

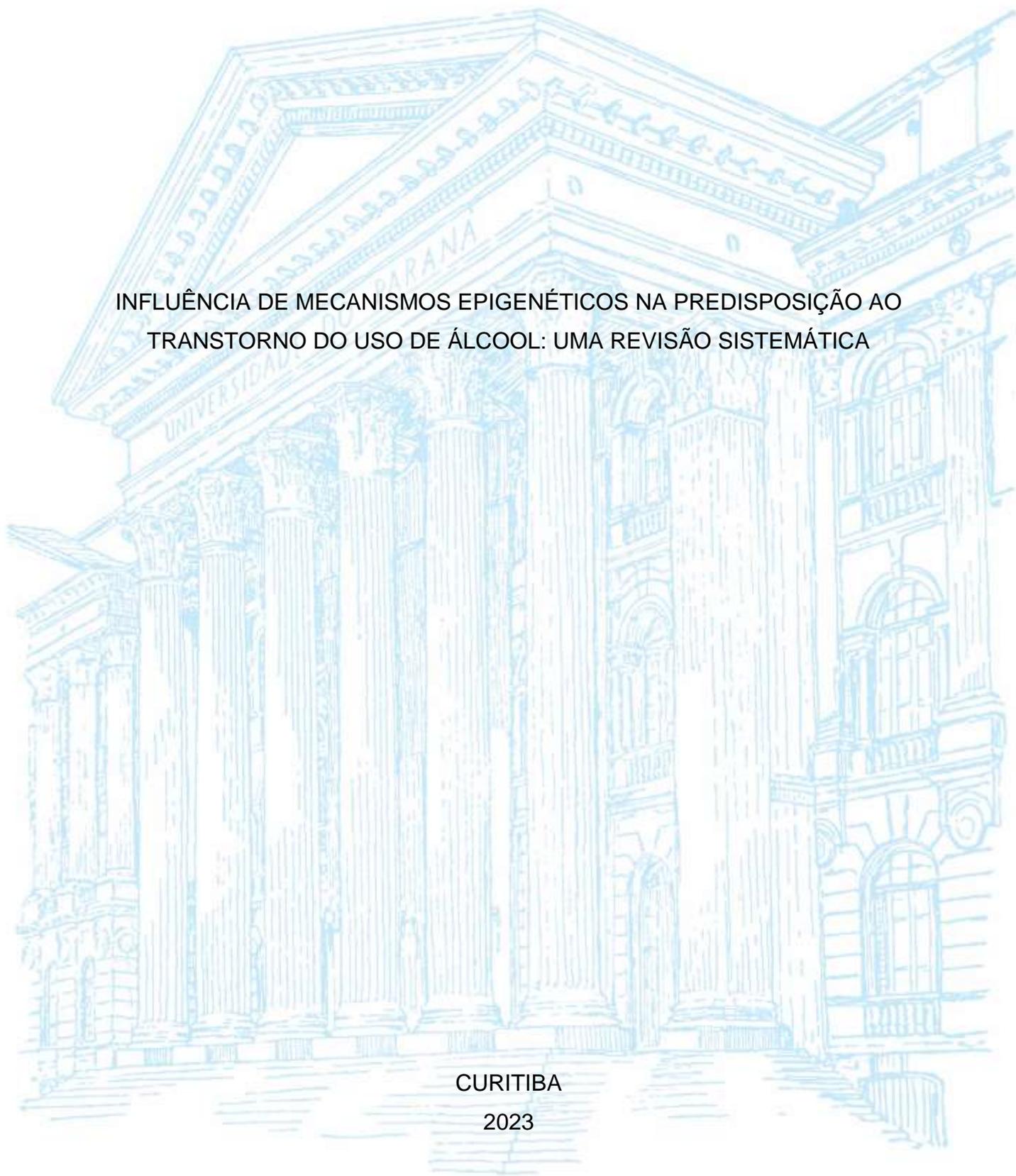
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA HELENA AJAIME DE PAULA CARNEIRO DE OLIVEIRA

INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA PREDISPOSIÇÃO AO
TRANSTORNO DO USO DE ÁLCOOL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2023



MARIA HELENA AJAIME DE PAULA CARNEIRO DE OLIVEIRA

INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA PREDISPOSIÇÃO AO
TRANSTORNO DO USO DE ÁLCOOL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Iris Hass

CURITIBA

2023

TERMO DE APROVAÇÃO

MARIA HELENA AJAIME DE PAULA CARNEIRO DE OLIVEIRA

INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA PREDISPOSIÇÃO AO TRANSTORNO DO USO DE ÁLCOOL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Profa. Dra. Iris Hass

Orientador(a) – Departamento de Genética, UFPR

Profa. Dra. Danielle Malheiros Ferreira

Departamento de Genética, UFPR

Prof. Dr. Ricardo Lehtonen Rodrigues de Souza

Departamento de Genética, UFPR

Curitiba, 06 de julho de 2023.

Dedico este trabalho à minha mãe (*in memorium*), a quem agradeço as bases que me forneceu para me tornar a pessoa que sou.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer ao Theo, grande incentivador e namorado querido, que se desdobrou em esforços para me ajudar durante a elaboração desse trabalho. Obrigada por seu apoio, por aguentar tantas crises de estresse, ansiedade e por ouvir minhas lamentações.

A minha mãe Maricleide (in memoriam), por ter me ensinado valores que carrego comigo em todos os momentos, por ter me incentivado a estudar quando eu era apenas uma criança. Obrigado por me olhar de algum lugar.

Aos meus familiares, especialmente a minha vó, que desde pequena me apoiou, incentivou e acreditou em mim.

A minha orientadora, Iris que me aceitou de braços abertos quando solicitei sua orientação.

A todos os professores que contribuíram com minha trajetória acadêmica, manifesto aqui minha gratidão por compartilharem sua sabedoria e experiência.

À Universidade Federal do Paraná, que por muitas horas foi meu segundo lar. Sou grata à cada membro do corpo docente e aos funcionários desta instituição de ensino.

RESUMO

A dependência ao álcool é uma doença crônica e multifatorial, sendo considerada um dos transtornos mentais mais comuns no mundo, sua dependência ocorre devido a interação entre a predisposição herdada (por meio de fatores genéticos) e o ambiente, o qual pode acarretar mudanças epigenéticas. A partir disto, este trabalho buscou mapear e apresentar as descobertas sobre a epigenética e o transtorno do uso do álcool (AUD) até o momento. Para tanto realizamos uma Revisão Sistemática (RS), buscando os artigos publicados entre os anos de 1970 e 2023 no Google Acadêmico e Portal CAPES, foi realizada a análise de conteúdo dos dados encontrados, o que nos permitiu obter uma visão ampla sobre o assunto. Devido ao consumo excessivo do álcool influenciar diversos âmbitos, sistematizamos os resultados em: ênfase social e ênfase científica. Notou-se que no campo da pesquisa as tecnologias de laboratório ainda precisam ser melhoradas por meio de métodos mais eficientes e satisfatórios para que os resultados sejam mais robustos e esclarecedores e, no âmbito social, uma visão mais profunda da regulação epigenética da dependência, abstinência e recaída do álcool é necessária para desenvolver melhores estratégias de tratamento e prevenção para tal doença. Concluímos então, que se deve ter em mente que os estudos que investigam a epigenética da abstinência são atualmente muito limitados, portanto, as conclusões devem ser tiradas com cautela.

Palavras-chave: Epigenética. Metilação. Transtorno do uso do álcool;

ABSTRACT

Alcohol dependence is a chronic and multifactorial disease, considered one of the most common mental disorders in the world. Its dependency occurs due to the interaction between inherited predisposition (through genetic factors) and the environment, a relationship we call epigenetics. Based on this, this study aimed to map and present the findings on epigenetics and Alcohol Use Disorder (AUD) up to the present moment. To do so, we conducted a Systematic Review (SR), searching for articles published between 1970 and 2023 in Google Scholar and CAPES Portal. The content analysis of the data found was performed, allowing us to obtain a broad overview of the subject. Due to the influence of excessive alcohol consumption in various aspects, we systematized the results into social emphasis and scientific emphasis. It was noted that in the field of research, laboratory technologies still need to be improved through more efficient and satisfactory methods in order to produce more robust and elucidating results. In the social realm, a deeper understanding of the epigenetic regulation of alcohol dependence, withdrawal, and relapse is necessary to develop better treatment and prevention strategies for this disease. Therefore, we conclude that it is important to bear in mind that studies investigating the epigenetics of abstinence are currently very limited, and thus, conclusions must be drawn with caution.

Keywords: Epigenetics. Methylation. Alcohol Use Disorder.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
1.1	JUSTIFICATIVA E OBJETIVO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	DEPÊNDENCIA ÀS DROGAS	13
2.2	UM BREVE HISTÓRICO SOBRE O ÁLCOOL	15
2.3	FATORES BIOPSISSOCIAIS.....	17
2.4	MECANISMOS EPIGÊNETICOS	18
3	METODOLOGIA.....	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1	INFORMAÇÕES GERAIS	22
4.2	ÊNFASE SOCIAL	30
4.3	ÊNFASE CIENTÍCA.....	35
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
	REFERÊNCIAS.....	41
	ANEXO 1 – ARTIGOS SELECIONADOS	49

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos sobre o consumo de bebidas alcoólicas remontam à Antiguidade, coincidindo com o surgimento da agricultura e a invenção da cerâmica. No entanto, somente na Idade Contemporânea o uso excessivo de álcool passou a ser reconhecido como uma doença (CISA, 2023). Atualmente, a dependência alcoólica é considerada uma doença crônica e multifatorial, sendo um dos transtornos mentais mais prevalentes em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a define como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que surgem após o uso repetido de bebidas alcoólicas, caracterizado pelo consumo contínuo, descontrolado e progressivo dessas substâncias (OMS, 2023).

A Associação Americana de Psiquiatria (APA) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) incluíram a dependência alcoólica em sua primeira versão em 1952, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) a incorporou na CID-8 em 1967. Os conceitos de abuso e dependência foram estabelecidos pela OMS em 1977. Os procedimentos adotados por essas duas taxonomias reforçaram o caráter moralizador do consumo de álcool. Durante muito tempo, o consumo excessivo foi visto como uma falta de vergonha e um problema policial, reflexos que ainda são observados atualmente (MARQUES, 2001).

A dependência alcoólica é considerada uma doença crônica e um dos transtornos mentais mais comuns associados ao consumo de bebidas alcoólicas. No Brasil, aproximadamente 1,4% da população sofre com a dependência de álcool (OMS, 2018). Alguns sintomas incluem um forte desejo de beber e a incapacidade de interromper o consumo após o início. Por outro lado, o consumo abusivo de álcool, também conhecido como Beber Pesado Episódico (BPE) ou *binge drinking*, é definido pela OMS como o consumo de 60g ou mais de álcool puro (aproximadamente 4 doses ou mais) em pelo menos uma ocasião no último mês. No Brasil, o Ministério da Saúde estabelece uma diferenciação entre mulheres (ingestão de 4 doses ou mais) e homens (consumo de 5 doses ou mais).

O consumo de álcool vem aumentando progressivamente nos últimos tempos em diversos países, causando intoxicação, dependência, alterações

bioquímicas que levam a doenças crônicas, ainda contribuindo para a morte por suicídio (POMPILI et. al., 2010). Entre os adolescentes a principal preocupação é com o início precoce do consumo e com estratégias de prevenção. Estudos indicam (DALLO, 2009; GALDURÓZ, et. al., 2005; MARTINS, et. al., 2008) que o álcool é a primeira droga a ser usada, e, geralmente, o uso excessivo dessa droga é a porta de entrada ao consumo das outras. Dados brasileiros apontam relação direta do álcool com atividade sexual precoce e sem uso de preservativo, violência, acidentes de trânsito e quedas no desempenho escolar (LARANJEIRA et. al., 2007; MARTINS, 2006).

Nas últimas décadas a neurociência vem se sobressaindo com explicações sobre a formação da patologia mental (UMESH et al., 2015). Com isto, as pesquisas priorizaram a variabilidade genética e o funcionamento cerebral como principais fatores da dependência às drogas, entre elas o álcool (TUESTA; ZHANG, 2014). De forma geral, o início do vício resulta claramente da interação entre a predisposição herdada (por meio de fatores genéticos) e o ambiente, incluindo modificações epigenéticas (NESTLER, 2014).

O termo "epigenética" está se tornando rapidamente, uma das palavras mais importantes no campo de pesquisa da dependência do álcool. Resumidamente, a epigenética é o estudo das mudanças na expressão gênica que ocorrem sem uma mudança na sequência genética do indivíduo, ativando ou desativando, tais modificações podem ser herdáveis. Ao agir sobre o genoma, fatores ambientais, como: dieta, estresse e nutrição pré-natal podem fazer uma impressão sobre os genes em diferentes tecidos e em várias fases da vida. Ainda mais importante estas alterações podem ser transmitidas de uma geração para a seguinte. O resultado é que as influências de fatores ambientais podem ser estendidas para além do indivíduo e passar à sua descendência (SHUKLA; ZAKHARI, 2013).

A epigenética é o mecanismo de interação entre a natureza e a expressão genética que pode explicar a etiologia de doenças complexas, especialmente os transtornos mentais graves. Os mecanismos epigenéticos mediante hereditariedade provocam mudanças reversíveis na expressão de genes, porém sem alterar a sequência do DNA, através de alterações da estrutura da cromatina, seja diretamente sobre o DNA ou sobre as histonas (EKSTROM; LAVBRATT; SCHALLING, 2012). As marcas epigenéticas no cérebro estão

associadas com diversas mudanças biológicas e cognitivas como neurogênese, crescimento e desenvolvimento cerebral, aprendizado e memória ou mesmo neurodegeneração, alterações do ritmo circadiano e dependência de drogas. (DEMPSTER; PIDSLEY; SCHSLKWYK et. al., 2011).

O sistema serotoninérgico, desempenha um papel importante no mecanismo de dependência do álcool, principalmente devido à sua influência sobre o sistema dopaminérgico. Sendo assim, a impulsividade relacionada com a serotonina foi ligada a traços de personalidade que aumentam a susceptibilidade à dependência de álcool. Por outro lado, o uso de álcool promove a ativação do sistema serotoninérgico, aumentando a ação da serotonina (5-HT) durante a intoxicação por etanol (WRZOSEK; ŁUKASZKIEWICZ; SERAFIN et al. 2011)

Os fatores ambientais, incluindo agentes tóxicos e drogas, podem exercer alguns de seus efeitos nocivos, alterando padrões epigenéticos normais, levando a expressão anormal ou silenciamento de genes essenciais e suas proteínas codificadas. O álcool aparece como um dos principais agentes que alteraram o epigenoma de células e tecidos de um organismo (RUTTEN; MILL, 2009).

1.1 JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

A dependência ao álcool é uma doença crônica e multifatorial, sendo considerada um dos transtornos mentais mais comuns no mundo. É definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de álcool, sendo caracterizada pelo consumo constante, descontrolado e progressivo de bebidas alcoólicas.

Nas últimas décadas o consumo de álcool vem aumentando em todo o mundo, sabe-se que seu consumo em excesso traz inúmeros prejuízos a saúde física e mental, podendo levar seus consumidores a quadros graves de doenças. No entanto, não se sabe ao certo em que nível os fatores genéticos herdados e o ambiente podem influenciar no consumo excessivo e duradouro desta substância. Diante disto, este trabalho tem como objetivo reunir informações acerca da influência dos fatores regulatórios epigenéticos nos efeitos do consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEPENDÊNCIA ÀS DROGAS

A dependência às drogas é considerada um transtorno psiquiátrico comum e debilitante associado a altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (NIELSEN et al., 2012). As hipóteses neurocientíficas produzidas nas últimas décadas vêm se sobressaindo em explicações para a formação das patologias ligadas ao consumo excessivo de substâncias que causam dependência química e social (UMESH et al., 2015).

Nas últimas décadas as explicações para a etiologia dos transtornos mentais trazem como prioridades as pesquisas ligadas a carga genética e o funcionamento cerebral (TUESTA; ZHANG, 2014). Em um nível mais básico, o início do vício resulta claramente da interação entre a predisposição herdada (por exemplo, por meio de variantes genéticas mediando os traços de personalidade associados ao comportamento de busca de drogas e dependência) e o ambiente (por exemplo, exposição real a drogas) (NIELSEN et al., 2012; NESTLER, 2014).

Na tentativa de elucidar a etiologia do vício e, sabendo que ele se manifesta apenas após a exposição repetida a uma substância viciante, tem-se dado uma maior atenção a identificação dos fatores predisponentes (herdados e ambientais) e as mudanças neurobiológicas dinâmicas que ocorrem em resposta à exposição crônica a drogas (NESTLER, 2014; TUESTA; ZHANG, 2014).

A dependência às drogas pode ser vista como uma plasticidade neural inadequada que ocorre em indivíduos vulneráveis em resposta à exposição repetida à substância, ocasionando dependência, que por sua vez, pode levar a alterações comportamentais ao longo da vida (FISCHER et al., 2015). A vulnerabilidade as drogas têm fatores de riscos genéticos e ambientais que atuam em conjunto para produzir o fenótipo, mas a exposição a drogas é necessária para que o fenótipo comportamental surja (BALI et al., 2011). Dessa forma, a dependência é um fenótipo complexo regulado por fatores genéticos e ambientais (UMESH et al., 2015).

As informações do ambiente são identificadas pelo cérebro e, por sua vez, provocam uma resposta, que muitas vezes envolve mudanças na expressão

de um gene (PRESCOTT; KENDLER, 1999). Assim, as interações genéticas e ambientais são retransmitidas por mecanismos epigenéticos, incluindo modificações da cromatina, metilação do DNA e a expressão de RNAs não-codificantes (SHORTER; LINDQUIST, 2005).

Bebidas alcoólicas são substâncias psicoativas e que causam dependência como tantas outras. Atualmente, a diferença quando comparada a outras substâncias, se dá pela sua produção, comércio e uso permitidos por lei, o que as torna extremamente acessíveis, mas já foram proibidas. O álcool é a droga de maior consumo no mundo, nas mais diferentes culturas, podendo-se dizer que o consumo de substâncias que possuem a capacidade de alterar estados de consciência e modificar o comportamento, parece ser um fenômeno universal (LACERDA, 1999 apud GUIMARÃES, 2007). Diante disto, para estudar os efeitos do álcool é necessária a exploração de uma visão mais ampla: dos efeitos no organismo dos consumidores/usuários e os efeitos externos desta substância, que implicam em problemas sociais. Para tanto, a seguir será apresentado um breve histórico do consumo do álcool no mundo e, como a forma que ele é visto e/ou consumido foi alterando-se no decorrer dos séculos.

2.2 UM BREVE HISTÓRICO SOBRE O CONSUMO DO ALCOOL

A origem exata do álcool ainda é incerta, mas desde tempos antigos há relatos de povos que conheciam técnicas de produção e consumiam bebidas alcoólicas. Os egípcios, por exemplo, deixaram registros das etapas de fabricação, produção e comércio de cerveja e vinho. Esses produtos eram considerados fundamentais na vida social, religiosa, econômica e medicinal das antigas civilizações do Egito e da Mesopotâmia. As bebidas alcoólicas eram vistas como um presente dos deuses devido à sua capacidade "mágica" de induzir um estado de consciência alterada. No Código de Hamurábi, a civilização babilônica preocupou-se em regulamentar as tabernas, o consumo de bebidas e impor medidas coercitivas contra os excessos (FLANDRIN, 1998).

Na cultura ocidental, o álcool sempre ocupou uma posição de destaque. Na Grécia e em Roma, o consumo de vinho era amplamente difundido e desempenhava um papel importante nas atividades socioeconômicas e religiosas. Além disso, era reconhecido por suas propriedades curativas, sendo

utilizado como energético, cicatrizante, purgativo, antitérmico, calmante, antisséptico e remédio contra doenças crônicas e agudas. Hipócrates, um médico grego, foi o primeiro a reconhecer as propriedades diuréticas do vinho branco e afirmava que não apenas fortalecia, mas também nutria o organismo. Ele indicava que, desde que utilizado de forma adequada e na medida certa, o vinho poderia ser utilizado tanto para a saúde como para a doença. No entanto, ele advertia sobre o uso inadequado da substância, que poderia predispor a várias doenças, como epilepsia, convulsões e febre (SALES, 2010).

A tradição de uso do álcool se estendeu a Idade Média, durante esse período, ele era utilizado inclusive como prevenção sanitária, pois os sistemas de tratamento de água ainda não haviam sido criados, desta forma, era comum a população misturar álcool a água, antes do seu consumo (FLANDRIN, 1998).

A distinção entre beber moderadamente e a embriaguez foi marcada por atitudes morais desde a Antiguidade, tanto o uso de álcool como a preocupação com embriaguez são aspectos que acompanham a humanidade desde longas datas. Os excessos eram censurados por expor as fraquezas humanas como: as atitudes desmedidas, a falta de lucidez e o autocontrole, mas se confiava que o consumo moderado conduzia a serenidade, longevidade e sabedoria (ALENCASTRO, 2000).

Apesar das especificidades de cada época e contexto a ingestão de bebidas alcoólicas, sempre foi cercada por uma série de regras de consumo e comportamentos que são próprias de cada cultura, as quais são aprendidas e reproduzidas, e que, geralmente, funcionam como instrumentos para a construção de identidades, diferenças e controle social, definindo a forma, como e o momento de beber, priorizando os espaços e as situações adequadas nas quais a bebida é preconizada (CERTEAU, 1994). Desta forma, o consumo de álcool, não é desprovido de significados, ele agrega valores justificados pela cultura e por um conjunto de qualidades conferidas às bebidas alcoólicas. Diante disto: “o que se bebe, onde, como, em que circunstância e em que quantidade, representam uma série de atos de cultura que materializam a nossa identidade sociocultural” (MINTZ, 2001).

Em 1838, na França, surgiu o conceito “monomania instintiva”, no qual incluiu a embriaguez como sendo de caráter que não se pode dominar. Porém, foi na obra do médico sueco Magnus Huss, publicada em 1849, *Alcoholismus*

chronicus, eller chronisk alkoholsjukdom; ett bidrag till dyskrasiernas Kännedom, enligt egen och andras erfarenhet que se utilizou pela primeira vez o termo alcoolismo para descrever um conjunto de intoxicações alcoólicas que se apresentava com sintomas físicos e/ou mentais pelo uso excessivo e prolongado das bebidas alcoólicas (CARNEIRO, 2002). No entanto, a inclusão do alcoolismo na classificação médica não se deu de forma imediata, sucedeu gradativamente, pois ainda era recorrente o uso terapêutico do álcool.

No mesmo século o psiquiatra alemão Émil Kraepelin, sistematizou o modelo nosológico Kraepeliniano para a classificação de doenças mentais, onde ele afirmava que as alterações mentais causadas por intoxicação alcóolica ocorria da seguinte forma: embriaguez, alcoolismo crônico, distúrbios psíquicos, delirium tremens, distúrbios da percepção, psicose de Korsakow, delírio alucinatório dos alcoolistas, demência alucinatória dos alcoolistas (paranóia alcoólica), delírio de ciúme dos alcoolistas, paralisia alcoólica e epilepsia alcoólica (SANTOS, 1995). Acreditava-se também que estas características poderiam desenvolver-se nos descendentes daqueles que utilizavam de forma excessiva o álcool.

Quanto ao mecanismo de transmissão do alcoolismo aos descendentes, a ideia predominante entre os psiquiatras era que passava diretamente do pai ao filho no momento da procriação, e da mãe ou da ama à criança pela intoxicação durante a gestação ou no período da amamentação. Esquirol, Morel, entre outros psiquiatras da época argumentaram que entre as causas da epilepsia nas crianças, alienação mental, idiotia, imbecilidade, ocupava o primeiro lugar o alcoolismo dos pais no momento da concepção. A predisposição biológica, isto é, ancestralidade alcoólica coloca-se como condição para que o alcoolismo se desenvolvesse (SALES, 2010)

Na segunda metade do século XIX, surgem os discursos antialcoólicos, nesse momento, estava fortalecida a corrente que negava ao álcool qualquer propriedade nutritiva e benéfica. Na perspectiva dos estudiosos da época o álcool era um agente tóxico, quer se apresentasse na forma de bebidas destiladas ou fermentadas. Desta maneira, os bebedores teriam todos os órgãos vitais de seu organismo afetados por lesões dos órgãos digestivos, do coração, do aparelho respiratório, do sistema locomotor, do circulatório, do urinário e, em especial, do sistema nervoso, o mais especialmente atacado, sendo o cérebro,

com efeito, o órgão onde se acumulava de preferência o álcool, fazendo-se notar pelas lesões das células do córtex, lesões da medula e dos nervos periféricos, lesões degenerativas das paredes vasculares e degenerescência gordurosa das células nervosas (SALES, 2010).

Atualmente, compreende-se que o consumo excessivo de álcool está associado a uma doença multifatorial. Dessa forma, o transtorno do uso de álcool está relacionado a fatores de natureza biológica, psicológica e social. A seguir, serão apresentados tais fatores.

2.3 FATORES BIOPSIKOSSOCIAIS E O ÁLCOOL

O transtorno do uso do álcool (AUD) tem sido uma das maiores preocupações da saúde pública no mundo, estando associado a diversos outros problemas sociais, como: mortes no trânsito, desentendimentos familiares e afetivos, separação de casais, homicídios, espancamentos de crianças e mulheres, deserção do trabalho, da escola etc. São inúmeras as tentativas de compreender o transtorno do uso de álcool. Alguns autores acreditam que suas causas estão associadas a um complexo conjunto de fatores biopsicossociais (VAILLANT, 1999).

Na esfera biológica, fatores hereditários e predisposição ambiental são frequentemente mencionados como uma das possíveis explicações para o consumo e dependência do álcool. Cloninger (1987) em seu trabalho com gêmeos, concluiu que o consumo excessivo de álcool, em alguns casos, se deve à herdabilidade, em outros, à predisposição ambiental. Desta forma, dependendo do lugar que o indivíduo ocupa numa determinada cultura, bem como dependendo das características do ambiente vivido na infância, ele poderá ou não desenvolver o transtorno do uso de álcool (VAILLANT, 1999).

Dentro de uma perspectiva sociocultural, vários trabalhos (ARAÚJO, 1995; BRAGA, 1977; JORGE; FERRAZ, 1981; SILVA; CURSINO, 1995) têm sido realizados na tentativa de compreender o consumo de bebidas alcoólicas. Muitos autores apontam que as influências ambientais constituem um fator preponderante para este transtorno. Como principais influências do ambiente, destacam as pressões dos amigos, bem como induções do meio familiar, principalmente na infância e na adolescência. Outros problemas também

aparecem na literatura científica vinculados ao abuso de álcool: perdas múltiplas de emprego, reclamações da família, dos amigos e problemas conjugais (BERTOLOTE, 1997; CASTRO; SILVA FILHO, 1993).

Na esfera psicológica é possível localizar, ainda, outro conjunto de fatores associados ao uso do álcool. Certos traços de personalidade aparecem vinculados ao transtorno do uso de álcool, como por exemplo: regressão emocional, imaturidade, instabilidade, ansiedade, insegurança e baixa autoestima (VAN KOLCK; TOSI; PELLEGRINI, 1991). Deste modo, o álcool funcionaria como um mecanismo de fuga do indivíduo devido ao seu sentimento de inadequação, encoberto por ideais de grandeza, certo perfeccionismo e exibicionismo, apresentados face à sua autoimagem negativa.

2.4 MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Os dois mecanismos epigenéticos mais bem estudados são a metilação do DNA e a modificação de histonas (BALI et al., 2011). A epigenética compreende modificações consideráveis, as quais desempenham papel significativo na regulação da expressão de genes, sem modificar a sequência do DNA (SHORTER; LINDQUIST, 2005). Por isto, as modificações epigenéticas podem ser definidas como variações na transcrição de genes através da modulação da cromatina, que não é provocada por alterações na sequência do DNA (RICHARDS, 2006).

A epigenética pode, portanto, ser vista como o veículo através do qual o ambiente interage com o genoma de um indivíduo para determinar todos os aspectos da função, na saúde e na doença (MULLER; PRADO, 2008). Um subconjunto de alterações epigenéticas são muito estáveis, o que os torna mediadores ideais tanto da vulnerabilidade ao vício quanto das desadaptações cerebrais induzidas por drogas que estão por trás de uma síndrome de vício (NIELSEN et al., 2012; NESTLER, 2014; TUESTA; ZHANG, 2014; UMESH et al., 2015).

Os mecanismos de desenvolvimento da dependência do álcool estão relacionados a modificações dos sistemas dopaminérgico, GABAérgico e glutamatérgico. Pesquisas demonstram que outros sistemas neuronais, incluindo neurônios noradrenérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos,

histaminérgicos e orexinérgicos, são cruciais para a regulação da atividade neuronal dopaminérgica, GABAérgica e glutamatérgica que resulta no desenvolvimento de dependência de drogas após administração crônica (MARTINEZ et. al., 2005). Sabe-se se que o circuito neuronal busca à recompensa natural para motivar certos comportamentos, como na busca por comida e, acredita-se que o mesmo sistema neuronal seja usado por drogas para reforçar o comportamento e o vício (CARR E KALIVAS, 2006).

Os fatores epigenéticos podem possuir um grande potencial terapêutico no transtorno do uso do álcool, onde destacam-se os mecanismos epigenéticos de metilação do DNA e a modificação de histonas (PAIVA et. al., 2019), tais mecanismos serão apresentados com mais detalhes a seguir.

2.4.1 Modificação de histonas

A cromatina consiste em unidades repetidas de DNA enroladas em torno de um octâmero de proteínas histonas que organizam e empacotam o material genético nuclear (BEDNAR et al., 1998). As proteínas histonas possuem domínios de cauda amino terminal que podem ser alterados pós-traducionalmente por meio de acetilação, metilação e uma variedade de outras modificações (BANNISTER; KOUZARIDES, 2011). Dependendo do local e do tipo de modificação, a cromatina associada é remodelada para se tornar mais ou menos condensada. Essa configuração altera o acesso de fatores de transcrição (TFs) e outras proteínas de ligação ao DNA, regulando assim a transcrição (LI et al., 2011).

A acetilação da histona é uma marca permissiva estabelecida pela atividade da histona acetiltransferase (HAT), que adiciona um grupo acetil aos resíduos de lisina nas caudas N-terminais das proteínas histonas e gera cromatina aberta em um estado transcricionalmente competente (BANNISTER; KOUZARIDES, 2011). Por outro lado, as histonas desacetilases (HDACs) removem os grupos acetil das caudas das histonas. HATs e HDACs têm sido associados à diferenciação neuronal, plasticidade sináptica, função cognitiva e distúrbios psiquiátricos (NESTLER et al., 2016).

A metilação de histonas ocorre quando as histonas metiltransferase (HTMs) transferem um ou mais grupos metil, removendo-os das histonas. Ao contrário a acetilação de histonas, a metilação tem efeitos variáveis na

transcrição, dependendo dos resíduos modificados e das interações com outros fatores epigenéticos (KRISHNAN et. al., 2014), no entanto, a metilação de histonas assim como a acetilação, desempenha um papel importante na regulação de transtornos psiquiátricos, incluindo a AUD (NESTLER et. al., 2016).

2.4.2 Metilação do DNA

A metilação do DNA é uma marca repressiva que se caracteriza pela metilação do anel citosina pirimidina no carbono-5. Regiões densas de dinucleotídeos CpG (ilhas CpG) são frequentemente encontradas perto dos locais de início da transcrição do promotor e sua metilação é geralmente conhecida por bloquear TFs e silenciar genes associados (LI; ZHANG, 2014). Além disso, alguns complexos repressores e TFs gravitam em direção a proteínas de ligação ao metil como MeCP2 e subsequentemente modificam as histonas, regulando ainda mais a expressão gênica (CHAHROUR et al., 2008).

A fim de estabelecer a metilação do DNA, as DNA metiltransferases (DNMT1) realocam um grupo metil de SAM para a citosina alvo. É importante ressaltar que esses DNMTs são abundantes em neurônios adultos totalmente diferenciados e acredita-se que desempenhem um papel crítico na regulação gênica (SZULWACH et al., 2011). A remoção da metilação do DNA também ocorre, presumivelmente por meio da remoção do grupo metil ou secundária à inibição ou perda da atividade da DNMT (WU; ZHANG, 2010). Notavelmente, os mecanismos de reparo por excisão de bases múltiplas e excisão de nucleotídeos resultam em desmetilação (WU; ZHANG, 2010). Mecanismos desregulados de metilação do DNA têm sido implicados em transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno do uso do álcool (NESTLER et. al., 2016)

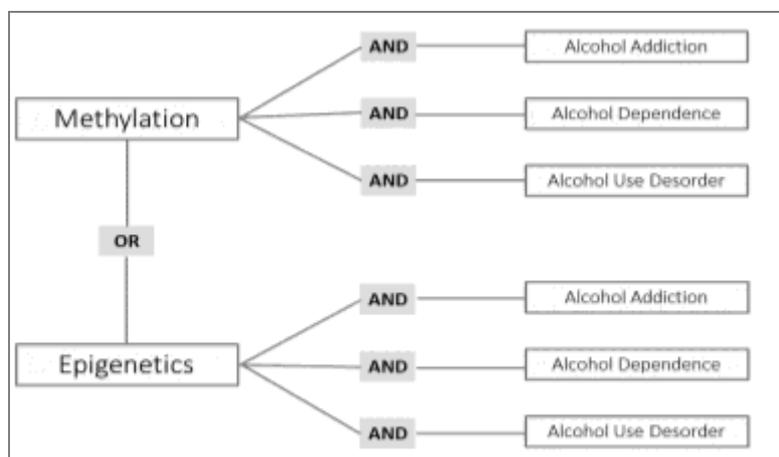
3 METODOLOGIA

Para a obtenção dos objetivos almejados foi realizada uma pesquisa de natureza mista, que nos forneceu dados quantitativos relativos a número de publicações e distribuição tempo-espacial, o que auxiliará na interpretação dos dados qualitativos bibliográficos (JOHNSON; ONWUEGBUZIE; TURNER, 2007; PLUYE, 2012), sendo assim, ela reuniu e analisou resultados de estudos primários de modo que possibilitou a integração das múltiplas fontes a respeito

de um tema, tratando-se então de uma Revisão Sistemática (KOLER; KOUTO; HOHENDORFF, 2014, p. 56), a revisão foi realizada respeitando as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)(PAGE et. al., 2021). Tal ferramenta possui passos delimitados para a análise literária, sendo eles: definição da pergunta; busca de dados; revisão e seleção dos dados; análise da qualidade metodológica dos estudos e apresentação dos resultados (SAMPAIO; MANCINI, 2006). A seguir será feita uma breve descrição das etapas que constituíram o processo de elaboração deste estudo de revisão sistemática:

- Definição da pergunta: Para nortear a busca, foi formulada a questão de pesquisa a partir da definição da população como “Consumidores excessivos e dependente de álcool”, “dependência e impactos epigenéticos” como fenômeno de interesse e “saúde pública” como contexto. Desse modo, a questão estruturada foi: Quais as evidências relacionadas às ocorrências de modificações epigenéticas e sua relevância na caracterização da dependência ao álcool?
- Busca de dados: a busca eletrônica de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico e Portal CAPES. As buscas foram realizadas por meio das palavras-chave: “*Epigenetics OR methylation AND alcohol addiction OR alcohol dependence OR alcohol use disorder*”, nos idiomas português e inglês, nos últimos 73 anos, as combinações dos termos de buscas podem ser visualizadas nos ESQUEMA 1.

ESQUEMA 1 – COMBINAÇÕES DAS PALAVRAS-CHAVES PARA A GERAÇÃO DOS TERMOS DE BUSCA



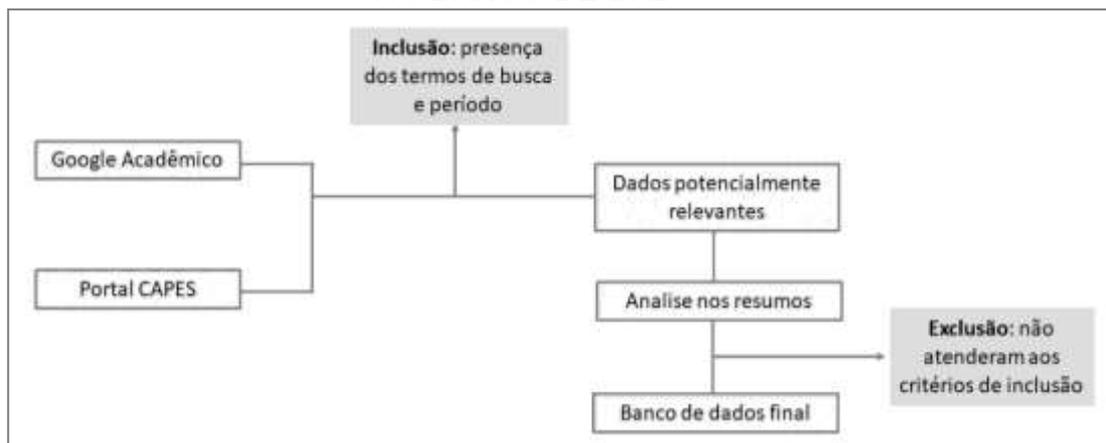
FONTE: As autoras (2023).

A partir dos resultados obtidos pelos termos de busca, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão que serão explicitados abaixo:

a) Critérios de inclusão: artigos publicados entre janeiro de 1950 e março de 2023 nos bancos de dados descritos no FLUXOGRAMA 1, que continham em seu título os termos de busca: “*Epigenetics OR methylation AND alcohol addiction OR alcohol dependence OR alcohol use disorder*” em inglês ou português.

b) Critérios de exclusão: artigos publicados em bancos de dados que não foram descritos no FLUXOGRAMA 1, publicados antes de janeiro de 1950 ou após fevereiro de 2023, artigos que não continham os termos de buscas definidos para este trabalho não serão incluídos no *corpus* de análise.

FLUXOGRAMA 1 – ETAPAS METODOLÓGICAS PARA A PESQUISA NO BANCO DE DADOS



FONTE: As autoras (2023)

- Revisão e seleção dos dados: os artigos selecionados com base nos critérios de inclusão, foram organizados em uma planilha de dados, contendo o ano e local de publicação, revista, autores, títulos, objetivos, procedimentos metodológicos e principais resultados (AFONSO et al., 2011). A leitura dos trabalhos foi realizada buscando semelhanças nos textos agrupados conforme suas abordagens para seu uso nas discussões.
- Análise da qualidade metodológica dos estudos: para o processo de análise dos dados foi realizada a seleção de conteúdos abordados nos artigos, com o intuito de sistematizá-los nas categorias propostas de acordo com a análise do conteúdo (BARDIN, 2011), nesta etapa foi realizada a pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados.

Como estratégia para saber quais elementos deveriam ser considerados para a análise do conteúdo das publicações, estruturamos, por meio da frequência conteúdos nos artigos selecionado, que foram organizadas em categorias, que nos ajudaram, em meio a várias informações, a classificar os dados que foram apresentados e discutidos. Esta técnica, segundo Bardin, funciona como uma “[...] espécie de gavetas ou rubricas significativas que permitem a classificação dos elementos de significação constitutivos da mensagem” (BARDIN, 2011, p. 43). Guiados por esta técnica, foi realizada uma leitura atenta dos dados, a fim de verificar a presença dos elementos estruturados nas categorias, para então ser realizada a análise dos resultados obtidos.

Os dados obtidos por meio da análise de conteúdo, foram organizados por meio de quadros. Buscou-se as abordagens metodológicas e a aplicação do trabalho de acordo com a definição de epigenética e dependência ao álcool abordada na presente pesquisa.

- Apresentação dos resultados: para uma melhor visualização e leitura dos resultados, foram organizados em tabelas, gráficos e quadros. E então, foi realizada a discussão a partir dos dados e dos conteúdos obtidos, contribuindo para o arcabouço teórico e sugerindo novos direcionamentos acerca da influência da epigenética na dependência ao álcool.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 INFORMAÇÕES GERAIS

4.1.1 Publicações

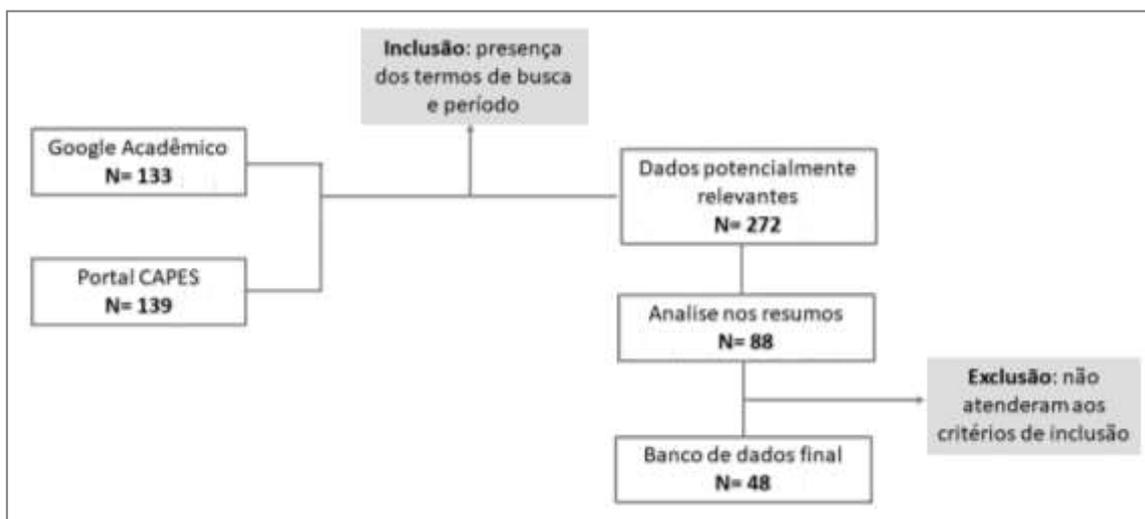
Com o intuito de obtermos uma visão global sobre o tema de pesquisa e para auxiliar-nos nas análises qualitativas, utilizamos como ferramenta dados quantitativos acerca das informações gerais dos artigos, que serão expressas na forma de gráficos e frequências relativas. No entanto, como o foco da pesquisa é desenvolver uma revisão acerca da influência da epigenética e o consumo de álcool, utilizaremos como base os fundamentos da abordagem qualitativa, “buscando expressar o sentido dos fenômenos do mundo social” (NEVES, 1996, p. 1) apresentados nos artigos selecionados.

Para a análise dos dados qualitativos tomamos como referência trechos sistematizados e categorizados de acordo com a análise de conteúdo de Bardin (2011). Fizemos a seleção e análise dos conteúdos encontrados nos artigos, tendo como objetivo realizar o levantamento de categorias que nos auxiliaram na categorização e sintetização dos resultados da pesquisa.

Foram encontrados 272 artigos, com os termos de busca: “Epigenetics AND alcohol addiction”, “Epigenetics AND alcohol dependence”, “Epigenetics AND alcohol use disorder”, “Methylation AND alcohol addiction”, “Methylation AND alcohol dependence” e “Methylation AND alcohol use disorder”, publicados nos bancos de dados da CAPES e no Google Acadêmico, nos anos de 1970 a 2023, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia deste trabalho, leitura dos resumos e exclusão dos artigos em duplicata foram selecionados 48 artigos para fazerem parte do *corpus* de análise desta revisão.

O número de publicações encontradas em cada um dos bancos de dados, bem como o número de publicações restantes após a aplicação de cada etapa metodológica para seleção dos artigos, encontra-se no FLUXOGRAMA 2.

FLUXOGRAMA 2 – NÚMERO DE PUBLICAÇÕES SELECIONADAS APÓS CADA ETAPA METODOLOGICA



Fluxograma do número de publicações em cada um dos bancos de dados selecionados para o estudo, o número de dados potencialmente relevantes encontrados a partir das palavras-chave e o banco de dados final utilizado para o trabalho, após a aplicação dos critérios de exclusão. FONTE: As autoras (2023).

Encontramos 139 artigos no portal CAPES, enquanto no Google Acadêmico 133 artigos, desta forma, ambos contribuíram para a construção do banco de dados final deste trabalho.

Os títulos e resumos dos artigos selecionados foram lidos a fim realizar a eliminação das publicações que não abarcavam o tema proposto por este trabalho. Eliminamos também, artigos repetidos nos bancos de dados. Após a aplicação de todas as etapas metodológicas para a seleção dos artigos, obtivemos o nosso banco de dados final com 48 artigos, o quadro com a relação de todos os artigos selecionados encontra-se no ANEXO 1. No GRÁFICO 1 podemos observar o número total de artigos encontrados nos bancos de dados, antes da aplicação dos critérios de exclusão, bem como, o número de artigos encontrados utilizando cada uma das combinações de palavras-chaves explicitados no ESQUEMA 1.

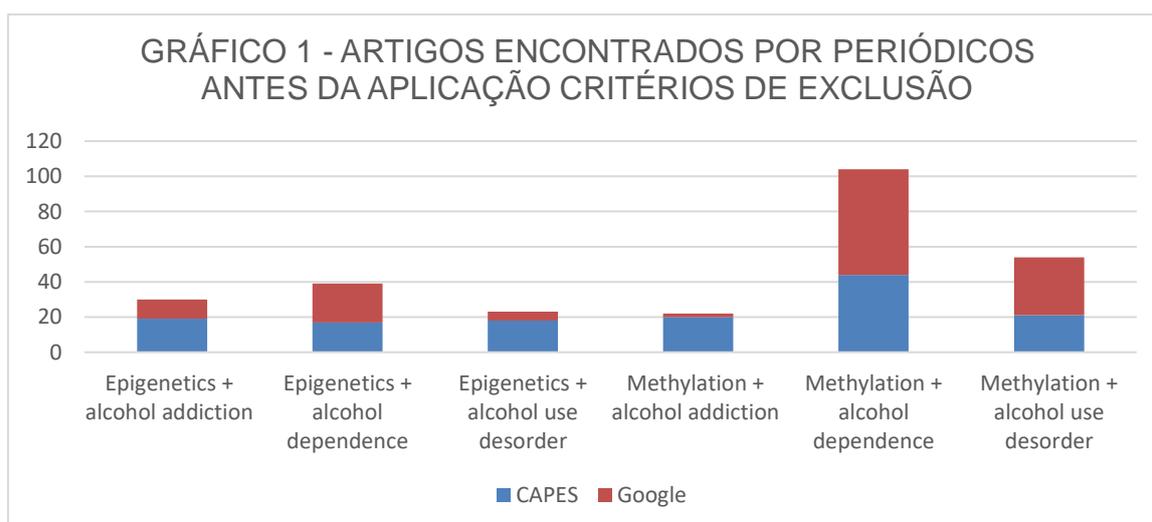


Gráfico de colunas empilhadas demonstrando o número total de publicações encontradas por banco de dados acerca o tema epigenética e o consumo de álcool, estes dados são referentes ao número de artigos encontrados antes da aplicação dos critérios de exclusão. As diferentes cores são referentes ao número de artigos encontrados por meio de cada termo de busca. FONTE: As autoras (2023).

A busca foi realizada a partir de termos que continham mais de uma palavra-chave, como podemos observar no ESQUEMA 1, e por este motivo, os termos foram colocados entre aspas nas ferramentas de busca dos bancos de dados, apesar disto, as ferramentas trouxeram artigos que possuíam apenas uma das palavras do termo de busca em qualquer parte de sua publicação, e por

vezes as publicações não eram relevantes para este trabalho, isto explica, em parte, a redução considerável do número de resultados obtidos após a seleção.

4.1.2 Termos de busca

Todos os termos de busca elencados apresentaram resultados tanto nos bancos de dados da CAPES quanto no Google Acadêmico, quando comparamos o número de resultados obtidos a partir das palavras-chaves “methylation” e “epigenetics” presentes nos termos de busca, notamos que “methylation” apresentou um maior número de resultados quando comparado a “epigenetics”, 62% e 38%, respectivamente. Quando analisados o número de resultados obtidos a partir das palavras que se referiam ao consumo de álcool, notamos que o termo “Alcohol addiction” obteve a menor porcentagem de resultados, apenas 9%, tal fato pode ter ocorrido, pois, atualmente entende-se que o consumo excessivo de álcool não é considerado apenas um vício, e tal termo, traz esta visão pejorativa para este comportamento, tais informações estão dispostas no GRÁFICO 2.

GRÁFICO 2 – PERCENTUAL DE RESULTADOS ENCONTRADOS POR PALAVRA-CHAVE

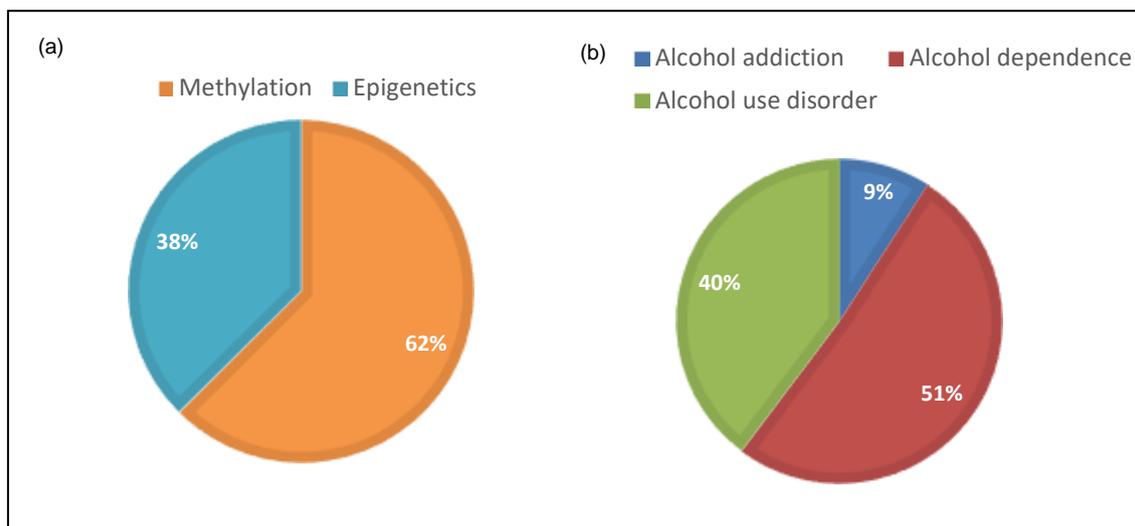


Gráfico de pizza comparando a quantidade de resultados encontrados para cada uma das palavras-chaves utilizadas nas buscas. (a) gráfico comparando o percentual de resultados para as palavras-chaves: metilação e epigenética. (b) gráfico comparando o percentual de resultados para as palavras-chaves: vício em álcool, dependência ao álcool e transtorno do uso de álcool.

FONTE: As autoras (2023)

Notamos que não existe um consenso nos artigos em qual termo utilizar ao se referir ao consumo excessivo de álcool, os autores têm uma maior preferência ao termo “alcohol dependence”, seguido do termo “alcohol use disorder”. O termo dependência ao álcool é considerada pela OMS, como uma doença crônica e multifatorial, sendo um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de álcool, este termo vem sendo utilizado desde a década de 1970 (OMS, 2018).

4.1.3 Distribuição tempo-espacial

As buscas nos bancos de dados foram realizadas durante o mês de abril de 2023, contemplando os artigos publicados no decorrer de 53 anos, entre 1970 e março de 2023, entretanto, o número de artigos encontrados nos bancos de dados publicados antes de 2010 é pequeno, as publicações apresentam um pico apenas em 2019, os dados sobre a quantidade de artigos publicados por ano, encontra-se no Gráfico 3.

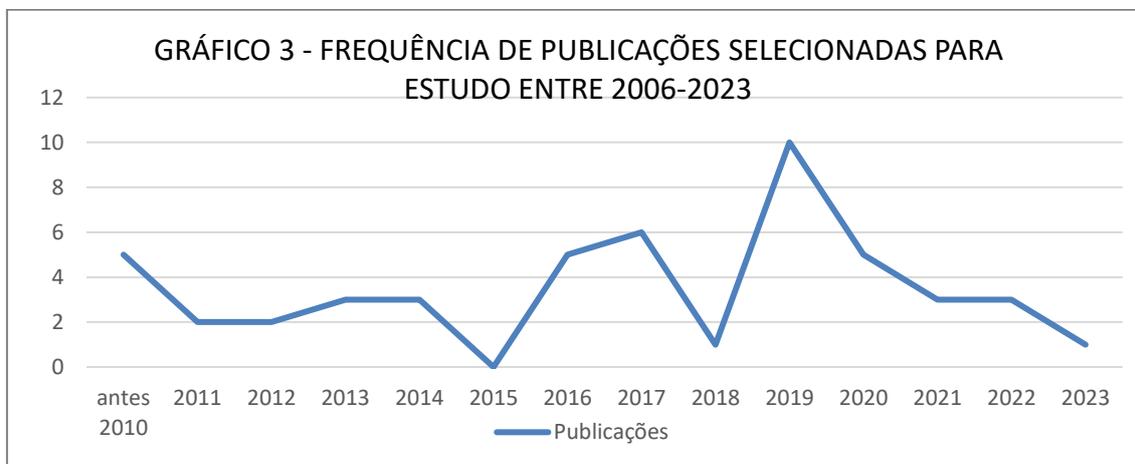


Gráfico de linhas demonstrando a frequência de publicações acerca do tema epigenética e o consumo de álcool antes de 2010 até 2023, a linha azul se refere ao número de publicações selecionadas em cada um dos anos. FONTE: As autoras.

Apesar do conceito de epigenética ter surgido nos anos 1940, com o biólogo Conrad Waddington, para descrever a interação entre genes e o ambiente e o consumo de álcool ser conhecido desde a antiguidade, não foram encontrados artigos relacionando ambas as temáticas antes dos anos de 2006, nos bancos de dados analisados. Este resultado sugere que as pesquisas

relacionando, exclusivamente, estes temas são relativamente recentes, contemplando apenas as duas últimas décadas. Tendo um pico de publicações no ano de 2019, porém, não encontramos nenhum motivo aparente para tal fato.

Um dos motivos que pode justificar o recente e pequeno número de pesquisas voltadas a esta temática, é a falta de interesse das indústrias, comércio e mídia na divulgação e dados que demonstrem o real problema do consumo de bebidas alcoólicas, uma vez que tal produto é considerado lícito, e gera um elevado rendimento monetário (SACKS et. al., 2015)

Além da distribuição temporal dos trabalhos, foram analisados dados acerca da distribuição espacial, para tanto, foi realizado o levantamento da nacionalidade dos principais autores dos artigos selecionados, em apenas um artigo este dado estava ausente. Desta maneira, verificou-se que 8 países apresentaram pesquisas sobre esta temática, sendo o Estados Unidos da América, o país que mais apresentou resultados, foram 23 artigos selecionados, seguido da Alemanha, China e Coreia. A França, Índia, Austrália e Polônia foram os países menos representativos dentre os selecionados, com apenas uma publicação cada, como podemos observar no gráfico abaixo.

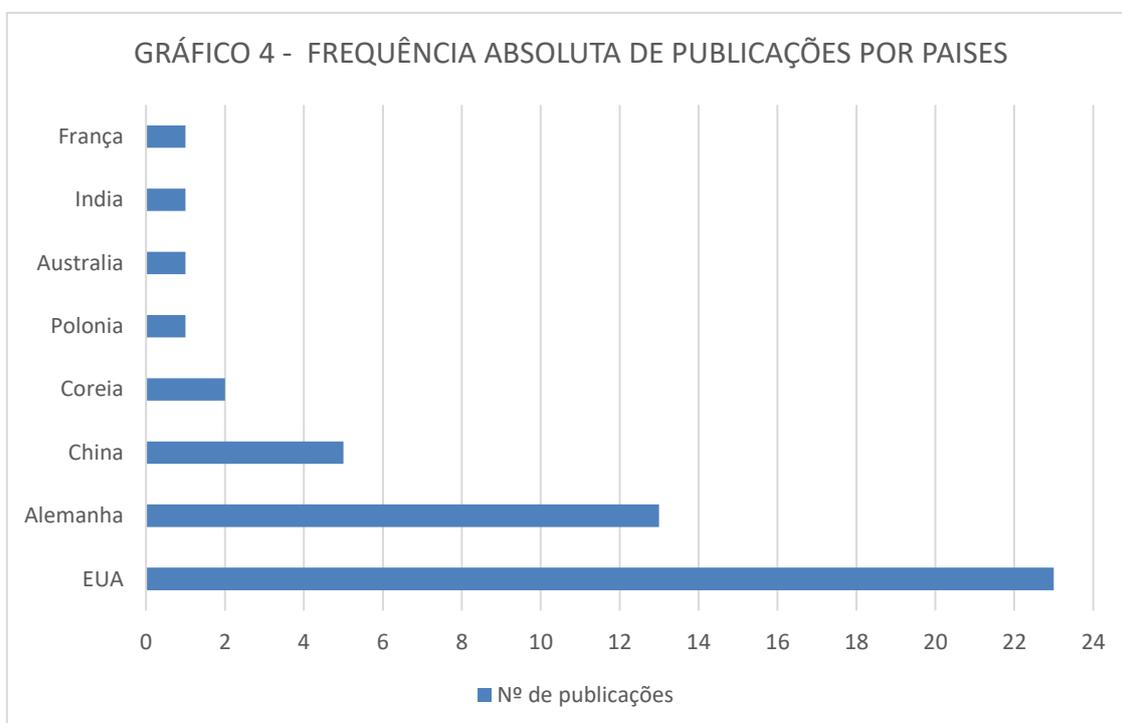


Gráfico de barras representando a frequência absoluta do número de publicações por países acerca do tema epigenética e o consumo de álcool entre os anos de 1970-2023. FONTE: As autoras (2023).

Nota-se que os Estados Unidos da América apresentam o maior número de pesquisas na área, sabe-se também que o país tem um custo aproximado de US\$ 200 bilhões anualmente com problemas associados ao álcool (SACKS et al., 2015), tal dado, pode justificar em parte, o maior número de pesquisas nos EUA do que em outros países. É possível notar também, que os países que mais apresentam trabalhos relacionados ao álcool são aqueles que apresentam uma cultura intimamente relacionada ao seu consumo, como é o caso da Alemanha, isto pode ir de encontro a complexidade da compreensão do transtorno do uso do álcool e suas múltiplas faces em uma sociedade, desde questões ligadas a sociedade até econômicas (SACKS, et. al., 2015).

4.1.4 Temáticas dos artigos

Após a leitura atenta dos artigos selecionados foram identificados os objetivos de cada um dos trabalhos com o intuito de sistematizá-los e separá-los em temáticas, foram elencadas 11 temáticas onde os artigos foram distribuídos de acordo com seu objetivo principal. Os artigos de revisão foram inseridos todos dentro da mesma temática, devido a metodologia utilizada, os demais trabalhos, que possuíam metodologias experimentais, foram inseridos dentre as outras 10 temáticas, o número de artigos por temática pode ser observado no GRÁFICO 5.

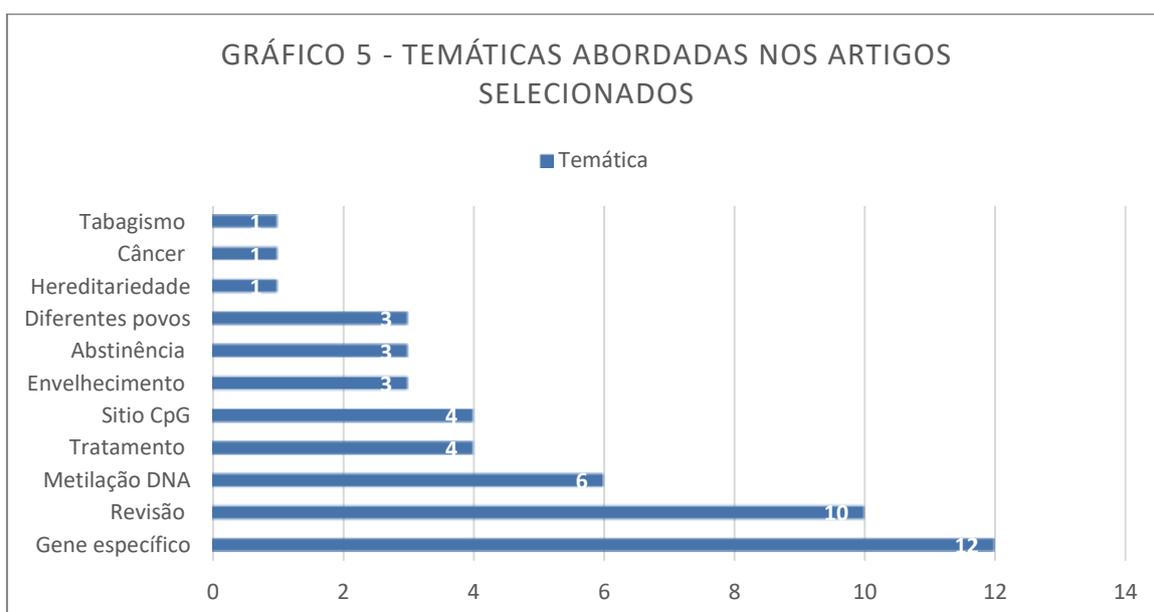
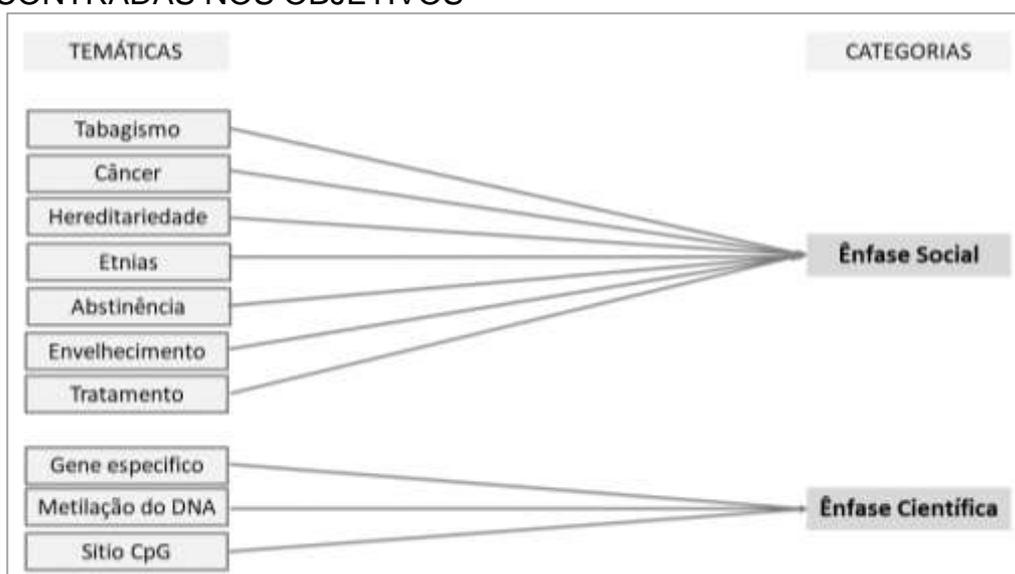


Gráfico de barras representando o número de artigos sistematizados por temáticas geradas a partir de seus objetivos, as barras em azul representam o número de artigos por categoria. FONTE: As autoras (2023).

Sabe-se que o consumo excessivo do álcool é um problema multifatorial em nossa sociedade, envolvendo os mais diversos âmbitos de nossas vidas (OMS, 2018), por este motivo, notou-se que a partir das temáticas acima apresentadas, que as pesquisas também possuem diferentes objetivos quando se trata do consumo de álcool, pois algumas buscam explicações para as questões sociais envolvendo o álcool (JUNG et. al, 2022; LUO et. al., 2019; ROSEN et. al., 2018; BAYERLEIN et. al., 2011; PHILIBERT et. al, 2014), enquanto outras dão ênfase no funcionamento do organismo de indivíduos que consomem o álcool (BLEICH et. al., 2006; BRÜCKMANN et. al., 2016; GATTA et. al., 2019; GOETJEN et. al., 2020; HAGERTY et. al., 2016).

Por este motivo, elencou-se duas categorias principais para facilitar a discussão qualitativa dos trabalhos. Na categoria com (I) ênfase social buscou discutir os artigos e as questões consideradas sociais envolvidas nos artigos selecionados, lembrando que tais artigos também foram realizados com intuito científico, no entanto seus resultados podem ser extrapolados a problemáticas sociais, e na categoria com (II) ênfase científica buscou-se abordar questões voltadas a pesquisa de base e restritas a resultados do álcool estritamente no organismo dos indivíduos, sem levar em consideração suas consequências externas. As temáticas que geraram cada uma das categorias acima podem ser observadas no ESQUEMA 2.

ESQUEMA 2 – CATEGORIAS GERADAS A PARTIR DAS TEMÁTICAS ENCONTRADAS NOS OBJETIVOS



FONTE: As autoras (2023).

4.2 ÊNFASE SOCIAL

São numerosas as tentativas que compreender a dependência ao álcool, alguns autores acreditam que suas causas estão associadas a um complexo conjunto de fatores biopsiocossociais (VAILLANT, 1999). Desta maneira, deve-se ficar claro que tal questão necessita de uma compreensão mais ampla e conjunta de diversos conhecimentos, por este motivo optou-se pela inserção da categoria social neste trabalho, os artigos selecionados que possuem objetivos relacionados a questões sociais encontram-se no ANEXO 3, abaixo serão discutidos os principais fatores sociais que foram encontrados nos artigos.

4.2.1 Envelhecimento

Sabe-se que o uso excessivo de álcool é um importante fator de risco para a morte prematura e está associado a um risco aumentado de doenças relacionadas ao envelhecimento, como diabetes, infarto do miocárdio, doenças hepáticas e mortalidade por câncer. Estudos mostraram que indivíduos com transtorno do uso de álcool (AUD) morrem mais cedo do que indivíduos saudáveis e apresentam um risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas, sejam elas por motivo de doenças ou acidentes (GRISWOLD; FULLMAN; HAWLEY et. al., 2018).

Hodiernamente, existem algumas metodologias capazes de investigar o papel do álcool no processo de envelhecimento, nos trabalhos analisados foram utilizados dois métodos: comprimento de telômeros e relógios epigenéticos. O uso do método do comprimento do telômero baseia-se na derivação da metilação do DNA (DNAmTL), pois o encurtamento do DNAmTL está associado ao uso crônico de álcool, como afirmam Lu, Seboth e Tsai (2019).

Segundo Jung, McCartney e outros (2022), o comprimento de telômeros de DNA podem sofrer o encurtamento em indivíduos com transtorno do uso de álcool, em seus estudos notou-se que quanto maior o período de ingestão de álcool mais rapidamente os telômeros sofrem encurtamento, além disto, quando associado de uso do álcool ao tabagismo e outras comorbidades este fenômeno é ainda mais evidente. Ademais, estes pesquisadores observaram que os homens possuem uma maior associação entre o encurtamento de telômeros e o

uso de álcool, bem como anormalidades em enzimas da função hepática, enquanto mulheres apresentam uma menor associação ao encurtamento e principalmente às anomalias hepáticas (JUNG; MACCARTNEY et. al., 2022).

Entretanto, tais dados ainda são inconclusivos, uma vez que o consumo de álcool pelas mulheres que participaram do estudo foi menor que o consumo realizado pelos homens, no entanto, devemos levar em consideração que as mulheres possuem uma estrutura corporal menor quando comparada aos homens e uma composição biológica diferente, de forma geral, possuindo menos água no corpo e menos enzimas no fígado que metabolizam o álcool. Desta forma, ainda não se sabe ao certo qual a relação entre a quantidade de álcool consumido por homens e mulheres e os reais resultados no envelhecimento para cada um dos sexos (JUNG; MACCARTNEY et. al., 2022).

Outra metodologia utilizada para investigar o papel do álcool no processo de envelhecimento pode ser feita com o auxílio de relógios epigenéticos, que são capazes de caracterizar a idade biológica em contraste com a idade cronológica, tais ferramentas capturam processos moleculares envolvidos no declínio da função tecidual (ZHANG; GELEMTER, 2017). A média ponderada dos níveis de metilação em locais específicos de sítios citosina fosfato guaninas (CpG) associados à idade são usados para calcular a idade de metilação do DNA (idade do DNA), as idades do DNA podem ser marcadores promissores para prever o envelhecimento, uma vez que indicam mudanças nos programas de transcrição e podem refletir efeitos cumulativos de exposições ao álcool, ao longo do tempo (FIORITO; MCCRORY; ROBINSON, 2019). Tal ferramenta é utilizada nos trabalhos de Luo et. al. (2018) e Rosen et. al.(2019).

O estudo de Rosen et. al. utilizou amostras de diversos tecidos e pode-se notar uma associação entre envelhecimento epigenético e o consumo excessivo de álcool no sangue e no tecido do fígado, mas o mesmo não ocorreu no tecido cerebral. Ademais, Luo et. al., buscaram expandir os resultados obtidos pelos autores anteriores, realizando análises mais abrangentes por meio de fenótipos relacionados ao consumo de álcool e endofenótipos de enzimas de função hepática. Os autores chegaram à conclusão de que o número de dias de consumo de álcool e a aceleração da idade dos indivíduos são diretamente proporcionais, ou seja, quando o uso de álcool é mais prolongado o envelhecimento ocorre de maneira mais acelerada.

Por meio dos resultados apresentados acima foi possível notar que ambas as metodologias utilizadas são eficazes para a análise do envelhecimento em decorrência do consumo de álcool e, que quanto maior e mais prolongada a ingestão de bebidas alcoólicas, mais rapidamente ocorre o encurtamento dos telômeros do DNA e maior é a aceleração da idade de células sanguíneas e do tecido do fígado, o que demonstra que o transtorno do uso do álcool acarreta o envelhecimento precoce, podendo levar os indivíduos a uma morte antecipada.

Obstante, não apenas o uso excessivo de álcool pode levar a morte precoce, mas casos de síndrome de abstinência alcoólica podem ter como resultado sequelas neurológicas e, caso não tratada, o óbito.

4.2.2 Abstinência

As pesquisas demonstram que diferentes mecanismos podem levar a dependência ao álcool e, de forma geral, eles estão relacionados a sensação de bem-estar, entretanto, no caso de abstinência ao álcool o contrário ocorre, levando o indivíduo a Síndrome da abstinência do álcool (SAA). O hormônio estudado por Boutrel e De Lecea (2008) é a orexina, que recebe sinais excitatórios e inibitórios e se projetam amplamente por todo o cérebro, especialmente para áreas envolvidas na homeostase energética, excitação e recompensa cerebral. Os autores propuseram que as orexinas podem ser ativadas via intoxicação crônica por drogas, podendo assim, atuar como um sistema de alarme na abstinência, preparando o organismo para a desintoxicação e suas consequências na homeostase energética e fluida.

A pesquisa de Bayerlein et. al. (2011) demonstrou que quando testado em animais as orexinas, podem estar envolvidas na regulação da ingestão de álcool e na ocorrência do desejo por álcool, tais resultados vão de encontro aos de Lawrence (2010) que demonstraram que após o consumo crônico de álcool o número de neurônios que expressam o mRNA da orexina aumentam no hipocampo lateral. Além disto, os resultados propuseram uma associação entre diminuição da expressão de orexina A e gravidade da abstinência, verificou-se que os níveis de mRNA de orexina são mais altos no início da abstinência de álcool e parecem diminuir durante a abstinência, sendo que na abstinência prolongada a expressão da orexina A atinge seu ponto mais baixo.

Ademais, o trabalho de Hillemecher et. al (2009) demonstrou que a hipermetilação do promotor do gene transportador de dopamina (DAT) está associado ao desejo por álcool, é sabido que a hipermetilação de genes como DAT promovem a recaptação de dopamina da lacuna sináptica, podendo levar a um menor desejo para aqueles que bebem ativamente, o mesmo foi demonstrado para a alfa-sinucleína, pois onde ela se apresenta em níveis mais baixos ocorre a menor expressão de mRNA de alfa-sinucleína, que está associada ao menor desejo por álcool (BÖNSCH et. al., 2005).

Diante disto, é possível supor que a hipermetilação do promotor DAT inibe a transcrição e, portanto, a expressão de DAT, levando a níveis elevados de dopamina na lacuna sináptica, que por sua vez, podem estar associados a um desejo menor por álcool. Além disto, as expressões do gene da orexina A em linfócitos do sangue periférico podem ser candidatos acessíveis como marcadores biológicos para pesquisas futuras sobre os mecanismos de dependência de álcool, abstinência e seus mecanismos moleculares subjacentes.

4.2.3 Tratamento

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as doenças relacionadas ao álcool são responsáveis por aproximadamente 3,3 milhões de mortes por ano (OMS, 2014). Embora esse número seja assustadoramente alto, estudos indicam que o comportamento problemático de beber ainda é subestimado. Até o momento, as opções de tratamento são limitadas e a eficácia dos programas de tratamento de álcool existentes geralmente não é ideal ou é difícil de avaliar, pois necessitam de melhorias (BRITTON; O'NEIL; BELL, 2016).

As interações gene-ambiente podem ser mediadas por mecanismos epigenéticos e estão surgindo evidências de que o consumo de álcool é um fator ambiental que pode alterar as assinaturas epigenéticas e, portanto, os níveis de expressão gênica relacionados. Foi relatada expressão gênica alterada em regiões de recompensa do cérebro após a ingestão de álcool, o que sugere que genes individuais são regulados diferencialmente após o consumo de álcool. Em indivíduos que bebem ativamente, ou indivíduos em estágios iniciais de

abstinência alcoólica, níveis aumentados de homocisteína foram encontrados (BLEICH et. al. 2000).

Philibert et. al. (2014) realizaram um estudo examinando a metilação do DNA em células mononucleares periféricas de indivíduos que entram e saem do tratamento de álcool à curto prazo, quando estes indivíduos que acabaram de entrar são comparados com indivíduos abstinentes, os primeiros apresentam uma mudança ampla e significativa na metilação do DNA que tendem a se reverter com o tratamento.

Para realizar a avaliação da influência do tratamento clínico em indivíduos dependentes de álcool, a pesquisa realizada por Brückmann et. al. (2017) avaliou o perfil de metilação do DNA de células T CD3+ em pacientes dependentes ao álcool, os resultados sugerem que pelo menos 48 locais foram metilados diferentemente em pacientes com transtorno do uso de álcool quando entraram na clínica de tratamento, e após 3 semanas de tratamento os pacientes apresentaram reversão de alguns locais associados ao transtorno.

A pesquisa de Wieting et. al. (2019) utilizou a metilação do promotor do gene da leptina para analisar a dinâmica da metilação deste promotor durante a abstinência alcoólica em animais, os resultados mostraram que os valores plasmáticos de leptina ficam aumentados em pacientes com consumo prolongado de álcool, este achado apoia os resultados de Hillemacher et al. (2015) que relataram uma associação entre a metilação do promotor de LEP inicialmente mais alta e a diminuição dos níveis séricos de leptina durante a abstinência.

Os resultados acima apresentados, podem ser de extrema importância no tratamento de indivíduos com transtorno do uso de álcool, uma vez que podem ser utilizados futuramente como métodos de avaliação e monitoramento da resposta ao tratamento ao uso excessivo de álcool (HILLEMACHER et. al., 2015).

No entanto, quando realizados estudos com naltrexona (NTX) no tratamento para dependência ao álcool, Lin et. al. (2020) demonstraram que tratamento com NTX possuem resultados altamente variáveis dependendo do paciente, além disto, os dados não revelaram um efeito significativo da metilação de unidades CpG individuais na região promotora OPRM1 na recaída no consumo excessivo de álcool após o tratamento com NTX.

4.2.4 Hereditariedade

Os resultados do estudo de Yan et al. (2013) investigaram o valor preditivo do impacto cumulativo de múltiplas variantes genéticas candidatas identificadas anteriormente, bem como estudos de todo o genoma, que apoiam um modelo poligênico para dependência de álcool. Este modelo poligênico de herança envolve muitas variantes genéticas de pequenos efeitos para contribuir para o risco de dependência de álcool. No entanto, este estudo também mostrou que uma história familiar positiva de dependência de álcool pode ter mais influência a dependência de álcool do que a soma de variantes de risco genético. Esta descoberta ilustra que as variantes de risco genético identificadas até agora podem explicar apenas uma pequena fração da hereditariedade da dependência de álcool.

Uma explicação possível para esse fenômeno de pequena herdabilidade é que, além do próprio genoma, a interação entre o genoma e o ambiente está implicada na etiologia da dependência do álcool. Interações gene-ambiente foram relatadas para o transportador de serotonina (5-HTT), o receptor de dopamina (DRD2), monoamina oxidase (MAOA), receptor GABAA (GABRA2), receptor 1 do hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1).

4.3 ÊNFASE CIENTÍFICA

A contribuição de fatores genéticos para o desenvolvimento da dependência de álcool é alta (LYNSKEY; AGRAWAY; HEATH, 2010), mas, no entanto, o conhecimento sobre os genes específicos subjacentes à dependência de álcool é atualmente muito limitado. Os genes mais estudados para a dependência de álcool são a desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH) (MULLER; LIKHODI; HEINZ, 2010), ambos os genes estão envolvidos na degradação enzimática do álcool. Além disto, foram encontrados artigos realizados por associação genômica ampla (GWAS) sobre dependência de álcool foram publicados (WANG et. al., 2011; ZUO; ZHANG et. al., 2011; ZUO; GELERNTER et al, 2012).

Esses estudos revelaram alguns novos genes que podem estar relacionados a dependência de álcool, incluindo: caderina 11 (CDH11)

(JPHNSON; DRGON; LIU et. al., 2006) e caderina 13 (CDH13) (KENDLER; KALSI; HOLMANS et. al., 2011) e proteína de ligação GATA 4 (GATA4) (TREUTLEIN; CICHON; RIDINGER et. al., 2009). Além disso, eles forneceram mais evidências para uma associação entre ADH e ALDH e dependência de álcool.

A homocisteína desempenha um papel importante na metilação do DNA, pois é metabolizada em metionina, que é então ativada em S-adenosil metionina (SAM) pelo ATP (SHUKLA; HILLEMACHER, 2009). SAM é o doador de grupo metil mais importante nas reações de transmetilação em vertebrados, incluindo a metilação do DNA. Consequentemente, descobriu-se que níveis elevados de homocisteína estão associados a aumento dos níveis de metilação global e específica do DNA em pacientes dependentes de álcool (BONSCH et. al., 2004).

Em contradição, a pesquisa de Zhang et. al. (2012) realizada em pacientes dependentes de álcool, relataram que a hipometilação do DNA está associada a estados hiper-homocisteinêmicos. Alterações nos níveis de metilação do DNA do promotor em pacientes dependentes de álcool foram relatadas para a proteína ER induzida por homocisteína (HERP), alfa-sinucleína (SNCA), vasopressina (AVP), fator de crescimento nervoso (NGF), receptor μ -opioides (OPRM1), prodinorfina (PDYN), proopiomelanocortina (POMC) e transportador de dopamina (ZHANG et. al., 2012; BIERMANN et. al., 2009; BLEICH et. al., 2006; HEBERLEIN et. al., 2011; HILLEMACHER et. al., 2009; HILLEMACHER et. al., 2009).

Enquanto alguns desses estudos relataram hipermetilação em pacientes dependentes de álcool (ZHANG, et. al., 2021; BLEICH et. al., 2006; HILLEMACHER et. al., 2009; HILLEMACHER et. al., 2009) outros relataram uma hipometilação da região do gene investigado (BIERMANN et. al., 2009).

Zhang et al. (2013) publicaram um estudo investigando os níveis de metilação de 384 CpGs em 82 genes candidatos. Os genes candidatos foram selecionados com base em seu envolvimento em sistemas de neurotransmissão cerebral (dopaminérgicos, opioidérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos/glutamatérgicos, colinérgicos e canabinoidérgicos), no metabolismo do álcool, metilação do DNA ou na transdução de sinais para recompensa e reforço do álcool.

CpGs na subunidade beta-3 do receptor de ácido gama aminobutírico (GABRB3), pro opiomelanocortina (POMC), receptor de dopamina D4 (DRD4), proteína de domínio de ligação metil-CpG 3 (MBD3), 5- O receptor de hidroxitriptamina 3A (HTR3A) e 2B (HTR2B) e a subunidade zeta-1 do receptor de glutamato (NMDA) foram diferencialmente metilados em pacientes dependentes de álcool em comparação com indivíduos de controle, mas apenas o resultado para um local CpG na região promotora de HTR3A resistiu à correção para testes múltiplos. O mesmo sítio CpG mostrou níveis de metilação não significativamente mais altos em uma pequena amostra de replicação, onde apenas 6 CpGs em HTR3A foram investigados. Porém, para confirmar este achado de metilação diferencial em HTR3A na dependência de álcool, são necessários mais estudos.

Philibert et al. (2012) conduziram um estudo de todo o genoma sobre o efeito do uso recente de álcool no epigenoma, onde os autores compararam a metilação do DNA de mulheres que não consumiram álcool nos últimos 6 meses com os padrões de metilação de mulheres que consumiram álcool leve (uso de álcool entre 1 e 8 semanas nos últimos 6 meses), moderadamente (uso de álcool em entre 9 e 25 semanas nos últimos 6 meses) ou fortemente (uso de álcool todas as semanas nos últimos 6 meses). Ao fazer isso, eles descobriram que o grau geral de metilação estava (não significativamente) associado positivamente à quantidade de álcool consumida. Quando as consumidoras de álcool foram comparadas as que não consomem, notou-se que o gene da proteína associada ao câncer de bexiga (BLCAP) sofre alterações significativas em seu nível celular, no entanto, apenas 4 das mulheres investigadas que consumiam álcool, preencheram os critérios para um diagnóstico de dependência de álcool ao longo da vida, portanto, este estudo precisa ser replicado com um número amostral maior para que seus resultados possam ser validados.

A pesquisa de Zhang et al. (2016) , encontrou níveis de metilação e sítios CpG significativamente alterados entre os dependentes ao álcool quando comparados pacientes controles saudáveis, no entanto a amostra era pequena. Além disto, o estudo não incluiu uma medição dos níveis de homocisteína, o que teria sido necessário para responder à pergunta se a metilação do DNA em um nível epigenômico estaria associada aos níveis elevados de homocisteína assumidos em pacientes dependentes de álcool.

Além dos níveis elevados de homocisteína em indivíduos dependentes de álcool durante a abstinência alcoólica (BLEICH et. al., 2000), níveis decrescentes de homocisteína foram observados (WEDEKIND et. al., 2011). Sob a suposição de que níveis elevados de homocisteína estão associados a níveis aumentados de metilação do DNA em pacientes dependentes de álcool (BONSCH et. al., 2006), uma hipótese plausível é que os níveis de metilação também diminuam durante a abstinência alcoólica. Os primeiros estudos investigando os efeitos da abstinência de álcool na metilação do DNA foram conduzidos aplicando uma abordagem de gene candidato. Esses estudos relataram resultados conflitantes em relação à hipótese de diminuição dos níveis de metilação do DNA durante a abstinência de álcool (BONSCH et. al., 2006; BLEICH et. al., 2000).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um crescente corpo de evidências destacando a importância de fatores genéticos e epigenéticos no desenvolvimento e manutenção da dependência de álcool. No entanto, ao investigar fatores epigenéticos na dependência de álcool, algumas limitações ainda são encontradas.

A maioria dos estudos realizados até agora usou tecido periférico, principalmente, tecido hepático e sangue, em vez de amostras cerebrais, pois o acesso ao material cerebral de alta qualidade de indivíduos dependentes de álcool é muito limitado, pois são de difícil obtenção e as técnicas descritas até o momento não são suficientes para analisá-los de forma satisfatória.

Embora isso não seja um problema em estudos genéticos, pode ser uma limitação na pesquisa epigenética, pois a regulação epigenética é específica de tecido e tipo de célula. No entanto, como o álcool age não apenas no cérebro, mas em todo o corpo, pode-se supor que pode haver uma sobreposição significativa entre as alterações de metilação no cérebro e no sangue, apesar da natureza específica dos padrões de metilação do DNA em relação ao tipo de célula.

Ademais, o uso de tecido periférico é uma abordagem válida, pois é necessário para a identificação de biomarcadores com potencial uso clínico, que podem ser importantes para a avaliação e monitoramento em indivíduos que

estão sendo tratados. Para a identificação desses biomarcadores é necessário um material de fácil acesso e que possa ser estudado em grandes amostras de pacientes e controles. O sangue periférico é um tecido adequado e conveniente para esse fim.

Como o campo da pesquisa epigenética é relativamente novo, as tecnologias de laboratório ainda precisam ser padronizadas para fornecer um método imparcial, que necessite de pequenas quantidades de amostras, que seja mais econômico e capaz de detectar marcas epigenéticas de forma confiável com resolução de nucleotídeo único. Paralelamente ao aperfeiçoamento das técnicas laboratoriais, novos métodos analíticos e diretrizes para controle de qualidade e análise precisam ser desenvolvidos.

A novidade da pesquisa epigenética na dependência de álcool também explica o número relativamente pequeno de estudos publicados até agora. Além disso, um número limitado de grupos de pesquisa atualmente conduz estudos epigenéticos no campo da dependência de álcool. A limitação dos dados disponíveis poderia explicar a natureza ainda heterogênea dos resultados quanto aos efeitos epigenéticos da dependência e abstinência do álcool.

Além disso, a literatura provavelmente é tendenciosa para associações positivas, já que achados negativos são publicados com pouca frequência. Portanto, são necessárias mais pesquisas genéticas e epigenéticas que investiguem grupos grandes e homogêneos de pacientes e controles que sejam combinados o mais cuidadosamente possível, para que fatores como idade, sexo, tabagismo e outros fatores ambientais que potencialmente influenciam a regulação epigenética sejam amenizados. Apesar das dificuldades mencionadas anteriormente os estudos epigenéticos têm um grande potencial para contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes à dependência de álcool.

No âmbito social, uma visão mais profunda da regulação epigenética da dependência, abstinência e recaída do álcool é necessária para desenvolver melhores estratégias de tratamento e prevenção. Além disso, uma melhor compreensão da regulação epigenética pode ajudar a detectar indivíduos com maior risco de desenvolver dependência de álcool e/ou identificar pacientes dependentes de álcool com maior risco de recaída. No entanto, deve-se ter em mente que os estudos que investigam a epigenética da abstinência são

atualmente muito limitados, portanto, as conclusões devem ser tiradas com cautela.

REFERÊNCIAS

ALENCASTRO, Luiz Felipe de. **O Trato dos Viventes: formação do Brasil no Atlântico Sul**. São Paulo: Companhia das Letras, 2000.

AMOROSO, Marta. Crânios e cachaça: coleções ameríndias e exposições no século XIX. Departamento de Antropologia-FFLCH/USP. **Revista de História**. Nº 154, 2006.

BARATA, Cônego Carmo. O alcoolismo na história de Pernambuco antigo. **Revista do Instituto Arqueológico Histórico e geográfico Pernambucano**. Vol. XXXIII. N. 155-158. P.193-199, 1935.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. Lisboa: Edições 70, 2009.

BRAUDEL, Fernand. **Civilização Material e Capitalismo**, séculos XV- XVIII. Volume. I: As estruturas do cotidiano. Rio de Janeiro: Edições Cosmos, 1970.

CARNEIRO, Henrique. **Pequena Enciclopédia da História das Drogas e Bebidas: história e curiosidades sobre as mais variadas drogas e bebidas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

CARVALHO, Francisco Pereira de. **Do alcoolismo e sua prophylaxia**. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Bahia, 1924.

CERTEAU, Michel de. **A Invenção do Cotidiano: 1 artes de fazer**. Petrópolis, Rio de Janeiro: Vozes, 1994.

DALLO, L. Padrão de uso de álcool e outras drogas entre estudantes de Cascavel-PR. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Marília, SP, 2009

DEMPSTER E. L.; PIDSLEY R.; SCHSLKWKYK S. O. Disease associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorders. **Human Molecular Genetics**, London, England, 2011.

EKSTRÖM T.; LAVEBRATT J. C.; SCHALLING M. The importance of epigenomic studies in schizophrenia. **Epigenomics**, Stochholm, Swedden; 2012;

FONTES, Alberto da Costa Ramalho. **O alcoolismo: succintas considerações sobre o seu papel em nosologia e em Sociologia**. Dissertação (mestrado) Escola Medico – Cirurgica do Porto, 1908.

FOUCAULT, Michel. **Os Anormais: curso no Collège de France (1974-1975)**. São Paulo: Martins Fontes, 2002.

FLANDRIN, Jean-Louis; MONTANARI, Massimo (Orgs). **História da alimentação**. São Paulo: Eslação Liberdade, 1998.

GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; CARLINI E. A. **IV levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras**. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas, 1997.

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 nas 27 capitais brasileiras**. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas, 2005.

GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A. **I levantamento domiciliar sobre uso de drogas psicotrópicas no Brasil: Estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país**. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre drogas, 2002.

LARANJEIRA, R.; PINSKY, I. **Alcoolismo**. São Paulo: Contexto, 6a ed., 2000.

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

MASUR, Jandira. **O que é alcoolismo**. São Paulo: Brasiliense, 1991.

MARTINS, R. A.; CRUZ, L. N.; TEIXEIRA, P. S.; MANZATO, A. Padrão de consumo de álcool entre estudantes do ensino médio de uma cidade do interior do estado de São Paulo, **SMAD: Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, 2004.

MARTINS, R. A.; MANZATTO, A. J.; CRUZ, L. N.; POIATE, S. M. G.; SCARIN, A. C. F. Utilização do alcohol use disorders identification test (AUDIT) para identificação do consumo de álcool entre estudantes do ensino médio. **Revista Interamericana de Psicologia**, 2008.

MINTZ, Sidney. Comida e antropologia: uma breve revisão. In: **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, publicação da Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Ciências Sociais. São Paulo. Vol.16. N.47. Disponível em:< 8Hwww.anpocs.org.br >. Acesso em: 06/04/2023.

MORAES, Evaristo de. **Ensaio de pathologia social: vagabundagem, alcoolismo, prostituição, lenocínio**. Rio de Janeiro: Ed. Leite Ribeiro, 1921.

NESTLER, E. Epigenetic mechanisms of drug addiction. **Neuropharmacology**, 1 ed., vol. 1, 2012.

POMPILI M.; SERAFINI G.; INNAMORATI M.; DOMINICI G.; FERRACUTI S.; KOTZALIDIS G. D. et al. Suicidal behavior and alcohol abuse. **Int J Environ Res Public Health**, 2010.

RUTTEN, B. P. F.; MILL J. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. **Schizophrenia Bulletin**, Oxford, England, 2009.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Braz. J. Phys. Ther**, v. 11, n. 1, 2007.

SANTOS, Fernando Dumas dos. **Alcoolismo: a invenção de uma doença**. Dissertação (mestrado). Departamento de História do Instituto de Filosofia e Ciências Humanas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, São Paulo, 1995.

SANTOS, Fernando Dumas dos. **Moderação e excesso; uso e abuso: os saberes médicos acerca das bebidas alcoólicas**. In: Clio, Revista de Pesquisa Histórica. Recife. Programa de Pós- Graduação em História. Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Filosofia e Ciências Humanas/ apresentação Carlos Alberto Cunha Miranda. Recife: Ed. Universitária da UFPE. N. 24, vol.2. 2007, p.103-129.

TUESTA, L. M.; ZHANG, Y. Mechanisms of epigenetic memory and addiction. **The EMBO Journal**, vol. 33, 13 ed. , 2014

UMESH, S.; KHESS, C. R. J.; SIMLAI, J.; BOSE, S. The role of epigenetic mechanisms in substance use disorders: An overview. **Hereditary Genetics**, 4 ed., vol. 149, 2015;

WRZOSEK M.; ŁUKASZKIEWICZ J.; SERAFIN P.; JAKUBCZYK A.; KLIMKIEWICZ A. et al. Association of polymorphisms in *HTR2A*, *HTR1A* and *TPH2* genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report **Psychiatry Res.**, 2011

ZAKHARI S. Alcohol metabolism and epigenetics changes . Review. **Alcohol Res**. Medline, 2013.

ANEXO 1 – ARTIGOS ANALISADOS

AUTORES	TÍTULO	ANO	OBJETIVOS
Bayerlein, K., Kraus, T., Leinonen, I., Pilniok, D., Rotter, A., Hofner, B., ... Biermann, T.	Orexin A expression and promoter methylation in patients with alcohol dependence comparing acute and protracted withdrawal	2011	Investigar a possibilidade de refletir alterações na expressão do RNA da orexina A e na metilação do promotor em linfócitos do sangue periférico durante a abstinência alcoólica aguda em comparação com a abstinência de médio prazo.
Berkel, T. D. M.; Pandey, S. C.	Emerging role of epigenetic mechanisms in alcohol addiction	2017	Resumir o papel da regulação epigenética atual por meio da compreensão do transtorno do uso de álcool, avaliando assinaturas epigenéticas conhecidas de regiões cerebrais críticas para o comportamento viciante.
Bleich, S., Lenz, B., Ziegenbein, M., Beutler, S., Frieling, H., Kornhuber, J., & Bonsch, D.	Epigenetic DNA Hypermethylation of the HERP Gene Promoter Induces Down-regulation of Its Mrna Expression in Patients With Alcohol Dependence	2006	investigar em pacientes dependentes de álcool, que apresentam níveis cronicamente elevados de homocisteína, se o padrão de metilação do DNA na região promotora de HERP (proteína do retículo endoplasmático induzido por homocisteína) e a expressão do mRNA de HERP está alterado.
Bohnsack, J. P., Teppen, T., Kyzar, E. J., Dzitoyeva, S., & Pandey, S. C.	The lncRNA BDNF-AS is an epigenetic regulator in the human amygdala in early onset alcohol use disorders	2019	Avaliar a expressão e o papel funcional do gene RNA BDNF-AS na amígdala pós-morte de alcoólatras de início precoce ou tardios e controles de mesma idade.
Bourguet, E., Ozdarska, K., Moroy, G., Jeanblanc, J., & Naassila, M.	Class I HDAC Inhibitors: Potential New Epigenetic Therapeutics for Alcohol Use Disorder (AUD)	2017	Relatar o progresso feito no design e descoberta de HDACI's (inibidores de histonas deacetilase) e, mais especificamente naqueles que são seletivos para HDAC (histonas deacetilase) de classe I.
Brückmann, C., Di Santo, A., Karle, K. N., Batra, A., & Nieratschker, V.	Validation of differential GDAP1 DNA methylation in alcohol dependence and its potential function as a biomarker for disease severity and therapy outcome"	2016	Replicar o status de metilação do DNA Do gene <i>GDAP1</i> em dependentes de álcool e indivíduos saudáveis.
Brückmann, C., Islam, S. A., MacIsaac, J. L., Morin, A. M., Karle, K.	DNA methylation signatures of chronic alcohol dependence in	2017	Analisar os perfis de mDNA de células T CD3+ purificadas de pacientes

N., Di Santo, A., ... Nieratschker, V.	purified CD3+ T-cells of patients undergoing alcohol treatment		dependentes de álcool pré e pós-tratamento,
Dulman, R. S., Wandling, G. M., & Pandey, S. C.	Epigenetic Mechanisms Underlying Pathobiology of Alcohol Use Disorder	2020	Resumir os efeitos do consumo agudo e crônico de álcool nos mecanismos epigenéticos que podem conduzir à patobiologia do transtorno do uso de álcool, identificando áreas de necessidade de pesquisas futuras.
Gatta, E., Grayson, D. R., Auta, J., Saudagar, V., Dong, E., Chen, Y., ... Guidotti, A.	Genome-wide methylation in alcohol use disorder subjects: implications for an epigenetic regulation of the cortico-limbic glucocorticoid receptors (NR3C1)	2019	Examinar os padrões de metilação do DNA em todo o genoma no córtex pré-frontal (PFC, BA10) de controle e indivíduos com transtorno por uso de álcool.
Goetjen, A., Watson, M., Lieberman, R., Clinton, K., Kranzler, H. R., & Covault, J.	Induced pluripotent stem cell reprogramming-associated methylation at the GABRA2 promoter and chr4p12 GABAA subunit gene expression in the context of alcohol use disorder	2020	Examinar a contribuição da metilação da ilha CpG proximal do promotor GABRA2 para a transcrição endofenótipo tradicional observado em culturas neurais derivadas de lpsc
Hagerty, S. L., Bidwell, L. C., Harlaar, N., & Hutchison, K. E.	An Exploratory Association Study of Alcohol Use Disorder and DNAMethylation	2016	identificar locais nas ilhas CpG que tenham diferenças em pacientes dependentes de álcool e controles.
Hill, S. Y., & Sharma, V. K.	DRD2 methylation and regional grey matter volumes in young adult offspring from families at ultra-high risk for alcohol dependence	2019	Realizar uma análise cerebral completa das diferenças entre filhos com e sem antecedentes familiares de dependência de álcool para fornecer uma análise de descoberta de diferenças gerais.
Hill, S. Y., Rompala, G., Homanics, G. E.; Zezza, N.	Cross-generational effects of alcohol dependence in humans on HRAS and TP53 methylation in offspring	2017	Verificar se efeitos intergeracionais da exposição ao álcool podem alterar a metilação do DNA e a expressão do oncogene <i>HRAS</i> e do gene supressor de tumor <i>TP53</i> que impulsionam o desenvolvimento do câncer.
Hillemacher, T., Frieling, H., Hartl, T., Wilhelm, J., Kornhuber, J., Bleich, S.	Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving	2009	investigar a metilação do promotor de DNA DAT na abstinência alcoólica precoce e em relação ao desejo de álcool.

Jarczak, J., Mischczak, M., Radwanska, K.	Is DNA methylation in the brain a mechanism of alcohol use disorder?	2023	Revisar a literatura procurando a ligação entre a metilação do DNA no cérebro, uma modificação epigenética comum, e comportamentos relacionados ao transtorno do uso de álcool em humanos, camundongos e ratos.
Johnstone, A. L., Andrade, N. S., Barbier, E., Khomtchouk, B. B., Rienas, C. A., Lowe, K.; Wahlestedt, C.	Dysregulation of the histone demethylase KDM6B in alcohol dependence is associated with epigenetic regulation of inflammatory signaling pathways	2019	Identificar enzimas epigenéticas no cérebro que estão são desreguladas durante a abstinência prolongada como consequência de doenças crônicas e exposição intermitente ao álcool.
Jung, J., McCartney, D. L., Wagner, J.	Alcohol use disorder is associated with DNA methylation-based shortening of telomere length and regulated by TESPA1: implications for aging	2022	Investigar o papel do uso de álcool no processo de envelhecimento
Lin, Y., Kranzler, H. R., Farrer, L. A., Xu, H., Henderson, D. C.; Zhang, H.	An analysis of the effect of mu-opioid receptor gene (OPRM1) promoter region DNA methylation on the response of naltrexonetreatment of alcohol dependence	2020	Explorar o efeito da metilação do DNA da região promotora de OPRM1 no resultado do tratamento com o antagonista opioide naltrexona (NTX) para dependência de álcool
Longley, M. J., Lee, J., Jung, J., & Lohoff, F. W.	Epigenetics of alcohol use disorder—A review of recent advances in DNA methylation profiling	2021	Revisar estudos de metilação do DNA e sobre o transtorno do consumo de álcool e discutir como o campo evoluiu.
Luo, A., Jung, J., Longley, M., Rosoff, D. B., Charlet, K., Muench, C., ... Lohoff, F. W.	Epigenetic aging is accelerated in alcohol use disorder and regulated by genetic variation in APOL2	2019	Investigar o papel potencial do transtorno do uso de álcool nos processos de envelhecimento,
Meng, W., Sjöholm, L. K., Kononenko, O., Tay, N., Zhang, D.; Liu, Y.	Genotype-dependent epigenetic regulation of DLGAP2 in alcohol use and dependence	2019	Investigar o papel do gene DLGAP2 no consumo e dependência de álcool.
Muench, C., Luo, A., Charlet, K., Lee, J., Rosoff, D. B., Sun, H; Lohoff, F. W.	Lack of Association Between Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Promoter	2019	Investigar a associação entre a metilação do gene promotor SLC6A4 e a ativação da amígdala relacionada à

	Methylation and Amygdala Response During Negative Emotion Processing in Individuals With Alcohol Dependence		ameaça em indivíduos com dependência de álcool.
Muschler, M. A. N., Hillemecher, T., Kraus, C., Kornhuber, J., Bleich, S., & Frieling, H.	DNA methylation of the POMC gene promoter is associated with craving in alcohol dependence	2010	Investigar possíveis diferenças na metilação do DNA relacionada ao promotor do gene POMC em pacientes que sofrem de dependência de álcool em comparação com controles Saudáveis
Nieratschker, V., Batra, A., & Fallgatter, A. J.	Genetics and epigenetics of alcohol dependence	2013	Fornecer uma visão geral sobre descobertas genéticas e epigenéticas recentes no contexto da dependência de álcool com foco em estudos humanos
Pandey, S. C., Kyzar, E. J., & Zhang, H.	Epigenetic basis of the dark side of alcohol addiction	2017	Discutir a compreensão atual do desenvolvimento da dependência de álcool e tentar de expandir essas teorias para incorporar a alostase epigenômica no quadro de estados afetivos afim de entender a neurobiologia do transtorno do uso de álcool.
Park, B. Y., Lee, B. C., Jung, K. H.	Epigenetic Changes of Serotonin Transporter in the Patients with Alcohol Dependence: Methylation of an Serotonin Transporter Promoter CpG Island	2011	Avaliar o nível de metilação da região promotora do transportador de serotonina (5-HTT) em pacientes controle e dependentes de álcool.
Park, C., Kim, H. W., Hwang, S. S.	Association of PPM1G methylation with risk-taking in alcohol use disorder	2020	Examinar a influência epigenética do gene PPM1G em características relacionadas a dependência ao álcool.
Pathak, H., Frieling, H., Bleich, S., Glahn, A., Heberlein, A., Haschemi Nassab, M.; Rhein, M.	Promoter Polymorphism rs886205 Genotype Interacts With DNA Methylation of the ALDH2 Regulatory Region in Alcohol Dependence	2017	Avaliar a interação de elementos genéticos e epigenéticos da regulação de ALDH2 durante a intoxicação alcoólica
Philibert, R. A., Gunter, T. D., Beach, S. R. H., Brody, G. H., & Madan, A.	MAOA Methylation is Associated With Nicotine and Alcohol Dependence in Women	2008	Examinar o papel da metilação na enzima moniamina oxidase A em pacientes dependentes de álcool.

Philibert, R. A., Penaluna, B., White, T., Shires, S., Gunter, T., Liesveld, J.; Osborn, T.	A pilot examination of the genome-wide DNA methylation signatures of subjects entering and exiting short-term alcohol dependence treatment programs	2014	Examinar a metilação no DNA de células mononucleares periféricas coletadas de indivíduos quando eles entram e saem do tratamento de álcool de curto prazo.
Ponomarev, I., Wang, S., Zhang, L., Harris, R. A., & Mayfield, R. D.	Gene Coexpression Networks in Human Brain Identify Epigenetic Modifications in Alcohol Dependence	2012	Gerar uma visão sistêmica das alterações cerebrais associadas ao abuso de álcool.
Preuss, U. W., Koller, G., Zill, P.	Prospective DNA Methylation Analysis of the CpG GABRA2 Receptor Subunit in Alcohol Dependence during Detoxification	2022	Investigar o padrão de metilação do DNA na região reguladora do gene GABRA2 em leucócitos periféricos de pacientes com distúrbio do álcool e controles.
Proskynitopoulos, P. J., Rhein, M., Petersson, L. P., Sperling, C. H., Wöhler, J., Deest, M., ... Glahn, A.	Differences in the promoter methylation of atrial natriuretic peptide and vasopressin in alcohol use disorder. A longitudinal case-control-study during withdrawal therapy	2021	Mapear a progressão da metilação da citosina-fosfatidil-guanina (CpG) do respectivo promotor do gene de ANP e VP imediatamente após o início da terapia de abstinência alcoólica quando comparado com controles saudáveis
Rosen, A. D., Robertson, K. D., Hlady, R. A., Muench, C., Lee, J., Philibert, R., ... Lohoff, F. W.	DNA methylation age is accelerated in alcohol dependence	2018	investigar o papel potencial do consumo excessivo de álcool no envelhecimento epigenético
Siomek-Gorecka, A., Dlugosz, A., & Czarnecki, D.	The Molecular Basis of Alcohol Use Disorder (AUD). Genetics, Epigenetics, and Nutrition in AUD: An Amazing Triangle	2021	Conectar o conhecimento reunido de três campos emergentes – genética, epigenética e nutrição – para formar um triangulo relacionando o transtorno do uso do álcool.
Soundararajan, S., Agrawal, A., Purushottam, M., Anand, S. D., Shankarappa, B., Sharma, P.; Murthy, P.	Changes in DNA methylation persist over time in males with severe alcohol use disorder—A longitudinal follow-up study	2021	Investigar se a redução do alto uso de álcool reflete na metilação do DNA
Taqi, M. M., Bazov, I., Watanabe, H., Sheedy, D., Harper, C., Alkass, K.; Bakalkin, G.	Prodynorphin CpG-SNPs associated with alcohol dependence: elevated methylation in	2011	Analisar a metilação de prodinorfina (PDYN) CpG-SNPs associada à dependência de álcool, em alcoólatras humanos.

	the brain of human alcoholics		
Wang, F., Xu, H., Zhao, H., Gelernter, J., & Zhang, H.	DNA co-methylation modules in postmortem prefrontal cortex tissues of European Australians with alcohol use disorders	2016	Examinar as alterações do metiloma do DNA no córtex pré-frontal (PFC) podem contribuir para o risco de transtornos por uso de álcool em australianos europeus
Wedemeyer, F., Jakob A. K., Zilich, L.	Prospects of Genetics and Epigenetics of Alcohol Use Disorder	2020	Ilustrar descobertas recentes sobre a genética e epigenética do transtorno do uso de álcool.
Wieting, J., Rhein, M., Hillemacher, T., Lichtinghagen, R., Hoppe, V., Müschen, L., ... Muschler, M.	DNA Methylation of the Leptin Gene Promoter is Altered by Chronic Alcohol Exposure in an Animal Model for Alcohol Dependence	2019	investigar a dinâmica da metilação do promotor do gene da leptina durante a abstinência de álcool e tratamento específico em um modelo de roedor (rato) para dependência de álcool.
Xu, H., Wang, F., Kranzler, H. R.	Alcohol and nicotine codependence-associated DNA methylation changes in promoter regions of addiction-related genes	2016	Traçar o perfil dos níveis de metilação do DNA no sangue periférico de regiões promotoras de 82 genes relacionados ao vício em afro-americanos e americanos europeus dependentes de álcool.
Zhang, H., & Gelernter, J.	DNA Methylation and Alcohol Use Disorders: Progress and Challenges	2016	Descrever as descobertas sobre a associação da metilação do DNA com o transtorno do uso de álcool.
Zhang, H., Herman, A. I., Kranzler, H. R., Anton, R. F., Zhao, H., Zheng, W., & Gelernter, J.	Array-Based Profiling of DNAMethylation Changes Associated with Alcohol Dependence	2012	Examinar sistematicamente os níveis de metilação do DNA para genes que participam de várias vias biológicas importantes relacionadas a dependência ao álcool.
Zhang, H., Wang, F., Kranzler, H. R., Yang, C., Xu, H., Wang, Z., ... Gelernter, J.	Identification of methylation quantitative trait loci (mQTLs) influencing promoter DNA methylation of alcohol dependence risk genes	2014	Examinar a associação entre genótipos de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em todo o genoma e níveis de metilação em regiões promotoras de dependentes de álcool.
Zhang, R., Miao, Q., Wang, C., Zhao, R., Li, W., Haile, C. N., ... Zhang, X. Y.	Genome-wide DNA methylation analysis in alcohol dependence	2013	Investigar a metilação do DNA em uma população chinesa dependente de álcool.

Zhao, R., Ge, Y., Zheng, Z.	Brain Imaging-Guided Analysis Reveals DNAMethylation Profiles Correlated with Insular Surface Area and Alcohol Use Disorder	2019	Integrar endofenótipos de imagem com análise de metiloma em pacientes dependentes de álcool.
Zhao, R., Shi, H., Yin, J.	Promoter Specific Methylation of SSTR4 is Associated With Alcohol Dependence in Han Chinese Males	2022	investigar se os níveis de metilação do DNA do gene promotor SSTR4 influenciam os comportamentos dependentes de álcool
Zhao, R., Zhang, R., Li, W., Liao, Y., Tang, J., Miao, Q., & Hao, W.	Genome-wide DNA methylation patterns in discordant sib pairs with alcohol dependence	2013	determinar se alterações na metilação específica dos genes ALDH1L2, GAD1, DBH e GABRP estão associadas à dependência de álcool