificar o efeito depressor generalizado no SNC, de forma proporcional ao que é ingerido. O etanol é uma droga capaz de causar tolerância e trazer inúmeras consequências negativas ao ser consumido de forma crônica. Os etilistas crônicos normalmente possuem uma má qualidade nutricional, tendo carências de vitaminas do complexo B, de sais minerais e aminoácidos precursores de NT, o que corrobora então para o desenvolvimento da depressão. Por ativar a via de recompensa, o etanol é passível de causar dependência, e caso ocorra uma interrupção no seu uso, o paciente pode apresentar a síndrome de abstinência do álcool.

Dessa forma, é possível observar que o etanol pode ser tanto causa de um transtorno depressivo, seja este causado pelos efeitos tóxicos da droga, pela retirada dela, ou ainda pelo estresse vivido por esses pacientes, ou ele pode ser usado como forma de alívio em pacientes já diagnosticados com depressão.

REFERÊNCIAS

AGABIO, R. Non-specialist health workers to treat excessive alcohol consumption and depression. **The Lancet**, Cagliari, v. 389, Jan. 2017.

ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**, Porto Alegre, v. 27, n. 2, p. 177-186, Ago. 2005.

AUTRY, A. E.; MONTEGGIA, L. M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238-258, Apr. 2012.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2080 p.

BURGESE, D. F.; BASSITT, D. P. Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. **Trends Psychiatry Psychother.**, Porto Alegre, v. 37, n. 1, p. 27-36, Mar. 2015.

CHAN, P. et al. Prescription for antidepressant in reducing future alcohol-related readmission in patients suffering from depression and alcohol use disorder: a retrospective medical record review. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**, v. 48, n. 10, Dec. 2015.

CHARNEY, D. S.; MANJI, H. Life Stress, Genes, and Depression: Multiple Pathways Lead to Increased Risk and New Opportunities for Intervention. **Science Signaling**, Washington DC, v. 2004, n.225, Mar. 2004.

COSTARDI, J. V. V. et al. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 381-387, Aug. 2015.

DELBIN, M. A. et al. Interação entre as vias de sinalização de receptores serotoninérgicos e B-adrenérgicos em artéria femoral de ratos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 98, n. 1, p. 29-34, jan. 2012.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia Integrada**. 3^a ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

FEIJÓ, F. M.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 74-77, Fev. 2011.

FREY, B. N. et al. Anormalidades neuropatológicas e neuroquímicas no transtorno afetivo bipolar. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 180-188, Set. 2004.

HAES, T. M. et al. Álcool e sistema nervoso central. **MEDICINA – Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p. 153-163, 2010.

HILLHOUSE, T. M.; PORTER, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 1-21, Feb. 2016.

HORNUNG, J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 26, n. 4, p. 331-343, Oct. 2003.

JOCA, S. R. L.; PADOVAN, C. M.; GUIMARAES, F. S. Estresse, depressão e hipocampo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 46-51, Dez. 2003.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 189-201, Set. 2004.

KACHANI, A. T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 21-24, Fev. 2008.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. 5ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 1496 p.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 1228 p.

LEE, G.; BAE, H. Therapeutic Effects of Phytochemicals and Medicinal Herbs on Depression. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1-11, Apr. 2017.

MACHADO, G. V. et al. Suprimento arterial para as glândulas adrenais no ratão-banhado. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p. 9-14, 2002.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1999. 360 p.

MELO, T. M.; ASTRID, N.; SONNEWALD, U. Neuronal–glial interactions in rats fed a ketogenic diet. **Neurochemistry International**, v. 48, p. 498-507, 2006.

MOLINA, M. R. A. L. et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 194-197, 2012.

MONTOYA, A. et al. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, p. 541-557, Mar. 2016.

MÜLLER, C. P. et al. Paradoxical antidepressant effects of alcohol are related to acid sphingomyelinase and its control of sphingolipid homeostasis. **Acta Neuropathol**, v. 133, n. 3, p. 463-483, Mar. 2017.

MURPHY, P. et al. The Antidepressant Properties of the Ketogenic Diet. **Biol. Psychiatry**, v. 56, n. 12, p. 981-983, Dec. 2004.

NESTLER, E. J. Molecular Neurobiology of Addiction. **The American Journal on Addictions**, v. 10, n. 3, p. 201-217, Jul, 2001.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

NOOR, N. M.; BASAVARAJU, K.; SHARPSTONE, D. Alcoholic ketoacidosis: a case report and review of the literature. **Oxford Medical Case Reports**, v. 2016, n. 3, p. 31-33, Mar. 2016.

NUNES, E. V.; LEVIN, F. R. Treatment of Co-occurring Depression and Substance Dependence: Using Meta-analysis to Guide Clinical Recommendations. **Psychiatr Ann**, Nova Iorque, v. 38, n. 11, Aug. 2009.

PAULSEN, F.; WASCHKE, J. **Sobotta: atlas de anatomia humana: cabeça, pescoço e neuroanatomia, volume 3**. 23ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

PEROVIC, B. et al. Getting the balance right: Established and emerging therapies for major depressive disorders. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Reino Unido, v. 2010, n. 6, p. 343-364, Jul 2010.

PETTINATI, H. M.; DUNDON, W. D. Comorbid depression and Alcohol Dependence. **Psychiatric Times**, Jun. 2011.

PRADO, J. A. et al. Relations between Depression, Alcohol and Gender in the Metropolitan Region of São Paulo, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.17, n. 9, p. 2425-2434, Sept. 2012.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

RANGÉ, B. P.; MARLATT, G. A. Terapia cognitivo-comportamental de transtornos de abuso de álcool e drogas. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. s88-s95, Out. 2008.

RAZZOUK, D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde?. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 845-848, Dez. 2016.

REIS , G. A. et al. Alcoolismo e seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n.2, Abr. 2014.

RIBAS, Guilherme Carvalhal. As bases neuroanatômicas do comportamento: histórico e contribuições recentes. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 63-71, Mar. 2007.

ROCHA-ALMEIDA, L. G.; FARO, A. Levantamento e principais achados de estudos nacionais sobre a depressão – Uma revisão sistemática de literatura. **Revista Interdisciplinar de Pesquisa e Inovação**, Sergipe, v. 2, n. 1, Jun. 2016.

ROUGEMONT-BÜCKING, A.; GAMMA, F.; PANKSEPP, J. Use of tramadol in psychiatric care: a comprehensive review and report of two cases. **Swiss Med Wkly**, v. 147, p. 1-7, 2017.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Compêndio em psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 1584 p.

SCHEFFER, M.; PASA, G. G.; ALMEIDA, R. M. M. Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Brasília, v. 26, n. 3, p. 533-541, Set. 2010.

SEZINI, A. M.; GIL, C. S. G. C. Nutrientes e Depressão. **Vita et Sanitas**, Trindade, n. 8, p. 39-57, Jan-Dez. 2014.

SHER, L. et al. Serotonergic responses in depressed patients with or without a history of alcohol use disorders and healthy controls. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v. 18, n. 9, p. 692-699, Sept. 2008.

SILVA, A.; ENES, A. Wernicke-Korsakoff syndrome: a literary review on its neuroanatomical basis. **Arg Med**, Porto, v. 27, n. 3, p. 121-127, Jun. 2013.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 2ª ed. Barueri: Manole, 2003. 992p.

SOLIMAN, A. et al. Convergent Effects of Acute Stress and Glucocorticoid Exposure upon MAO-A in Humans. **The Journal of Neuroscience**, v. 48, n. 32, p. 17120-17127, Nov. 2012.

STERNAT, T.; KATZMAN, M. A. Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 2016, n. 12, p. 2149-2164, Aug. 2016.

STOPA, S. R. et al. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 170-180, Dez. 2015.

TANNO, A. P.; MARCONDES, F. K. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 273-289, Set. 2002.

VILAÇA, C. O. et al. Convulsões relacionadas ao alcoolismo: atualização. **Rev. Bras. Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 31-36, 2015.

VILELA, L. H. M.; JURUENA, M. F. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. **J. Bras. Psiquiatria**, Ribeirão Preto, v. 63, n. 3, p. 232-41, 2014.

YIN, H. et al. A Pilot Integrative Genomics Study of GABA and Glutamate Neurotransmitter Systems in Suicide, Suicidal Behavior, and Major Depressive Disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 171, n. 3, p. 414-426, Apr. 2016.

ZALESKI, M. et al. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Alcool. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 40-42, Maio 2004.