
A ressaca: sintomatologia, fisiopatologia e avanços na terapêutica**Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento *****Sabrina Francesca de Souza Lisboa ****

Fevereiro foi o mês do Carnaval. Uma imagem comum no meio da folia foi a do folião preparado para festejar, com seu *cooler* cheio a tiracolo, garantindo o suprimento gelado de bebidas para abastecer o circuito da alegria. O dia seguinte nos dá o mote para este Editorial.

Sintomas como náusea, vômito, tontura, cefaleia, fadiga, sede, fraqueza, sensibilidade à luz e a ruídos geralmente acometem no dia seguinte àqueles que abusam das bebidas alcoólicas, compondo um quadro de sintomas denominado de veisalgia ou, mais comumente, de ressaca. A veisalgia é uma junção das palavras norueguesa *kveis* e grega *algia* que significam, respectivamente "mal-estar depois da orgia" e "dor". Entretanto, os mecanismos que levam à intoxicação e a este conjunto de sintomas ainda não são completamente entendidos.

O consenso sobre os sintomas da ressaca é polêmico. Para uma das drogas lícitas recreacionais mais consumida mundialmente e com profundas implicações para a saúde pública, como agravamento da hipertensão arterial e diversos aspectos sociais, como violência urbana, o consumo de etanol e, conseqüentemente, a ressaca, ainda são pouco entendidos patologicamente em comparação com outras doenças e fatores de risco à Saúde. (1,2) Em um trabalho de revisão da literatura, incluindo PubMed, Medline, Embase, Psychinfo e referências cruzadas, foram encontrados 47 sintomas presumidos da ressaca. Uma investigação com 1410 estudantes escoceses com uma média de 2,5 ressacas por mês revelou fadiga e sede como os sintomas severos da ressaca em 95,5% e 89,1% dos casos, respectivamente. Dor de cabeça também ocorre com bastante frequência, em 87% dos estudantes avaliados. A dor estomacal apareceu com 44,7% dos casos e a dor muscular com 29,4%. (1) O trabalho categorizou 47 sintomas em seu questionário, para facilitar a recordação e a decisão sobre os sintomas sentidos.

A porcentagem de 87% de ocorrência de dor de cabeça é um dos motivos pelos quais a ressaca também é chamada de "dor de cabeça induzida por álcool de início tardio" (3). Um aspecto interessante de um estudo correlacionando o consumo de etanol e a ressaca entre pessoas com enxaqueca, foi a verificação de que estes indivíduos têm maior tendência de desenvolver sintomas relacionados à ressaca após o consumo de etanol e que, em geral, bebem menos do que pessoas que não tem enxaqueca (3).

A ressaca alcoólica, a partir de evidências experimentais, é obtida em uma dose que produz um pico de 0,11 a 0,12% de concentração de álcool no sangue, embora isso dependa da massa corpórea, sexo, tempo para o consumo da bebida e tempo após a última refeição (4).

Uma revisão sistemática de testes clínicos aleatórios verificou a possível efetividade de qualquer intervenção médica em prevenir e tratar a ressaca alcoólica (5). Dos 15 testes potencialmente relevantes encontrados, apenas oito foram considerados; e dos agentes testados (propranolol, tropisetron, ácido tolfenâmico, frutose ou glicose, e outros suplementos nutricionais, como a alcachofra, levedura, etc.), foram encontradas diferenças significativas entre os grupos dos estudos duplo cego para o ácido tolfenâmico, o óleo de borragem, e as preparações com levedura; no entanto, nenhuma evidência conclusiva demonstrou maior efetividade destes compostos em relação à moderação no consumo de bebidas ou à abstinência.

Quanto à patologia da ressaca, existe um componente de desidratação, causado por efeito agudo do etanol sobre mecanismos de balanço hídrico no organismo. Um número limitado de experiências estudaram mudanças biológicas que estão presentes no dia a seguir à ingestão excessiva de etanol (6). Mudanças significativas em parâmetros

endócrinos são identificadas. O etanol inibe a liberação do hormônio antidiurético (ADH), ou vasopressina, na neurohipófise, resultando em menor absorção da água nos túbulos distais e coletores no rim e, conseqüentemente, em maior micção e urina mais diluída. O principal metabólito do álcool etílico, o acetaldeído, também inibe a secreção de ADH. Alterações supressoras nas concentrações de aldosterona e renina também são observadas, visto que níveis adequados destes hormônios regulam a absorção de água e nutrientes nos rins. Também se observa acidose metabólica devido ao aumento das concentrações de lactato, corpos cetônicos e ácidos graxos livres. Estes efeitos estão relacionados à desidratação e causam sintomas como boca seca e sede. Cabe ressaltar, entretanto, que evidências existem sugerindo que após várias horas do consumo de etanol excessivo, ocorrem mecanismos que favorecem a retenção de líquido. Estes mecanismos envolvem também interferência nos mesmos mecanismos neuroendócrinos citados acima e estão envolvidos, provavelmente, no desenvolvimento de hipertensão arterial associada ao consumo crônico de álcool etílico, como observado em modelos animais, pelo menos (13, 14).

Existem também alterações no sistema imunológico associadas à ressaca pós consumo de etanol, como o aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos sadios com ressaca (IL-12 e IFN- γ) (7) e de IL-10. Além disso, resultados experimentais demonstram que um metabólito do etanol, o etil-glucoronídeo, é capaz de aumentar a dor por um mecanismo dependente da sinalização pelo receptor do tipo toll 4, causando alodinia em ratos (8). Existe uma hipótese de que estas alterações imunes estão envolvidas na indução de efeitos cognitivos induzidos pelo etanol, como a perda de memória e alterações de humor, uma vez que as alterações na produção de citocinas afetam diversas funções no sistema nervoso central (7). Desidratação e inflamação provavelmente são processos concorrentes e independentes com mecanismos subjacentes diferentes (9). Existem testes clínicos demonstrando a ação de anti-inflamatórios não-esteroidais, como o ácido tolfenâmico, na melhora de sintomas da ressaca (15).

Além de mecanismos inflamatórios, o consumo de etanol também interfere com mecanismos de estresse oxidativo. O metabolismo do álcool é realizado por vias oxidativas e não-oxidativas no fígado. A via oxidativa é mediada principalmente pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH) (para uma leitura mais aprofundada sobre as diferentes vias envolvidas na oxidação do etanol, leia a revisão de Jordão Jr e colaboradores, de 1998) (16). A ação destas enzimas, associadas à presença do antioxidante endógeno glutathiona, garantem que o álcool seja metabolizado adequadamente, se em níveis normais. Em níveis excessivos, entretanto, os estoques disponíveis de glutathiona ficam comprometidos e há um acúmulo do acetaldeído, metabólico tóxico e principal responsável pela ressaca. O estresse oxidativo, oriundo da ativação da NADPH oxidase pelo etanol, também é um mediador dos vários efeitos patogênicos de consumo crônico do etanol. A família de enzimas do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) está particularmente envolvida na oxidação do álcool e na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), tais como peróxido de hidrogênio e íons superóxido, contribuindo para o perfil pró- inflamatório de danos no fígado causados pelo álcool (10). Fazemos um alerta aqui quanto ao uso de um analgésico em particular para tratar a dor de cabeça oriunda da ressaca: o acetaminofeno, mais conhecido como Paracetamol! Como o Paracetamol é metabolizado pelo fígado e necessita de glutathiona para que o seu metabólito intermediário tóxico seja conjugado a ela e eliminado, a indução das enzimas hepáticas associada à depleção nos níveis de glutathiona pelo etanol levam ao acúmulo deste metabólito tóxico do Paracetamol, que pode induzir morte de hepatócitos (17) e levar à óbito devido à falência hepática.

Assim, existem vertentes que apostam também na ação antioxidante, sobretudo de produtos naturais, para a pesquisa de substâncias que possam atuar no tratamento da ressaca e também no tratamento do uso crônico e no alcoolismo. Uma erva

em particular, a *Pueraria lobata*, conhecida como Kudzu apresenta a capacidade de melhorar os sintomas da ressaca e tratar o alcoolismo. Ela possui alguns efeitos sobre a toxicidade do acetaldeído; efeito hepatoprotetor devido a um glicosídeo isoflavona, a tectoridina. Outros isoflavonoides das raízes da planta têm efeito sobre a ação ansiogênica do álcool em ratos e diminuem a ativação da via TNF α /NF κ B, entre outros efeitos antioxidantes (11).

Outra erva interessante é a *Hovenia dulcis*, conhecida como uva japonesa, utilizada na medicina chinesa como um medicamento contra a ressaca. O interessante é que um flavonoide extraído dela, a di-hidromiricetina, ou ampelopsina, é efetivo no tratamento da intoxicação aguda por etanol em experimentos com animais, assim como nos sinais de abstinência alcoólica, como a ansiedade e tendência a convulsões. Nestes experimentos, ficou demonstrado o envolvimento de receptores GABAA na mediação destes efeitos, tanto na ação aguda e crônica do etanol, quanto no antagonismo da di-hidromiricetina. Estes efeitos estariam correlacionados aos sítios benzodiazepínicos dos GABAAR(12).

Estes dados experimentais ainda não são suficientes para o desenvolvimento de um medicamento para a ressaca, prevalecendo ainda certa escassez sobre os diversos aspectos desta condição intoxicante. Assim, o melhor remédio ainda é evitar ou beber com moderação.

Referências bibliográficas:

1. Penning R, McKinney A, Verster JC. Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. *Alcohol Alcohol*. janeiro de ;47(3):248–52.
2. Verster JC, Stephens R, Penning R, Rohsenow D, McGeary J, Levy D, et al. The alcohol hangover research group consensus statement on best practice in alcohol hangover research. *Curr Drug Abuse Rev*. junho de 2010;3(2):116–26.
3. Zlotnik Y, Plakht Y, Aven A, Engel Y, Am NB, Ifergane G. Alcohol consumption and hangover patterns among migraine sufferers. *J Neurosci Rural Pract*. abril de 2014;5(2):128–34.
4. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Prediction of blood alcohol concentrations in human subjects. Updating the Widmark Equation. *J Stud Alcohol*. julho de 1981;42(7):547–56.
5. Pittler MH. Interventions for preventing or treating alcohol hangover: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 24 de dezembro de 2005;331(7531):1515–8.
6. Ylikahri RH, Huttunen MO. Metabolic and endocrine pathology during hangover. *Adv Exp Med Biol*. janeiro de 1977;85B:423–42.
7. Kim D-J, Kim W, Yoon S-J, Choi B-M, Kim J-S, Go HJ, et al. Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects. *Alcohol*. novembro de 2003;31(3):167–70.
8. Lewis SS, Hutchinson MR, Zhang Y, Hund DK, Maier SF, Rice KC, et al. Glucuronic acid and the ethanol metabolite ethyl-glucuronide cause toll-like receptor 4 activation and enhanced pain. *Brain Behav Immun*. maio de 2013;30:24–32.
9. Verster JC. The alcohol hangover--a puzzling phenomenon. *Alcohol Alcohol*. janeiro de ;43(2):124–6.
10. Seth D, Haber PS, Syn W-K, Diehl AM, Day CP. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. julho de 2011;26(7):1089–105.
11. Wang F, Li Y, Zhang Y-J, Zhou Y, Li S, Li H-B. Natural Products for the Prevention and Treatment of Hangover and Alcohol Use Disorder. *Molecules*. janeiro de 2016;21(1).

12. Shen Y, Lindemeyer AK, Gonzalez C, Shao XM, Spigelman I, Olsen RW, et al. Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication. *J Neurosci*. 4 de janeiro de 2012;32(1):390-401.
13. Da Silva AL, Ruginsk SG, et al., *Alcohol Alcohol*. 2013 Jul-Aug;48(4):495-504.
14. Crestani CC, Lopes da Silva A, *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Oct 15;280(2):245-55.
15. Kaivola S et al., *Cephalgia* 1983.
16. Alceu Afonso Jordão Júnior, Paula Garcia Chiarello, Mônica S Merirelles Bernardes e Helia Vannucchi. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. *Medicina*, Ribeirão Preto, 31: 434-449, 1998.
- 17 . Bertolini A et al. *CNS Drug Reviews*, Vol. 12, No. 3-4, 2006.

* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

** Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP-USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.