

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁLCOOL E  
BEBIDAS ENERGÉTICAS NA MORTE CELULAR**

**LUCIANA HIROKO UMISEDO**

Santos

2010

LUCIANA HIROKO UMISEDO

## **EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁLCOOL E BEBIDAS ENERGÉTICAS NA MORTE CELULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal de  
São Paulo como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Educação Física - Modalidade Saúde

Orientador: Prof. Dr. Sionaldo Eduardo  
Ferreira

Co-orientadora: Prof. Dra. Gláucia  
Monteiro de Castro

Santos

2010

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁLCOOL E BEBIDAS ENERGÉTICAS NA  
MORTE CELULAR

Luciana Hiroko Umisedo

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

---

Prof. Dr. Sionaldo Eduardo Ferreira

Orientador

---

Prof. Dr. Ricardo Luís Fernandes Guerra

Professor da banca

---

Prof. Dr. Ricardo José Gomes

Professor da banca

SANTOS

2010

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre batalharam muito para que eu me dedicasse aos estudos, enfatizando que o conhecimento é o mais importante e o resto é consequência.

## Agradecimentos

Agradeço a Deus pela vida e pela sua proteção.

Aos meus pais por fazer de tudo, muito além do possível, para que eu tivesse o melhor que este mundo pode oferecer.

Ao meu irmão Daniel pela convivência muito rica, pela disposição em ajudar e pela propaganda do curso de Educação Física.

Aos meus amigos, que são também são parte de minha estrutura, que sempre são uma grande ajuda nessa batalha que é a vida. Especialmente à Luciana, por essa amizade que já ultrapassou uma década e que não há distância geográfica que modifique isso e à Gabriela que mesmo não sendo mais minha colega de escola continuou estudando junto comigo, passando o fim de semana me fazendo entender bioquímica, fazendo revisões para as provas e emprestando livro sem prazo de devolução.

Pela explicação de como as teorias são aplicadas na prática, agradeço a todos os meus supervisores de estágio: Luciana, Melina, Dante, Fábio, Fernando, Luciano, Danilo e Ricardo Assef.

A todos os professores da Unifesp, pelo conhecimento oferecido

Aos meus colegas da *Educa 02* e também de outros cursos por viverem esse sonho junto comigo.

Aos funcionários da biblioteca especialmente à Nádia e o Michel, que não fizeram às idas a biblioteca, apenas um empréstimo/devolução de livros.

E por fim, mas não menos importante, pelo contrário...

...meus orientadores: Professora Dra. Gláucia pela disposição em me ajudar e responder minhas infinitas perguntas e o Professor Dr. Sionaldo pela ajuda desde o primeiro ano da faculdade, me auxiliando em tudo que precisei com uma paciência admirável. Seria impossível a realização deste trabalho sem vocês.

## **Resumo**

O álcool é a droga psicotrópica mais consumida no mundo e os seus efeitos deletérios à saúde são bem conhecidos. Nos últimos anos o uso de bebidas energéticas em combinação com bebidas alcoólicas se popularizou em muitos países. Existem alguns estudos verificando os efeitos fisiológicos em pessoas que consomem álcool, bebidas energéticas e a mistura, mostrando que a bebida energética tem pouca efetividade em alterar os efeitos prejudiciais do álcool. Estudos demonstram que a morte celular causada pelo álcool possui características morfológicas de apoptose. Nesta revisão bibliográfica pretende-se apontar os efeitos de álcool e os componentes das bebidas energéticas na apoptose neuronal. Observa-se que o álcool produz morte celular por diversas vias e que alguns componentes das bebidas energéticas potencializam este processo, enquanto outros inibem, demonstrando que são necessários estudos mais aprofundados para esclarecer os possíveis efeitos da interação farmacológica entre bebidas alcoólicas e energéticas na apoptose neuronal.

**Palavras chave:** Álcool/Etanol. Bebida energética. Cafeína. Morte celular. Apoptose.

## **Abstract**

The alcoholic drinks are the most consumed psychoactive drug in the world, and their deleterious effects are known. In recent years, the consumption of energy drinks with alcohol became popular in many countries. There are few studies reporting the physiological effects elicited by the alcohol intake, energy drinks and/or both, showing that the energy drink has a little efficacy in change the toxic effects of alcohol. Studies showed that cell death caused by ethanol have classical morphological characteristics of apoptosis. This aim of this review is present the effects of ethanol and components of energy drinks in apoptosis. It is observed that ethanol produces the cell death through several pathways and some components that increase others inhibit, pointing to the necessity of further studies to demonstrate the possible effects of the use energy drinks with alcohol in neuronal cell death.

**Key- words:** Ethanol. Energy Drinks. Caffeine. Cell Death . Apoptosis.

## Sumário

1. Introdução .....	7
1.1 Bebidas Alcoólicas .....	7
1.2 Bebidas Energéticas.....	11
1.3 Bebidas Energéticas e Bebidas Alcoólicas.....	12
1.4 Morte Celular.....	13
2. Objetivos .....	18
3. Álcool e Morte Celular .....	18
6. Discussão.....	20
7. Considerações finais .....	22
8. Referências bibliográficas .....	23



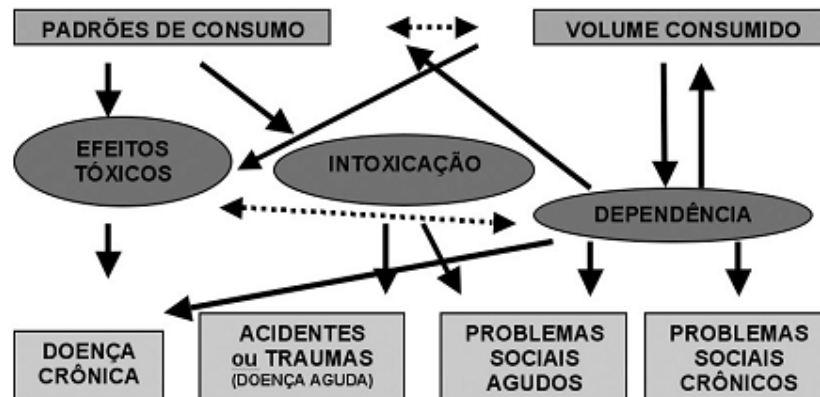
## 1. Introdução

### 1.1 Bebidas Alcoólicas

A relação do ser humano com o álcool é antiga. A utilização problemática de bebidas alcoólicas depende das características do indivíduo e do ambiente em que vive. Escohotado (2004) comenta: *o gênio dos gregos batizou as drogas com um termo (phármakon), que significa ao mesmo tempo remédio e veneno, pois é dependendo do conhecimento, da ocasião e do indivíduo que um se transforma no outro* (SILVA, 2006).

De acordo com Laranjeira e Romano (2004) o álcool é uma substância capaz de causar danos de três mecanismos distintos: toxicidade, direta ou indireta, sobre diversos órgãos e sistemas corporais; intoxicação aguda; e dependência: Os danos podem ser agudos ou crônicos e dependem do padrão de consumo de cada pessoa, não só com a frequência com que se bebe, mas a quantidade por episódio.

Figura 1 - Relação do consumo do álcool e problemas.



(Laranjeira e Romano, 2004)

O uso abusivo e a dependência de álcool são considerados problemas de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS), visto que é o quinto fator de risco para morte prematura e deficiências no mundo. No Brasil, de acordo com o Levantamento Sobre Consumo de Álcool de 2007, 75% da

população entre 12 e 65 anos já consumiu ao menos uma vez na vida bebidas alcoólicas e 12,3% preenchem critérios para dependência. Esse e outros fatores, como relatos de violência doméstica e lesões corporais, reforçam a necessidade de políticas de controle na distribuição desse produto, na tentativa de evitar o aparecimento de dependentes (LARANJEIRA *et al.*, 2007).

Em um estudo feito no Brasil em 2006 avaliando os custos na saúde, destaca que o álcool é responsável por 45% das internações decorrentes do uso de drogas, 20% das internações em clínica geral e 50% das internações masculinas psiquiátricas. Os gastos com internações entre 1995 e 1997 decorrentes do uso abusivo e dependência de álcool e de outras drogas geraram um gasto de 310 milhões de reais (MORAES *et al.*, 2006).

Em um levantamento epidemiológico realizado em 2004 para verificar o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes no Brasil, mostrou que na faixa de 10 a 12 anos, 41,2% dos estudantes já tinha feito *uso na vida* de álcool. O *uso freqüente* de álcool foi de 11,7% e o *uso pesado* foi de 6,7%, esses dados são preocupantes quanto à freqüência elevada do uso de álcool (GALDURÓZ *et al.*, 2004).

Considerando o consumo de álcool:

DEFINIÇÃO	HÁBITO DE CONSUMO
Uso na vida	Experimentou alguma vez
Uso freqüente	6 ou mais vezes ao mês
Uso pesado	20 ou mais vezes ao mês

(Definições sobre consumo de álcool, adaptado de Galduróz *et al.*, 2004)

O principal componente das bebidas alcoólicas é o etanol ou álcool etílico, obtido por processos de fermentação e destilação, conferindo às bebidas diferentes concentrações alcoólicas (ROLDÁN, FRAUCA e DUEÑAS, 2003).

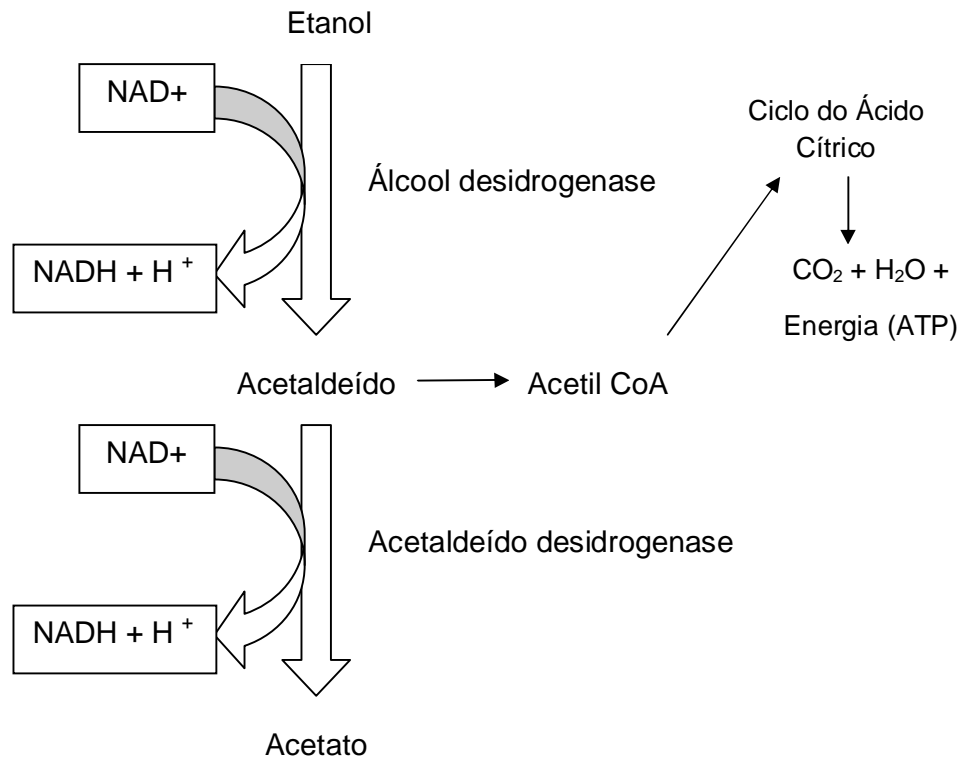
### 1.1.1 Farmacocinética

Segundo revisão bioquímica apresentada por Silva (2006), a farmacocinética do álcool no organismo pode ser descrita sinteticamente da seguinte forma:

- **Absorção:** Ao entrar no organismo o álcool é absorvido no estômago (20%) e na porção superior do intestino delgado (80%). O pico no sangue ocorre geralmente entre 30 e 90 minutos após a ingestão da última dose, todavia esse tempo pode ser largamente alterado pela alimentação e estado de atividade do organismo.

- **Distribuição:** Após absorção no trato gastrointestinal, o álcool é distribuído pela circulação em todo o organismo, em especial nos órgão e sistemas com maior conteúdo hídrico no organismo. Não existem membranas impermeáveis à sua passagem, portanto sua concentração sanguínea será a de todo o organismo. Apresenta ainda a capacidade de se difundir pela barreira hematoencefálica e placentária.

- **Metabolização e excreção:** álcool é metabolizado principalmente pelo fígado (90%), sendo uma pequena fração eliminada sem alterações pelos pulmões e rins. A metabolização hepática ocorre por três diferentes vias. A via da álcool desidrogenase é a mais importantes e é responsável pela maior parte de todo o processo metabólico. Nela a molécula de etanol sofre ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) que utiliza a nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) como receptor de hidrogênio, produzindo nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida (NADH). Forma-se assim, o acetaldeído, produto tóxico do etanol que causa vasodilatação dos capilares cutâneos resultando em efeitos como o rubor e a perda de calor. Uma vez formado, o acetaldeído é então oxidado pela ação da acetaldeído desidrogenase, também com a conversão de NAD em NADH, gerando acetato ou acetil- coenzima-A. Esta última poder ser oxidada no ciclo do ácido cítrico, ou participar de outras vias anabólicas, como a síntese de ácidos graxos e colesterol.



Esquema representando o metabolismo do álcool

### 1.1.2 Ações no Sistema Nervoso Central

O álcool é um depressor do sistema nervoso central. Apesar de ser consumido especialmente pela sua ação estimulante. Os principais efeitos excitatórios e inibitórios do álcool descritos por Ekaman (1964) *apud* Ferreira (2005) são: desinibição comportamental, diminuição da autocrítica e da tensão, aumento da afetividade e da loquacidade, e é seguida por uma fase depressora, caracterizada por cansaço e prostração. Os efeitos do álcool sobre o SNC são proporcionais à concentração de álcool no sangue (alcoolemia) doses próximas de 50mg/dL tem efeito ansiolítico e levemente euforizante. Aos 150mg/dL já aparecem sinais moderados de embriaguez, a partir dos 250mg/dL, observa-se embriaguez importante, com ataxia e incoordenação motora, humor lábil e emotividade incontrolável (SILVA, 2006, FERREIRA 2005).

O álcool, em doses baixas, parece ter dois sítios principais de ação no sistema nervoso central, os receptores de glutamato do tipo NMDA e os receptores GABA<sub>A</sub>, agindo como antagonista indireto dos primeiros e como um agonista direto dos segundos. Os receptores NMDA estão envolvidos no potencial de longa duração, fenômeno que exerce papel importante na aprendizagem e na memória. Ao agir como antagonista dos NMDA o álcool produz efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e interfere no desempenho cognitivo, especialmente por interferir no funcionamento de neurônios do hipocampo, região importante para funções como memória e aprendizagem (CARLSON, 2002).

## 1.2 Bebidas Energéticas

As bebidas energéticas, à base de cafeína e taurina, foram lançadas no mercado em 1987, idealizadas inicialmente para uso de desportistas. Em princípio foram desenvolvidas para incrementar a resistência física, prover reações mais velozes, reduzir a sonolência, propiciar bem-estar, estimular o metabolismo e ajudar a eliminar substâncias nocivas para o corpo. Essas bebidas têm como componentes comuns, cafeína, taurina, vitaminas do complexo B e carboidratos (CARVALHO *et al.*, 2006; IYADURAI e CHUNG, 2007).

A cafeína, um dos estimulantes mais consumido no mundo, pertence a família das metilxantinas, que inclui também a teofilina encontrada no chá e a teobromina no cacau. As metilxantinas são substâncias capazes estimular o sistema nervoso central, produzindo um estado de alerta (HOWLAND e MYCEK, 2007; CARVALHO *et al.*, 2006).

A taurina é um aminoácido contido em tecidos eletricamente excitáveis como, cérebro, retina, coração e músculos esqueléticos. Está envolvido em diversos processos fisiológicos, por exemplo, osmorregulação, metabolismo lipídico, regulação do cálcio intracelular, desenvolvimento neuronal, neuromodulação e proteção das células (TARANUKHIN *et al.*, 2010).

A niacinina (vitamina B3) é um componente de dois fatores importantes: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) sendo receptores ou doadores de hidrogênio na glicólise, ciclo do ácido cítrico entre outros (FOLGELHOLM, 2008).

### 1.3 Bebidas Energéticas e Bebidas Alcoólicas

O consumo de bebidas alcoólicas misturadas com bebidas energéticas se popularizou nos últimos anos. No Brasil em uma pesquisa com voluntários entre 14 e 42 anos, foi descrito que os motivos para o uso dessa combinação eram manter-se estimulados e reduzir os efeitos depressores do álcool. Foi relatada também a intenção de melhorar o sabor das bebidas alcoólicas considerado pouco agradável. Dentre as bebidas alcoólicas utilizadas destacou-se a preferência por destiladas (91%) (FERREIRA *et al.*, 2004).

Foi realizado no Brasil um levantamento sobre o uso de drogas por estudantes com idade entre 7 e 17 anos e este mostrou que 12% já fizeram uso combinado de álcool e bebida energéticas (GALDURÓZ *et al.*, 2004).

Existem estudos voltados para análise do papel das bebidas energéticas na alteração dos efeitos causados pelo álcool em humanos. Relacionado a concentração de álcool no sangue (alcoolemia) não foram observadas alterações, logo é observado que o energético não possui capacidade de eliminá-lo do organismo (FERREIRA, 2004).

O metabolismo do etanol, pela álcool desidrogenase depende da NAD<sup>+</sup> para a formar acetaldeído, e oxidação de acetaldeído pela acetaldeído desidrogenase também precisa de NAD<sup>+</sup>, logo a quantidade de NAD pode ser é um fator limitante dessas reações. Foi observado que a administração de nicotinamida aumenta as quantidades de NAD<sup>+</sup>. Para avaliar se a presença de nicotinamida altera o metabolismo, foram avaliadas as concentrações de álcool no sangue e no cérebro de camundongos, e verificaram, que não há diferença entre a presença ou não dessa substância (IERACI e HERRERA, 2006).

Um fator preocupante é que a bebida energética altera a percepção de embriaguez provocada pelo álcool, o que pode aumentar as chances de erro de julgamento e cometimento de ações perigosas, como por exemplo, dirigir, pois de acordo com estudos realizados sobre a coordenação de voluntários e animais de laboratório, a bebida energética, bem como a dose utilizada (10,71 ml/kg) não reduziu os efeitos prejudiciais do álcool neste teste (FERREIRA, 2002; FERREIRA, 2004).

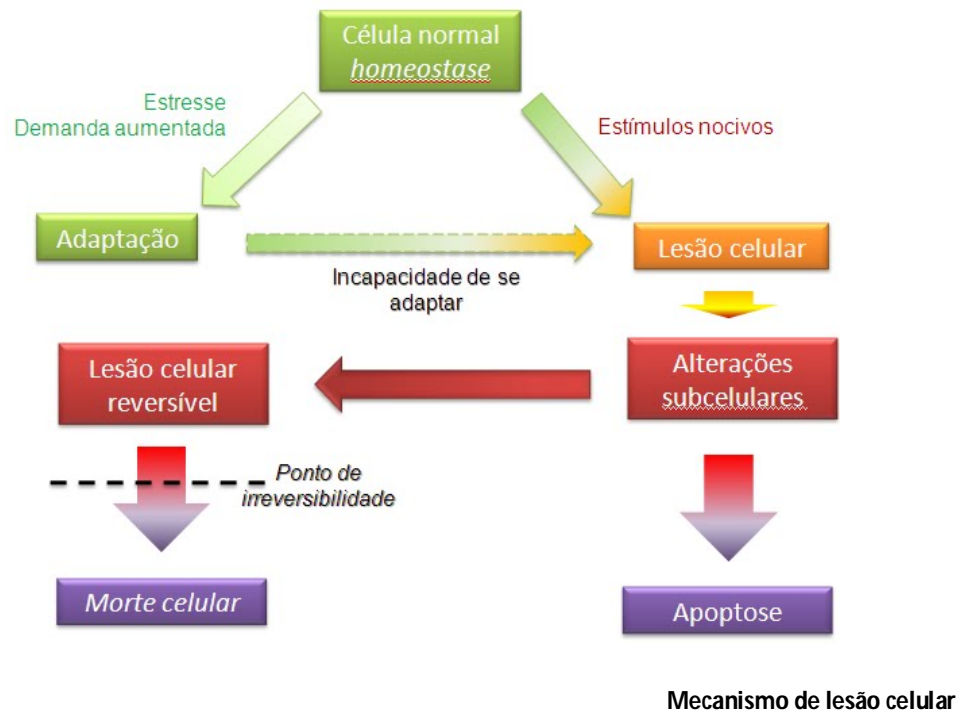
#### 1.4 Morte Celular

- Conceito fisiológico:

A morte celular é um mecanismo extremamente importante no desenvolvimento embrionário, na manutenção dos tecidos e no estabelecimento da autotolerância imune, ocorrendo também durante o desenvolvimento cerebral (POLLARD e EARNSHAW, 2006).

- Conceito patológico:

A morte celular é resultante da lesão celular, ocorre quando as células são submetidas a um estresse tão severo que não são mais capazes de se adaptar. A lesão é até certo ponto, reversível, mas se o estímulo persistir ou for severo suficiente desde o início, a célula atinge um “ponto em que não há retorno” e sofre lesão celular irreversível e, finalmente morte celular. A morte celular, resultado final da lesão celular, é um dos eventos mais cruciais na evolução de qualquer doença em qualquer tecido ou órgão. Ela resulta de diversas causas, incluindo a isquemia, infecção, toxinas e reações imunológicas (ROBBINS e COTRAN, 2005).



#### 1.4.1 Tipos de morte celular:

- Necrose

A necrose é um tipo de morte no qual as células sofrem um insulto que resulta na perda da integridade da membrana plasmática. Isso resulta em uma grande entrada de água na célula, que se incha de tal maneira que a membrana plasmática e as organelas se rompem. Como consequência a célula passa por um processo generalizado de autodigestão e dissolução, por fim lançando todo seu conteúdo para o meio externo. Esse processo produz inflamação local, pois as células fagocíticas se aglomeram nesse sítio. É considerada uma resposta passiva a injúria celular, entretanto estudos sugerem que a necrose também pode ser regulada geneticamente (GRIVICICH, REAGNER e ROCHA, 2007).

- Autofagia

A autofagia é uma forma de morte celular ativa e regulada, caracterizada pela lenta degradação de partes do citoplasma e organelas por autofagossomos, vacúolos originários do retículo endoplasmático. Várias



reações bioquímicas da apoptose não estão presentes na autofagia. A morte celular por autofagia é observada em situações de privação crônica de nutrientes e em algumas doenças neurodegenerativas (MELLO e CASTILHO, 2007)

- Apoptose

A apoptose é uma forma de morte celular, altamente regulada que culmina com a morte da célula sem provocar resposta inflamatória. É um processo que pode ocorrer em todas as células nucleadas em resposta a estímulos fisiológicos ou patológicos. Sua importância fisiológica é evidenciada durante a embriogênese, na eliminação de células desnecessárias para o controle do tamanho dos tecidos. Seu componente patológico ocorre quando há apoptose em excesso, que contribui nas doenças neurodegenerativas, enquanto a deficiência pode facilitar processos de carcinogênese (ARANTES-GOLÇALVES e COELHO, 2006).

#### 1.4.2 Características da apoptose

Morfologicamente a apoptose é caracterizada pela desorganização do citoesqueleto, de maneira que a célula perde o contato com as células vizinhas (ou com a matriz extracelular) tornando-se esférica; condensação e segregação da cromatina e condensação do citoplasma. As organelas celulares mantêm sua morfologia, com exceção, em alguns casos da mitocôndria, que podem apresentar ruptura da membrana externa. A condensação cromatínica é acompanhada por invaginação das membranas celular e nuclear seguida pela ruptura do núcleo em fragmentos, que se torna circundado por partes do envoltório nuclear. Surgem então as vesículas apoptóticas contendo parte do citoplasma e do núcleo, expressando marcadores que permitem serem rapidamente reconhecidas e fagocitadas por macrófagos ou outras células do sistema imune, sendo removidas sem causar um processo inflamatório. Outra característica muito marcante da apoptose é fragmentação internucleossômica do DNA, o qual possui um padrão característico. Uma endonuclease é ativada e produz fragmentos de DNA de diversos tamanhos (MELLO e CASTILHO, 2007; GRIVICICH, REAGNER e ROCHA, 2007).

### 1.4.3 Mecanismos da ativação da apoptose.

A morte celular programada ou apoptose tem a participação de enzimas proteolíticas, as caspases, que são sintetizadas, na forma precursora de procaspases. Quando ativadas, estas enzimas induzem a morte celular na maioria dos organismos (STRYER, 2005).

As caspases têm uma preferência por clivagem adjacente a resíduos de resíduos de aspartato. Os substratos dessa reação se acham dispersos no núcleo e no citoplasma. Componentes estruturais, como do citoesqueleto e as lamínas do núcleo, são clivados por caspases. As caspases envolvidas na morte celular podem ser divididas entre aquelas que iniciam a cascata de caspases, incluindo caspases-8 e -9 e aquelas que executam a destruição da célula, incluindo caspases-3, -6 e -7 (MELLO e CASTILHO, 2007).

A família Bcl-2 é um outro grupo de proteínas de grande importância no controle da morte celular. Algumas proteínas dessa família promovem a morte celular, como Bax, Bad e Bid, enquanto outras promovem a sobrevivência, como Bcl-2 e Bcl-X. Essas proteínas localizam-se, sobretudo no citosol e na membrana mitocondrial externa (MELLO e CASTILHO, 2007).

As mitocôndrias têm importante papel no controle da apoptose, pois nela se encontra um potente ativador da apoptose o citocromo *c*. Em condições normais, citocromo *c* reside dentro da membrana interna mitocondrial, associado com cardiolipina, um fosfolípide membrana. No entanto, certos estímulos, tais como danos ao DNA, ou danos em proteínas, ou perturbação da homeostase metabólica, iniciam a liberação de citocromo *c* no citosol que ativa caspases. Vários fatores, como aumento do cálcio citosólico e espécies reativas de oxigênio, têm sido propostas para diminuir a interação entre citocromo *c* e a cardiolipina dando início ao desprendimento e mobilização de citocromo *c* (STRYER, 2005; LANZA e NAIR, 2009).

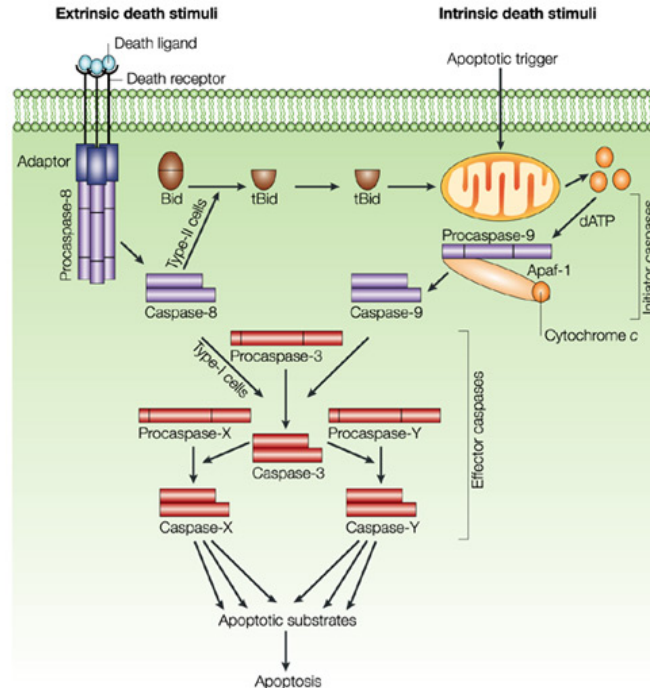
A membrana mitocondrial externa é geralmente impermeável às proteínas. O citocromo *c* sai para o citosol, através de poros que se formam por

um processo de permeabilização da membrana mitocondrial externa. O mecanismo exato como isso ocorre não está elucidado (LANZA e NAIR, 2009).

Vias de iniciação da cascata de caspases:

*Fatores mitocondriais (via intrínseca):* proteínas da família Bcl-2, Bax, Bad, Bid, são mobilizadas ou ativadas e promovem a formação de poros na membrana mitocondrial externa, por esses poros ocorre a liberação de fatores pró apoptóticos para o citosol, como o citocromo c e o Fator Indutor de Apoptose (AIF). No citosol, o citocromo c forma um complexo, que resulta na ativação da caspase-9, que por sua vez, irá ativar a caspase-3, principal caspase executora da apoptose.

*Por receptores na membrana plasmática (via extrínseca):* Iniciada pela ativação de receptores celulares, que incluem o receptor de fator de necrose tumoral, o receptor CD95 (Fas, Apo I), entre outros. A ativação desses receptores resulta na ativação da caspase-8, com conseqüente ativação da caspase-3 (ROBBINS e COTRAN, 2005).



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Mecanismos de ativação da apoptose (Disponível em [www.nature.com](http://www.nature.com) - 01/12/2010)

Considerando o exposto, em especial sobre os efeitos popularmente relatados após o uso da mistura de bebidas alcoólicas e energéticas, assim como as possíveis interações farmacológicas do álcool com as principais substâncias presentes na composição das bebidas energéticas, em especial ao nível do sistema nervoso, supõe-se que ocorram alterações nos efeitos do álcool na apoptose neuronal, após a administração ou uso repetido da mistura.

## **2. Objetivos**

Verificar pela realização de uma da revisão de literatura possíveis efeitos e interações dos componentes das energéticas, na morte neuronal induzida pelo álcool.

Para tal objetivo foi realizado um levantamento de publicações nas bases de dados da como: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e U.S. National Library of Medicine (Pubmed).

Palavras chaves utilizadas na busca: Álcool. Bebidas Alcoólicas. Bebidas Energéticas. Cérebro. Etanol. Morte Neuronal. Apoptose.

Utilização da busca de informações sobre o consumo de álcool e seus efeitos na saúde em sítios eletrônicos institucionais como da Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int/en/>), Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (<http://200.144.91.102/sitenovo/default.aspx>) e National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (<http://pubs.niaaa.nih.gov/>).

## **3. Álcool e Morte Celular**

O álcool é conhecido por seus efeitos deletérios às células. No sistema nervoso central, foi mostrado que álcool modifica a neurogênese, a morfologia neuronal e aumenta a morte celular em neurônios diferenciados (WARD *apud* HIRATA 2005).

Os estudos de Olney (1999) *apud* Olney *et al.* (2001) demonstraram a ocorrência de morte celular desencadeado pelo álcool no cérebro de roedores em desenvolvimento, observando de forma estrutural e ultraestrutural, as características morfológicas clássicas de apoptose.

Foi verificado que após oito horas de administração do álcool a ativação de caspase-3 foi ampla afetando neurônios do córtex parietal, hipocampo e tálamo (OLNEY *et al.*, 2001).

Em outro estudo foi verificado a importância da caspase-3 na morte neuronal induzida pelo álcool em camundongos. Usaram camundongos *knockout* para caspase-3 e verificaram que a morte neuronal nesses animais foi menor comparado ao controle (OLNEY *et al.*, 2005).

A importância da família Bcl-2 foi evidenciada observando que ratos sem expressão dessas proteínas apresentaram menor ativação de caspases e conseqüentemente menos morte celular por apoptose (YOUNG *et al.*, 2003).

A administração de etanol feita em ratas prenhas mostrou que houve danos no DNA e peroxidação lipídica nos cerebelos dos filhotes. Para verificar a expressão de proteínas, neste mesmo estudo, usaram a cultura celular, de células do cerebelo, e observaram aumento na expressão da p53, NADPH oxidase (NOX) 1 e NOX3. Concluíram dessa forma que álcool causa disfunção mitocondrial e conseqüentemente, morte celular por apoptose (CHU, TONG e MONTE, 2007).

#### **4. Álcool, Componentes das Bebidas Energéticas e Morte Celular**

No estudo de Taranukhin (2007), foi verificado que a presença de taurina reduziu a expressão da caspase-8 e da caspase-9 nos núcleos hipotalâmicos supra-óptico e paraventricular, na apoptose induzida por isquemia.

O efeito da taurina foi evidenciado, na administração conjunta com o álcool. A taurina reduziu a ativação de caspase-3 provocada pelo álcool, nos cerebelos de camundongos em desenvolvimento (TARANUNKHIN *et al.*, 2010).

Uma das formas que a morte celular por apoptose ocorre na presença de álcool é pela alteração do cálcio citosólico, esse efeito é potencializado com a adição da cafeína (HIRATA, 2005), lembrando que a cafeína é um dos principais componentes das bebidas energéticas.

Foi verificado que a presença de nicotinamida, um amido da vitamina B3 necessária nas funções celulares, tem capacidade de reduzir a apoptose neuronal causada pelo álcool. Esse efeito é obtido pelo bloqueio da caspase-3 e liberação de citocromo *c* pela mitocôndria. Para confirmar se esse efeito foi capaz de reduzir morte neuronal, analisaram o cérebro histologicamente e verificaram que a nicotinamida foi capaz de reduzir a perda neuronal de forma significativa na região ventral do hipocampo (IERACI e HERRERA, 2006).

## **6. Discussão**

Muitos dos estudos foram realizados no intuito de verificar os efeitos do álcool no sistema nervoso central, utilizando principalmente animais de laboratório e isso ocorre devido a possibilidade de controle de diversos fatores que podem alterar os resultados como: genética, dieta, idade, peso, uso de remédios, formas de uso de álcool e tabaco, e estilo de vida (CREWS, 2008).

O consumo de bebidas energéticas costuma ser feito com bebidas alcoólicas destiladas. Além do mais a bebida energética faz a bebida alcoólica mais palatável com isso fazendo que esta seja consumida por pessoas que não tinham o costume de beber estas beberem (FERREIRA, MELLO e FORMIGONI, 2004).

Estudos nacionais mostraram que o consumo de altas doses de bebidas alcoólicas é um hábito muito presente na população e os danos causados por esses abusos, considerando a quantidade de álcool no organismo, podem causar grandes prejuízos, visto que os danos são proporcionais à concentração de álcool no sangue. Foi demonstrado que o álcool não provoca somente morte neuronal, mas também inibe a neurogênese (LARANJEIRA *et al.*, 2007; CREWS, 2008).

Existe uma preocupação maior com os jovens, pois levantamentos mostraram que o uso de álcool pela população de estudantes se inicia aos doze anos de idade. E pesquisas já observaram o consumo de álcool misturado à bebidas energéticas pela população adolescente (GALDURÓZ *et al.*, 2004).

Foi observado em um estudo com estudantes, que a bebida energética pode levar a maiores riscos de dependência de álcool. A relação entre o consumo de energéticos com o consumo de grandes quantidades de bebidas também foi evidenciado no estudo (ARRIA *et al.*, 2011)

A Organização Mundial de Saúde discute sobre os diversos danos causados pelo álcool, como seu potente efeito teratogênico, provocando Síndrome Alcoólica Fetal, que resulta entre outros fatores em incapacidade mental da criança. Também enfatiza o risco do consumo de álcool por adolescentes, mostrando que esse hábito resulta em alterações estruturais no hipocampo, região importante no aprendizado. O álcool não provoca somente morte neuronal, mas também inibe a neurogênese, logo o prejuízo é provocado por diversas vias (CREWS, 2008)

Considerando os gastos em saúde que já existem em decorrência do consumo de drogas, em especial do álcool, assim como o exposto na revisão, observa-se a necessidade de atenção aos possíveis agravos nos problemas de saúde decorrentes deste novo e crescente padrão de uso de bebidas alcoólicas, em especial pela população mais jovem.

Diversas estratégias são citadas por Laranjeira e Romano (2004), para se evitar problemas relacionados ao consumo de álcool entre elas: Mudanças nos preços das bebidas alcoólicas; regular os pontos de venda, localização, quantidades de locais que vendam bebidas; mudança na idade permitida para consumo de 18 para 21 anos e controlar o horário e os dias de venda. Estas sugestões são as estratégias já feitas em outros países como Estados Unidos, Polônia, Noruega, Finlândia, Islândia e Suécia e que se mostraram eficientes.

## **7. Considerações finais**

O álcool provoca morte celular por apoptose e estudos mostraram que alguns componentes das bebidas energéticas inibem (taurina e vitaminas do complexo B) e outros potencializam (cafeína).

Os efeitos da administração simultânea de álcool e bebidas energéticas na morte celular, não são muito conhecidos, pois não há até o momento estudos verificando esta questão. Neste estudo verificou que alguns componentes, como a cafeína, potencializa a morte celular e outros, como a taurina e vitamina B3 podem proteger as células deste efeito do álcool.

Como citado, mesmo que alguns componentes protejam as células da apoptose, o padrão de consumo de bebidas alcoólicas é alterado pelo uso de bebidas energéticas, como a preferência por destilados e isso deve ser um fator considerado, nesses resultados que costuma usar a mesma bebida alcoólica para comparar os grupos de usuários.

A partir deste estudo inicial, aponta-se a necessidade de estudos mais detalhados sobre esta interação, no intuito de se esclarecer as possíveis interações farmacológicas entre as bebidas energéticas e seus componentes nos efeitos celulares, em especial ao nível do sistema nervoso central, induzidos pelo álcool, buscando-se assim, um melhor entendimento da neurobiologia da dependência ao álcool e das consequências do uso crônico de sua mistura com bebidas energéticas.



## 8. Referências bibliográficas

- ARRIA A.M. *et al.* Energy Drinks Consumption and Increased Risk for Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. V.35, n.2, p.1-11. 2011.
- CARVALHO, J.M. *et al.* Perfil dos principais componentes em bebidas energéticas: cafeína, taurina, guaraná e glucoronolactona. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.65, n.2, p.78-85, 2006.
- CHU J.; TONG M.; DE LA Monte S.M. Chronic ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in immature central nervous system neurons. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v.113, n.6, p.659-673, mar. 2007.
- CREWS F.T. Alcohol-Related Neurodegeneration and Recovery. **Alcohol Research and Health**. v.31, n.4, p.377-388, 2008.
- CURRY, K.; STASIO, M. J. The effects of energy drinks alone and with alcohol on neuropsychological functioning. **Human Psychopharmacology**., Florida, v.24, p.473-481, jul. 2009.
- FERREIRA, S.E. **Efeitos fisiológicos e psicológicos da ingestão combinada de álcool com bebidas energéticas**. 2002. 87f. Tese (Mestrado em Psicobiologia) Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. 2002.
- FERREIRA, S.E.; MELLO M.T.; FORMIGONI, M.L.O.S. O efeito das bebidas alcoólicas pode ser afetado pela combinação com bebidas energéticas? Um estudo com usuários. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.50, n.1, p. 48-51, 2004.
- FERREIRA, S.E. **Álcool com Bebida Energética: Efeitos agudos e crônicos em camundongos**. 2005. 87f. Tese (Doutorado em Psicobiologia). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. 2005.
- FOGELHOLM M. Vitamins: Metabolic Functions p.226-280 In: MAUGHAN R.J. *Nutrition in Sport*. London, **Blackwell Science**, 2000, p.633.
- GALDURÓZ J.C.F.; NOTO A.R.; FONSECA A.M.; CARLINI E.A. **V Levantamento Nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino das 27 capitais brasileiras**. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2004.
- GRIVICICH I.; REAGNER A.; ROCHA A.B. Morte celular por Apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.3, p. 335-343, 2007.
- HIRATA, H. *et al.* Apoptotic effect of ethanol is potentiated by caffeine-induced calcium release in rat astrocytes. **Neuroscience Letters**, v.393, p.136-140, set. 2005
- HOWLAND R.D.; MYCEK M.J. **Farmacologia Ilustrada**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

IERACI A.; HERRERA D.G. Nicotinamida Protects against Ethanol-Induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Mouse Brain. **Public Library of Science Medicine**, San Francisco, v.3, n.4, p.547-557, abr. 2006.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Adaptação, Dano e Morte Celular em Patologia - **Bases Patológicas das Doenças**. 7.ed. São Paulo: Elsevier, 2005. p. 3-48.

LANZA I.R.; NAIR K.S. Mitochondrial function as a determinant of a live span. Pflügers Archiv. **European Journal of Physiology, Rochester**, v.459, n.2. p.277-289. set. 2009.

LARANJEIRA R.; PINSKY I.; ZALESKY M.; CAETANO R. **II Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de Álcool na população brasileira**. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007.

LARANJEIRA R.; ROMANO M. Consenso brasileiro sobre políticas públicas do álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, n.1, p.68-77. 2004,

MELLO M.L.S.; CASTILHO R.F. Morte Celular. In: CARVALHO H.F.; RECCO-PIMENTEL S.M. **A Célula**. 3.ed. Barueri: Manole, 2007.

MORAES, E. *et al.* Conceitos introdutórios de economia da saúde e o impacto social do abuso de álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.28, n.4, p.321-325, 2006

OLNEY, J.W.; TENKOVA, T.; DICRANIAN, K. Ethanol-Induced Caspase-3 Activations in the *in Vivo* Developing Mouse Brain. **Neurobiology of Disease**, v.9, p. 205-219, dez. 2001.

POLLARD T.D.; EARNSHAW W.C. **Biologia Celular**. Biologia Celular. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

ROLDÁN J.; FRAUCA C.; DUEÑAS A. Intoxicación por alcoholes. **ANALES Sis San Navarra**, v.26, n.1, p.129-140, 2003.

SILVA P. **Farmacologia**. 7.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.

STRYER L., TYMOCZKO J.L., BERG, J.M. **Bioquímica**. 5ª edição, Guanabara

TARANUKHIN A. G. *et al.* Taurine reduces caspase-8 and caspase-9 expression induced by ischemia in the mouse hypothalamic nuclei. **Amino Acids**, Netherlands, v.34, p.169-174, feb. 2007.

TARANUNKHIN A.G. *et al.* Neuroprotection by taurine in ethanol-induced apoptosis in the developing cerebellum. **Journal of Biomedical Science**. v.17, n.1, p.1-11. 2010.

YOUNG C. *et al.* Ethanol-induced neuronal apoptosis *in vivo* requires BAX in developing mouse brain. **Cell Death and Differentiation**, v.10, p.1148-1155, abr. 2003.

YOUNG C. *et al.* Role of casapase-3 in etnanol induced developmental neurodegeneration. **Neurobiology of disease**. v.20, p,608-614, abr. 2005.

**WHO Expert Committee Problems Related to Alcohol Consuption.**  
Geneva. Out. 2006.