
EFEITOS INTESTINAIS DO USO ABUSIVO DO ÁLCOOL ETÍLICO

Isabelle B. Rosas Guerra¹

Milene Leivas Vieira²

RESUMO

Atualmente o álcool é a droga mais consumida no mundo, porém quando em excesso pode causar danos à saúde das pessoas, como problemas sociais, psicológicos e doenças como o câncer, por exemplo. Estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas façam o uso de álcool diariamente em todo o mundo, e cerca de 70 milhões de pessoas são diagnosticadas com o uso abusivo de álcool. Fala-se muito dos problemas relacionados com o sistema nervoso central e o fígado, nos quais os efeitos do álcool são maiores, porém há outros danos importantes causados pelo álcool que devem ser discutidos, uma vez que essas alterações podem estar relacionadas com seus efeitos intestinais. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi reunir informações sobre as consequências e os efeitos tóxicos que o etanol pode oferecer em seu principal local de absorção. Para tanto, foi realizada uma busca em publicações através de bases de dados nacionais e internacionais como NCBI, SciElo e Google Acadêmico e livros de Toxicologia e Farmacologia escolhidos de acordo com critérios pré-estabelecidos. Os resultados observados mostram que alcoólistas crônicos tendem a desenvolver distúrbios no trato gastrointestinal como alterações na permeabilidade intestinal e na absorção de micronutrientes essenciais. Com os dados obtidos foi possível observar que existe uma interação intestino-cérebro, e esta interação tem relação com a dependência alcoólica, além dos efeitos graves que o etanol oferece aos indivíduos.

84

Palavras-chaves: Álcool. Intestino. Fisiopatologia. Toxicologia. Farmacologia.

ABSTRACT

Alcohol is currently the most used drug in the world, but when it is consumed in excess it may cause damage to people's health, social relations, psychological problems and also diseases such as cancer, for example. It is estimated that about two billion people use alcohol every day around the world, and about 70 million people are diagnosed with alcohol abuse. Much is known about the problems related to the central nervous system and the liver, in which the alcohol effects are worst. However, there are other significant damages caused by alcohol that must be discussed. The objective of this work was to gather information about the consequences and the toxic effects that ethanol can offer in its main place of absorption. To do so, a search was made in publications through national and international databases such as NCBI, SciElo and Google Academic, and Toxicology and Pharmacology books chosen

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. **Autor correspondente:** E-mail: milene.vieira@unifil.br (Milene Leivas Vieira).

² Doutora em Ciências Fisiológicas, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – UniFil

according to pre-established criteria. The observed results show that chronic alcoholics tend to develop disorders in the gastrointestinal tract such as changes in intestinal permeability and absorption of essential micronutrients. With the obtained data it was possible to observe that there is intestine-brain interaction that has relation with the alcohol dependence, besides the serious effects that the ethanol offers to the individuals.

Keywords: Alcohol. Intestines. Physiopathology. Toxicology. Pharmacology.

INTRODUÇÃO

O álcool é a droga psicoativa mais utilizada no mundo (PRACTZ, et. al. 2010). O uso prejudicial desse composto contribui significativamente para a carga global de morbidade e ocupa a terceira posição entre os principais fatores de risco para a morte prematura e incapacidade em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010). Estima-se que cerca de 10% das mulheres e 20% dos homens façam uso abusivo do álcool; 5% das mulheres e 10% dos homens apresentam a Síndrome de Dependência do Álcool ou alcoolismo (MARTINS, 2013). No Brasil, o consumo de bebidas alcoólicas, particularmente entre os jovens, é um importante problema de saúde pública, sendo que os homens tendem a beber mais e a ter maiores prejuízos em relação ao álcool, enquanto as mulheres sofrem mais com a violência relacionada a seu consumo (LARANJEIRA, 2007).

85

Ao ingerir o álcool, cerca de 20% é absorvido no estômago e 80% no intestino delgado. A velocidade dessa absorção depende da concentração, do pH do meio, do estado de repleção do estômago e o tipo de bebida. Quanto maior o teor de álcool, mais rápida a absorção. Por ser um eletrólito hidrossolúvel, o etanol é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea através do estômago, intestino delgado e intestino grosso, afetando diversos órgãos e tipos celulares. O alcoolismo pode desencadear doenças de origem gastrintestinal, como úlceras, varizes esofágicas, gastrite e cirrose; doenças neuromusculares, como câibras, formigamentos e perda de força muscular; ou cardiovasculares, como a hipertensão; além de impotência ou infertilidade (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

Há relação entre a ingestão de álcool entérico, e perda de função da barreira intestinal. A microbiota do intestino consiste em uma comunidade complexa que fornece importantes funções fisiológicas e é indispensável para a vida humana. Porém essa composição pode ser modificada por dieta, antibióticos e fatores ambientais. Está bem estabelecido que a ingestão

aguda ou crônica de álcool pode resultar em lesões estruturais e funcionais no trato gastrointestinal (LECLERQ et al., 2014). Estas lesões foram caracterizadas morfológicamente e incluem uma série de descobertas que vão desde erosões da mucosa gástrica à lesão das pequenas vilosidades intestinais (QIN; DEITCH, 2014).

Apesar do álcool fornecer calorias, estas são desprovidas de nutrientes, como minerais, proteínas e vitaminas. Além disso, este composto pode interferir na absorção de vitaminas no intestino delgado e diminuir seu armazenamento no fígado com efeitos no ácido fólico, na B6, na tiamina (B1), no ácido nicotínico e na vitamina A (HECKMANN; SILVEIRA, 2009). O álcool pode ser causa tanto de desnutrição primária, pelo fato de deslocar os nutrientes da dieta, como de desnutrição secundária, por ser responsável pela má absorção e agressão celular decorrentes de sua citotoxicidade direta (MAIO et al., 2000).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico para fornecer informações sobre as consequências e os efeitos tóxicos que o etanol pode oferecer, em seu principal local de absorção, quando consumido em excesso.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, a partir de pesquisas realizadas através de bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais, como NCBI, SciElo e Google Acadêmico, utilizando-se artigos científicos, além de sites relacionados ao assunto como o CISA (Centro de Informações sobre Saúde e Álcool), NIAAA (Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo) e o INPAD (Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e outras Drogas), além de livros de Toxicologia e Farmacologia enfatizando os efeitos do álcool no organismo. Para as buscas utilizou-se as palavras-chave álcool, alcoolismo e intestino, associadas as palavras toxicologia e farmacologia.

Os critérios de inclusão foram artigos que retratassem a temática estabelecida, publicados na íntegra, disponíveis para consulta gratuita, que estivessem nos idiomas inglês, português e espanhol. Artigos referentes à ação do álcool etílico em outros órgãos do trato gastrointestinal e que não estavam devidamente associados ao tema foram excluídos do estudo.

O Etanol

O etanol, cuja fórmula química é C_2H_5OH , é uma molécula simples que se move facilmente através das membranas celulares, equilibrando-se rapidamente entre o sangue e os tecidos (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

Para entender melhor como o etanol prejudica o organismo deve-se entender sua farmacocinética. Por ser uma molécula simples e hidrossolúvel, atravessa a membrana das células muito facilmente, e logo cai na corrente sanguínea. A partir daí, é distribuído para a maioria dos órgãos e sistemas. Seu principal local de absorção é o intestino delgado junto com a vitamina B. Cerca de 2 a 10% do etanol é excretado pelos pulmões, urina e suor, o restante é metabolizado pelo fígado, mais precisamente, no citosol das células hepáticas, onde há presença de enzimas como álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH) que ajudam a separar a molécula do etanol, permitindo a eliminação do organismo. Primeiramente o ADH metaboliza o álcool em acetaldeído, uma substância altamente tóxica e carcinogênica, depois a ALDH converte o acetaldeído em acetato, subproduto menos ativo, que é dividido em água e dióxido de carbono para facilitar a eliminação (Alcohol Metabolism: An Update. NIAAA. 2007, Julho). Em altas doses a aldeído desidrogenase pode produzir histamina e causar diminuição de níveis pressóricos, náuseas e vômitos. A última etapa é a conversão do ácido acético em acetil coenzima A, que entra no ciclo de Krebs transformando-se em gás carbônico, inibindo a oxidação lipídica podendo levar à quadros de esteatose hepática (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

De acordo com Elamin e Jonkers (2012) o etanol nas concentrações encontradas no sangue após o consumo moderado e o acetaldeído isolados e em combinação, podem aumentar a permeabilidade epitelial do intestino.

O Intestino e a Microbiota intestinal

A microbiota intestinal humana consiste de uma comunidade complexa que ultrapassa 100 trilhões de microorganismos cujo genoma coletivo – o microbioma – codifica 100 vezes mais genes do que o genoma humano, (LECLERQ et al., 2014) incluindo pelo menos 1000 espécies diferentes de bactérias conhecidas, a grande maioria das espécies pertencem aos

phyla Firmicutes e Bacteroidetes (ENGEN et al., 2015). Essas bactérias desempenham funções fisiológicas importantes como extração de energia dos alimentos e síntese de vitaminas e aminoácidos, ajuda a formar barreiras contra patógenos e secreta mais de 100 metabólitos diferentes, incluindo neurotransmissores como dopamina, serotonina, noradrenalina ou GABA, sendo indispensável para a vida humana (LECLERQ et al., 2014).

Segundo Leclerq et al. (2014) a composição microbiana ou a atividade intestinal pode ser modificada por dieta, uso de antibióticos, genética do hospedeiro e outros fatores ambientais, como o álcool etílico.

A função da barreira gastrointestinal é controlar a flora intestinal e prevenir a entrada de antígenos no sistema, assim sendo, os alcoolistas crônicos possuem uma redução na secreção de ácido gástrico que contribui para a incidência de supercrescimento bacteriano jejunal. Há também a permeabilidade intestinal elevada a bactérias e/ou toxinas. O álcool leva à quebra da barreira intestinal, com consequente migração de bactérias por três mecanismos: aumento do número de bactérias no intestino, aumento de permeabilidade da mucosa intestinal e diminuição da defesa imunológica (MAIO; DICHI; BURINI, 2000).

Os microorganismos presentes no cólon podem oxidar o etanol resultando em acetaldeído, que apresenta efeitos mutagênicos e carcinogênicos (SALASPURO, 2003). Nos mecanismos carcinogênicos há dois aspectos, indivíduos que fazem o uso excessivo de álcool podem ter mais deficiências nutricionais como a redução do consumo de frutas e verduras ricas em micronutrientes que protegem contra esses processos carcinogênicos, e a presença de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos encontrados nas bebidas alcoólicas (WÜNSCH FILHO, 2013).

Interações intestino-cérebro e a Dependência alcoólica

Por interferir nas funções fisiológicas do SNC, afetando as vias de neurotransmissores, as alterações na microbiota intestinal podem estar correlacionadas às funções do sistema nervoso central. O sistema nervoso entérico consiste em aproximadamente 100 trilhões de neurônios que se estendem do esôfago ao ânus. Estes, estão dispostos em dois plexos o mioentérico e o submucoso. Neurônios pós ganglionares simpáticos, presentes no sistema

nervoso autônomo (SNA), fazem sinapses com os neurônios localizados nos plexos mioentérico e submucoso (TORTORA; DERRICKSON et. al. 2012).

A microbiota e o aumento da permeabilidade também podem interagir através do trato entérico com o nervo vago, afetando o sistema de estresse (TIMARY; LECLERQ et. al. 2015) e os mediadores do estresse, incluindo as catecolaminas, mas essa ideia de influência da microbiota é recente. Porém, essas mudanças induzidas pelo estresse podem melhorar a capacidade de agentes patogênicos entéricos colonizarem o intestino, além disso, o estresse agudo repetido afeta os níveis de secreção de IgA no intestino, impactando na homeostase intestinal promovendo uma possível disbiose (PALMA; COLLINS et al. 2014). Uma via de comunicação entre o trato entérico e o nervo vago, pode ser através de interações diretas entre neurônios aferentes vagais e bactérias ou produtos metabólicos bacterianos, ou por efeitos de sinalização de células parácrinas, que interagem com a luz intestinal causando secreção de fatores que afetam células da parede intestinal (GORKY; SCHWABER, 2016).

De acordo com Engen e Green et al. (2015), o consumo de álcool interrompe a barreira intestinal através do aumento da carga de estresse oxidativo no intestino, que por sua vez, interrompe junções apertadas e promove a hipermeabilidade intestinal. Esta, quando aumentada, permite que produtos microbiológicos patogênicos, incluindo a endotoxina possam se translocar do lúmen intestinal ao fígado através da veia porta.

Outras alterações causadas pelo uso do álcool estão relacionadas com as vias dos neurotransmissores intestinais (TIMARY; LECLERQ; STARKEL; DELZENNE, 2015). O consumo de álcool é essencialmente motivado pela obtenção de um reforço positivo, no entanto, o etanol é uma substância depressora do SNC e afeta diversos neurotransmissores no cérebro, entre eles, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. O ácido Gama-amino-butírico é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Existem dois tipos de receptores do GABA, o alfa e o beta. O álcool estimula o receptor GABA-alfa resultando a um relaxamento e sedação do organismo (CISA, 2017).

A comunicação entre o intestino e o cérebro podem ter importância para o desenvolvimento da sintomatologia da dependência do álcool pela produção direta de metabólitos pela microbiota intestinal e que pode ser liberada na circulação (LECLERQ et al., 2014).

De acordo com Gorky e Schwaber (2016) as citocinas e a inflamação periférica ativam neurônios aferentes vagais e modulam efeitos antiinflamatórios no sistema nervoso central, assim sendo é possível que a comunicação humoral das citocinas com o cérebro seja potenciada diante da sinalização vagal alterada do intestino devido à disbiose.

Os Efeitos do Etanol no Sistema Digestivo

Apesar das bebidas alcoólicas apresentarem calorias, estas são desprovidas de nutrientes e podem interferir na absorção de vitaminas no intestino delgado e de vitaminas do complexo B que são absorvidas no intestino grosso (HECKMANN; SILVEIRA, 2009). Essa interferência do álcool na absorção de vitaminas e nutrientes pode causar diversas alterações no sistema digestivo como, a anorexia, intolerância gástrica devido ao aumento da permeabilidade estomacal, inibição da atividade das enzimas digestivas e a mucosa estomacal com hiperemia congestiva e inflamação.

Podemos citar deficiências, tanto em paciente com doença hepática alcoólica quanto em paciente sem doença hepática, como anemia; esteatose; estresse oxidativo e imunodepressão.

A anemia por deficiência de ferro ocorre devido ao sangramento da mucosa gástrica por lesões na mucosa e a anemia por redução de folato que pode ser atribuída por menor ingestão devido a anorexia e menor absorção intestinal devido ao etanol e a desnutrição. Pode ocorrer também, deficiência de vitamina B12, porém ocorre com menos frequência em alcoolistas crônicos devido ao grande estoque hepático e a má ingestão e absorção, por causa do etanol e haver um aumento de necessidade dessa vitamina (MAIO; DICI; BURINI, 2000).

A anorexia pode ocorrer em virtude da inibição do apetite pelo álcool, que chega a suprir 50% do total calórico ingerido (SILVA; BURGOS; DIAS, 2009). O metabolismo do etanol produz radicais livres que causam danos ao transporte intracelular e na síntese proteica. Na presença do álcool, o organismo modifica sua capacidade antioxidante, reduzindo as atividades dos mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos levando ao estado de estresse oxidativo (CARRAD et al., 2007).

Timary e Leclerq et al. (2005) sugerem que os efeitos diretos do etanol no cérebro também podem surgir do intestino, podendo envolver uma disbiose. Disbiose é a interrupção da homeostase da microbiota intestinal, por levar à inflamação certas bacterianas intestinais processam ácidos biliares primários à ácidos biliares secundários, levando ao aumento da inflamação intestinal e inflamação do soro (GORKY; SCHWABER 2016). Por isso tem sido associada à doença inflamatória do intestino (IBD), síndrome do intestino irritável (IBS), entre outras (ENGEN et al., 2015).

A disbiose intestinal pode potencialmente contribuir para a patologia hepática, alterando a integridade da barreira intestinal, resultando em hipermeabilidade intestinal com aumento da produção de fatores pró-inflamatórios que poderiam promover uma doença no fígado. A disbiose intestinal acarreta a deficiência de vitaminas E, C e a Beta caroteno que gera uma predisposição à peroxidação lipídica do hepatócito favorecendo o estresse oxidativo nos eritrócitos e hepatócitos levando à anemia e doenças hepáticas (ENGEN et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de álcool e a dependência alcoólica são graves problemas de saúde pública de acordo com a OMS. É muito comentado sobre as alterações que o etanol causa nos SNC e no fígado, porém é importante relatar as deficiências intestinais, pois esse órgão constitui o principal local de absorção dessa substância. O presente estudo fez um levantamento de dados sobre o consumo de álcool e suas consequências nas regiões intestinais, verificando seus efeitos na microbiota intestinal e as alterações que podem ocorrer nesse local. Assim como há uma interação intestino-cérebro que pode acarretar a dependência alcoólica, considerada um distúrbio psiquiátrico, segundo a OMS. Porém, há situações que facilitam essa dependência como condições biológicas, psicológicas, sociais e ambientais, além das enzimas que metabolizam o etanol que diferem entre os indivíduos. Por isso é importante informar sobre o que essa droga pode causar no organismo humano, especificamente nos intestinos que são o local de principal absorção.

REFERÊNCIAS

1. BELLATO, H. R. et al. Análise Histopatológica do Fígado, Estômago e Intestinos de Camundongos Submetidos ao Consumo Agudo de Etanol. **Revista Ciências em Saúde**, [s.l.], v. 5, n. 2, 2015.
2. BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; OLIVEIRA, M. F. **Fundamentos de química forense: uma análise prática da química que soluciona crimes**. Campinas: Millennium, 2012. 358 p.
3. CISA: Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Álcool e o Sistema Nervoso Central**. Disponível em: <http://www.cisa.org.br/artigo/229/alcool-sistema-nervoso-central.php>. Acesso em: 4 out. 2017.
4. ELAMIN, E., JONKERS, D., JUUTI-UUSITALO, K., VAN IJZENDOORN, S., et al., Effects of Ethanol and Acetaldehyde on Tight Junction Integrity: In Vitro Study in a Three Dimensional Intestinal Epithelial Cell Culture Model. **PLoS One**, [s.l.], v. 7, n. 4, 2012.
5. ENGEN, P.A., GREEN, S.J., VOIGT, R.M., FORSYTH, C.B. ; KESHAVARZIAN, A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. **Focus On**, [s.l.], p. 223-235, 2014.
6. WÜNSCH FILHO, V. Consumo de Bebidas alcoólicas e Risco de Câncer. **Revista USP**, São Paulo, n. 96, p. 37-46, 2012.
7. GORKY, J. and SCWABER, J., PhD*. The Role of the Gut-Brain Axis in Alcohol Use Disorders. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, [s.l.], v. 4, n. 65, p. 234-241, feb. 2016.
8. HECKMANN W.; SILVEIRA C. M. Dependência do álcool: aspectos clínicos e diagnóstico. In: ANDRADE, A.G; ANTHONY, J.C; SILVEIRA, C.M. **Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual**. Barueri: Minha Editora; 2009. p. 67-87.
9. 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.**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.
10. LARANJEIRA, R. et al.(Org.) **I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Alcool na População Brasileira**. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007.
11. LECLERQ, S. et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. **Proc Natl Acad Sci, USA**, [s.l.], v. 111, n. 42, out. 2014.

12. LEITE, L.; GULLÓN B.; ROCHA J.; KUCKELHAUS, S. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 54-61, abr./jun., 2014 .
13. MAIO, R.; DICI, J. B. e BURINI, R. C. Implicações do alcoolismo e da doença hepática crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. *Arq. Gastroenterol.* [online], [s.l.], v. 37, n. 2, p. 120-124, 2000.
14. MARTINS, O. A.. Efeitos do Consumo de Bebidas Alcoólicas no Organismo – Uma Revisão. *Revista Eletrônica de Educação e Ciência (REEC)*, [s.l.], 2013, v 3, n. 2, p. 7-10.
15. MONTEIRO, M. G. Políticas públicas para a prevenção dos danos relacionados ao consumo de álcool. **Epidemiol. Serv. Saúde**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 171-174, 2016.
16. NIAAA: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. **Alcohol Alert**. Disponível em: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa72/aa72.htm>. Acesso em: 4 out. 2017.
17. OMS. **Estratégia Mundial para Reducir El uso nocivo Del alcohol**. Italia: OMS, [20--?]
18. PALMA, G.; COLLINS, S. M.; BERCIK, P. ; VERDU, E. F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stresses bugs, stressed brain or both? **J Physiol** , [s.l.], v. 592, n.14, p. 2989–2997, 2014.
19. PASSAGLI, M. **Toxicologia forense: teoria e prática**. 4. ed. Campinas: Millennium, 2013. 515 p.
20. PRACZ, R.; SANTOS, C. S. M.; PINHEIRO, R. K. T. ; CATELAN-MAINARDES, S.C. As Ações do Álcool no Sistema Nervoso Central do Dependente Químico. In: 5.MOSTRA INTERNA DE TRABALHOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. 2010. Maringá. **Anais...** Maringá: Cesumar, 2010.
21. QIN, X.; DEITCH E. A. Dissolution of lipids from mucus: A possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. **Toxicol Lett.** [s.l.], v. 232, n. 2, p. 356-362, jan. 2015.
22. SILVA, C. P. da, BURGOS, M. G. P. A. e DIAS, C. A. Consequências nutricionais na doença hepática crônica alcoólica. **Rev Bras Nutr Clin** [s.l.], v. 25, n. 3, p. 238-42, 2009.
23. SILVA, M.T.B.; ARAÚJO, F. L. O. ; FÉLIX, F. H. C.; SIMÃO, A.F.L. ; LOBATO, R.F.G., et. al.. **Álcool e nicotina: mecanismos de dependencia**. *Rev. Neurocienc* [s.l.], v. 18, n. 4, p. 531-537, 2010.

24. TIMARY, P.; LECLERCQ, S.; STARKEL, P. ; DELZENNE, N. **A dysbiotic subpopulation of alcohol-dependent subjects**. *Gut Microbes* [s.l.], v. 6, n. 6, p. 388-391, nov./dec. 2015.
25. TIMARY, P. de, CANI, P. D., DUCHEMIN, J., NEYRINCK, A.M., GIHOUSSE, D., LATERRE, P.F., BADAoui, A., LECLERCQ, S., DELZENNE, N.M. and STARKEL, P. The Loss of Metabolic Control on Alcohol drinking in Heavy Drinking Alcohol-Dependent Subjects. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 7, 2012.
26. TORTORA, G. J.; DERRICKSON. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1228 p.
27. ZALESKI, M.; MORATO, G. S.; SILVA, M. A. ; LEMOS, T. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do álcool. **Rev Bras Psiquiatr**, São Paulo, v. 26, supl I, maio 2004.