

JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO  
JOEL RENNÓ JR.  
HEWDY LOBO RIBEIRO  
JULIANA PIRES CALVASAN  
AMAURY CANTILINO  
GISLENE VALADARES  
RENAN ROCHA  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

## TRANSTORNOS RELACIONADOS AO USO DE ÁLCOOL E AS MULHERES: IMPACTO NOS CIRCUITOS INTEGRATIVOS E DE NEURORREGULAÇÃO DO ESTRESSE

### ALCOHOL RELATED DISORDERS AND WOMEN: IMPACT ON STRESS-INTEGRATIVE NEUROREGULATORY CIRCUITS

#### Resumo

Disfunções na resposta ao estresse podem exercer um importante papel em alguns transtornos mentais. Uma gama cada vez maior de estudos demonstra que existem diferenças entre os sexos na prevalência de transtornos relacionados ao estresse e que mulheres com transtornos por uso de álcool têm diferentes desfechos negativos no funcionamento cerebral e em mecanismos de neuroadaptação quando comparadas aos homens. O consumo de álcool tem sido associado a alterações sutis e em longo prazo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que afetam a resposta adaptativa nos circuitos de neuroregulação do estresse. Pesquisas futuras nesse campo podem impactar positivamente o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que levem em consideração abordagens gênero-específicas.

**Palavras-chave:** Álcool, mulheres, resposta ao estresse, diferenças entre os sexos.

#### Abstract

Dysfunctional stress response can play a key role in some mental disorders. An increasing number of studies have demonstrated sex differences in the prevalence of stress-related disorders. In particular, women with alcohol use disorders (AUDs) present different negative outcomes when compared to men in terms of brain function and neuroadaptive mechanisms. Alcohol consumption has been associated with subtle, long-term hypothalamic-hypophysis-adrenal (HPA) axis alterations, affecting the adaptive response of stress neuroregulatory

circuits. Future research in this field may positively influence the development of treatment strategies that take gender-specific approaches into consideration.

**Keywords:** Alcohol, women, stress response, sex differences.

Disfunções na resposta ao estresse podem exercer um importante papel em alguns transtornos mentais<sup>1</sup>. Embora no Brasil e no mundo homens bebam mais que as mulheres, até há pouco mais de uma década, praticamente não havia dados acerca do consumo de álcool entre as mulheres, exceto os provenientes de estudos epidemiológicos<sup>2-4</sup>. Programas de apoio e assistência a usuários de álcool pouco levam em consideração particularidades relativas ao gênero. Muitas mulheres abandonam o tratamento, mesmo em centros especializados, por não se sentir à vontade em um ambiente predominantemente masculino e praticamente com inexistência de programas que deem suporte a mulheres com problemas transtornos relacionados ao uso de álcool<sup>5,6</sup>.

Atualmente, as mulheres bebem em quantidade e frequência muito parecidas às da população masculina, principalmente em amostras de mulheres mais jovens<sup>7,8</sup>. A literatura sugere diferenças bastante distintas entre os sexos. Alguns transtornos mentais são mais prevalentes no sexo feminino, entre eles os transtornos depressivos, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático<sup>9</sup>. Em todos esses transtornos, o estresse exerce um papel importante na neurobiologia,

<sup>1</sup> Psiquiatra. Clinical Fellow in Women's Mental Health, Mood Disorders Program and Women's Health Concerns Clinic, St. Joseph's Healthcare Hamilton, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá. <sup>2</sup> Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>4</sup> Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>5</sup> Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. <sup>6</sup> Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. <sup>7</sup> Diretor científico, PROPSIQ. <sup>7</sup> Presidente, APAL.

além de possuir alta comorbidade com transtornos do uso de substâncias, especialmente o álcool<sup>10</sup>.

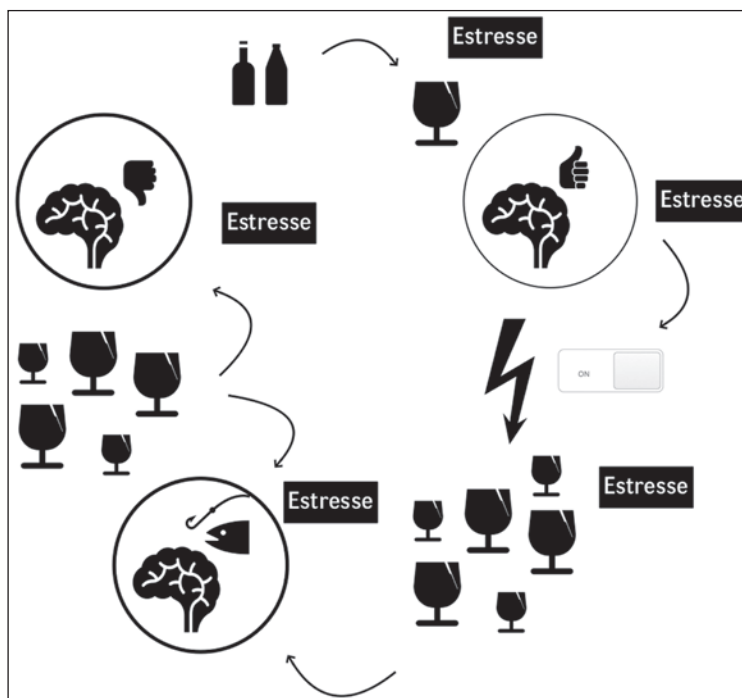
Em termos culturais, no passado, as mulheres tendiam a beber escondidas, enquanto o homem, em grupos de amigos. Porém, atualmente, fatores como alta escolaridade e ocupar cargos de chefia estão associados a um maior uso de álcool entre as mulheres<sup>7</sup>.

Existem diferenças entre os sexos no metabolismo do álcool no sistema nervoso central. A mulher tem menor atividade da álcool desidrogenase no estômago; uma mesma quantidade ingerida por um homem e uma mulher causa maior concentração de álcool no plasma e, conseqüentemente, no cérebro da mulher, pois o álcool atravessa facilmente a barreira hematoencefálica<sup>11,12</sup>.

Também se observou, em estudos com populações clínicas, que as mulheres tendiam a iniciar mais tardiamente o uso de álcool que os homens, a desenvolver problemas clínicos de maneira mais precoce (tais como cirrose e miocardiopatia dilatada), além de ter dano cerebral

maior. Essa aparente sensibilidade aumentada aos efeitos nocivos do álcool e um caminho mais curto entre o uso abusivo do álcool e a dependência deram origem ao termo *telescoping effect*<sup>13</sup>. Em populações mais jovens, há dados bastante heterogêneos em relação a esse efeito, principalmente com relação à idade de início de uso<sup>14</sup>. A progesterona está associada, de forma bem documentada na literatura, em estudos pré-clínicos, a um menor efeito positivo no sistema de recompensa cerebral, sugerindo a influência dos hormônios gonadais tanto na neurobiologia quanto na sensibilidade ao álcool. Além disso, a terapia hormonal e o uso de anticoncepcionais orais podem também influenciar o sistema de recompensa cerebral<sup>15</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado a interferência do estresse em todo o ciclo da adição: na primeira exposição, na transição para um padrão de uso abusivo e repetido, no desenvolvimento de dependência, nos sintomas ansiosos e depressivos causados pela abstinência e como desencadeante ou facilitador de recaída<sup>16</sup> (Figura 1).



**Figura 1** - Diagrama ilustrando a interferência do estresse no ciclo da adição. O estresse impacta em todo o ciclo da adição, influenciando o início do consumo de álcool, o beber compulsivo, a dependência e a abstinência, além de agir como facilitador de recaída, através de mecanismos adaptativos nos circuitos de neuroregulação do estresse.

JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO  
JOEL RENNÓ JR.  
HEWDY LOBO RIBEIRO  
JULIANA PIRES CALVASAN  
AMAURY CANTILINO  
GISLENE VALADARES  
RENAN ROCHA  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

# ARTIGO

O início do uso de álcool estimula mecanismos de recompensa no cérebro, principalmente em estruturas mesolímbicas, como o córtex frontal tegmental ventral. Entretanto, com o uso repetido e continuado, alterações na plasticidade neuronal passam a ocorrer de maneira gradual e sutil, através de mudanças de padrões de transcrição gênica, mecanismos epigenéticos, sensibilização e tolerância<sup>17</sup>. Assim como os benzodiazepínicos, o álcool atua como modulador da transmissão GABAérgica, colocado em sítios de neuropeptídeos, como no núcleo central da amígdala, ricos em fatores de liberação da corticotrofina, fator-chave na modulação da resposta ao estresse. O núcleo central da amígdala é uma região envolvida tanto na sensibilidade ao stress e quanto no abuso de substâncias<sup>16,18</sup>.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é via neural primária da resposta ao estresse. A partir do núcleo paraventricular do hipotálamo, é liberado o fator liberador da corticotrofina, que através da sinalização à hipófise anterior libera o hormônio adrenocorticotrófico na circulação sistêmica, que atinge as glândulas adrenais, estimulando a síntese de glicocorticoides e modulando a resposta fisiológica através de *feedback* negativo<sup>16,19</sup>.

O álcool, tanto em curto como em logo prazo, promove profunda alteração no eixo HHA. O uso agudo de álcool ativa o eixo HHA, resultando em níveis elevados de glicocorticoides e diminuindo a ansiedade, ao passo que a exposição prolongada ao álcool promove hipertrofia adrenal e embotamento da resposta ao estresse, tendo efeito ansiogênico<sup>20,21</sup>. Também tem sido demonstrado que a desregulação do eixo HHA permanece mesmo após longos períodos de abstinência, interferindo nos mecanismos de *coping* frente a novos estressores e facilitando a recaída<sup>22</sup>.

Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que ocorrem mudanças duradouras no eixo HHA que podem ser passadas de forma transgeracional para a prole, e que mecanismos epigenéticos estariam implicados<sup>16</sup>.

Concluindo, pode-se dizer que, combinados, os achados envolvendo o conhecimento de como o estresse afeta cada fase do uso de álcool e as diferenças cada vez mais consistentes entre os sexos nos circuitos integrativos de neuroregulação do estresse fazem dos estudos envolvendo o uso crônico de álcool e seus efeitos nesses circuitos um

tema bastante relevante. O entendimento dos conceitos que envolvem a resposta regulatória a um estímulo estressante envolvendo a manutenção da homeostase vem sendo substituído pelos conceitos de alostase ou carga alostática<sup>16</sup>. Além disso, a experiência estressante pode produzir mudanças celulares e moleculares sutis, que alternam os sistemas de recompensa para um padrão de uso abusivo e continuado.

Importantes contribuições quanto à diferença de resposta ao estresse entre os sexos em amostras expostas ao álcool têm sido demonstradas em estudos pré-clínicos e clínicos, que têm se mostrado essenciais na busca do preenchimento de lacunas no entendimento dos mecanismos que possam estar envolvidos no desenvolvimento de transtornos de uso de álcool, na vulnerabilidade da mulher aos chamados transtornos relacionados ao estresse, assim como na busca de novos alvos de tratamento dessas condições. Futuras pesquisas e suas consequentes aplicações práticas devem contribuir para a promoção de abordagens terapêuticas individualizadas, gênero-específicas e com impacto favorável, baseado em evidências, no plano terapêutico.

Artigo submetido em 24/01/2017, aceito em 16/02/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Joel Rennó Jr., Rua Teodoro Sampaio, 352/127, CEP 05406-000, São Paulo, SP. E-mail: rennojrt@terra.com.br

## Referências

1. Gonzalez P, Martinez KG. The role of stress and fear in the development of mental disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37:535-46.
2. Wolle CC, Sanches M, Zilberman ML, Caetano R, Zaleski M, Laranjeira RR, et al. Differences in drinking patterns between men and women in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33:367-73.
3. Cheng HG, Cantave MD, Anthony JC. Taking the first full drink: epidemiological evidence on male-female differences in the United States. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40:816-25.
4. Macinko J, Mullachery P, Silver D, Jimenez G, Libanio Morais Neto O. Patterns of alcohol

- consumption and related behaviors in Brazil: evidence from the 2013 National Health Survey (PNS 2013). *PLoS One*. 2015;10:e0134153.
5. Zaleski M, Laranjeira RR, Marques ACPR, Ratto L, Romano M, Alves HNP, et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABEAD) para o diagnóstico e tratamento de comorbidades psiquiátricas e dependência de álcool e outras substâncias. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28:142-8.
  6. Chander G, McCaul ME. Co-occurring psychiatric disorders in women with addictions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30:469-81.
  7. Cheng HG, Cantave MD, Anthony JC. Taking the first full drink: epidemiological evidence on male-female differences in the United States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40:816-25.
  8. Ruiz SM, Oscar-Berman M. Closing the gender gap: the case for gender-specific alcoholism research. *J Alcohol Drug Depend*. 2013 Sep;1(6). pii: e106. Epub 2013 Aug 27.
  9. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord*. 2003;74:67-83.
  10. Blaine SK, Milivojevic V, Fox H, Sinha R. Alcohol effects on stress pathways: impact on craving and relapse risk. *Can J Psychiatry*. 2016;61:145-53.
  11. Bobzean SAM, DeNobrega AK, Perrotti LI. Sex differences in the neurobiology of drug addiction. *Exp Neurol*. 2014;259:64-74.
  12. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 56:1-13.
  13. Randall CL, Roberts JS, Del Boca FK, Carroll KM, Connors GJ, Mattson ME. Telescoping of landmark events associated with drinking: a gender comparison. *J Stud Alcohol*. 1999;60: 252-60.
  14. Keyes KM, Martins SS, Blanco C, Hasin DS. Telescoping and gender differences in alcohol dependence: new evidence from two national surveys. *Am J Psychiatry*. 2010;167:969-76.
  15. Devaud LL, Risinger FO, Selvage D. Impact of the hormonal milieu on the neurobiology of alcohol dependence and withdrawal. *J Gen Psychol*. 2006;133:337-56.
  16. Retson TA, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Alcohol-induced dysregulation of stress-related circuitry: the search for novel targets and implications for interventions across the sexes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:252-9.
  17. Mons N, Beracochea D. Behavioral neuroadaptation to alcohol: from glucocorticoids to histone acetylation. *Front Psychiatry*. 2016;7:165.
  18. Zorrilla EP, Logrip ML, Koob GF. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:234-44.
  19. Edwards S, Little HJ, Richardson HN, Vendruscolo LF. Divergent regulation of distinct glucocorticoid systems in alcohol dependence. *Alcohol*. 2015;49:811-6.
  20. Huang MM, Overstreet DH, Knapp DJ, Angel R, Wills TA, Navarro M, et al. Corticotropin-releasing factor (CRF) sensitization of ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior is brain site specific and mediated by crf-1 receptors: relation to stress-induced sensitization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332:298-307.
  21. Retson TA, Hoek JB, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Amygdalar neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress. *Brain Struct Funct*. 2015;220:3211-32.
  22. Sinha R, Shaham Y, Heilig M. Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218:69-82.