

Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco

Behavioral Changes and Oxidative Stress Parameters by Alcohol and Tobacco In The Central Nervous System

Elias Turcatel¹, Cláudia da Silva Funchal², Rosane Gomez³

RESUMO

Álcool e tabaco são as drogas lícitas mais consumidas no mundo ocidental, frequentemente utilizadas em associação. Tanto o álcool quanto o tabaco influenciam individualmente sistemas neurotransmissores, interferindo no comportamento de indivíduos expostos a eles, além de afetarem mecanismos pró e antioxidantes, com risco de dano neuronal promovido por espécies reativas de oxigênio. Pouco se sabe sobre os efeitos de sua associação sobre estes mesmos parâmetros. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi revisar os dados da literatura sobre os efeitos do álcool, cigarro ou sua associação sobre sistemas neurotransmissores, sobre comportamentos e parâmetros de estresse oxidativo no sistema nervoso central de animais. Para contemplar esse objetivo fizemos extensa revisão de literatura, limitando as buscas desde o ano de 1970 até o ano de 2010. Embora os estudos sobre os efeitos da associação entre álcool e cigarro sejam ainda escassos, eles sugerem que estas substâncias afetam a neurotransmissão, modificando comportamentos, assim como aumentam a concentração de espécies reativas de oxigênio, interferindo sobre mecanismos antioxidantes.

Unitermos. Etanol, Cérebro, Estresse Oxidativo, Tabaco, Toxicidade.

Citação. Turcatel E, Funchal CS, Gomez R. Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco.

ABSTRACT

Alcohol and tobacco are legal drugs largely consumed in the Western world, often used in combination. Both alcohol and tobacco individually affect neurotransmitter systems, changing behaviors of individuals exposed to them, besides interfering on pro- and anti-oxidants mechanisms and increasing the risk of neuronal damage promoted by reactive oxygen species. Little is known about the effects of their association on these parameters. Our goal in this study was to review the effects of alcohol, cigarettes or their association on neurotransmitter systems, behaviors and parameters of oxidative stress in the central nervous system of animals. To reflect this goal we extensively reviewed the literature, limiting our search from the year of 1970 to 2010. Although studies focus on the effects of the association between alcohol and cigarettes are still scarce, they suggest that these substances affect neurotransmission, changing behaviors, as well as increase the concentration of reactive oxygen species.

Keywords. Ethanol, Tobacco, Brain, Oxidative Stress, Toxicity.

Citation. Turcatel E, Funchal CS, Gomez R. Behavioral Changes and Oxidative Stress Parameters by Alcohol and Tobacco In The Central Nervous System.

Endereço para correspondência:

Prof^a. Dra. Rosane Gomez
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Departamento de Farmacologia
Rua Sarmiento Leite, 500/202
CEP 90050-170, Porto Alegre-RS, Brasil.
Fone: (51) 33083121
E-mail: rosane.gomez@ufrgs.br

Trabalho realizado no Centro Universitário Metodista-IPA, Porto Alegre-RS, Brasil.

1. Biomédico, Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre-RS, Brasil.
2. Farmacêutica Bioquímica, Laboratório de Bioquímica, Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre-RS, Brasil.
3. Farmacêutica, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre-RS, Brasil.

Revisão

Recebido em: 07/02/11

Aceito em: 26/10/11

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Álcool e tabaco são as drogas lícitas mais consumidas no mundo. Curiosamente, são consumidas, frequentemente, em associação, embora existam políticas de redução ao consumo para ambas¹⁻³. Estudos mostram que mais de 90% dos indivíduos dependentes de álcool são fumantes e que alcoolistas pesados fumam mais que indivíduos não alcoolistas⁴.

Os danos globais causados pelo álcool parecem resultar do efeito direto sobre os tecidos, ou indireto, através da presença de metabólitos tóxicos, possivelmente responsáveis pela estimulação da produção de espécies reativas de oxigênio e redução das defesas antioxidantes^{5,6}. O álcool é um depressor do Sistema Nervoso Central (SNC), apresentando efeito ansiolítico e sedativo, retardando o tempo de reação e produzindo incoordenação motora⁷. Náuseas, vômitos, tonturas e fogaço também são comuns pelo consumo dessa droga⁵. Em doses muito elevadas, o álcool induz perda de consciência, hipoglicemia e coma, precedido por sinais comuns de pós-intoxicação alcoólica aguda como cefaléia, polidipsia e fadiga⁷.

O tabagismo, por outro lado, está associado a mais de 440.000 mortes prematuras por ano nos Estados Unidos². Estima-se que, neste país, mais de 46 milhões de adultos são fumantes². Este grande número de fumantes está associado com cerca de 80-90% dos cânceres de pulmão, além de outras doenças pulmonares, doenças cardiovasculares, gastrointestinais, acidente vascular cerebral e vários outros tipos de cânceres, como de faringe, boca e estômago^{7,8}. A fumaça do cigarro é, na verdade, uma mistura química complexa, composta por mais de 4.000 diferentes compostos dos quais, aproximadamente 70 são reconhecidamente carcinogênicos para seres humanos^{9,10}. A nicotina também está presente na fumaça do cigarro e, embora não apresente propriedades carcinogênicas, é responsabilizada pelas propriedades de dependência e adição a essa droga de abuso^{11,12}.

Sabe-se que álcool e tabaco, isoladamente, apresentam efeitos deletérios sobre o SNC. Embora o uso concomitante de álcool e tabaco seja bastante frequente, poucos estudos avaliam os efeitos dessa associação em seres humanos e em animais. Portanto, foi nosso objetivo revisar dados da literatura sobre os efeitos do álcool, cigarro ou sua associação sobre o SNC de indivíduos ex-

postos a eles, relacionando interferências sobre sistemas de neurotransmissores, parâmetros de estresse oxidativo e alterações de comportamento.

MÉTODO

Fizemos extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Science Direct, Scopus e Scielo. A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como álcool, tabaco, etanol, cigarro, tabagismo, alcoolismo, estresse oxidativo, neurotransmissores e comportamento, na língua inglesa e portuguesa desde o ano de 1970 até o ano de 2010. Foram selecionados apenas os títulos que disponibilizavam o artigo na íntegra.

RESULTADOS

Alterações de sistemas neurotransmissores pelo álcool

O etanol é uma substância que facilmente atravessa a barreira hemato-encefálica, interferindo sobre diferentes sistemas neurotransmissores como o GABAérgico, glutamatérgico, opióide, serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico^{7,13}. Tais interações estão associadas a alterações comportamentais e cognitivas, adicionadas de déficit de memória, linguagem, atenção, aprendizagem, habilidades visuo-espaciais, funções executivas, habilidades motoras e funcionamento social e adaptativo¹³.

O efeito depressor do SNC observado pelo uso do álcool está principalmente relacionado à sua afinidade por receptores GABA_A. Este receptor está presente em mais de 20% dos neurônios cerebrais e é responsável pela inibição sináptica mediada pelo neurotransmissor GABA, ou ácido γ -aminobutírico, o principal neurotransmissor inibitório do SNC¹⁴. De fato a interação do álcool com receptores GABA_A pode explicar os efeitos ansiolíticos observados pelo seu uso. Inicialmente, ao ser administrado, ou quando utilizado em baixas doses, o álcool promove desinibição comportamental, tornando o indivíduo mais falante, ou aumentando a locomoção em animais^{7,13,14}. Doses elevadas ou continuidade na administração do álcool leva, ao contrário, a depressão do SNC, evidenciado por sonolência, ataxia e hiporreflexia¹³. Tal efeito depressor do SNC justifica o grande número de acidentes de trânsito relacionados com elevados níveis de alcoolemia¹⁵.

Mais recentemente se observou que o álcool também apresenta afinidade por receptores glutamatérgicos. O glutamato, se sabe, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC¹⁶. Ele exerce seus efeitos através de vários subtipos de receptores, incluindo um chamado N-metil-D-aspartato (NMDA)¹⁷. Sobre este sistema neurotransmissor, o álcool também apresenta efeitos ambíguos, de acordo com a dose e o tempo de exposição. Em baixas doses, o álcool aumenta a concentração sináptica de glutamato no hipocampo de animais, observado por estudos *in vivo* pelo emprego da técnica de microdiálise¹⁸. Em doses elevadas, contudo, o álcool reduz a atividade glutamatérgica por sua ação antagonista sobre receptores NMDA, promovendo desinibição e aumento da atividade locomotora de usuários¹⁷. Curiosamente, após administração crônica há um aumento da atividade glutamatérgica decorrente, possivelmente, de uma adaptação sofrida por esses mesmos receptores NMDA¹⁷. Esta mudança adaptativa do sistema glutamatérgico após uso crônico, resultando em hiper-excitabilidade do SNC, explicaria o aumento da agressividade observada em animais e humanos entre usuários crônicos¹⁹.

A ação do álcool como agonista de receptores opióides parece ser o principal responsável pelo reforço positivo dessa droga²⁰. Isto é evidenciado pelo fato de que antagonistas opióides, como a naltrexona, suprimem a necessidade de consumo ou reduzem a fissura pelo álcool²⁰. Atualmente, a naltrexona é utilizada no tratamento do alcoolismo em seres humanos e é particularmente eficaz na redução do seu consumo excessivo²⁰. A ação do álcool sobre este sistema neurotransmissor estaria mais ligada aos mecanismos de dependência, fissura e sinais de abstinência, que também são acompanhados por alterações de comportamento relacionadas com agitação, agressividade ou depressão¹³.

Ainda que aparentemente o sistema serotoninérgico pareça não sofrer efeito direto do álcool, há um crescente interesse sobre esse sistema neurotransmissor devido à ligação bem estabelecida entre a depleção de serotonina, impulsividade e comportamento alcoolista em ratos e em seres humanos²¹. Por mecanismos ainda não bem esclarecidos, o etanol reduz os níveis de serotonina e também suas projeções neuronais em embriões de ratas prenhas^{22,23}. A exposição pré-natal ao etanol também reduz o

número de neurônios 5-HT²². Essa redução persiste até a fase adulta, sugerindo que o álcool possui um efeito duradouro sobre os déficits de 5-HT²².

Como era de se esperar para uma droga com atividade de reforço e risco de dependência, o álcool também afeta o sistema dopaminérgico na via mesolímbica. A ingestão de álcool está associada ao aumento da liberação da dopamina no núcleo accumbens¹³. Como evidenciado acima, todos esses sistemas neurotransmissores parecem contribuir, de algum modo para alterações de comportamento associadas ao consumo de álcool por seres humanos e animais.

Estresse oxidativo e álcool

Além de interferir sobre esses sistemas neurotransmissores, estudos mostram que o álcool também promove alterações na função do neurônio após dano lipídico e proteico⁶. Esse dano tem sido atribuído à formação de espécies reativas de oxigênio em tal proporção que suplantam as defesas anti-oxidantes⁶.

Vale lembrar que dentre as espécies reativas de oxigênio (EROs) estão os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxil (OH^{\cdot}), peroxil (RO_2^{\cdot}), hidroperoxil (HRO_2^{\cdot}) e, ainda, algumas espécies não-radicaais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Também as espécies reativas de nitrogênio (ERN), representadas por radicais como o óxido nítrico (NO^{\cdot}), o dióxido de nitrogênio ($NO_2^{\cdot-}$), o peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) e o óxido nitroso (HNO_2^{\cdot}) contribuem para os mecanismos pró-oxidantes e dano neuronal²⁴. As EROs e ERN são produtos do metabolismo normal do oxigênio e os organismos aeróbios desenvolveram defesas para o controle dessas espécies reativas²⁵. Tais defesas são constituídas por antioxidantes enzimáticos, como as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) e não enzimáticos, como a glutatona (GSH) e as vitaminas A, C e E, além elementos traços como zinco e selênio²⁶.

Os neurônios são especialmente vulneráveis aos efeitos nocivos das espécies reativas devido a sua alta taxa metabólica, associada à concentração elevada de ácidos graxos e metais de transição, vulneráveis à peroxidação e formação de radicais hidroxil²⁷. Adicionalmente, o SNC apresenta baixas concentrações de antioxidantes e capacidade reduzida de regeneração, tornando-se susceptível

aos efeitos deletérios de substâncias exógenas como álcool e o tabaco^{27,28}.

Embora o dano neuronal produzido pelo álcool possa ser explicado por diversos mecanismos, cada vez mais estudos evidenciam a participação do estresse oxidativo e apoptose nestes eventos^{29,30}. De fato, o uso agudo de álcool aumenta a produção de EROs no cérebro de ratos ou em células cultivadas do hipocampo de roedores^{31,32}. O uso crônico também aumenta a produção de EROs pelo álcool e alguns autores sugerem que isso se dê não só pela sua ação direta sobre as células, mas também pela indução da enzima CYP2E1^{29,33}. Esta enzima, expressa tanto no fígado quanto no cérebro, é responsável pela metabolização do álcool e produção de metabólitos citotóxicos, como O_2^- e H_2O_2 nesses tecidos^{29,33}. Além de promover a formação de EROs, a exposição ao álcool reduz em 25% a atividade antioxidante da SOD em homogeneizados de cérebro de ratos³³. A exposição, *in vitro*, ao etanol diminui a atividade da SOD em neurônios ou células gliais de roedores e aves³⁴.

Além da SOD, também foi demonstrado que a intoxicação pelo etanol está associada a mudanças na atividade da CAT, dependendo da região cerebral e do tipo de tratamento com o álcool^{35,36}. Enquanto o tratamento crônico reduz a expressão da CAT no cerebelo e córtex³⁵, o tratamento agudo aumenta a expressão dessa enzima na medula espinhal e no estriado³⁶. Curiosamente, a redução da atividade da CAT, nestes casos, parece não estar associada a uma diminuição na quantidade da enzima e sim a uma mudança na sua estrutura³⁷.

Estudos mostram uma associação entre enzimas antioxidantes e alterações comportamentais em animais, como mudanças na ambulação após administração crônica ou aguda de etanol^{36,38}. O estriado e hipotálamo são importantes regiões controladoras das funções motoras e o uso agudo de álcool provoca um aumento da atividade de GPx em ratos³⁶. Esses estudos demonstram que pode haver uma relação entre comportamento e estresse oxidativo, embora essa relação seja ainda pouco compreendida.

A Tabela 1 reúne alguns estudos que avaliam os efeitos do álcool sobre parâmetros de estresse oxidativo³⁹⁻⁴³. As principais áreas cerebrais estudadas para o caso do álcool foram o córtex e o cerebelo e muitos estudos avaliaram os efeitos do álcool apenas sobre enzimas an-

tioxidantes⁴¹. Um único estudo avaliando o efeito do álcool sobre a lipoperoxidação foi conduzido em seres humanos, sendo observado aumento de malondialdeído, um marcador do dano lipídico, no líquido cefalorraquidiano⁴³. Em roedores os principais parâmetros avaliados no cérebro foram vitaminas, glutatona e óxido nítrico. Os resultados são controversos, mostrando que vitamina C³⁹ e E⁴² estão reduzidas, enquanto a vitamina A³⁹ ou a glutatona⁴¹ estão aumentadas. Nenhum desses estudos permite conclusão sobre os efeitos pro ou antioxidantes do álcool, mostrando que os resultados estão na dependência da área analisada e da concentração ou regime de tratamento utilizado.

Alterações comportamentais pelo álcool

Sob a influência do etanol, seres humanos apresentam aumento do comportamento agressivo, estando seu consumo comumente associado com agressões físicas, assaltos e assassinatos⁴⁴. Contudo, estes efeitos, resultantes da estimulação do SNC pelo álcool, podem dar lugar a efeitos depressores, de acordo com a dose³⁸. Em animais também é possível observar os efeitos estimuladores e depressores do álcool sobre o SNC. Algumas destas alterações e sua relação com a dose de álcool administrada ou ingerida estão relacionadas na Tabela 2⁴⁴⁻⁴⁹.

Modelos animais como o labirinto em cruz elevado ou o campo aberto têm sido utilizados para estudo de alterações comportamentais em animais. O labirinto em cruz elevado, classicamente utilizado na avaliação de efeito ansiolítico de substâncias, é um ambiente em formato de cruz, elevado do solo, constituído por dois braços fechados e dois braços abertos, em oposição um ao outro, tornando-se um ambiente aversivo para o animal⁵⁰. Ambientes claros, abertos ou elevados são aversivos aos roedores e substâncias ansiolíticas aumentam a frequência e o tempo de permanência desses animais no braço aberto⁴⁹. O maior tempo de permanência no braço fechado, ao contrário, é indicativo de ansiedade⁵⁰. Estudos mostram que o álcool, por suas propriedades ansiolíticas, aumenta o tempo de permanência no braço aberto. A abstinência ao álcool, contudo, diminui o tempo de permanência no braço aberto⁴⁹. Já o modelo do campo aberto mimetiza lugares claros e abertos, avaliando comportamentos mais complexos e determinando efeitos

psicoestimulantes ou depressores de substâncias⁵⁰. Também é possível avaliar nesse modelo o efeito ansiolítico ou ansiogênico de substâncias, considerado por variações do andar no centro da arena ou defecação. Estudos mostram que o uso agudo ou subcrônico do etanol reduzem a ambulação em animais⁴⁸. Tal comportamento é revertido pelo uso crônico, evidenciando efeito de tolerância sobre o efeito depressor do álcool sobre o SNC^{45,46}. O comportamento de levantar também está reduzido pelo uso agudo ou subcrônico do álcool, indicando perda da coordenação motora e equilíbrio por essa droga^{38,45,47}. Além dos modelos clássicos acima descritos para avaliação de substâncias psicoestimulantes, depressoras, ansiolíticas ou ansiogênicas, há outros modelos como o da caixa claro-escuro⁵⁰. Nesse modelo se avalia a preferência e o tempo de permanência no ambiente claro, considerado aversivo pelo animal. Fármacos ansiolíticos aumentam o tempo de permanência na área clara. O aumento do tempo no ambiente claro pelo uso agudo de etanol evidencia seu efeito ansiolítico em ratos⁵¹.

As alterações de comportamentos, associadas ao uso do álcool, podem ser explicadas em parte pela sua interferência sobre sistemas neurotransmissores. Em parte também é possível explicar que tais efeitos são dependentes da dose e do tempo de tratamento. Enquanto baixas doses promovem estimulação do SNC, altas doses o deprimem. Enquanto o uso agudo ou sub-crônico estimula funções motoras pelo álcool, o uso crônico retorna os comportamentos para o mesmo nível dos animais controle. Como também pode ser observado na primeira parte da Tabela 2, o álcool apresenta efeito estimulador do SNC após uso crônico⁴⁵⁻⁴⁷.

Alterações de sistemas neurotransmissores pelo cigarro ou nicotina

O principal princípio ativo da planta de tabaco, a nicotina, interage com receptores nicotínicos como agonista da acetilcolina em diferentes regiões cerebrais^{52,53}. A estimulação de receptores nicotínicos também está associada ao aumento da liberação de dopamina no núcleo acumbens, justificando a dependência e adição ao cigarro pelo efeito de reforço desse neurotransmissor^{12,54}. Sabe-se que a estimulação do sistema dopaminérgico nessa região cerebral está associada aos efeitos de prazer e bem estar

produzidos pela nicotina e outras drogas de abuso¹².

Além do sistema colinérgico e dopaminérgico, a nicotina também interage com receptores adrenérgicos, promovendo a liberação de hormônios adrenocorticotrópicos (ACTH) da hipófise anterior⁵⁵. Tal efeito contribui para o aumento do estado de alerta e todas as outras alterações decorrentes da liberação de cortisol frequentemente observadas após exposição ao cigarro. Alguns autores sugerem que a liberação do ACTH se dá não só pela ação da nicotina sobre receptores noradrenérgicos, mas também diretamente sobre receptores nicotínicos, uma vez que seus antagonistas reduzem a secreção do ACTH^{56,57}.

Embora a nicotina aumente o estado de alerta, se sabe que também apresenta efeito ansiolítico e relaxante da musculatura. Uma justificativa para o aparecimento destes efeitos é a interação da nicotina com receptores GABAérgicos⁵⁸. A inibição da GABA transaminase, enzima que metaboliza o GABA na fenda sináptica ou citoplasma dos terminais pré-sinápticos, diminui a auto-administração de nicotina em ratos, mostrando que o aumento da atividade GABAérgica diminui a fissura pela nicotina⁵⁹. Os antagonistas do receptor GABAB pré-sináptico também podem modular o comportamento de autoadministração e reforço da nicotina em animais⁵⁹.

Além do GABA e dos outros sistemas neurotransmissores, o glutamato também é afetado pela nicotina, um modulador positivo de sua liberação em diferentes regiões cerebrais⁵⁹. Estudos mostram que a autoadministração de nicotina em ratos é sensível à modulação glutamatérgica observado pelo fato de que bloqueio dos receptores glutamatérgicos pós-sinápticos diminui a autoadministração⁵⁹.

Também a serotonina parece ser afetada pela exposição à nicotina. O uso agudo da nicotina parece não só estimular a liberação de serotonina⁶⁰, mas também inibir sua receptação do terminal sináptico⁶¹. O tratamento crônico, ao contrário, parece reduzir a função serotoninérgica⁶². Associa-se esse efeito ao aumento da impulsividade comportamental. Estudos avaliando o efeito de moduladores da função serotoninérgica, e sua relação com a função colinérgica, mostram que antagonistas dos receptores 5-HT₂ de serotonina, como a ketanserina, reduzem significativamente a autoadministração de nicotina em ratos⁶³.

Finalmente, a nicotina também parece afetar o sistema opioide, uma vez que o tabaco parece diminuir a sensibilidade a estímulos térmicos, além de possuir ação analgésica em humanos⁶³. Tais efeitos antinociceptivos parecem ser mediados pela liberação de peptídeos opióides endógeno promovida pela interação da nicotina com seus receptores (nAChR)⁶⁴. A abstinência à nicotina, ao contrário, parece sensibilizar receptores opióides. Tal efeito foi demonstrado entre pacientes hospitalizados do sexo feminino, comparando-se não fumantes e fumantes em abstinência. O grupo de fumantes em abstinência necessitou maior quantidade de analgésico opióide no pós-cirúrgico, evidenciando a interferência da nicotina sobre esse sistema neurotransmissor⁶⁵.

Estresse oxidativo e Tabaco

Durante a queima das folhas da planta de tabaco ocorre liberação de substâncias que afetam funções celulares como aquelas relacionadas com os ribossomos e as mitocôndrias, gerando ERO e ERN⁶⁶. Alguns autores afirmam que a própria fumaça do cigarro contém espécies

reativas que se somam às aquelas produzidas pelo próprio organismo dos fumantes⁶⁷.

Estudo em cultura de células de ovário de hamster evidencia o efeito tóxico da fumaça do cigarro após 24 horas de exposição, observado pelo aumento significativo do malondialdeído (MDA) e da lactato desidrogenase (LDH), associado à diminuição significativa nos níveis de glutathione (GSH)⁶⁸. Esse efeito também foi observado *in vivo* em cérebro de ratos expostos à fumaça do cigarro⁶⁹. MDA e LDH elevados estão associados a dano à membrana celular, enquanto GSH reduzido está associado a déficit de enzima antioxidante, promovendo, no seu conjunto, estresse oxidativo e dano celular. O tratamento de ratos por 10 dias com nicotina injetada também foi capaz de promover estresse oxidativo⁶⁷.

Há estudos controversos quanto à produção de EROs pelo cigarro, pois ao mesmo tempo que a nicotina causa dano oxidativo a células da microglia devido à ativação de nAChRs e NADPH oxidase, ela também apresenta efeito neuroprotetor pelo bloqueio do influxo de cálcio, evitando o efluxo de ATP na mesma região ce-

Tabela 1

Efeito do álcool, cigarro ou sua associação sobre parâmetros de estresse oxidativo no SNC de indivíduos

Tecido	Espécie	Parâmetro de estresse oxidativo	Efeito observado	Referência
Álcool				
Fluido cérebro espinhal	Humanos	Lipoperoxidação	↑	43
Cérebro	Rato	Vitamina C	↓	39
Cérebro	Rato	Vitamina A	↑	39
Córtex	Rato	Glutathione	↑	41
Córtex	Rato	Glutathione	=	41
Cerebelo	Camundongo	Óxido Nítrico	↓	40
Cerebelo	Rato	Vitamina E	↓	42
Tabaco/Nicotina				
Cérebro	Rato	Superóxido Dismutase	=	72
Cérebro	Rato	Glutathione peroxidase	=	72
Hipocampo	Rato	Glutathione s-transferase	=	71
		Vitamina C	↑	
Hipocampo	Rato	Lipoperoxidação	↑	71
Hipocampo	Rato	Catalase	↓	71
Cerebelo	Camundongo	Óxido Nítrico	↑	48
Associação				
Cerebelo	Camundongo	Óxido Nítrico	↑	48

↑ : aumento; ↓ : redução; = : não se altera

rebral⁷⁰. Os estudos aqui revisados e reunidos na Tabela 1, mostram que a nicotina ou o tabaco aumentam a lipoperoxidação no SNC⁷¹, paralelo ao aumento do óxido nítrico⁴⁸. Ambos podem contribuir para maior risco de dano neuronal, associados à redução da catalase⁷¹, uma enzima antioxidante. Alguns outros parâmetros como a glutatona e SOD parecem não ser afetadas pelo tabaco⁷², ocorrendo inclusive aumento da vitamina C⁷¹.

Alterações de comportamento causadas pelo cigarro

Uma vez que a nicotina interfere sobre diferentes sistemas neurotransmissores e pode promover dano neuronal, via estresse oxidativo, acredita-se que essas alterações possam interferir sobre o comportamento de usuários. De fato, a administração da nicotina em roedores ou sua absorção através da inalação da fumaça do cigarro está associada a sinais como excitabilidade, aumento do

estado de alerta, insônia, aumento da cognição e redução da ansiedade em indivíduos expostos^{61,73-75}.

Os efeitos comportamentais pela exposição a diferentes doses de nicotina em roedores estão apresentados na Tabela 2. O que se observa é que a administração aguda de nicotina está associada a aumento do desempenho em tarefas cognitivas^{74,75}. A interferência da nicotina sobre a ambulação é mais controverso e dependente da dose ou tempo de exposição. Enquanto alguns estudos observam redução da atividade locomotora em ratos, outros observam aumento da atividade locomotora⁶¹. Uma das possíveis justificativas para a redução da atividade locomotora em ratos poderia estar relacionada com o efeito ansiolítico e relaxante da musculatura promovidos pela nicotina. O uso subcrônico, por 10 dias, ao contrário, aumenta a atividade locomotora dos animais⁷⁵, mostrando que os efeitos do uso repetido

Tabela 2

Alterações comportamentais pelo uso do álcool, nicotina, tabaco ou sua associação

Comportamento	Espécie	Efeito observado	Dose usada/tempo de tratamento	Referência
Álcool				
Agressividade	Humanos	↑	-	44
Levantar	Ratos	=	2 g/kg/ 5 semanas	45
Locomoção central	Ratos	↑	2 g/kg/ 5 semanas	45
Locomoção periférica	Ratos	↑	2 g/kg/ 5 semanas	45
Locomoção	Ratos	↑	1,8g/21 dias	46
Locomoção	Ratos	=	6% na água/ 28 dias	47
Locomoção	Ratos	↓	2 g /kg, ip agudo	48
Frequência e tempo no braço aberto	Ratos	↓	2g/Kg i.p/9dias	49
		↓	2g /Kg i.p/agudo	
Levantar	Ratos	↓	6% na água/ 28 dias	47
Bolos fecais	Ratos	↓	2 g/kg/ 5 semanas	45
Tabaco/Nicotina				
Locomoção	Ratos	↑	0,2; 0,4 e 0,8 mg/kg/ 10 dias	75
		↓	0,8 mg/kg/ agudo	
Locomoção	Ratos	↑	0,35 mg/kg/agudo	61
Aprendizagem	Ratos	↑	0,09 mg/kg/ agudo	74
Associação				
Locomoção central	Ratos	↑	5 g/kg/ dia de etanol/ 21 dias 12 mg/ kg/ dia de nicotina/ 21dias	85

Locomoção central e periférica se refere ao modelo de campo aberto, descrito no texto.

↑ : aumento; ↓ : redução; = : não se altera

afetam a função dos sistemas neurotransmissores reduzindo alguns dos efeitos observados pelo uso agudo. A nicotina, administrada durante o período pré-natal em ratas prenhas afeta negativamente as funções cognitivas dos filhotes quando testados na idade adulta⁷⁶. Já os estudos conduzidos no modelo do labirinto em cruz elevado não mostram diferenças no tempo de permanência do braço aberto entre animais que receberam nicotina e controles⁷⁷. Na caixa claro-escuro, a nicotina aumenta a frequência de entradas na câmara clara, evidenciando efeito ansiolítico da nicotina em animais⁷⁷. Portanto, os poucos estudos avaliando o efeito da nicotina sobre a locomoção evidenciam o efeito estimulador da nicotina sobre o SNC.

Associação de álcool e tabaco

De acordo com a literatura, 2/3 da população brasileira adulta consome bebidas alcoólicas, sendo que 30% destas também possuem o hábito de fumar^{78,79}. Em virtude de o álcool influenciar no metabolismo de lipídeos, em indivíduos com doenças hepáticas alcoólicas, o fumo pode ser um cofator de morbidade⁸⁰⁻⁸², ou seja, essa associação pode estar relacionada com o aumento de muitos tipos de cânceres como, por exemplo, o carcinoma hepato celular⁷⁹. Além disso, os fumantes têm maior risco de dependência ao álcool do que os não-fumantes⁸².

O que se sabe é que tanto o álcool quanto o tabaco, individualmente, afetam de modo comum vários sistemas neurotransmissores, além de interferir na função celular, influenciando os mecanismos envolvidos na morte celular programada e produção de EROs^{83,84}.

Embora o SNC seja o principal alvo da ação do etanol e da nicotina, pouco se sabe de fato sobre os efeitos do uso/abuso do etanol associado à fumaça de cigarro na homeostase neuronal. A coadministração de etanol e nicotina produz efeitos aditivos sobre a liberação de dopamina no núcleo accumbens, envolvidos diretamente nos mecanismos de dependência⁴⁰. Nicotina e álcool atuam sobre sistemas neurotransmissores em comum, sugerindo potencialização de efeitos para aqueles em que ambos estimulam e efeitos antagônicos para aqueles sistemas neurotransmissores em que isso não acontece. Pode se observar que os sistemas neurotransmissores que apresen-

tam antagonismo de efeito após uso agudo são o sistema glutamatérgico e o serotoninérgico. Por serem esses neurotransmissores estimuladores do SNC, não se descarta a possibilidade que a associação álcool e tabaco seja justificada por essa via. Portanto, usuários de álcool utilizariam cigarro em concomitância para não sentirem sobremaneira os efeitos depressores do álcool, prolongando os efeitos prazerosos e estimuladores de ambas as drogas.

Em relação aos efeitos da associação entre álcool e nicotina, um único estudo mostrou que a associação aumenta o óxido nítrico no cerebelo de ratos, sem afetar outros parâmetros de estresse oxidativo⁴⁸. Para os efeitos da associação álcool-cigarro sobre os comportamentos de animais se observa somação de efeito, demonstrado pela diminuição da ansiedade, representada pelo aumento da locomoção central⁸⁵.

Impressiona a escassez de estudos avaliando alterações promovidas pela associação de álcool e nicotina, pois essas duas drogas são muito frequentemente utilizadas de forma concomitante. Em função disso, pouco se pode concluir sobre os efeitos da associação dessas duas drogas de abuso sobre os comportamentos ou parâmetros de estresse oxidativo no SNC de ratos.

CONCLUSÃO

As evidências apresentadas nesta revisão mostram que em nível de SNC, o álcool e o tabaco afetam a neurotransmissão assim como aumentam a concentração de espécies reativas e interferem na produção de enzimas antioxidantes. Tais efeitos parecem refletir-se em alterações de comportamento e podem comprometer a homeostasia do SNC, aumentando o risco de doenças psiquiátricas ou neurodegenerativas. É importante destacar que a maioria dos estudos avaliava o efeito da associação do álcool e da nicotina, mas não a exposição a todos os constituintes do cigarro. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da associação entre álcool e cigarro para entender melhor os possíveis mecanismos de somação ou antagonismo de seus efeitos, tanto em nível celular quanto comportamental. Tais estudos contribuirão para o entendimento da frequente associação, bem como para a prevenção dos efeitos deletérios dessas duas substâncias sobre o SNC.

REFERÊNCIAS

1. Draft Global Strategy To Reduce The Harmful Use Of Alcohol, 2010 (endereço na internet). Suíça: Organização Mundial da Saúde (OMS) (atualizado em: fev/2010; acessado em: 02/10/2010). Disponível em: http://www.who.int/substance_abuse/alcstrategyaftereb.pdf
2. Centers for Disease Control and Prevention. Best practices for comprehensive tobacco control programs-2007. CDC, 2007. (atualizado em: 2010; acessado em: 04/05/2010). Disponível em: http://www.cdc.gov/tobacco/stateandcommunity/best_practices/pdfs/2007/bestpractices_complete.pdf
3. Institute of Medicine (IM). Ending the tobacco problem: A blueprint for the nation (endereço na internet). Washington (D.C): National Academies Press. IM, 2007. (atualizado em: 2010; acessado em: 04/05/2010). Disponível em: <http://www.iom.edu/-/media/Files/Report%20Files/2007/Ending-the-Tobacco-Problem-A-Blueprint-for-the-Nation/Tobacco-report-briefgeneral.pdf>
4. Batel P, Pessione F, Maître C, Rueff B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction* 1995;90:977-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1995.tb03507.x>
5. Neiman J. Alcohol as a risk factor for brain damage: neurologic aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:346S-51S. <http://dx.doi.org/10.1097/00000374-199807001-00011>
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb04389.x>
6. Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci* 2007;81:177-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.005>
7. Oga S, Ferreira Galvão J, Moraes Moreau RL. Fundamentos de Toxicologia. São Paulo: Ateneu, 2003, p.297-305.
8. Kabir Z, Connolly GN, Clancy L, Jemal A, Koh HK. Reduced lung cancer deaths attributable to decreased tobacco use in Massachusetts. *Cancer Causes Control* 2007;18:833-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-007-9027-3>
9. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. *Chem Res Toxicol* 2001;14:767-90. <http://dx.doi.org/10.1021/tx000260u>
10. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control* 2003;12:424-30. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.12.4.424>
11. Jaffe J. Tobacco smoking and nicotine dependence. Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP. Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioral aspects. Oxford: Oxford University Press, 1990, p.1-37.
12. Benowitz NL. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. *Am J Med* 2008;121:S3-S10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.015>
13. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms. *Alcohol Res Health* 2008;31:185-95.
14. Koob GF. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1515-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.031>
15. Abreu AMM, Lima JMB, Matos LN, Pillon SC. Uso de álcool em vítimas de acidentes de trânsito: estudo do nível de alcoolemia. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010;18:513-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000700005>
16. Curtis DR, Johnston GA. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergeb Physiol* 1974;69:97-188.
17. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol* 1990;7:229-31. [http://dx.doi.org/10.1016/0741-8329\(90\)90010-A](http://dx.doi.org/10.1016/0741-8329(90)90010-A)
18. Moghaddam B, Bolinao ML. Biphasic effect of ethanol on extracellular accumulation of glutamate in the hippocampus and nucleus accumbens. *Neurosci Lett* 1994;178:99-102. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90299-2](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(94)90299-2)
19. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 2008;75:218-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.039>
20. Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes HW, Koob GF, et al. μ -Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1002-8.
21. Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in early onset, male alcoholics with violent behaviour. *Ann Med* 1990;22:327-31. <http://dx.doi.org/10.3109/07853899009147915>
22. Sari Y, Zhou FC. Prenatal alcohol exposure causes long-term serotonin neuron deficit in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:941-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ALC.0000128228.08472.39>
23. Zhou, FC, Sari Y, Powrozek TA. Fetal alcohol exposure reduces serotonin innervation and compromises development of the forebrain along the serotonergic pathway. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:141-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ALC.0000150636.19677.6F>
24. Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radic Biol Med* 2009;46:531-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.008>
25. Huang TT, Carlson EJ, Gillespie AM, Shi Y, Epstein CJ. Ubiquitous overexpression of Cu,Zn superoxide dismutase does not extend life span in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:B5-9. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/55.1.B5>
26. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-4-1>
<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-4-5>
27. Reynolds A, Laurie C, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol* 2007;82:297-325. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82016-2)
28. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:236-45. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01-140.x>
29. Montoliu C, Sancho-Tello M, Azorin I, Bursal M, Vallés S, Renau-Piqueras J, et al. Ethanol increases cytochrome P4502E1 and induces oxidative stress in astrocytes. *J Neurochem* 1995;65:2561-70. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65062561.x>
30. Ramachandran V, Watts LT, Maffi SK, Chen J, Schenker S, Henderson G. Ethanol-induced oxidative stress precedes mitochondrially mediated apoptotic death of cultured fetal cortical neurons. *J Neurosci Res* 2003;74:577-88. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10767>
31. Agar E, Demir S, Amanvermez R, Boşnak M, Ayyıldız M, Celik C. The effects of ethanol consumption on the lipid peroxidation and glutathione levels in the right and left brains of rats. *Int J Neurosci* 2003;113:1643-52. <http://dx.doi.org/10.1080/00207450390245207>
32. Gonzalez A, Pariente JA, Salido GM. Ethanol stimulates ROS generation by mitochondria through Ca(2+) mobilization and increases GFAP content in rat hippocampal astrocytes. *Brain Res* 2007;1178:28-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.040>
33. Nordmann R, Ribiere C, Rouach H. Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol Alcohol* 1990;25:231-237.
34. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. 3ª ed. London:Oxford Press, 1999,936p.
35. Calabrese V, Renis M, Calderone A, Russo A, Reale S, Barcellona ML, et al.

- Stress proteins and SH-groups in oxidant-induced cellular injury after chronic ethanol administration in rat. *Free Radic Biol Med* 1998;24:1159-67.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(97\)00441-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(97)00441-3)
- 36.Somani SM, Husain K, Diaz-Phillips L, Lanzotti DJ, Kareti KR, Trammell GL. Interaction of exercise and ethanol on antioxidant enzymes in brain regions of the rat. *Alcohol* 1996;13:603-10.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329\(96\)00075-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329(96)00075-4)
- 37.Shaffer JB, Preston KE, Shepard BA. Nucleotide and deduced amino acid sequences of mouse catalase: molecular analysis of a low activity mutant. *Nucleic Acids Res* 1990;18:4941.
<http://dx.doi.org/10.1093/nar/18.16.4941>
- 38.Harkany T, Sasvari M, Nyakas C. Chronic ethanol ingestion-induced changes in open-field behavior and oxidative stress in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58:195-201.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00479-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00479-0)
- 39.Frank O, Luisada-Opper A, Sorrell Mf, Zetterman R, Baker H. Effects of a Single Intoxicating Dose of Ethanol on the Vitamin Profile of Organelles in Rat Liver and Brain. *J Nutr* 1976;106:606-14.
- 40.Tizabi Y, Bai L, Copeland RLJ, Taylor RE. Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol* 2007;42:413-16.
<http://dx.doi.org/10.1093/alcac/agm057>
- 41.Long EK, Rosenberger TA, Picklo MJ Sr. Ethanol withdrawal increases glutathione adducts of 4-hydroxy-2-hexenal but not 4-hydroxyl-2-nonenal in the rat cerebral cortex. *Free Radic Biol Med* 2010;48:384-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.048>
- 42.Rouach H, Houzé P, Gentil M, Orfanelli MT, Nordmann R. Changes in some pro- and antioxidants in rat cerebellum after chronic alcohol intake. *Biochem Pharmacol* 1997;53:539-45.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(96\)00770-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(96)00770-8)
- 43.Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT, et al. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998;155:726-32.
- 44.Ray JG, Moineddin R, Bell CM, Thiruchelvam D, Creatore MI, Gozdyra P, et al. Alcohol Sales and Risk of Serious Assault. *PloS Med* 2008;104:725-31.
- 45.Martín-García E, Pallarès M. Intrahippocampal nicotine and neurosteroids effects on the anxiety-like behaviour in voluntary and chronic alcohol-drinking rats. *Behav Brain Res* 2005;164:117-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.007>
- 46.Araujo NP, Kushihiro DF, Grassl C, Hipólido DC, Souza-Formigoni ML, Tufik S, et al. Ethanol-induced behavioral sensitization is associated with dopamine receptor changes in the mouse olfactory tubercle. *Physiol Behav* 2009;96:12-17.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.029>
- 47.Li J, Bian WL, Xie GQ, Cui SZ, Wu ML, Li YH. Chronic ethanol intake-induced changes in open-field behavior and calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV expression in nucleus accumbens of rats: naloxone reversal. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:646-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00805.x>
- 48.Al-Rejaie S, Dar MS. Antagonism of ethanol ataxia by intracerebellar nicotine: Possible modulation by mouse cerebellar nitric oxide and cGMP. *Brain Res Bull* 2006;69:187-96.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.12.002>
- 49.Kotlinska J, Pachuta A, Bochenski M, Silberring J. Dansyl-PQRamide, a putative antagonist of NPFF receptors, reduces anxiety-like behavior of ethanol withdrawal in a plus-maze test in rats. *Peptides* 2009;30:1165-72.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2009.02.002>
- 50.Gomez R, Barros HMT. Modelos animais de ansiedade: Princípios e Técnicas em Experimentação Animal. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006;1:95-102.
- 51.Wallis CJ, Rezazadeh SM, Lal H. GM1 Ganglioside Reduces Ethanol Intoxication and the Development of Ethanol Dependence. *Alcohol* 1995;12:573-80.
[http://dx.doi.org/10.1016/0741-8329\(95\)02005-5](http://dx.doi.org/10.1016/0741-8329(95)02005-5)
- 52.Maneckjee R, Minna JD. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ* 1994;5:1033-40.
- 53.Mandelzys A, Cooper E. Effects of ganglionic satellite cells and NGF on the expression of nicotine acetylcholine currents by rat sensory neurons. *J Neurophysiol* 1992;67:1213-21.
- 54.Gerasimov MR, Franceschi M, Volkow ND, Rice O, Schiffer WK, Dewey SL. Synergistic interactions between nicotine and cocaine or methylphenidate depend on the dose of dopamine transporter inhibitor. *Synapse* 2000;38:432-37.
[http://dx.doi.org/10.1002/1098-2396\(20001215\)38:4<432::AID-SYN8>3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/1098-2396(20001215)38:4<432::AID-SYN8>3.0.CO;2-Q)
- 55.Mendelson JH, Sholar MB, Goletiani N, Siegel AJ, Mello NK. Effects of Low and High Nicotine Cigarette Smoking on Mood States and the HPA Axis in Men. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1751-63.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300753>
- 56.Sharp BM, Beyer HS. Rapid Desensitization of the Acute Stimulatory Effects of Nicotine on Rat Plasma Adrenocorticotropin and Prolactin. *J Pharmacol Exp Therap* 1986;238:486-91.
- 57.Matta SG, Fu Y, Valentine JD, Sharp BM. Response Of The Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis To Nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:103-13.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(97\)00079-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(97)00079-6)
- 58.Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002;53:606-17.
<http://dx.doi.org/10.1002/neu.10148>
- 59.Markou A. Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3159-68.
<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2008.0095>
- 60.Li X, Rainnie DG, McCarley RW, Greene RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci* 1998;18:1904-12.
- 61.Olausson P, Petersson A, Engel JA, Söderpalm B. Behavioral and neurochemical consequences of repeated nicotine treatment in the serotonin depleted rat. *Psychopharmacology* 2001;155:348-61.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002130100710>
- 62.Levin ED, Slade S, Johnson M, Petro A, Horton K, Williams P, et al. Ketanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, decreases nicotine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 2008;600:93-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.10.016>
- 63.Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain*. 2005;114:372-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.035>
- 64.Kiguchi N, Maeda T, Tsuruga M, Yamamoto A, Yamamoto C, Ozaki M, et al. Involvement of spinal met-enkephalin in nicotine-induced antinociception in mice. *Brain Res* 2008;1189:70-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2007.10.086>
- 65.Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *J Addict Dis* 2000;19:1-10.
http://dx.doi.org/10.1300/J069v19n04_01
- 66.Ramachandran S, Xie L, Scott JA, Subramaniam S, Lal R. A Novel Role for Connexin Hemichannel in Oxidative Stress and Smoking-Induced Cell Injury. *PLoS One* 2007;40:712-20.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000712>
- 67.Barr J, Sharma CS, Sarkar S, Wise K, Dong, L, Periyakaruppan A, et al. Ni-

- cotine induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor kappa B in rat mesencephalic cells. *Mol Cell Biochem* 2007;2979:93-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11010-006-9333-1>
- 68.Yildiz D, Ercal N, Armstrong DW. Nicotine enantiomers and oxidative stress. *Toxicology* 1998;130:155-65.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(98\)00105-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(98)00105-X)
- 69.Manna SK, Rangaswamy T, Wise K, Sarkar S, Shishodia S, Biswal S, et al. Long term environmental tobacco smoke activates nuclear transcription factor-kappa B, activator protein-1 and stress responsive kinases in mouse brain. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1602-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2006.02.014>
- 70.Moon JH, Kim SY, Lee HG, Kim SU, Lee YB. Activation of nicotinic acetylcholine receptor prevents the production of reactive oxygen species in fibrillar b amyloidpeptide (1-42)-stimulated microglia. *Exp Mol Med* 2008;40:11-18.
<http://dx.doi.org/10.3858/emmm.2008.40.1.11>
- 71.Stangherlin EC, Luchese C, Ardais AP, Nogueira CW. Passive smoke exposure induces oxidative damage in brains of rat pups: Protective role of diphenyl diselenide. *Inhal Toxicol* 2009;21:868-74.
<http://dx.doi.org/10.1080/08958370802526881>
- 72.Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol* 1999;37:1196-1200.
- 73.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994, 223p.
- 74.Gulick D, Gould TJ. Interactive effects of ethanol and nicotine on learning in C57BL/6J mice depend on both dose and duration of treatment. *Psychopharmacology* 2008;196:483-95.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-007-0982-x>
- 75.Wooters TE, Neugebauer NM, Rush CR, Bardo MT. Methylphenidate enhances the abuse-related behavioral effects of nicotine in rats: intravenous self-administration, drug discrimination and locomotor cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1137-48.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301477>
- 76.Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:630-41.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200106000-00007>
- 77.Kupferschmidt DA, Funk D, Erb S, Lê AD. Age-related effects of acute nicotine on behavioural and neuronal measures of anxiety. *Behav Brain Res* 2010;213:288-92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.022>
- 78.Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país. *Rev. Latino-Am Enfermagem* 2005;13:888-95.
- 79.Laranjeira R. I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira (endereço na internet). Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007. (atualizado em: 11/2007; Acessado em: 24/01/2010). Disponível em: http://www.senad.gov.br/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf
- 80.Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85:498-502.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000215\)85:4<498::AID-IJC9>3.3.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000215)85:4<498::AID-IJC9>3.3.CO;2-6)
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000215\)85:4<498::AID-IJC9>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000215)85:4<498::AID-IJC9>3.0.CO;2-F)
- 81.Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9-19.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.07.008>
- 82.John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U. Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003;38:606-12.
<http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agg122>
- 83.Cahill A, Ley GJ, Wang X, Hoek JB. Chronic ethanol consumption causes alterations in the structural integrity of mitochondrial DNA in aged rats. *Hepatology* 1999;30:881-88.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300434>
- 84.Van Der Toorn M, Slebos DJ, de Bruin HG, Leuvenink HG, Bakker SJ, Gans RO, et al. Cigarette smoke-induced blockade of the mitochondrial respiratory chain switches lung epithelial cell apoptosis into necrosis. *Am J Physiol* 2007;292:1211-18.
- 85.Gilbertson RJ, Barron S. Neonatal ethanol and nicotine exposure causes locomotor activity changes in preweanling animals. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:54-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.002>