



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARTA EDUARDA OLIVEIRA BARBOSA

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL DO
TIPO *HIGH-INTENSITY DRINKING* SOBRE O COMPORTAMENTO MOTOR DE
RATAS JOVENS ADULTAS E SUAS REPERCURSSÕES TARDIAS**

BELÉM - PA

2025

MARTA EDUARDA OLIVEIRA BARBOSA

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL DO TIPO *HIGH-INTENSITY DRINKING* SOBRE O COMPORTAMENTO MOTOR DE RATAS JOVENS ADULTAS E SUAS REPERCURSSÕES TARDIAS

Discente: Marta Eduarda Oliveira
Barbosa

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiane do
Socorro Ferraz Maia

Co-orientadora: Prof. Dr^a. Luanna de
Melo Pereira Fernandes

Documento de dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM - PA
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

B238i Barbosa, Marta Eduarda Oliveira.
 Investigação dos efeitos da administração de etanol do
 tipo binge drinking sobre o comportamento motor de ratas
 jovens adultas e suas repercussões tardias / Marta Eduarda
 Oliveira Barbosa. — 2025.
 81 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Cristiande do Socorro Ferraz
Maia

Coorientação: Prof^a. Dra. Luanna de Melo Pereira
Fernandes

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2025.

1. Etanol. 2. adolescência. 3. comportamento motor.
4. abstinência. 5. binge drinking. I. Título.

CDD 615.78

MARTA EDUARDA OLIVEIRA BARBOSA

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL DO TIPO *HIGH-INTENSITY DRINKING* SOBRE O COMPORTAMENTO MOTOR DE RATAS JOVENS ADULTAS E SUAS REPERCURSSÕES TARDIAS

Documento de dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Cristiane do Socorro Ferraz Maia
Orientadora

Prof. Drª. Luanna de Melo Pereira Fernandes
Co-orientadora

Prof. Dr. Bruno Gonçalves Pinheiro
Universidade Federal do Pará - UFPA

Profa. Dra. Marcia Consentino Kronka Sosthenes
Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a meus pais, Márcio e Vânia, que nunca mediram esforços e força para me proporcionar uma educação boa e de qualidade. A vocês, eu devo tudo.

AGRADECIMENTOS

À priori gostaria de agradecer e dedicar todo esse trabalho à Deus e Nossa Senhora de Nazaré. Por me dar forças em todos os momentos difíceis e sempre me ajudar a trilhar um caminho de luz e esperança.

Aos meus pais, Márcio e Vânia, por todo suporte, hoje e sempre, por sempre proporcionar as suas filhas uma educação digna e de qualidade e por todo suporte nesse caminho longo e árduo. Minha querida avó, Clotilde, por sempre se fazer presente nos dias, semanas e tempo longe, por ser um amor maior que tudo no mundo. Todos os meus familiares, em especial minhas irmãs, Amanda e Beatriz, por partilhar toda vitória e vida comigo. Kimi e Kiara, por serem porto seguro e de paz em meio a todo o caos.

Bianca, que nunca duvidou de mim e jamais soltou minha mão em qualquer ocasião, por me levantar do chão todas as vezes e soltar confetes por todas as minhas conquistas. Leila e Luiza, por mesmo longe se fazerem imensamente presente em minha vida, por nunca me deixarem se sentir sozinha e desamparada, por nunca, em nenhuma ocasião, me abandonarem. Eloise, por tornar toda essa jornada mais leve e “calma”, por sempre ser meu suporte e sempre seremos “estamos nessa juntas!”.

Um agradecimento especial a todos aqueles que me acompanham nessa jornada, meus amigos queridos e especiais, que ajudam a tornar tudo mais leve e são calmaria em meio ao caos: Larissa, Alexia, Leonardo, Igor, Masayuki e José Luiz. Além disso, aos companheiros da rotina caótica e corrida de laboratório, sempre dispostos a ajudar, acolher e aconselhar: Brenda, Lucas, Taiana, Fábio. Meus amigos da graduação para a vida toda, por todos os conselhos, conhecimentos compartilhados e momentos felizes juntos: Ana Paula, Camilla, Isis e Gleison.

Também gostaria de agradecer aos alunos de iniciação científica por toda ajuda durante essa fase: Luiza, Geovanna, Maria Nicolý, Rian, Joel, Suzanne, Emily. Em especial, a Suelen, que foi meu braço esquerdo, direito e pernas durante esses anos, que foi bem mais que uma aluna dedicada, foi amiga e parceira de todos os perrengues do mestrado. Também agradeço a Sarah Viana, por lá no começo ter me incentivado a entrar nessa vida acadêmica, além de todo apoio durante o percurso. Além disso, gratidão a minha psicóloga, Luiza Mercês, por auxiliar em todo o processo, além de me ajudar a entender meus próprios limites.

Agradeço a minha querida orientadora, Cristiane Maia, por sempre ter enxergado em mim uma capacidade que nem eu mesma era capaz de enxergar, por

sempre me mostrar que sou capaz de algo grande. A minha coorientadora, Luanna Fernandes, por todo amparo e conselhos sábios desde o começo dessa jornada, por ser inspiração hoje e sempre. Ao professor Enéas Fontes, por toda palavra de conforto e conhecimento compartilhado.

A toda equipe da família do LAFICO, por todos os momentos compartilhados, por experiências vividas e conhecimento gerado.

Aos laboratórios e universidades parceiras. Ao programa PPGCF pela oportunidade. A CAPES pelo apoio financeiro. A UFPA por, mais uma vez, ser minha segunda casa.

A todas as pessoas que foram passagem em minha vida durante esse ciclo e contribuíram de alguma forma para que ele se concretizasse. Minha eterna e imensa gratidão a todos.

EPÍGRAFE

“A pesquisa é o que transforma a curiosidade em conhecimento.”
- Neil Armstrong

RESUMO

BARBOSA, M.E.O. **Investigação Dos Efeitos Da Administração De Etanol Do Tipo *High-Intensity Drinking* Sobre O Comportamento Motor De Ratas Jovens e Suas Repercussões Tardias.** 2024, 82 f, Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Pará, 2024.

O álcool é um dos psicotrópicos lícitos mais utilizados que promove alteração de consciência. O consumo agudo, crônico, intermitente e episódico da droga gera alterações comportamentais, cognitivas e motoras. Estudos demonstram que a exposição ao álcool durante a adolescência pode gerar prejuízos emocionalidade, cognição e coordenação motora, uma vez que é considerada fase de vulnerabilidade neuronal. Diante disso, estudos recentes demonstraram alterações motoras em ratos adolescentes, as quais perduram para a adolescência tardia mesmo após períodos de abstinência. Nesse sentido, adultos jovens (18-28 anos) também são suscetíveis ao consumo abusivo de álcool. Porém, são escassos os estudos que investiguem os impactos do consumo de etanol iniciado na fase jovem adulta e suas possíveis repercussões na fase adulta tardia. Por isso, o presente trabalho visa avaliar a exposição de etanol em tipo *high-intensity* iniciada na fase adulto jovem e sua repercussão e impactos sob a coordenação motora na fase adulta tardia em modelo animal após a retirada da droga. Sendo assim, para mimetizar um consumo recreacional de final de semana, ratos *Wistar* fêmeas no final da adolescência (DPN55) (n=11 animais/grupo) receberam, por gavagem, etanol ou água destilada (3g/kg/dia) durante três dias sim e 4 dias não por 4 ciclos. Testes comportamentais como *open field*, *grip test* e rotarod foram utilizados para analisar a coordenação motora em que se realizou após 1 dia, 30 dias e 60 dias da última administração do álcool. Observou-se que o etanol induz prejuízos na locomoção espontânea e força de preensão, porém não demonstrou alteração na locomoção forçada. A pesquisa concluiu que, o consumo iniciado na fase adulto jovem induz prejuízos na locomoção espontânea e força e preensão, que pode se perdurar até a idade adulta do animal.

Palavras-chave: Etanol, adolescência, comportamento motor, abstinência, repercussões tardias.

ABSTRACT

BARBOSA, M.E.O. Investigation of the Effects of High-Intensity Drinking Ethanol Administration on the Motor Behavior of Adulthood and its Late Repercussions. 2024, 82 f, Dissertation (Master's) – Faculty of Pharmacy, Federal University of Pará, Pará, 2024.

Alcohol is one of the most widely used legal psychotropic drugs that alters consciousness. Acute, chronic, intermittent and episodic consumption of the drug generates behavioral, cognitive and motor changes. Studies show that exposure to alcohol during adolescence can cause emotional, cognitive and motor coordination impairments, since it is considered a phase of neuronal vulnerability. In view of this, recent studies have demonstrated motor changes in adolescent rats, which persist into late adolescence even after periods of abstinence. In this sense, young adults (18-28 years old) are also susceptible to alcohol abuse. However, there are few studies investigating the impacts of ethanol consumption initiated in young adulthood and its possible repercussions in late adulthood. Therefore, the present study aims to evaluate high intensity-type ethanol exposure initiated in young adulthood and its repercussions and impacts on motor coordination in late adulthood in an animal model after drug withdrawal. Therefore, to mimic recreational weekend consumption, female Wistar rats in late adolescence (PND55) (n=11 animals/group) received, by gavage, ethanol or distilled water (3g/kg/day) for three days on and four days off for four cycles. Behavioral tests such as open field, grip test and rotarod were used to analyze motor coordination, which were performed after 1 day, 30 days and 60 days after the last administration of alcohol. It was observed that ethanol induces impairments in spontaneous locomotion and grip strength but did not demonstrate changes in forced locomotion. The research concluded that consumption initiated in young adulthood induces impairments in spontaneous locomotion and grip strength, which can last until the animal's adulthood.

Keywords: Ethanol, late adolescence, motor behavior, withdrawal and late repercussions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência do consumo abusivo de álcool (%) entre as mulheres, por idade, em 2010, 2021 e 2023.	14
Figura 2 - Levantamento do consumo de álcool por faixa etária.	15
Figura 3 - Número de internações pelo uso de álcool na região Norte na faixa etária de 18 a 34 anos.....	16
Figura 4 - Comparações de idade entre humanos e roedores.	18
Figura 5 - Metabolismo de oxidação do etanol.....	24
Figura 6 - Mecanismo de modulação de neurotransmissores após a exposição aguda e crônica ao etanol.	28
Figura 7 - Mecanismo de neuroinflamação causado pelo etanol.	30
Figura 8 - Diferenças do metabolismo do etanol no fígado e no cérebro, e quais as principais enzimas envolvidas no processo de biotransformação.	31
Figura 9 - Áreas do funcionamento motor	34
Figura 10 - Conexões neurais para realização do movimento voluntário	37
Figura 11 - Vias diretas e indiretas para realização do movimento voluntário.	38
Figura 12 - Ilustração da metodologia utilizada.....	46
Figura 13 - Ilustração teste experimental em campo aberto	47
Figura 14 - Metodologia aplicada para o <i>Grip test</i>	48
Figura 15 - Metodologia teste do ROTAROD.....	49
Figura 16: Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão binge drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a locomoção espontânea após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliada através do teste do campo aberto. Os resultados foram expressos como a média ± e.p.m. (n = 11 animais por grupo) durante 300 segundos de exposição. *p<0,05 em comparação ao controle no mesmo período avaliado. Teste t de Student para análises intragrupos no mesmo período; ANOVA de 2 vias seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.	53
Figura 17 - : Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão binge drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a força e preensão após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliado através do Grip test. Os resultados foram expressos como a média ± e.p.m da média força e preensão das 3 exposições (n = 11 animais por grupo). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 em comparação ao controle no mesmo período avaliado e #p<0,05 comparando o	

grupo etanol 30 dias em relação ao grupo etanol com 1 dia de abstinência. Teste t de Student para análises intragrupos no mesmo período; ANOVA de 2 vias seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.54

Figura 18 - Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão binge drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a coordenação motora após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliado através do teste do rotarod. Os resultados estão expressos como média $\pm$ e.p.m da média da latência, em segundos, da primeira queda do animal, durante as três exposições do teste (n = 11 animais por grupo). ANOVA de 2 vias de medidas repetidas seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Padrões de consumo de bebidas alcoólicas.	21
Quadro 2 - Descrição dos grupos utilizados no protocolo experimental.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina
ADH	Álcool desidrogenase
ALDH	Acetaldeído desidrogenase
AMPA	A-Amino-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolpropriônico
AMS	Área Motora Suplementar
AP-1	Proteína Ativadora 1
APM	Área Pré Motora
BHE	Barreira Hematoencefálica
CISA	Centro de Informação de Saúde e Álcool
CoA	Coenzima A
COX-2	Ciclooxygenase 2
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAEEs	Ésteres Etílicos de Ácidos Graxos
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
Glu	Glutamato
iGlu	Receptores Ionotrópicos De Glutamato
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Induzível
MAPKs	Proteínas Quinases Ativadas Por Mitógeno
mGlu	Receptores Metabotrópicos De Glutamato
MOX	Monooxidases
MyD88	Proteína De Resposta Primária De Diferenciação Mielóide
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NF κ B	Fator Nuclear Kappa B
NIAAA	Instituto Nacional dos Estados Unidos sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OCID	Observatório Capixaba de Informações sobre Drogas
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar

SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
TGI	Trato Gastrointestinal
TLR-4	Receptores Toll-like 4
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Consumo de etanol em adultos jovens	14
1.2	Maturação cerebral na adolescência e adultos jovens	17
1.3	Etanol: considerações gerais.....	20
1.3.1	FARMACOCINÉTICA DO ETANOL	22
1.4	Etanol: Toxicidade no Sistema Nervoso Central (SNC)	26
1.5	Tolerância e abstinência ao etanol	31
1.6	Etanol e disfunção no sistema motor.....	33
1.6.1	SISTEMA SOMÁTICO	33
1.6.2	ETANOL E FUNÇÃO MOTORA.....	39
2	OBJETIVOS.....	43
2.1	Objetivo geral	43
2.2	Objetivo específico	43
3	METODOLOGIA	45
3.1	Animais e grupos experimentais	45
3.2	Protocolo experimental	46
3.3	Ensaio comportamentais.....	46
3.3.1	TESTE DO CAMPO ABERTO (<i>OPEN FIELD</i>)	47
3.3.2	TESTE DE FORÇA E PREENSÃO (<i>GRIP STRENGTH TEST</i>).....	47
3.3.3	TESTE DE LOCOMOÇÃO FORÇADA (<i>ROTAROD</i>).....	48
3.5	Análise Estatística.....	49
4	RESULTADOS.....	52
4.1	Testes comportamentais	52
4.1.1	O ETANOL REDUZIU A LOCOMOÇÃO ESPONTÂNEA NO LONGO PRAZO	52
4.1.2	O CONSUMO DE ETANOL NO PERÍODO TARDIO DA ADOLESCÊNCIA TEM REPERCURSSÃO NEGATIVA NA FORÇA E PREENSÃO, MESMO APÓS 60 DIAS DE ABSTINÊNCIA.....	54

4.1.3 O PARADIGMA DA EXPOSIÇÃO AO ETANOL NO PERÍODO DE
ADULTOS JOVENS NO PADRÃO BINGE NÃO ATINGE A LOCOMOÇÃO FORÇADA⁵⁴

5 DISCUSSÃO	59
6 CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS.....	68
ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEUA	78

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Consumo de etanol em adultos jovens

O álcool é amplamente utilizado em muitas culturas durante séculos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2,6 milhões de mortes por ano são resultantes do uso nocivo de álcool em todo o mundo (WHO, 2024). De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), um total de 13,5% do total de mortes entre 20 e 39 anos são atribuíveis ao uso do álcool (OPAS, 2023).

O consumo pesado e episódico de etanol é comum entre jovens e adultos, e é caracterizado pela ingestão de um elevado consumo de álcool seguido por um curto intervalo de tempo de abstinência. O relatório realizado pelo Centro de Informação de Álcool e Saúde (CISA) constatou que a frequência de consumo é maior entre homens (27,3%) do que entre mulheres (15,2%) no ano de 2023, todavia a pesquisa mostra uma estabilidade na população masculina, enquanto o público feminino segue em tendência ao aumento, conforme mostra Figura 1 (CISA, 2024).

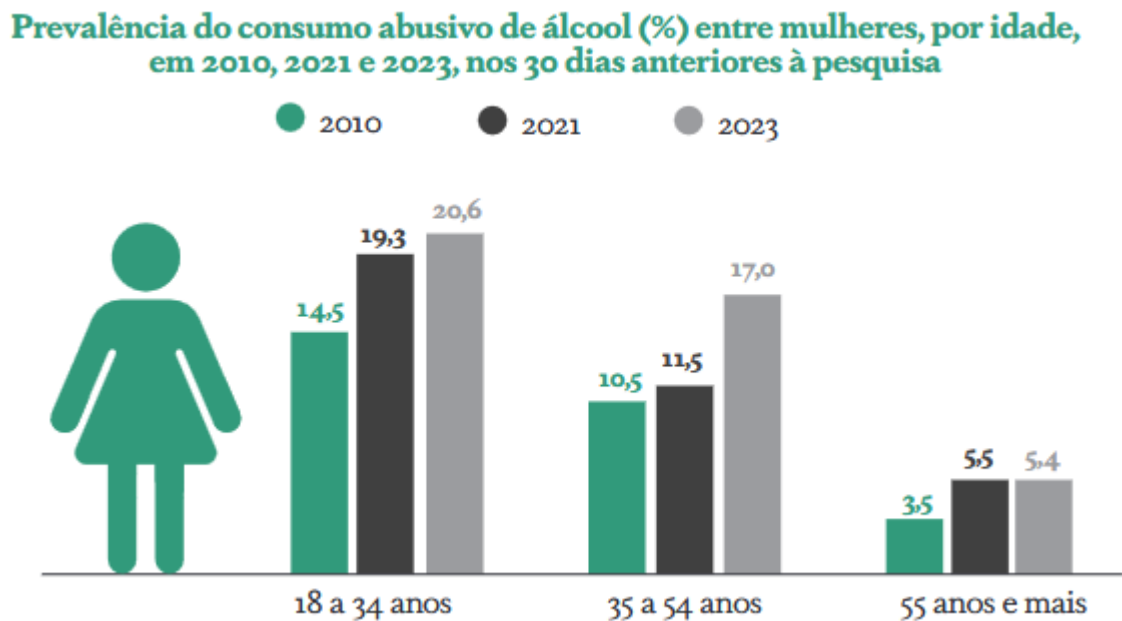


Figura 1 - Prevalência do consumo abusivo de álcool (%) entre as mulheres, por idade, em 2010, 2021 e 2023.
Fonte: CISA - Vigitel, Ministério da Saúde, 2024.

A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) de 2019 revelou que 63,3% dos jovens entre 13 e 17 anos já experimentaram álcool, com uma prevalência maior entre as mulheres (66,9%) comparada aos homens (59,6%). Cerca de 47% desses

jovens relataram estado de embriaguez ao menos uma vez, e nos 30 dias antecedentes à pesquisa; 9,7% consumiram quatro ou mais doses de álcool em um único dia, enquanto 6,9% consumiram cinco ou mais. Além disso, de acordo com o CISA (2023) é crescente o número da ingestão de álcool entre indivíduos adultos jovens (Figura 2).



Figura 2 - Levantamento do consumo de álcool por faixa etária.
Fonte: CISA, 2023.

Ademais, um estudo com universitários da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) indicou que 79,8% dos estudantes consomem álcool, sendo que 68,8% bebem de duas a quatro vezes por mês (CISA, 2022). O consumo abusivo foi relatado por 23,4% dos universitários, e a idade média de início foi aos 15 anos, destacando-se que muitos já iniciaram o consumo de álcool antes de ingressar na universidade, um padrão que tende a intensificar-se com as oportunidades sociais do ambiente acadêmico (CISA, 2022).

Segundo o Observatório Capixaba de Informações sobre Drogas (OCID), cerca de 18,8% da população brasileira é consumidora abusiva de álcool (OCID, 2022). Além disso, um levantamento feito pelo CISA (2022) demonstrou que em 2021 foram registradas 336.407 internações e 69.054 de óbitos pelo uso nocivo de álcool. Na região Norte, esse número chegou a 7.535 internações na faixa etária de 18 a 34 anos, sendo um aumento crescente em comparação aos anos anteriores (Figura 3).

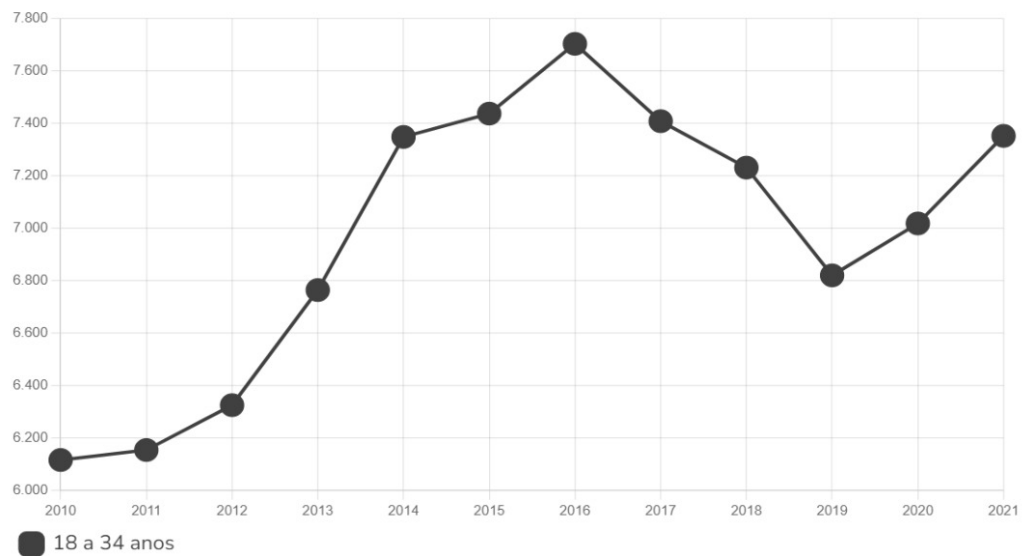


Figura 3 - Número de internações pelo uso de álcool na região Norte na faixa etária de 18 a 34 anos.

Fonte: CISA, com dados do DataSUS, 2023.

Esse alto consumo de álcool em jovens adultos é uma preocupação crescente devido aos seus efeitos deletérios severos no sistema nervoso central (SNC). O padrão de consumo alcoólico é um importante fator na neurotoxicidade do álcool.

O etanol afeta o SNC alterando a transmissão sináptica e modulando os sistemas de neurotransmissores, incluindo GABAérgicos e glutamatérgicos, que são vitais para o funcionamento neurológico (FERNANDES et al., 2017). A perturbação desses sistemas pode resultar em efeitos imediatos como a perda de coordenação e reflexos retardados, e impactos a longo prazo como a diminuição da neuroplasticidade e alterações na estrutura cerebral (CREWS et al., 2000).

Os impactos do etanol sobre a função motora também são preocupantes. Estudos demonstram que o consumo agudo de álcool por adultos jovens leva a uma redução considerável na coordenação motora e no equilíbrio, elevando a probabilidade de ocorrência de acidentes (ZIEMANN et al., 1995). A perda dessas habilidades motoras não só representa um risco imediato, mas também pode gerar consequências prolongadas, afetando a qualidade de vida e a capacidade de desempenhar tarefas diárias. (KELLY et al., 1996).

Por fim, o consumo de álcool está ligado a uma variedade de disfunções neuropsicológicas, incluindo problemas de memória, dificuldades de aprendizado e deterioração cognitiva e motora. Tais efeitos são particularmente problemáticos em

jovens, pois podem comprometer atividades do cotidiano (SLAWECKI e BETANCOURT, 2002).

1.2 Maturação cerebral na adolescência e adultos jovens

A adolescência é um período crítico para o desenvolvimento neuropsicológico, marcado por mudanças significativas na maturação do cérebro. Estudos têm demonstrado que durante esta fase ocorrem alterações importantes em termos de velocidade de processamento e capacidade de memória, elementos essenciais para o funcionamento cognitivo (LUNA et al., 2004). Estas transformações estão ligadas a uma série de fatores biológicos e ambientais que influenciam a estrutura e função do SNC. Fatores genéticos, experiências de vida e influências ambientais como a nutrição e o nível de atividade física também desempenham papéis cruciais no processo de maturação do cérebro do jovem adulto (ARAIN et al., 2013).

Em humanos, a faixa etária que corresponde a adolescência se dá entre o período entre 12-18 anos (BRASIL, 1990). Contudo, essa fase em roedores ainda é discutida, no qual em geral é compreendida como a fase transição de desenvolvimento, em que se incluem mudanças no comportamento, padrões hormonais e características sexuais (MALDONADO-DEVINCCI et al., 2010). Spear (2000) afirma que o período da adolescência em roedores corresponde dos dias 28 a 42 dias pós-natais (DPN), onde ocorre o marco de mudanças, principalmente comportamentais e sexuais.

Além disso, outros autores ampliam a janela de desenvolvimento, dividindo-a em fases, como: precoce, correspondente a animais pré-púberes (21-34DPN); média, referindo-se a roedores na periadolescência (34-46DPN) e tardia, englobando os adultos jovens na fase “final” da maturação (46-59DPN), além de que a maturidade reprodutiva pode se estender até 59 DPN (TIRELLI et al., 2003; SEMPLE et al., 2013). A translacionalidade entre roedores e humanos corresponde entre dias de vida em ratos e anos de vida em humanos (Figura 4). Sendo assim, 10,5 anos de vida em rato equivale a cerca de 1 ano na vida humana durante a fase da adolescência, enquanto na fase adulta varia de 11,8 dias em roedores sendo proporcional a 1 ano na idade adulta (QUINN, 2005). Com isso, Semple e colaboradores (2013) investigaram que 35-49 DPN corresponde aos 12-18 anos na idade humana, assim como a partir de 60 DPN equivale aos 20 anos ou mais.

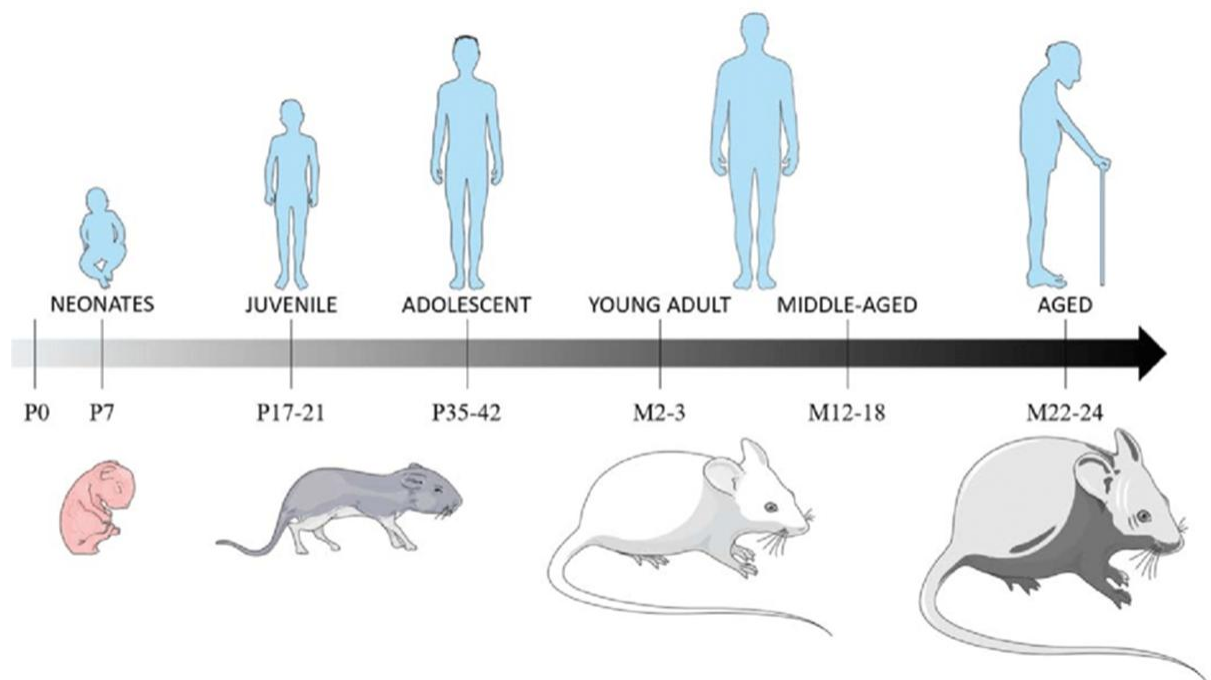


Figura 4 - Comparações de idade entre humanos e roedores.

Fonte: Autor, 2025. Adaptado de SEMPLE et al. (2013); QUINN (2055) e SPEAR (2000).

Pesquisas têm mostrado que o cérebro não alcança a maturidade completa até o início da vida adulta, o que tem implicações diretas no comportamento e na capacidade de tomada de decisão dos jovens adultos (18-28 anos) (LEBEL & BEAULIEU, 2011). Essa maturação envolve tanto o afinamento cortical quanto o aumento da mielinização, que aprimoram a eficiência das redes neuronais (GUR, 2005). Um estudo da maturação cerebral em adolescentes mostra um padrão distinto de afinamento cortical, que é parte essencial da reorganização neural durante esse período. Este afinamento não é uniformemente distribuído pelo cérebro. Áreas responsáveis por funções superiores, como o córtex pré-frontal, são algumas das últimas áreas a se desenvolver no SNC (TAMNES et al., 2010).

Nesse sentido, o avanço das técnicas de neuroimagem proporcionou a possibilidade de mapear o desenvolvimento cerebral com precisão, o que facilita a compreensão das trajetórias normais de desenvolvimento e as variações que podem indicar problemas neuropsicológicos (VASUNG et al., 2019). Além das mudanças físicas, a maturação cerebral durante a adolescência é acompanhada de alterações na regulação emocional e no comportamento social (PASCUAL et al., 2007). O desenvolvimento das áreas cerebrais relacionadas ao processamento emocional e à tomada de decisão social continua a evoluir, o que pode explicar a volatilidade

emocional frequente entre adolescentes e adultos jovens (TOGA, THOMPSON e SOWELL, 2006).

Estudos mostram que o ambiente e as experiências durante a adolescência podem moldar as trajetórias de desenvolvimento cerebral. Por exemplo, a exposição a estressores pode afetar negativamente a maturação de áreas cerebrais, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, que são áreas essenciais para a memória e a tomada de decisões (QUEIROZ et al., 2022). Intervenções positivas, como apoio emocional e mental, mostram-se benéficas para mitigar esses efeitos adversos e promover uma maturação mais saudável (LUNA et al., 2004). Além disso, a influência das interações sociais é importante, uma vez que durante a adolescência, o desenvolvimento de habilidades sociais e a interação social são acompanhados por alterações significativas nas redes cerebrais envolvidas na compreensão social. Isso sugere que as relações sociais desempenham um papel fundamental na moldagem das estruturas neurais durante esse período (ARAIN et al., 2013).

A questão da plasticidade cerebral é outro ponto relevante, visto que a adolescência é uma janela de oportunidade no qual a plasticidade permite adaptações rápidas e eficientes (HAN et al., 2005). No entanto, também representa um período de vulnerabilidade para influências nocivas (TAMNES et al., 2010). Outras pesquisas também permitem mostrar como o álcool e outras drogas podem impactar o cérebro durante o desenvolvimento. O uso dessas substâncias na adolescência está associado a alterações na estrutura e na função do SNC, especialmente no córtex pré-frontal, que pode ter implicações duradouras no comportamento e na cognição (GUR, 2005).

O sistema corticoespinhal também possui um papel fundamental durante o desenvolvimento, visto que no início a atividade neural, esta via ajuda a moldar a topografia e morfologia das conexões, todavia ainda não é utilizada para controlar os movimentos (EYRE et al., 2000). Conforme ocorre a maturação desse sistema, as conexões atingem a estabilidade, e então a atividade neural iniciará sua função no controle motor efetivo (EYRE et al., 2001). Esse sistema não está envolvido no controle dos membros durante o desenvolvimento inicial, no decorrer na maturação se torna responsável por controlar movimentos como manipulação de objetos, alcance, os quais não estão expressos no período de vida inicial (KONCZAK et al., 1995). Durante o crescimento, o sistema corticoespinhal desenvolve a capacidade de

enviar sinais mais eficazes aos músculos, devido à melhora das conexões sinápticas e facilitação sináptica (MENG; LI; MARTIN, 2004).

No início da vida, os sinais sinápticos enviados são ligeiramente fracos, necessitando de repetição para que ocorra a ativação muscular, uma vez que as sinapses ainda não estão completamente desenvolvidas. À medida que ocorre o crescimento, a facilitação sináptica aumenta, permitindo o controle mais eficiente do músculo (BIANE et al., 2015). Por isso, a atividade neural é essencial para o desenvolvimento eficaz das sinapses corticoespinhais, já que essa atividade ajuda no fortalecimento e na eliminação das conexões desnecessárias (KONCZAK et al., 1995).

Estudo de Meng e colaboradores (2004) realizado em gatos, demonstrou que o animal entre a 3ª e 7ª semana de vida passa por uma grande transformação do sistema corticoespinhal. Nesse período, esse sistema passa a adquirir a capacidade de controlar músculos de forma mais direta e eficiente. Com isso, esse sistema corticoespinhal é altamente dependente da atividade neural e experiência motora. Assim, o ambiente e experiências vivenciadas influenciam diretamente na conexão entre cérebro e medula espinhal no início da vida (MENG; LI; MARTIN, 2004).

Essa relação entre desenvolvimento neural e influências externas ganha relevância ao considerarmos o impacto de substâncias como o álcool, cujo consumo remonta ao sétimo milênio antes de Cristo (MCGOVERN et al., 2004). Marshall (1979) descreve o álcool como "o meio mais conhecido e utilizado para alterar a consciência humana", destacando seu papel histórico e cultural. No entanto, o consumo excessivo de etanol, apesar de socialmente aceito, resulta em uma série de alterações comportamentais, cognitivas e fisiológicas (SCHUCKIT, 2009). Além de problemas de saúde como distúrbios psiquiátricos, cirrose hepática e câncer (HENDRIKS, 2020), o abuso de álcool está associado a episódios de violência, acidentes de trânsito e dificuldades de interação social, configurando-se como um problema de saúde pública (REHM et al., 2010; MANZO-AVALOS e SAAVEDRA-MOLINA, 2010). Assim, o entendimento dos mecanismos neurais afetados pelo álcool, especialmente durante períodos críticos de desenvolvimento, como a infância e a adolescência, torna-se essencial para compreender seus efeitos deletérios a longo prazo.

1.3 Etanol: considerações gerais

As bebidas alcoólicas constantemente ingeridas (cerveja, vinho e bebidas destiladas) contêm principalmente álcool e água em sua composição, além de baixas quantidades de proteínas, carboidratos e gorduras (HENDRIKS, 2020). Por isso, o padrão de consumo da ingestão influencia diretamente nos problemas relevantes à saúde (Quadro 1). Atualmente, o *high intensity drinking* é o padrão de consumo mais comumente exercido por adolescentes, adultos jovens e adultos (PETIT et al., 2013).

Nível de bebida	Número de bebidas
Moderado	≤ 2 drinks para homens em um dia
	≤ 1 drink para mulher em um dia
Binge drinking	≥5 drinks para homens em 2 horas
	≥4 drinks para mulheres em 2 horas
High-Intensity Drinking	≥10 bebidas para homens
	≥8 bebidas para mulheres
Heavy Drinking	≥5 drinks em único dia / ≥ 15 drinks por semana
	≥4 drinks em único dia / ≥ 8 drinks por semana

Quadro 1 - Padrões de consumo de bebidas alcoólicas.

Fonte: Adaptado de Instituto Nacional dos EUA sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo (NIAAA), 2025.

O padrão *binge* é caracterizado pela ingestão de mais de cinco doses de bebida alcoólica para homens e quatro para mulheres, durante o intervalo de tempo de duas horas (PETIT et al., 2013). Além disso, o consumo excessivo é definido através da ingestão resultante de pelo menos 0,08g% de alcoolemia em um período de 2 horas nos níveis sanguíneos (NIAAA, 2023). Enquanto isso o *high intensity drinking* é beber o dobro dessa quantidade, ou seja, consumir duas ou mais vezes o limite de consumo de cada gênero, sendo esse consumo extremamente comum em jovens adultos (NIAAA, 2025).

Em estudo realizado com 10.000 estudantes universitários obversou-se que 49% dos homens e 30% das mulheres ingeriam bebidas alcoólicas duas ou mais vezes o limiar de compulsão (WHITE; KRAUS; SWARTZWELDER, 2006). Por conta

disso, o *high intensity drinking* é uma subcategoria do binge drinking em que esse consumo é cerca do dobro ou mais, em que, por exemplo, uma mulher de 61kg ou um homem de 72kg ao praticar o *high intensity drinking* de estômago vazio podem chegar ao consumo de etanol no sangue de 0,30g%, corroborando para apagões e overdoses alcoólicas (HINGSON; ZHA; WHITE, 2017).

Nesse contexto, a velocidade de ingestão também corrobora para os danos à saúde do indivíduo, uma vez que consumir taxas de álcool rapidamente acelera o aumento dos níveis de concentração de etanol plasmático, produzindo maior intoxicação e estimulação em adultos (LEEMAN et al., 2010; CARPENTER et al., 2017).

1.3.1 FARMACOCINÉTICA DO ETANOL

O etanol é uma molécula anfipática, em que características lipofílicas possibilitam a facilidade da molécula difundir-se nas membranas celulares e seus aspectos hidrofílicos facilitam a ligação com hidrogênio (FERREIRA e WILLOUGHBY, 2008). Com fórmula molecular C_2H_5OH , massa molar 46 e densidade 0,79, se torna completamente miscível em água, o que facilita o consumo e sua mistura com outras substâncias para ingestão (GOULLÉ e GUERBET, 2015). Após a ingestão de bebidas alcoólicas, a farmacocinética determina o sentido temporal da concentração plasmática de etanol, além do seu grau de exposição aos órgãos que se torna imprescindível para compreender os efeitos (GOULLÉ e GUERBET, 2015).

A absorção do etanol acontece por difusão passiva em sua maior parte no duodeno e jejuno proximal, devido sua elevada área de superfície e alto suprimento de sangue, podendo atingir concentração plasmática máxima em torno de 30 a 90 minutos (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001). Nesse sentido, há diversos fatores que influenciam na absorção da substância, como a presença de conteúdo gástrico. Hidratos de carbono de lipídeos, proteínas e/ou carboidratos auxiliam a diminuir a taxa de absorção da droga, assim como a presença de açúcar em bebidas alcoólicas retardam esse fenômeno farmacocinético (FERREIRA e WILLOUGHBY, 2008).

A presença de carbonatação (presença de dióxido de carbono, CO_2) também é responsável pelo aumento da absorção (FERREIRA e WILLOUGHBY, 2008). Esse componente se encontra muito presente em bebidas gaseificadas, que são facilmente misturadas com bebidas alcoólicas (ROBERTS e ROBINSON, 2007). Ademais, ingerir álcool com estômago vazio também acelera a absorção, uma vez que o esvaziamento

gástrico é um fator determinante para taxa de absorção (LEVITT, 2002; FERREIRA e WILLOUGHBY 2008).

O consumo de bebidas com alto teor alcoólico e a ingestão de alta quantidade de álcool em um curto período afeta o padrão farmacocinético, uma vez que a absorção é considerada máxima em concentrações alcoólicas de 10% a 20% (CEDERBAUM, 2012). Dessa forma, uma alta concentração de álcool etílico causa a irritação da mucosa gástrica, levando ao aumento na produção de muco, que por sua vez retarda o esvaziamento gástrico, aumentando o conteúdo estomacal (GONZALEZ et al., 2020).

O etanol é facilmente distribuído pelo corpo, pois é facilmente miscível à água, o que torna sua distribuição dependente do teor de água dos órgãos e tecidos e não apresenta ligação às proteínas plasmáticas (CEDERBAUM, 2012). O álcool é uma molécula praticamente insolúvel em gorduras e óleos, o que corroborar para seu volume de distribuição diferir entre ambos os sexos (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001). Mulheres, por apresentar maior gordura visceral, normalmente possuem o volume de distribuição menor que o sexo masculino, o que acarreta níveis maiores de etanol plasmático (COLE-HARDING e WILSON, 1987).

Diante disso, a mesma unidade de etanol consumida por ambos os sexos é capaz de produzir concentrações de álcool diferentes. Portanto, ao ingerir a mesma quantidade de álcool, mulheres terão níveis máximos da substância mais elevados (CEDERBAUM, 2012). Além disso, o metabolismo gástrico do etanol é mais acelerado no sexo masculino, o que também contribui para os maiores níveis plasmáticos da substância em mulheres (FREZZA et al., 1990).

O metabolismo do etanol é realizado por três vias: i) oxidação pela enzima álcool desidrogenase (ADH); ii) pelas monooxidases (MOX) e iii) pela catalase (Figura 5). Todos esses mecanismos convergem na produção de acetaldeído, que é o metabólito tóxico do etanol (FERNANDES et al., 2017). O metabolismo primário do etanol ocorre no hepatócito, onde seu metabolismo de primeira passagem é realizado pelas isoformas do ADH, como α ADH, ADH classe I e classe III, o qual através da captação de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+) realiza a oxidação do etanol em acetaldeído (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001; GOULLÉ e GUEBERT, 2015; FERNANDES et al, 2017).

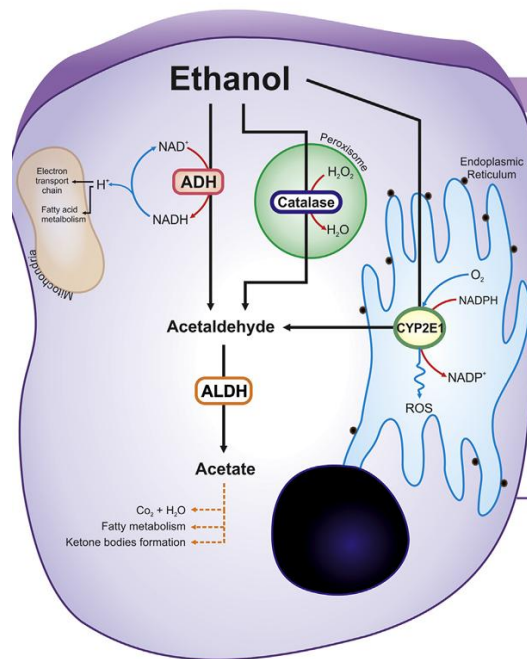


Figura 5 - Metabolismo de oxidação do etanol
 Fonte - FERNANDES et al., 2017.

Posteriormente, a enzima acetaldeído desidrogenase (ALDH) realiza a conversão do acetaldeído em acetato + dióxido de carbono. Posteriormente, no citosol a enzima acetato COA ligase realiza a junção do acetato + Coenzima A (CoA), formando AcetilCoA (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001). A NAD^+ é encontrada em quantidade limitada no fígado, o que restringe sua taxa de desintoxicação à 15 gramas (g) de etanol por hora. Além disso, a via de oxidação do ADH e ALDH é saturável, pois atinge seu limite máximo assim que o nível de álcool no sangue chega a 0,01g/L, equivalente a meia unidade alcoólica (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001; GOULLÉ e GUEBERT, 2015).

Sabe-se que variações genéticas nas isoenzimas ADH e ALDH afetam o metabolismo da substância. Algumas isoenzimas ALDH, principalmente ALDH2, são encontradas ausentes em populações de nacionalidade japonesa, o que ocasiona na diminuição do metabolismo do acetaldeído, elevando sua concentração no sangue (GOULLE e LACROIX, 2000). Com isso, gera-se uma síndrome responsável por provocar taquicardia e queimaduras digestivas, além de aumentar sintomas como náuseas, vômitos e dores de cabeça, que são presentes em casos do aumento de acetaldeído plasmático (GOULLE e LACROIX, 2000; CEDERBAUM, 2012; GOULLÉ e GUEBERT, 2015).

A molécula de acetaldeído é capaz de formar complexos covalentes com biomoléculas, interferindo na sua curva farmacocinética (GOULLÉ e GUEBERT, 2015). Outro fator interferente é o metabolismo gástrico realizado pelo ADH gástrico, que também afeta a biotransformação do álcool, uma vez que corresponde de 5 a 10% da metabolização e pode resultar em danos e irritação da mucosa gástrica (FERREIRA e WILLOUGHBY 2008). A via de metabolismo por MOX, como o CYP2E1, ocorre de forma inespecífica e pode ser influenciada por polimorfismos genéticos e a interação com substâncias e medicamentos (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001).

A biotransformação que ocorre através da catalização da hidroxilação do etanol, gerando acetaldeído, é uma via indutiva presente em alcoolistas agudos e crônicos (CEDERBAUM, 2012; GOULLÉ e GUEBERT, 2015). A indução de MOXs inespecíficas aumentam a velocidade do metabolismo e de outros compostos também biotransformados pela via, o que pode ocasionar em deficiências de vitaminas, interações medicamentosas, assim como amplificações medicamentosas, formações de espécies reativas e oxigênio (EROs), lipoperoxidação de membrana, desnaturação enzimática, mutações no DNA e mortes de hepatócitos (CEDERBAUM, 2012).

Além disso, a catalase é uma hemoproteína localizada no peroxissomos dos tecidos. A catalase tem processo de biotransformação envolve a presença de xantina oxidase e catalase, que só se torna ativa dependendo da quantidade de peróxido de hidrogênio produzido nas reações intermediárias (GOULLE e LACROIX, 2000). O metabolismo não oxidativo do etanol é importante para auxiliar no diagnóstico e monitorização do alcoolismo crônico através da formação de biomarcadores (GOULLÉ e GUEBERT, 2015). O etanol é capaz de estratificar ácidos graxos e formar ésteres etílicos de ácidos graxos (FAEEs), que ao se acumular nos tecidos, geram danos teciduais (KINTZ, 2015).

O etanol também se liga ao fosfato liberado da fosfadilcolina (essencial na absorção de gordura), formando o fosfadiletanol que é responsável por distúrbios de membrana (COOPER, KRONSTRAND e KINTZ, 2012; KINTZ, 2015). Além disso, através da conjugação da molécula com ácido glicurônico, tem-se um biomarcador direto do consumo excessivo de álcool, visto que o etilglicuronídeo formado tem meia vida longa no sangue e urina, sendo presente em ambientes mesmo quando não há resquícios plasmáticos da droga (KINTZ, 2015).

A eliminação do etanol do organismo acontece em 0,7% pelo hálito, 0,3% pela urina e 0,1% pelo suor, além do leite materno (GOULLÉ e GUERBET, 2015; JONES,

1993). O processo de eliminação da substância do corpo ocorre na velocidade máxima independente da concentração de álcool. A capacidade metabólica média é equivalente a 170 a 240g/dia para um indivíduo de 70kg, o que corresponde a 7g de substância eliminada por hora de tempo, ou seja, uma bebida por hora (RAMCHANDANI, BOSRON e LI, 2001).

1.4 Etanol: Toxicidade no Sistema Nervoso Central (SNC)

O consumo indevido e exagerado de álcool tem como um dos principais alvos o SNC, que ocasionam mudanças na estrutura, fisiologia e função do cérebro, que são dependentes da quantidade, período e frequência da exposição (FERNANDES et al., 2017). O etanol possui a característica de mover-se livremente através da membrana lipídica, de tal maneira que em altas concentrações torna-se capaz de alterar a composição da bicamada, além de interferir diretamente na função dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina e serotonina (VENGELIENE et al., 2009).

O álcool atua no SNC por diversos mecanismos complexos, já que possui habilidade de interagir com diferentes receptores e proteínas efetoras. Além disso, inibe canais de Ca^{2+} e abre os canais de K^{+} , corroborando para modificar a homeostase dos neurotransmissores no sistema nervoso (VERGALINE et al., 2009). Nesse contexto, o etanol possui atuação através da modulação alostérica positiva de GABA, no qual em altas doses tem-se a potencialização da atividade inibitória do neurotransmissor (KUMAR et al., 2009).

Sendo assim, ao aumentar atividade inibitória de GABA ocorre sedação e atividade hipnótica, disfunção cognitiva, ataxia e incoordenação motora, além de gerar neurodegeneração apoptótica em diferentes regiões do SNC (YOUNG et al., 2008; KUMAR et al., 2013). Foi observado que no consumo crônico da droga, tem-se a redução do efeito de GABA na fenda sináptica, causando *downregulation* dos receptores GABA_A (FERNANDES et al., 2017).

O efeito do álcool na via glutamatérgica afeta as funções dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos (iGlu) e metabotrópicos (mGlu) através do seu antagonismo alostérico (FERNANDES et al., 2017). O consumo agudo da droga reduz a liberação de glutamato na fenda sináptica, diminuindo a ação dos receptores iGlu N-metilo-D-aspartato (NMDA) que está atrelado às funções de emocionalidade, cognitivas, controle motor e aprendizado (KUMARI e TICKU, 2000). Outrossim, a

exposição crônica ao etanol ocasiona a regulação positiva de NMDA, gerando a *upregulation* do receptor, além da indução dos receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropriônico (AMPA) e potencialização dos receptores mGlu, o que aumenta a vulnerabilidade neuronal e excitotoxicidade (NAGY, 2004; VERGALINE et al., 2009).

Na via dopaminérgica, o etanol aumenta a liberação de dopamina na fenda sináptica, que está ligada ao “prazer” ao ingerir bebidas alcoólicas, diretamente relacionada à modulação do circuito de recompensa gerado através dessa ingestão aguda (GUERRI e PASCUAL, 2010). A liberação de dopamina está ativa durante o uso inicial e nos estágios iniciais da dependência. Além disso, nos casos de abstinência, tem-se a redução de dopamina, o que ocasiona em recaída e sintomas relacionados às crises de abstinência (KUMAR et al., 2009; GUERRI e PASCUAL, 2010).

A via serotoninérgica também é modulada pelo etanol, através da indução de receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT)-3, que aumentam a liberação de dopamina (FERNANDES et al., 2017). A diminuição da atividade dos receptores 5-HT, provocados através da atuação em 5-HTA, estão associados a um efeito reduzido do álcool, corroborando com aumento do consumo de etanol e seus efeitos viciantes (SCHUCKIT, 2009). Portanto, o consumo intermitente e episódico de etanol altera a homeostase dos neurotransmissores no SNC, onde os principais afetados são a via gabaérgica e glutamatérgica (Figura 6).

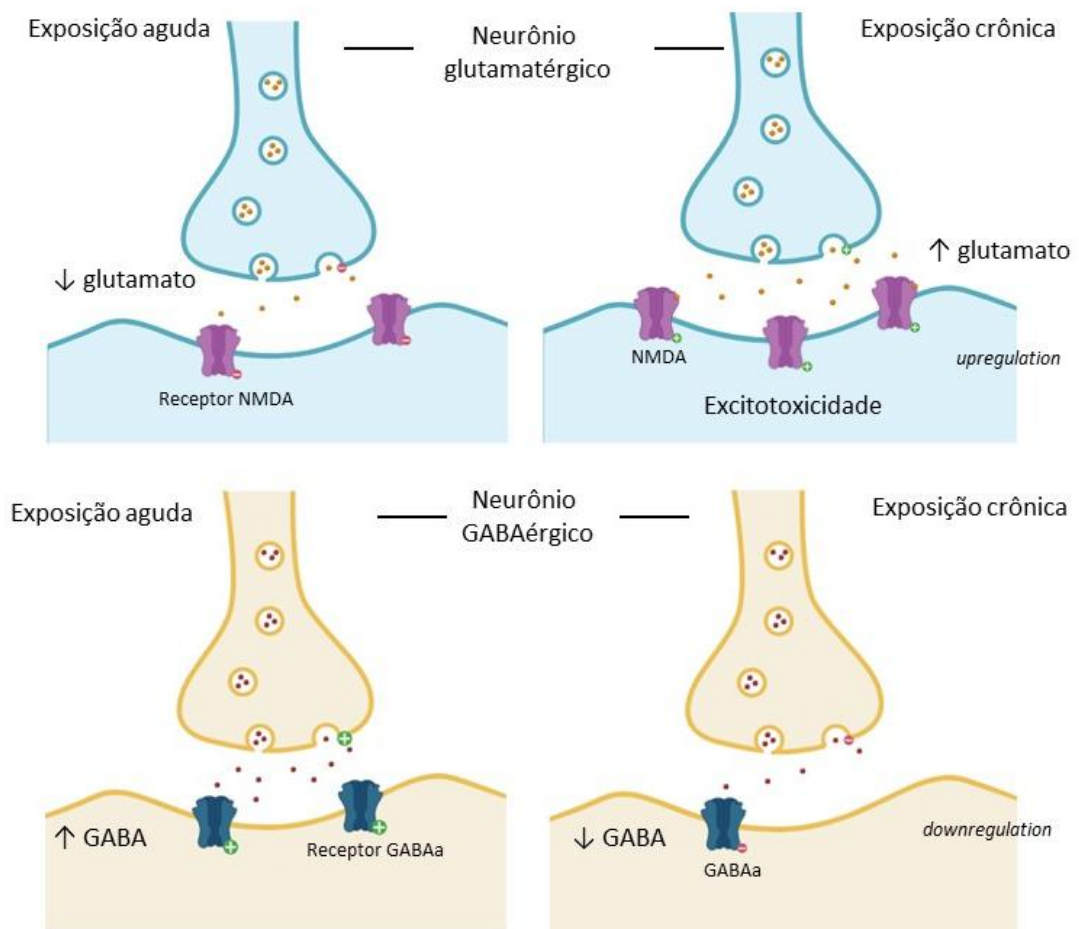


Figura 6 - Mecanismo de modulação de neurotransmissores após a exposição aguda e crônica ao etanol.

Fonte - Autor, 2024.

O consumo de álcool afeta populações do SNC, atingindo neurônios e células gliais, principalmente astrócitos e micróglia, que possuem papel importante no desenvolvimento, reparo e neurotransmissão, além de serem imprescindíveis na vascularização, inflamação, neuroproteção e imunidade inata do sistema nervoso (WARD et al., 2009). Astrócitos e micróglia possuem papel fundamental na resposta inflamatória, contribuem para o estabelecimento na barreira hematoencefálica e em respostas a lesões ou infecções através da regulação positiva e produção de mediadores inflamatórios (HANISCH, 2002; BLANCO e GUERRI, 2007).

Sendo assim, o etanol, seja com consumo crônico ou agudo, é modulador da função imunológica, podendo causar o aumento da ativação micróglia, diminuição no número de células microgliais, perda e hipertrofia astrocitária, assim como mudanças na mielinização (MIGUEL-HIDALGO et al., 2002). Sabe-se que a ativação prolongada do mecanismo de defesa do SNC pode ocasionar inflamação crônica, o que leva a

morte de células neuronais, provavelmente provocado pelo metabólito acetaldeído (BLANCO e GUERRI, 2007).

A ativação da via neuroinflamatória ocorre através de receptores do tipo Toll-like-4 (TLR-4), expressos nas superfícies de micróglia e astrócitos, assim como vesículas de micróglia (BLANCO e GUERRI, 2007). Com isso, ativa-se a via de sinalização da proteína de resposta primária de diferenciação mieloide 88 (MyD88), que gera ativação do fator nuclear kappa B ($\text{NF}\kappa\text{B}$), que é responsável pela expressão de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs) que por sua vez ativam o fator de transcrição $\text{NF}\kappa\text{B}$ e proteína ativadora-1 (AP-1), culminando na transcrição de mediadores inflamatórios, como óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e ciclooxigenase-2 (COX-2), além de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$) (BLANCO e GUERRI, 2007). Nesse sentido, estudos já demonstraram que após 4 ciclos de *binge* de etanol ocorreu o aumento de MDA (marcador de peroxidação lipídica) e NO no córtex motor (FERNANDES et al., 2018).

Outrossim, há vários mecanismos propostos a ativação da via neuroinflamatória pela ingestão de etanol (BLANCO e GUERRI, 2007). Entre eles, tem-se a excitotoxicidade, geração de iNOS, edema cerebral e o aumento e produção de radicais livres através da indução da CYP2E1, EROs e $\text{NF}\kappa\text{B}$ (BLANCO, VALLES e GUERRI, 2005) (Figura 7).

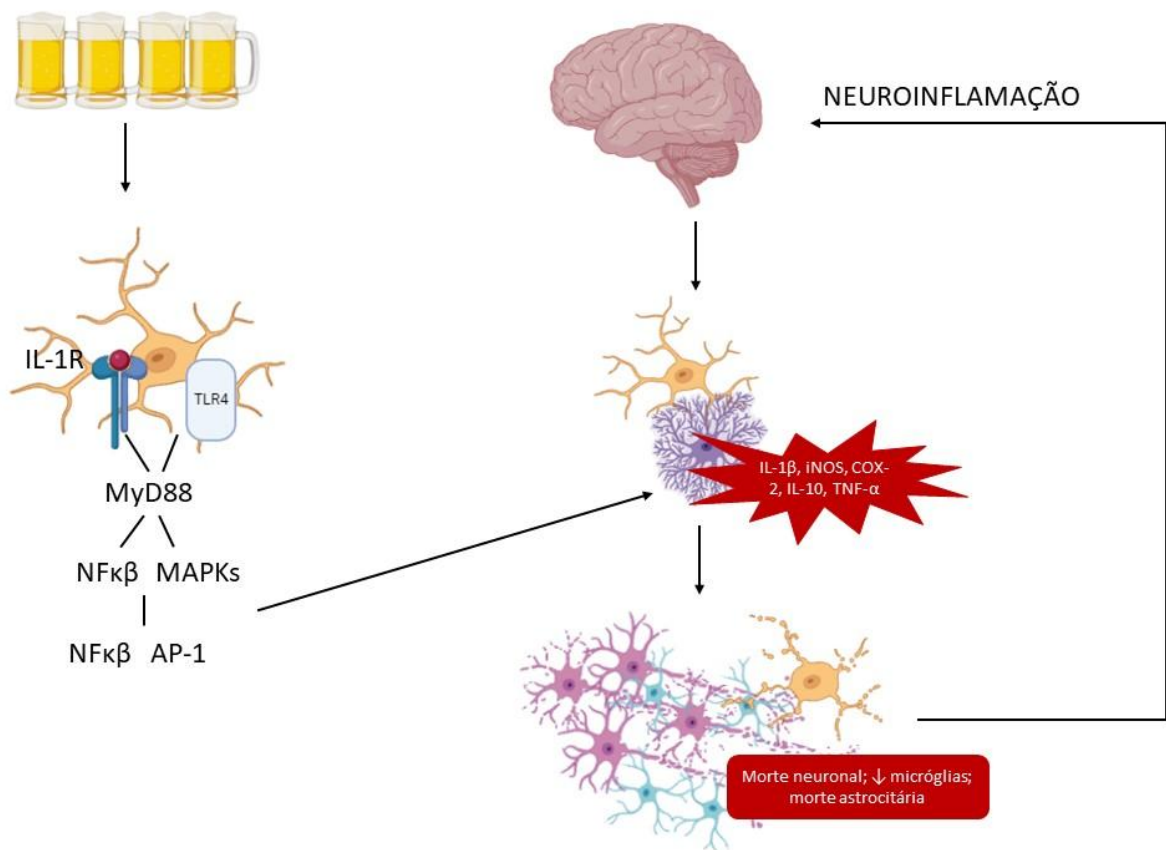


Figura 7 - Mecanismo de neuroinflamação causado pelo etanol.
Fonte - Autor, 2024.

Nesse contexto, o estresse oxidativo é caracterizado pelo aumento dos níveis de radicais livres e diminuição dos níveis de antioxidantes (FERNANDES et al., 2017). Os radicais livres são moléculas com elétrons desemparelhados, que englobam as EROs, que possuem alta reatividade e radicais de oxigênio, e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) que dispõem óxido nítrico (GALICIA-MORENO e GUTIÉRREZ-REYES, 2014; FERNANDES et al., 2017). Os antioxidantes detêm a capacidade de neutralizar EROs e ERNs através da superóxido dismutase (SOD) e catalase, que convertem o ânion superóxido dismutase em peróxido de hidrogênio + água (H_2O) (GALICIA-MORENO e GUTIÉRREZ-REYES, 2014). Essas enzimas estão presentes em abundância no córtex, cerebelo, hipotálamo, estriado e medula espinhal (DAS e VASUDEVAN, 2007). Portanto, o consumo excessivo de etanol acarreta estresse oxidativo através do metabolismo do acetaldeído, aumento os níveis de EROS, envolvendo O_2 , OH e H_2O_2 , que causam danos à barreira hematoencefálica e neuroinflamação (FERNANDES et al., 2017).

O álcool também regula positivamente o metabolismo da ADH e CYP2E1, a qual encontra-se em abundância no córtex e cerebelo, acarretando o aumento da produção de EROs (HAORAH et al., 2005). Por isso, enzimas como CYP2E1 são essenciais quando há a geração de EROs e ERNs no SNC, uma vez que são as maiores responsáveis pelo metabolismo do etanol no cérebro (Figura 8), que contribuem para os danos cerebrais induzidos pelo consumo de etanol, os quais podem afetar a cognição, emocionalidade, aprendizagem e até a coordenação motora do indivíduo (FERNANDES et al., 2017).

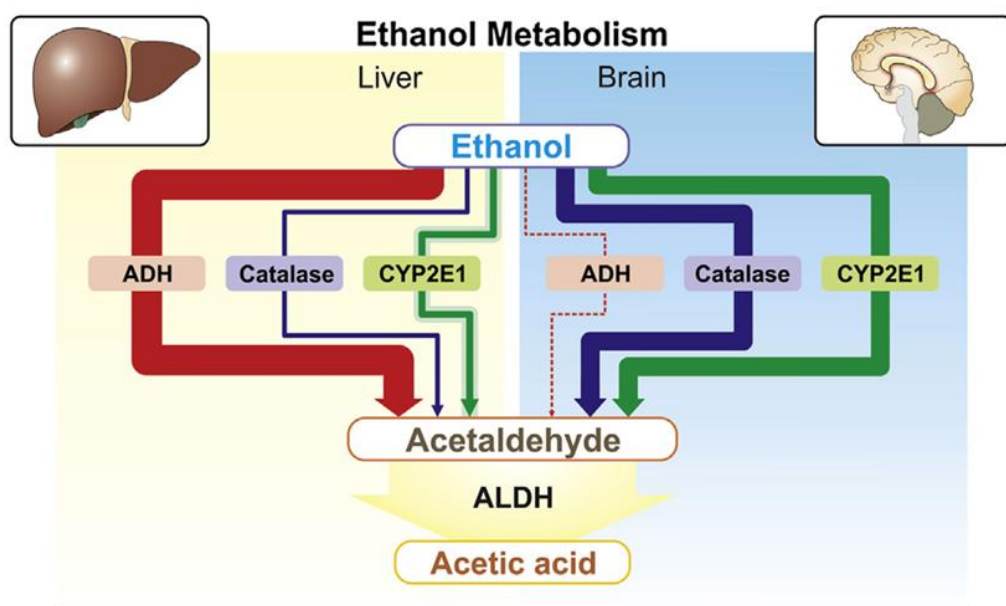


Figura 8 - Diferenças do metabolismo do etanol no fígado e no cérebro, e quais as principais enzimas envolvidas no processo de biotransformação.

Fonte - FERNANDES et al., 2017.

1.5 Tolerância e abstinência ao etanol

Os danos causados pelo consumo de etanol dependem da quantidade, período e frequência da exposição. Como já foi citado anteriormente, essa substância interage com o sistema nervoso principalmente através da inibição da via glutamatérgica e estimulação da via GABAérgica no consumo agudo e crônico.

Após um período de consumo ocorre mecanismos de tolerância. A tolerância ao etanol é caracterizada pela redução na resposta à substância após intensa e/ou repetida exposição, no qual se exige maiores doses para produzir os mesmos efeitos (FADDA & ROSSETTI, 1998). O mecanismo de tolerância farmacocinética se dá através de mudanças na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do etanol,

no qual ocorre o aumento das enzimas hepáticas (como álcool desidrogenase), intensificando sua metabolização e reduzindo seus efeitos (SCHUKIT, 1984). Enquanto isso, também ocorre adaptações celulares que reduzem a sensibilidade ao álcool, mudanças que podem incluir alterações nos receptores dos neurotransmissores ou na sinalização intracelular (CEDERBAUM et al., 1977).

Nesse sentido, o etanol desenvolve o processo de tolerância por mecanismos principais que envolvem processos de habituação, que reduzem progressivamente a intensidade do estímulo, corroborando com que a longo do tempo o cérebro se habitue aos efeitos deletérios causados pela droga (KOOB, 1996). Ademais, também é possível desenvolver tolerância através da compensação dos efeitos depressores da droga, em que se aumenta a atividade de sistemas excitatórios e reduz-se a sensibilidade de receptores inibitórios (TABAKOFF et al., 1982). Este modelo está diretamente relacionado ao risco de desenvolver dependência a droga, uma vez que ocorre a redução da sensibilidade dos efeitos aversivos, o que contribui para o consumo excessivo e desenvolvimento de dependência (POULOS & CAPPEL, 1991).

Outrossim, a retirada de etanol após consumo crônico também gera efeitos deletérios no SNC. Foi demonstrado que pacientes em abstinência alcoólica apresentam concentrações elevadas na neurotransmissão excitatória no líquido cefalorraquidiano, que incluem N-acetilaspargilglutamato (NAAG) e glicina, essa última por sua vez é um coagonista do receptor NMDA, que aumenta assim a atividade glutamatérgica (TSAI et al., 1998).

Um estudo de Tsai e colaboradores (1998) também demonstrou atividade reduzida das concentrações de GABA durante a abstinência, já que a abstinência leva a um processo de dessensibilização dos receptores GABAérgicos, o que reduz a neurotransmissão inibitória (TSAI et al., 1998). O mesmo estudo também correlaciona que paciente em abstinência possuem níveis elevados de peróxidos lipídicos e atividade reduzida da SOD, o que corrobora para a neurotoxicidade, que é frequentemente observada em pacientes alcoolistas (TSAI et al., 1998).

Ainda no contexto de efeitos deletérios sobre a abstinência, estudos recentes já demonstraram que o consumo intermitente e episódico é capaz de causar efeitos deletérios iniciais e tardios, mesmo após longos períodos de abstinência (QUEIROZ et al., 2022; DE OLIVEIRA et al., 2024). Com isso, com início do consumo na adolescência foi observado que o comportamento do tipo ansioso e depressivo

persiste mesmo após 60 dias de abstinência, se perdurando até a idade adulta, assim como prejuízo mnemônico de curto prazo em ratos (QUEIROZ et al., 2022).

Em nível bioquímico, observou-se também que a retirada aguda (após 1 dia) resultou em diminuição da atividade antioxidante, aumento nos níveis de peroxidação lipídica também foi observado após 30 dias de abstinência e a redução de glutatona foi observada na vida adulta, após 60 dias da retirada da droga (QUEIROZ et al., 2022). Em estudo semelhante, De Oliveira (2024) com 4 ciclos de *binge drinking* durante a adolescência observou danos na coordenação motora após 1 dia de abstinência que se perduraram mesmo após 60 dias de retirada, além de alterações cerebelares a curto e longo prazo o que gera prejuízo motor na vida adulta, mesmo após longos períodos de abstinência.

1.6 Etanol e disfunção no sistema motor

1.6.1 SISTEMA SOMÁTICO

O Sistema Nervoso Somático pertence ao Sistema Nervoso Periférico e é responsável pelos movimentos voluntários através da utilização do músculo esquelético. Para isso, é constituído de nervos aferentes sensoriais e nervos eferentes motores distribuídos em 43 segmentos de nervos, sendo 12 pares cranianos e 31 pares espinhais (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). Os nervos cranianos transportam as informações para dentro e fora do encéfalo, enquanto os nervos espinhais transferem as informações somatossensoriais e orientações motoras para além da medula espinhal, assim controlando os movimentos do corpo (AKINRODOYE e LUI, 2020).

O controle do movimento é realizado pela integração de unidades motoras comandadas pelas vias neurais descendentes mediais, responsáveis pelo controle das unidades motoras relacionadas ao músculo do tronco e músculos proximais, com função de postura e equilíbrio; e as vias neurais descendentes laterais que comandam as unidades motoras relacionadas aos músculos distais responsáveis por dar maior liberdade de movimento (CURI & FILHO, 2009). Para que o movimento voluntário seja realizado é necessário etapas preparatórias como a decisão de realizar o movimento, planejamento da ação, comparação do que foi planejado com os programas preexistentes e realizados, assim como a coordenação do movimento (CURI & FILHO, 2009).

Os comportamentos motores dependem de um planejamento motor, atividade preparatória e execução motora (SVOBODA e LI, 2018; ARIANI et al., 2022). O planejamento motor é complexo e envolve a integração de áreas motoras superiores (áreas corticais), intermediárias (cerebelo e estriado) e inferiores (medula espinhal) mobilizadas para a execução motora (FOGASSI e LUPPINO, 2005; BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). O movimento adequado ocorre pela influência de áreas motoras, como córtex motor primário, área motora suplementar e pré-motora, sob projeções descendentes e interneurônios da medula espinhal através da intercessão e controle de conexões com tronco encefálico, núcleos de base e cerebelos, conforme a Figura 9 (FERNANDES et al., 2018).

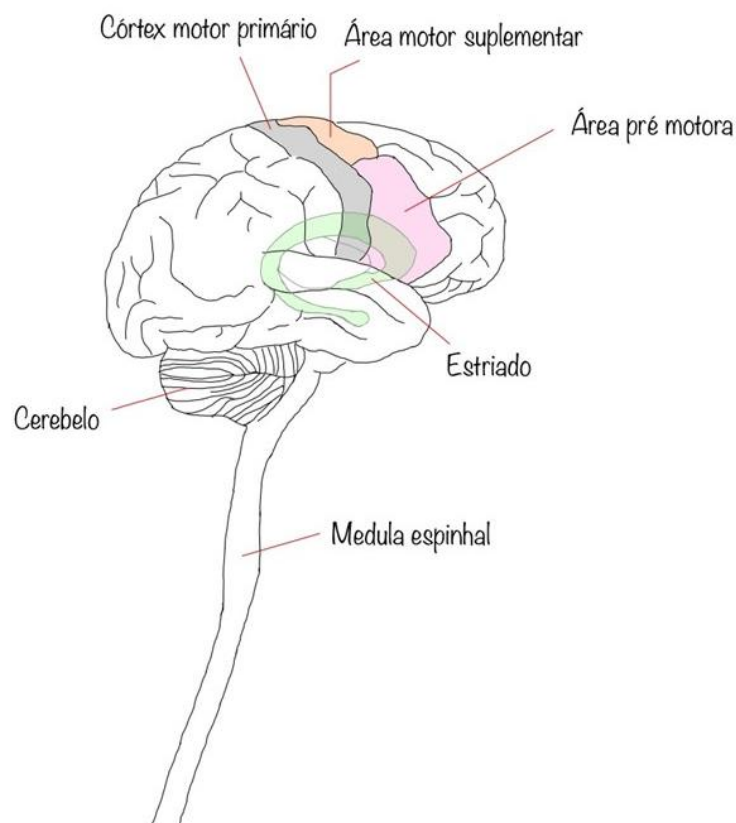


Figura 9 - Áreas do funcionamento motor
Fonte - Autor, 2024.

Inicialmente, áreas corticais somatossensoriais, especificamente na região entre o lobo occipital, parietal e temporal, integram informações sensoriais, motores, cognitivos e proprioceptivas que são transformadas em idealização da ação motora e orientação sensorial (FOGASSI e LUPPINO, 2005; FREEDMAN et al., 2018). Posteriormente, as informações são transmitidas para áreas motoras como córtex

motor, presente no giro pré-central do lobo frontal, região fundamental para o planejamento e execução motora e atua em conjunto com outras áreas corticais e subcorticais, como núcleo de base e cerebelo (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017).

O córtex motor é fundamental para o planejamento e controle motor, além de integrar informações sensoriais e motoras, fracionamento do movimento e movimentos de aquisição e aprendizagem motora (TEIXEIRA et al, 2014; LI et al., 2015; SVOBODA e LI, 2018). O córtex motor é uma região no lobo frontal, dividido em área 4 (córtex primário) e área 6 (áreas motoras secundárias) de Brodmann (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). A área 4 do córtex motor também pode ser chamada de córtex primário (M1), encontrada no giro pré-central do lobo frontal, sendo fundamental para a execução do movimento, aprendizagem motora após práticas a longo prazo, consolidação motora, funções somatossensoriais e inibição de movimentos involuntários e principal ordenador do movimento voluntário (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; BHATTACHARJEE et al., 2020).

O estímulo de uma região específica da área M1 pode gerar ativação de vários músculos, o que causa o fenômeno de divergência, quando um único axônio sai da área M1 e torna-se capaz de se ramificar, ocasionando sinapses com várias unidades motoras do córtex cerebral (CURI & FILHO, 2009). O inverso é um fenômeno denominado convergência, em que vários neurônios de M1 podem ser capazes de se convergir sobre um único motoneurônio da medula. Além disso, para que ocorra a execução do movimento é necessário a obtenção de informações sensoriais, visuais, auditivas, somáticas, entre outras, que estão diretamente relacionadas com o córtex parietal e as áreas pré-frontais (CURI & FILHO, 2009).

Além disto, no M1 encontram-se células piramidais gigantes, chamadas de células de Betz ou camada 5, que são neurônios motores superiores pois fazem sinapses na medula espinhal com neurônios motores inferiores, formando a via corticoespinhal (BHATTACHARJEE et al., 2020). É relatado que uma célula piramidal controla vários neurônios motores conectados a fibras musculares de um membro, permitindo o movimento desejado (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; BHATTACHARJEE et al., 2020). Em consoante, estudos de excitabilidade de neurônios do M1 demonstraram que descargas acontecem antes e durante o movimento, refletindo parâmetros de movimento como força e direção (LI et al., 2015; BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; SVOBODA e LI, 2018).

Além do M1, há as áreas motoras secundárias na área 6, que podem ser subdivididas em duas áreas com atividades semelhantes, porém atingem músculos diferentes: a área pré-motora (APM), região lateral, e área motora suplementar (AMS), região medial (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). Essas duas regiões estão relacionadas aos processos cognitivos do movimento, como planejamento, estratégias e seleção de movimentos que são mantidas até o momento da sua execução (BHATTACHARJEE et al., 2020). Nestas regiões, os neurônios também são ativos antes mesmos do início dos movimentos, inferindo seu papel no planejamento do movimento, e recorrem a áreas subcorticais para o aperfeiçoamento, refinamento e controle do programa motor (LI et al., 2015; BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; SVOBODA e LI, 2018).

O planejamento motor é realizado principalmente pela APM e AMS em conjunto, no qual é considerado um ponto de transição que converte a intenção das ações motoras em estratégias concretas para a realização do movimento (CURI & FILHO, 2009). A APM é diretamente ligada a aquisição de informações novas e informações geradas no momento da execução da ação motora, além de possuir extensas conexões com o córtex cerebral. Enquanto a AMS utiliza as informações já contidas na memória motora, além de também ativar vias occipitais e possui conexão direta com M1 (CURI & FILHO, 2009).

Os núcleos de base constituem núcleos subcorticais como o globo pálido, núcleo subtalâmico, núcleo caudado e putâmen, em conjunto são chamados de estriado (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). Os núcleos de base, com auxílio do cerebelo, auxiliam o córtex motor na avaliação do comando motor enviado às unidades motoras, todavia, os núcleos de base não possuem conexão direta com os motoneurônios da medula, por isso não são coordenadores do movimento, mas sim controladores (CURI & FILHO, 2009).

O estriado recebe conexões excitatórias do córtex cerebral e influencia o córtex motor através de vias inibitórias destinadas para o núcleo ventral anterior e ventrolateral do tálamo, que estabelecem conexões excitatórias para o córtex motor, especificamente para área motora suplementar (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; ZIEGLER et al., 2017). O corpo estriado tem como principal tipo de células as células espinhosas médias, no qual chegam, principalmente, fibras glutamatérgicas, nas quais trazem a intenção de iniciar o movimento voluntário. Todavia, as células espinhosas médias são neurônios GABAérgicos que são capazes de inibir os

neurônios eferentes dos núcleos de base do globo pálido interno (GPi) (CURI & FILHO, 2009). Através dessas conexões o estriado atua planejando e executando o movimento desejado, mediante seleção de ações motoras corretas e inibindo programas motores competitivos e inadequados (VINK et al., 2005; ZIEGLER et al., 2017). Disfunções e hipoatividade no estriado e sua conexão com a AMS e das áreas corticais acarretam sintomas como bradicinesia, incoordenação e desequilíbrio motor (FERNANDES et al., 2018). Ademais, a região estriatal e cerebelar são fundamentais no processo de aprendizagem motora e aquisição de habilidades motoras sequenciais (ZIEGLER et al., 2017). Além disso, o GPi possui neurônios inibitórios que desempenham a função de “frear” a execução motora, assim como o núcleo subtalâmico, que é composto por via excitatória e participa da conexão com o GPi para auxiliar no término do movimento, como ilustra a figura 10 (CURI & FILHO, 2009).

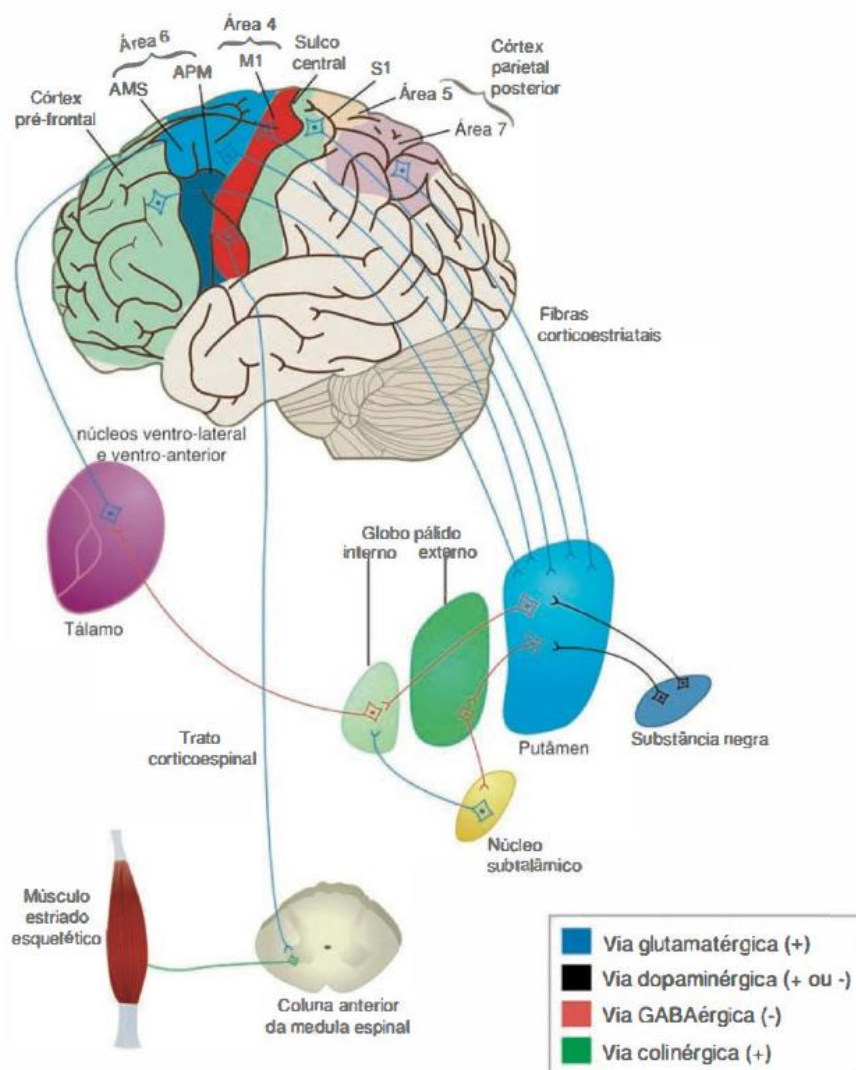


Figura 10 - Conexões neurais para realização do movimento voluntário

Fonte – CURI & FILHO, 2009.

Nesse sentido, para iniciar o movimento existem duas vias de comunicação para ativação do circuito (Figura 11).

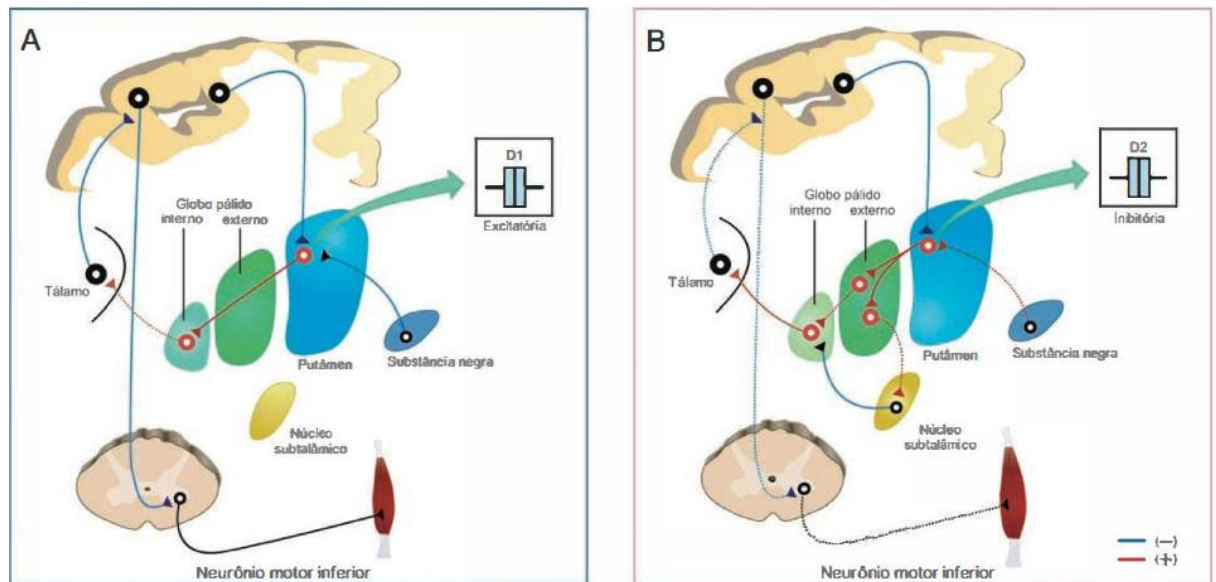


Figura 11 - Vias diretas e indiretas para realização do movimento voluntário.

Fonte – CURI & FILHO, 2009.

Na via direta (Figura 11 A) ocorre a obtenção de informações sensoriais por parte dos córtex frontais, pré-frontais e parietal, seguida da ativação do corpo estriado e GPi, em que ocorre a inibição da via inibitória do GPi sobre as fibras do tálamo, fazendo com que o tálamo libere diretamente suas fibras excitatórias sobre o córtex motor, estimulando assim o movimento programado (CURI & FILHO, 2009). Na via indireta (Figura 11 B), ocorre a liberação da saída inibitória do GPi, portanto, tem-se a inibição das fibras talâmicas, sendo assim relacionado com movimentos indesejados e término do movimento (CURI & FILHO, 2009). Além disso, tem-se a estimulação de neurônios dopaminérgicos da substância negra, em que se estimula os receptores D1 na via direta, gerando inibição do GPi e ocorre a inibição dos receptores D2, o que diminui a inibição do GPi e corrobore para inibição do tálamo (CURI & FILHO, 2009).

Nesse interim, o cerebelo é a região responsável pelo planejamento e coordenação sensório-motora e modulação de áreas motoras (DE OLIVEIRA et al., 2014). É fundamental para a execução de movimentos voluntários multiarticulares, movimento fino e aprendizagem motora, o qual ocorre o aperfeiçoamento e ajuste fino de comandos motores, na tentativa de corrigir o movimento (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; DA SILVA et al., 2018). No cerebelo também ocorre a criação de

programas motores, ou seja, aprender e aperfeiçoar um movimento novo, até realizado como desejado e inconscientemente (ZIEGLER et al., 2017; BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). Alterações na conexão do cerebelo com córtex motor e o estriado acarretam sintomas como ataxias e problemas de aprendizagem motora (DA SILVA et al., 2018; FERNANDES et al., 2018).

O cerebelo é constituído por fina camada de córtex dobrada várias vezes, permitindo aumento da área do córtex cerebelar. No córtex cerebelar encontram-se as células de Purkinje, neurônios eferentes GABAérgicos com conexões para o tronco encefálico e córtex motor, assim controlando o movimento (DA SILVA et al., 2018; DE OLIVEIRA et al., 2024). Na alça motora, o cerebelo recebe projeções das áreas 4 e 6 do córtex motor e de outras áreas corticais e retransmite projeções para o núcleo ventrolateral do tálamo, logo após o refinamento e ajuste da informação, que se destinam ao córtex motor (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017).

A partir do córtex motor projeta-se o tracto corticospinal onde se propaga a transmissão da informação do encéfalo para medula espinhal. O tracto corticospinal é o mais longo do SNC, origina-se nas áreas do córtex motor e nas áreas somatossensoriais do córtex parietal (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017). A partir disso, as projeções passam pelo telencéfalo, tálamo, mesencéfalo, ponte e ao chegar ao bulbo se aglomeram e formam o tracto piramidal. Por fim, estes axônios terminam nas regiões dorsais e intermediária da substância cinzenta da medula espinhal, onde faz conexão com neurônios motores e interneurônios de músculos distais para execução do movimento (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2017; BHATTACHARJEE et al., 2020).

1.6.2 ETANOL E FUNÇÃO MOTORA

O etanol proporciona alterações significativas na estrutura molecular e na funcionalidade normal do SNC através de lesões teciduais e neurodegeneração, acarretando prejuízos cognitivos, emocionais e disfunção motora (PASCUAL et al., 2007; FORBES et al., 2013). Essas alterações neurológicas estão relacionadas a excitotoxicidade glutamatérgica, diminuição de fatores neurotróficos, ativação da microglia e TLR-4, induzindo via de sinalização inflamatória e síntese de mediadores pró-inflamatórios, estresse oxidativo, causando danos e morte neuronal (BLANCO e GUERRI, 2007; PASCUAL et al., 2007).

A falta de coordenação motora e o desequilíbrio motor são umas das características presentes na intoxicação por álcool e outras drogas (FERNANDES et al., 2018). Um único episódio de consumo excessivo de álcool prejudica a neuroplasticidade do córtex motor em humanos e repetidas exposição geram alterações teciduais permanentes (LOHESWARAN et al., 2016). Todos os padrões de consumo de álcool geram esses prejuízos, tais como o padrão *binge drinking* que provoca aumento dos níveis de peroxidação lipídica e óxido nítrico no córtex motor, refletindo em alterações locomotoras, incoordenação motora, desequilíbrio e bradicinesia (FERNANDES et al., 2018).

Em consoante, a exposição crônica ao etanol na adolescência altera a atividade locomotora, estabilidade postural e coordenação motora, além de induzir estresse oxidativo, perda neuronal e reduzir número de micróglia e astrócitos no córtex cerebral (TEIXEIRA et al., 2014). Em outros estudos de intoxicação crônica, observou-se que o etanol exacerba a disfunção motora, dano oxidativo e morte neuronal no córtex motor em animais submetidos a isquemia focal (OLIVEIRA et al., 2014; FONTES-JÚNIOR et al., 2016).

Essas alterações comportamentais parecem se perpetuar após a exposição ao álcool. Em estudo elaborado por De Oliveira e colaboradores (2024), observou-se que os efeitos deletérios do etanol repercutem em diferentes fases da vida de ratas expostas ao padrão *binge drinking* na adolescência. Desse modo, na vida adulta desses animais identificou-se a permanência de incoordenação motora e desequilíbrio que perpetuaram mesmo após 60 dias de abstinência. Estas alterações comportamentais são acompanhadas de redução de células de Purkinje e neurônios da camada granular no cerebelo repercutidas em todos os períodos da fase adulta (DE OLIVEIRA et al., 2024).

Além disso, a ataxia, bradicinesia, diminuição do tônus muscular e problemas na aprendizagem motora também são observadas em danos cerebelares após exposição intermitente e crônica ao etanol em idades precoces da vida adulta (FORBES et al., 2013; DA SILVA et al., 2018). Nesse cenário, degeneração neuronal e das células de Purkinje ocorrem, visto que são muito vulneráveis ao consumo de álcool, e são afetadas a tal ponto que a exposição durante a pré-adolescência e adolescência repercute em disfunção motora e atrofia cerebelar até idade adulta (FORBES et al., 2013; DA SILVA et al., 2018). Contudo até o momento, não foram desenvolvidos estudos sobre as repercussões na função motora da exposição ao

etanol em fases mais tardias da adolescência, tais como a fase adulto jovem e suas alterações sobre regiões de desempenho motor como cerebelo, estriado e córtex motor.

Sabe-se alterações da função motora durante a intoxicação alcoólica é mais propenso na fase adulta, uma vez que, os adolescentes são mais resistentes aos efeitos sedativos do etanol, no qual esse fenômeno pode estar relacionado ao fato dos animais mais jovens obterem maior propensão a desenvolver tolerância aguda ao etanol (ACEVEDO et al., 2013; SILVERI & SPEAR, 2004). Todavia, a tolerância aguda e crônica, na qual se tem uma resposta diminuída aos efeitos do etanol, relacionado ao efeito indutor do sono são maiores em indivíduos adultos (PAUTASSI et al., 2008). Além disso, sabe-se que ratos adultos são mais predispostos aos efeitos inibitório social do etanol, aversões gustativas e comportamento aversivo, e por isso o comportamento é afetado de maneira diferente em indivíduos adolescentes e adultos (YAN et al., 2009; SPEAR & SWARTZWELDER, 2014).

Portanto, estudos de Fernandes et al. (2018) e De Oliveira et al. (2024) já demonstraram alterações motoras em ratos adolescentes, os quais perduram para a adolescência tardia. Porém, as consequências do consumo alcoólico iniciado no último estágio da adolescência ainda não é bem entendido. Desta forma, o presente trabalho visa avaliar a exposição de etanol em tipo *high intensity drinking* iniciada na fase da adolescência tardia (*late adolescent/emerging adulthood*) e suas repercussões tardias (*adulthood*) em modelo animal.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar as repercussões tardias na função motora resultantes do consumo de etanol no padrão *high intensity drinking* em ratas adultas jovens.

2.2 Objetivo específico

- Analisar a atividade locomotora espontânea;
- Avaliar a locomoção espontânea e exploratória vertical;
- Averiguar a força e preensão;
- Investigar a presença bradicinesia;
- Investigar a coordenação motora e equilíbrio.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Animais e grupos experimentais

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) e atendeu às normas e padrões do Guia para Cuidado e Uso de Animais de Laboratório sob o protocolo CEUA nº 4647250523. Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Inflamação e Farmacologia Comportamental (LAFICO) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Foram utilizadas 66 ratas Wistar de 55 dias pós-natais (adultos jovens), que foram obtidas no biotério do Instituto Evandro Chagas. Os animais foram divididos em 6 grupos (quadro 2) e mantidos em gaiolas (2-3 ratos por gaiola) com ambiente enriquecido e em uma sala controlada ($25 \pm 1^\circ\text{C}$). Além disso, estiveram submetidos a ciclo claro/escuro de 12h (06h00/18h00) com ração e água *ad libitum*.

Os materiais residuais provenientes dos animais foram acondicionados em sacos brancos e encaminharam-se para o serviço especializado de coleta de acordo com o que preconiza o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços da UFPA.

GRUPO	DESCRIÇÃO	NÚMERO
Controle 1D	Animais tratados com água destilada, gavagem, em regime de <i>3 dias sim/4 dias não</i> por 4 ciclos repetidos, para análise 24h após a última administração	11
Etanol 1D	Animais intoxicados com etanol (3g/kg/dia), gavagem, em regime de <i>3 dias sim/4 dias não</i> por 4 ciclos repetidos, para análise 24h após a última administração	11
Controle 30D	Animais tratados com água destilada, gavagem, em regime de <i>3 dias sim/4 dias não</i> por 4 ciclos repetidos, para análise 30 dias após a última administração	11
Etanol 30D	Animais intoxicados com etanol (3g/kg/dia), gavagem, em regime de <i>3 dias sim/4 dias não</i> por 4 ciclos repetidos, para análise 30 dias após a última administração	11
Controle 60D	Animais tratados com água destilada, gavagem, em regime de <i>3 dias sim/4 dias não</i> por 4 ciclos repetidos, para análise 60 dias após a última administração	11

Etanol 60D	Animais intoxicados com etanol (3g/kg/dia), gavagem, em regime 3 dias sim/4 dias não por 4 ciclos repetidos, para análise 60 dias após a última administração	11
TOTAL		66

Quadro 2 - Descrição dos grupos utilizados no protocolo experimental
Fonte – Autor, 2025.

3.2 Protocolo experimental

O protocolo experimental (Figura 12) ocorreu com 6 grupos: Controle (água destilada) 1D, 30 dias e 60 dias, Etanol 1D, 30 dias e 60 dias, no qual os animais foram submetidos a 4 ciclos de *high-intensity* (3 dias sim/4 dias não) de álcool do 55º ao 78º DPN, utilizando a dose de 3g/kg/dia, com solução de etanol 20% p/v ou água destilada (FERNANDES et al., 2018). Os testes comportamentais e teciduais ocorreram 1 dia, 30 dias e 60 dias após a última administração de etanol ou água destilada.

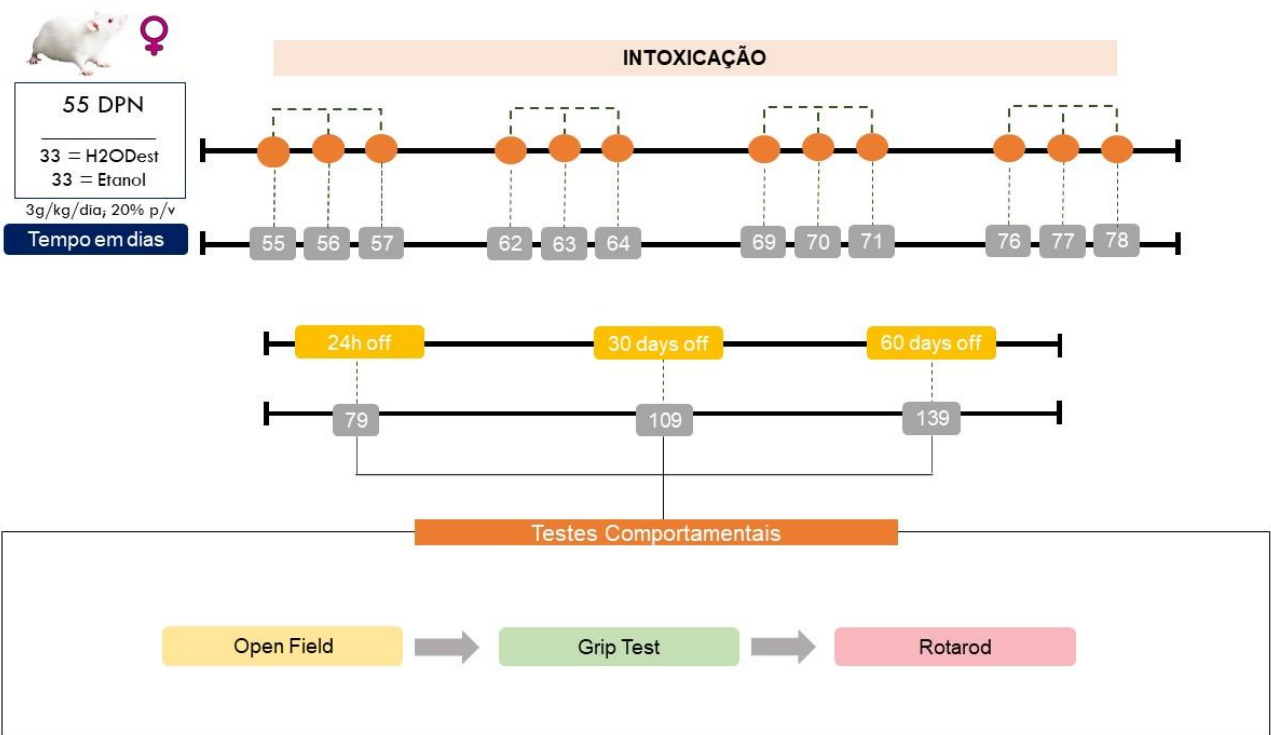


Figura 12 - Ilustração da metodologia utilizada
Fonte: Autor, 2025.

3.3 Ensaios comportamentais

Para início da análise comportamental, os animais foram conduzidos para a sala de experimentação, no LAFICO, com no mínimo 1 hora de antecedência para aclimação e habituação. O ambiente experimental consta com atenuação dos níveis de ruído e baixa intensidade de iluminação. Os testes foram executados entre as 7h30 e 16h, com objetivo de evitar as variações circadianas.

3.3.1 TESTE DO CAMPO ABERTO (*OPEN FIELD*)

O teste do campo aberto foi realizado com objetivo de avaliar a locomoção espontânea do animal (HALL, 1994). O aparato consiste de uma arena quadrada (100 x 100 cm) e paredes (40 cm de altura) em acrílico preto com iluminação superior (AGUIAR, 1995).

O comportamento exploratório do animal foi traduzido através da locomoção espontânea horizontal e vertical (*rearings*), e farejamento, assim como também, por meios aversivos, caracterizados por micções e defecações (HALL, 1994). Foram analisados os indicadores de distância total percorrida, velocidade média do animal no aparato e exploração vertical do animal (BAHI, 2013).

Os animais foram colocados individualmente no centro da arena (conforme Figura 13) e foi permitida a livre circulação durante 5 minutos (FERNANDES et al., 2018). Os movimentos no aparato foram registrados para posterior análise por monitoramento de vídeo através do software ANY-maze™.

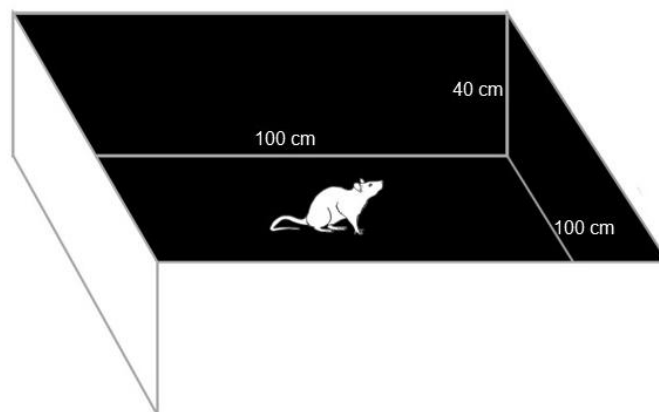


Figura 13 - Ilustração teste experimental em campo aberto
Fonte - Fernandes et al., 2018.

3.3.2 TESTE DE FORÇA E PREENSÃO (*GRIP STRENGTH TEST*)

O *grip strength test* é utilizado para avaliação da força muscular do animal, no qual possui a tendência de agarrar-se à grade quando suspenso pela cauda. Adaptando do protocolo proposto por Takeshita *et al.* (2017), o animal foi colocado sobre uma grade horizontal de metal, permitindo o comportamento de agarrar-se com ambos os membros dianteiros a uma das barras da grade anexada a um transdutor digital de força, a qual mensura a força máxima (g) exercida pelo animal quando há um empuxo sobre a cauda.

Nesse procedimento, os animais foram expostos a um período de teste durante 40 segundos, os quais foram treinados a agarrarem a superfície da grade (Figura 14). Após 60 segundos de intervalo, realizou-se 3 tentativas, com intervalo de 30 segundos entre elas, para mensurar a força máxima exercida pelo animal. O cálculo de força de preensão foi calculado através da média aritmética das 3 exposições (SIMÕES *et al.*, 2014).



Figura 14 - Metodologia aplicada para o *Grip test*
Fonte - Autor, 2024.

3.3.3 TESTE DE LOCOMOÇÃO FORÇADA (ROTAROD)

O teste do rotarod tem como objetivo avaliar a coordenação motora, equilíbrio e ataxia do animal através da locomoção forçada (JONES e ROBERT, 1968). Nesse procedimento, a performance motora é avaliada através da habilidade de roedores

manter-se em equilíbrio sobre um cilindro giratório, corroborando com a avaliação da destreza motora das patas dianteiras e traseiras para a realização da tarefa (CARTER et al., 1999).

Diante disso, foi utilizado um equipamento automatizado (Insight®, EFF-411) instalado em sala experimental fechada com temperatura controlada, aproximadamente a 25°C. O aparelho consta com uma caixa de acrílico com cilindro de 8 cm de diâmetro, instalado de maneira transversal à 20cm da base do aparelho. O equipamento inclui 4 baias, com aproximadamente 10 cm de largura, o que permite a análise de 4 animais de forma simultânea (Figura 15).

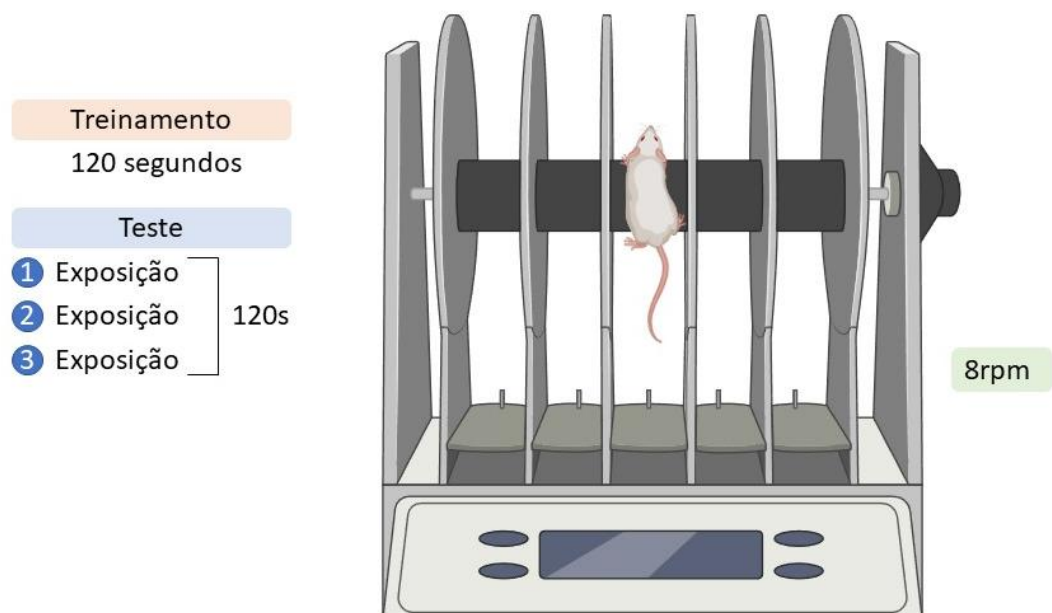


Figura 15 - Metodologia teste do ROTAROD.
Fonte - Autor, 2024.

Portanto, para realização do teste o aparelho foi ligado e colocado na velocidade de 8 rotações por minuto (rpm). Posteriormente, cada animal foi colocado sobre o cilindro, já em movimento, onde foi quantificado a latência até a primeira queda do aparato, e o número de quedas durante o tempo estipulado. Os animais foram expostos a um período de teste seguido de 3 exposições por 120 segundos (s) a 8 rpm, com intervalo de 60s entre cada exposição (FERNANDES et al., 2018).

3.5 Análise Estatística

Para as análises estatísticas, utilizou-se o *software* GraphPad Prism 8.0. Todos os resultados foram expressos como média $\pm$ SEM (11 animais por grupo). O teste de normalidade foi realizado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as análises entre os grupos no mesmo período foi utilizado o *Teste t Student*. Para as análises nos diferentes períodos foi utilizado a ANOVA de 2 vias seguido pelo post hoc de Bonferroni. Para o teste do rotarod foi aplicada a ANOVA de duas vias com medidas repetidas, adotando-se um nível de significância de 95%.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Testes comportamentais

4.1.1 O ETANOL INDIZIU A REDUÇÃO DO PESO AO LONGO PRAZO

O controle de peso foi realizado através da pesagem dos animais 12h antes do início dos testes comportamentais. A Figura 16 retrata o peso dos animais (em gramas) com o passar do tempo de abstinência ao álcool. Nesse sentido, após 1 dia de retirada da substância não ocorreu nenhuma mudança significativa. Todavia, após 30 dias de abstinência, o etanol induziu a redução da gramatura dos animais ($p < 0,05$), porém essa alteração não persistiu após 60 dias de retirada do etanol.

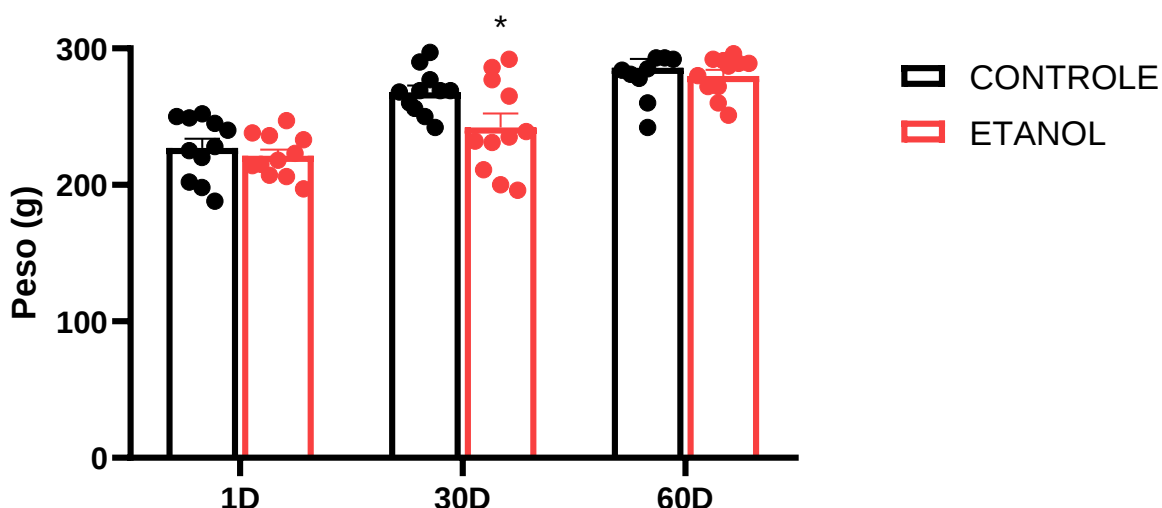


Figura 16 - Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão high intensive drinking (3 dias sim - 4 dias não) sobre o peso dos animais após 1, 30 e 60 dias de abstinência, avaliado através da pesagem dos animais 12 horas antes dos testes comportamentais. Os resultados foram expressos como $\pm$ e.p.m. ($n = 11$ animais por grupo). * $p < 0,05$ em comparação ao controle do mesmo período avaliado. Teste t de Student para análises intragrupos no mesmo período; ANOVA de 2 vias seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.

4.1.2 O ETANOL REDUZIU A LOCOMOÇÃO ESPONTÂNEA NO LONGO PRAZO

No teste do campo aberto foi analisado a distância total percorrida através da atividade locomotora espontânea. A Figura 17 demonstra o desempenho dos animais após a retirada de etanol. Nota-se que após 1 dia de abstinência não foi demonstrado diferença significativa. Porém, houve uma redução da atividade locomotora espontânea dos animais intoxicados em relação ao controle após 30 dias de abstinência ($p < 0,05$), que não foi percebido após 60 dias de abstinência (Figura 17A). Contudo, a velocidade média dos animais não sofreu alteração, assim como a

habilidade exploratória vertical e horizontal através do número de *rearings* (Figura 17B, C).

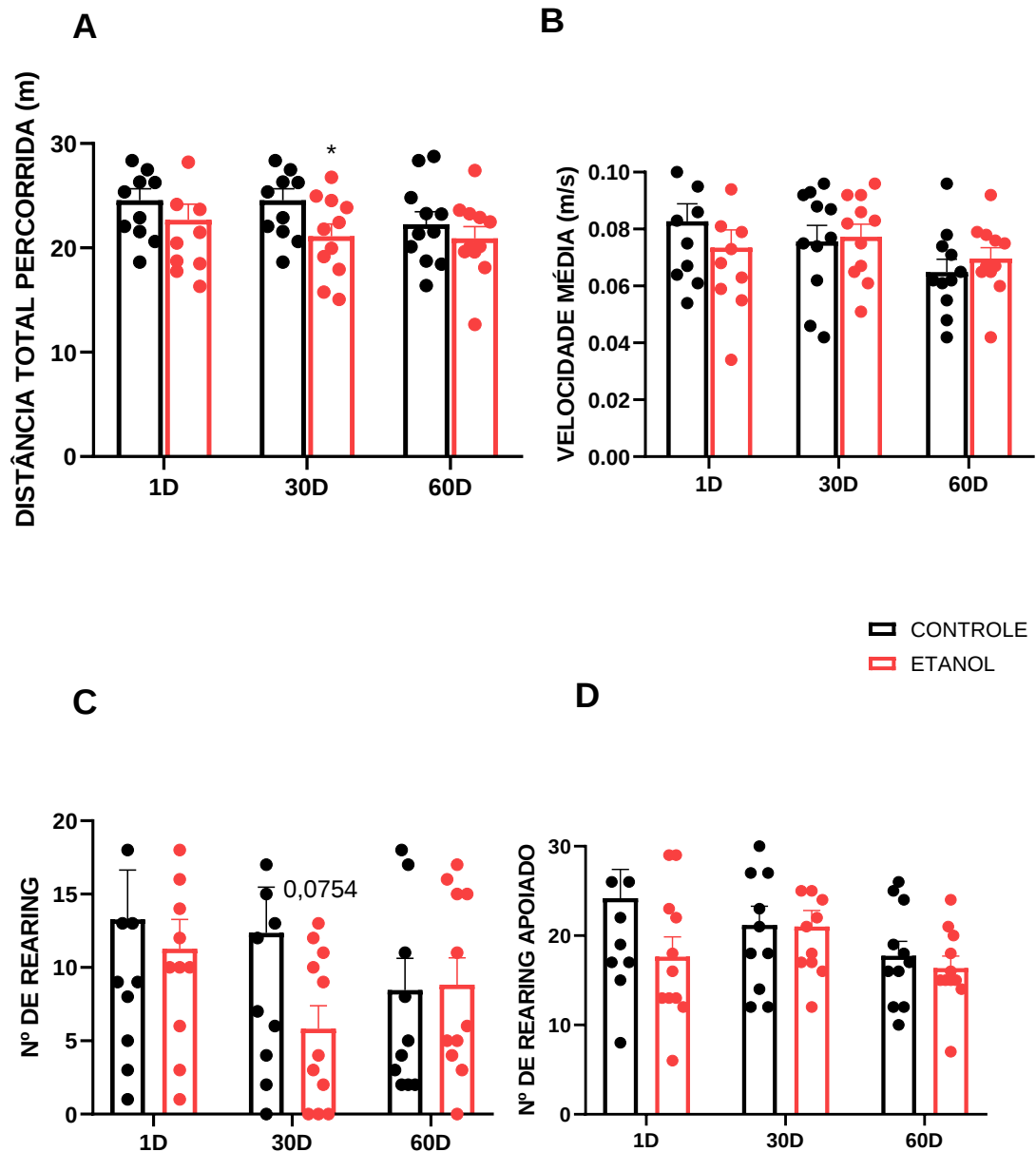


Figura 17 - Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão high intensive drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a locomoção espontânea após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliada através do teste do campo aberto. (A) A distância total percorrida em metros. (B) A velocidade média atingida em m/s. (C) O número de movimentos exploratórios verticais sem apoio e com apoio (D). Os resultados foram expressos como a média $\pm$ e.p.m. ($n = 11$ animais por grupo) durante 300 segundos de exposição. * $p < 0,05$ em comparação ao controle no mesmo período avaliado. Teste t de *Student* para análises intragrupos no mesmo período; ANOVA de 2 vias seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.

4.1.3 O CONSUMO DE ETANOL NO PERÍODO TARDIO DA ADOLESCÊNCIA TEM REPERCURSSÃO NEGATIVA NA FORÇA E PREENSÃO, MESMO APÓS 60 DIAS DE ABSTINÊNCIA

Através do teste do Grip Teste, foi avaliado a força e preensão dos animais após a retirada do etanol em 1, 30 e 60 dias (Figura 18). Nota-se que o consumo intermitente e episódico de etanol, iniciado na vida adulta jovem, teve impacto na força e preensão 1 dia após sua última ingestão, com a diminuição da força ($p < 0,01$), que não foram revertidos mesmo após 30 e 60 dias de abstinência, na vida adulta e senil (30 dias: $p < 0,05$; 60 dias: $p < 0,001$). Além disso, o dano do grupo etanol após 30 dias de abstinência é maior em comparação com o grupo com apenas 1 dia de abstinência ($p < 0,05$).

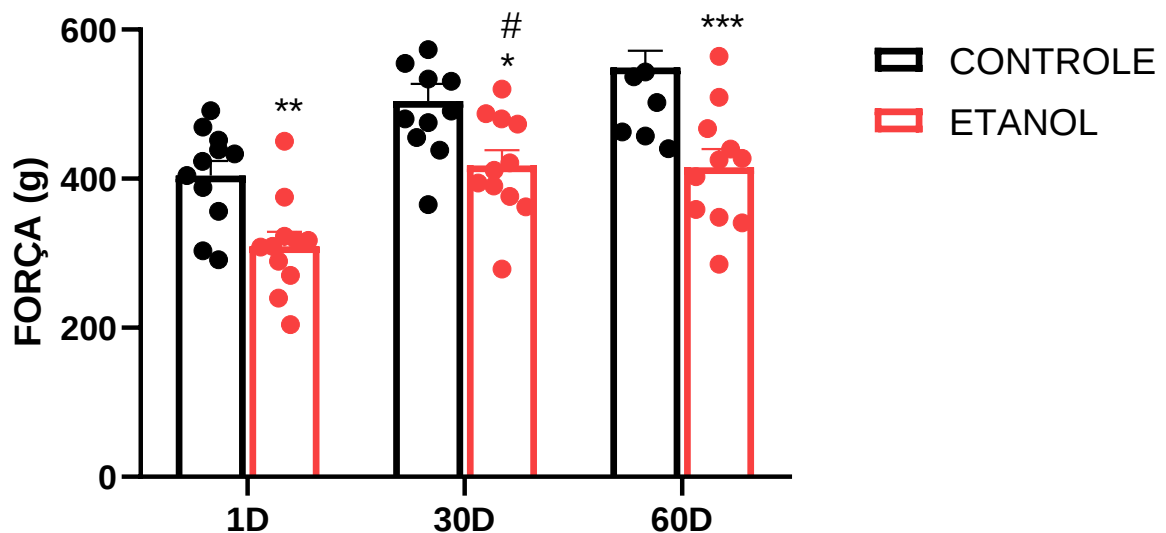


Figura 18 - Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão high intensive drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a força e preensão após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliado através do Grip test. Os resultados foram expressos como a média $\pm$ e.p.m da média força e preensão das 3 exposições ($n = 11$ animais por grupo). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ em comparação ao controle no mesmo período avaliado e # $p < 0,05$ comparando o grupo etanol 30 dias em relação ao grupo etanol com 1 dia de abstinência. Teste t de Student para análises intragrupos no mesmo período; ANOVA de 2 vias seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.

4.1.4 O PARADIGMA DA EXPOSIÇÃO AO ETANOL NO PERÍODO DE ADULTOS JOVENS NO PADRÃO *HIGH INTENSITY* NÃO ATINGE A COORDENAÇÃO FORÇADA

Os efeitos da administração intermitente e episódica ao etanol na locomoção forçada através do teste do rotarod estão expostos na Figura 19. As análises

demonstram que o tempo de latência para a primeira queda nas 3 exposições em todos os períodos avaliados, demonstrando que não foi observado danos na locomoção ($p>0.05$; Figura 19A,B,C).

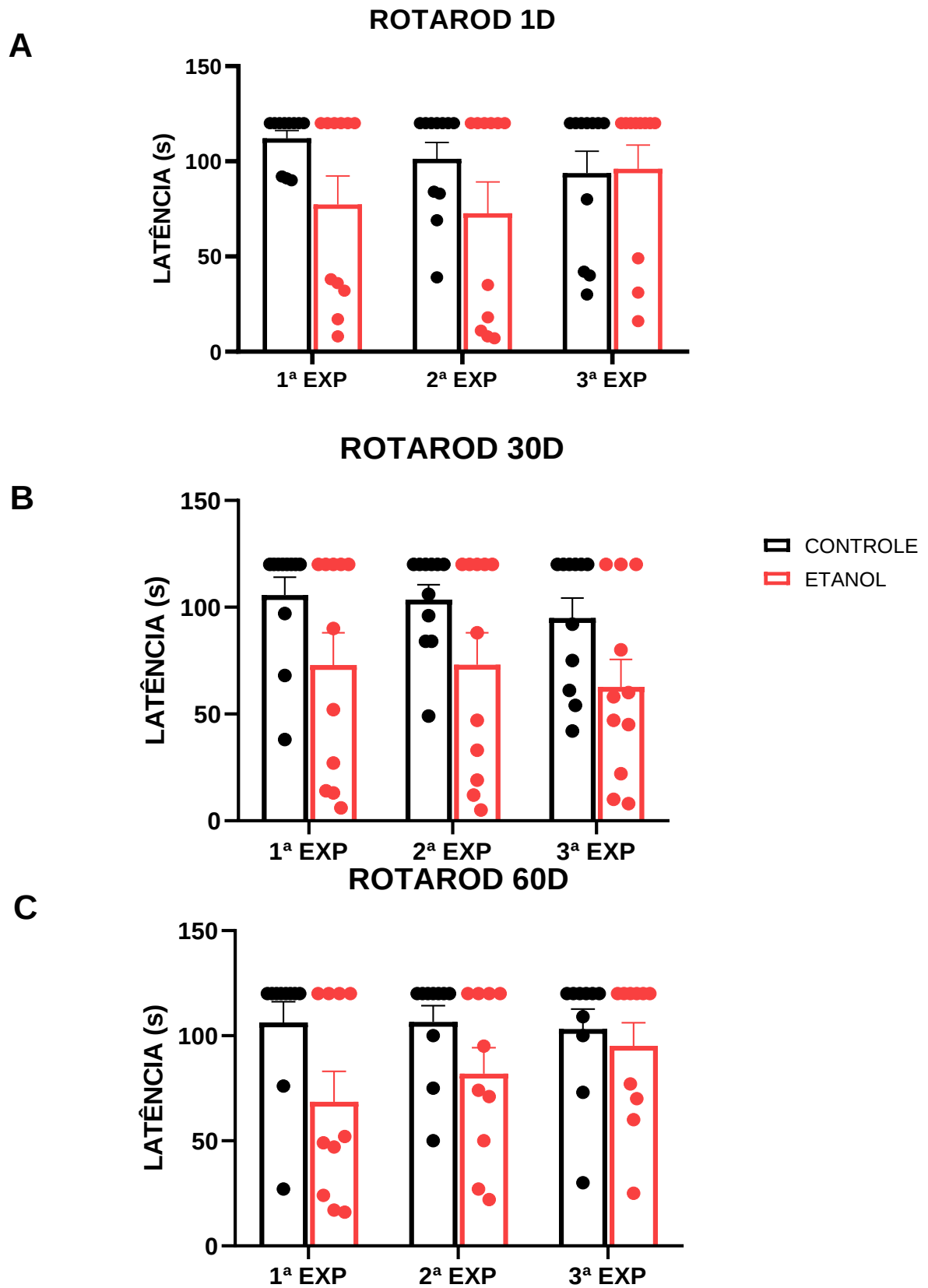


Figura 19 - Efeitos do etanol (3g/kg/dia) no padrão high intensive drinking (3 dias sim – 4 dias não) sobre a coordenação motora após 1,30 e 60 dias de abstinência, avaliado através do teste do rotarod. (A) Latência para primeira queda após 1 dia de retirada. (B) Latência para primeira queda após

30 dias de abstinência e 60 dias (C). Os resultados estão expressos como média $\pm$ e.p.m da média da latência, em segundos, da primeira queda do animal, durante as três exposições do teste (n = 11 animais por grupo). ANOVA de 2 vias de medidas repetidas seguido do teste de Bonferroni para as variáveis exposição e período de abstinência.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A exposição ao etanol e seus efeitos deletérios são amplamente estudados (OLIVEIRA et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2017; FERNANDES et al., 2017). Nesse sentido, o nosso grupo de pesquisa já realizou a avaliação do consumo no padrão *binge* em modelo animal adolescente e seus impactos após a retirada na emocionalidade, cognição e coordenação motora (QUEIROZ et al., 2022; DE OLIVEIRA et al., 2024). Com isso, este trabalho visou investigar o consumo de etanol, iniciado no período de jovens adultos (18-28 anos), no padrão intermitente e episódico, e as suas repercussões após a retirada da droga, com intuito de analisar os impactos na função motora. Os resultados demonstraram que após a cessação do consumo, os déficits motores podem persistir mesmo após 60 dias de retirada da substância.

Nesse sentido, a pesquisa investigou os efeitos do consumo de etanol no padrão *binge* em ratas adultas jovens, avaliando a locomoção espontânea, a força de preensão e a locomoção forçada em cilindro giratório após 1, 30 e 60 dias de abstinência, a fim de preencher as lacunas sobre exposição ao álcool na faixa etária de adultos jovens. Semple e colaboradores (2013) demonstraram que a fase da adolescência em roedores é dividida em 21-34DPN (pré-puberes), 34-46DPN (periadolêscencia) e 46-59DPN (adulto jovem). Por isso, o adulto jovem ainda é influenciado por processos de maturação e desenvolvimento, seja ele relacionado ao SNC, como também endócrinos e reprodutivos (ACEVEDO et al., 2013).

Sendo assim, com intuito de aprofundar acerca da investigação de qual forma a função motora é afetada através da intoxicação do animal no final da sua adolescência e quais seriam as repercussões desse consumo na idade adulta, esta pesquisa analisou a locomoção exploratória, força e preensão, locomoção forçada, bradicinesia e aprendizagem motora.

Os efeitos deletérios do etanol são influenciados pela quantidade, padrão e período do consumo, acerca disso, a influência do etanol sobre o peso difere no consumo excessivo, em que está associado ao ganho de peso, e no consumo moderado pode levar à perda de peso (SAYON-OREA; MARTINEZ-GONZALEZ;

BES-RASTROLLO, 2011). Sendo assim, a abstinência alcoólica também é associada a perda de peso, em que estudos relatam que uma semana de abstinência pode influenciar na redução de até 7% na glicose plasmática em jejum (FUNAYAMA et al., 2017). Com isso, os resultados encontrados na pesquisa corroboram com estudos anteriores, uma vez que o consumo intermitente e episódico contribuiu para redução do peso dos animais após 30 dias de retirada do álcool.

Dessa forma, o teste de campo aberto é amplamente utilizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória de roedores, oferecendo uma medida confiável do impacto de substâncias no comportamento motor. Este modelo comportamental induz ao instinto exploratório do animal ao proporcionar um ambiente novo, permitindo a observação de diversos parâmetros comportamentais, como a locomoção total e a distância percorrida (NAHAS, 1999). Os resultados deste estudo demonstraram uma redução significativa na locomoção espontânea dos animais após 30 dias de abstinência, indicando uma possível redução na motivação ou capacidade de locomoção em um novo ambiente durante idade adulta, o qual também foi observado em modelo de padrão *binge drinking* em adolescente, onde prejuízo motor permaneceu até idade adulta (DE OLIVEIRA et al., 2024). Sudakov et al (2021) postula que de 2 meses (61–62 dias) a 5 meses (153–154 dias), os animais apresentam redução da atividade motora e exploratória e que os sistemas neuroquímicos de suporte motor e emocional são formados por volta de 2 meses (Sudakov et al, 2021). Considerando que os animais iniciaram o *binge* possuindo 55DPN, é possível que o consumo de etanol tenha alterado a maturação cerebral que se limita até 60 DPN, intensificado o prejuízo locomotor (SPEAR 2000; SUDAKOV et al, 2021). De fato, o etanol inibe a maturação cerebral e neurogênese, além de alterar nas funções corticais e cerebelares, afetando o comportamento exploratório e a atividade geral (AGUIAR, 1995; BAHÍ, 2013; TEIXEIRA et al., 2014).

Porém, o prejuízo locomotor causado pelo álcool não se perdurou durante toda vida adulta do animal, visto que houve recuperação funcional observada após 60 dias de abstinência, indicando possível adaptação e reparação dos danos ao longo do tempo (QUEIROZ et al., 2022; DE OLIVEIRA et al., 2024). Essa recuperação pode estar relacionada à neuroplasticidade, que é caracterizada pela capacidade do cérebro de se adaptar e reorganizar em resposta à experiências novas ou lesões, podendo desempenhar um papel na ausência de efeitos observados em curto prazo (KOOB e VOLKOW, 2010).

O teste de força e preensão (*Grip Test*) é utilizado para avaliar a força muscular dos animais, medindo a capacidade de agarrar uma grade com as patas dianteiras (TAKESHITA et al., 2017). Estudos já demonstraram que a intoxicação por etanol em *binge drinking* na adolescência causa perda da força muscular (DE OLIVEIRA et al., 2024). Além disso, o uso intermitente e episódico em ratos adolescentes também corrobora para a redução da massa muscular e a atrofia o que contribui para a perda da força muscular e aumento da fadiga (CONSTANZA CÁCERES-AYALA et al., 2023). Este teste mostrou uma diminuição significativa da força e preensão dos animais expostos ao etanol, os quais foram intensificados após 60 dias de abstinência. Esse resultado indica que o consumo de etanol durante o período adulto jovem pode causar efeitos duradouros na força muscular, possivelmente devido a danos persistentes ao sistema neuromuscular (SIMÕES et al., 2014; TAKESHITA et al., 2017).

De fato, já é identificado que a exposição ao etanol causa alterações morfológicas nas junções neuromusculares de ratos adultos (TORREJAIS et al., 2002). Além disso, outros pesquisadores já identificaram que o etanol aumenta o tempo de abertura de canais iônicos associados a receptores muscarínicos e nicotínicos em músculos de anfíbios (BRADLEY et al., 1980). É sugerido que doses de álcool toleráveis pelo homem podem causar alterações nos terminais neuromusculares (TORREJAIS et al., 2002). Esses achados corroboram com estudos anteriores que demonstram que a exposição ao álcool no padrão *binge drinking* resulta em danos neurobiológicos e comportamentais (SPEAR e SWARTZWELDER, 2014; CREWS e NIXON, 2019; DE OLIVEIRA et al., 2024).

Os mecanismos que contribuem para fraqueza muscular incluem a perda de excitação neuromuscular, deficiência na junção neuromuscular, assim como quantidade muscular e/ou qualidade muscular (MOSER et al., 2022). Estudo de Moser e colaboradores (2022) constatou que camundongos que consumiram etanol (20%) por um período prolongado apresentaram redução de 13 a 16% na força muscular, além da redução massa muscular, causando a atrofia muscular. O mecanismo proposto para a perda de força muscular em longo prazo se dá através do etanol interferir na síntese de proteínas musculares, o que leva a redução de proteínas como nebulina, troponina-T, troponina-I, actina, que são essenciais para a estrutura e função muscular (MOSER et al., 2022).

Danos ou disfunções no córtex motor ou nas vias descendentes (por exemplo, devido a lesões, doenças neurodegenerativas ou exposição a substâncias como o etanol) podem prejudicar a ativação muscular, levando à fraqueza, além de que o SNC controla o recrutamento de unidades motoras e a frequência de disparo dos neurônios motores (LEMON, 2008). Disfunções no SNC podem levar a um recrutamento inadequado ou a uma redução na frequência de disparo, resultando em fraqueza muscular (SCOTT, 2004). Com isso, sugere-se que o *binge* também é capaz de interferir na força muscular em ratos adolescentes, também corroborando com o achado da pesquisa, já que a força de preensão dos animais foi diminuída mesmo após 60 dias de abstinência (DE OLIVEIRA et al., 2024).

O estudo de Biane e colaboradores (2015) evidenciou que a conectividade entre neurônios corticoespinhais é inicialmente mais robusta entre aqueles que projetam para o mesmo segmento espinhal, mas essa conectividade diminui ao longo do desenvolvimento, permitindo o aprimoramento do controle motor fino e a execução de comportamentos complexos. Os autores destacam que, a partir do PND45, há uma redução gradual na conectividade, acompanhada por uma diminuição na eficácia sináptica e um aumento na excitabilidade intrínseca, o que reflete uma mudança significativa na forma como a informação é processada e transmitida no sistema motor em desenvolvimento (BIANE et al., 2015). Essa transição no desenvolvimento neural ocorre em paralelo com mudanças comportamentais observadas em animais adultos, que são considerados maduros entre 2 e 5 meses de idade. Com o avanço da idade, há uma tendência à redução das atividades motoras e exploratórias, influenciadas por fatores ambientais e estresse (SUDAKOV et al., 2021).

Em humanos, a perda de massa e força muscular inicia-se por volta dos 40 anos de idade, intensificando-se progressivamente ao longo dos anos (LUFF, 1998). Essa perda está diretamente relacionada à redução do consumo máximo de oxigênio pelo corpo, que começa a declinar por volta dos 25 anos de idade (LUFF, 1998). De forma semelhante, Holloszy e colaboradores (1991) correlacionaram a perda de massa e força muscular em humanos com a observada em ratos idosos, relatando que, a partir dos 5 meses de idade, os animais começam a apresentar uma redução gradual de força e massa muscular, atingindo seu ápice por volta dos 9-10 meses de idade (HOLLOSZY et al., 1991).

A contribuição do SNC na regulação de força muscular pode também acontecer na manutenção da procicepção, que é fundamental para localização espacial do

indivíduo, em que os sistemas motores e sensoriais atuam em conjunto, sendo mediada por receptores sensoriais localizados em músculos, tendões e outros (BEARS; CONNORS e PARADISO, 2020). Disfunções no processamento sensorial, pode resultar em controle motor inadequado, e fraqueza muscular. Com isso, os resultados encontrados na pesquisa corroboram com a literatura, já que os danos induzidos pelo etanol após 24h de abstinência perduraram até 30 dias e se intensificaram após 60 dias de abstinência. Sendo assim, essa intensificação pode estar diretamente relacionada com a perda de massa e força muscular fisiológica do animal com o passar da idade pós natal (HOLLOSZY et al., 1991; FOGARTY et al., 2018).

O teste de locomoção forçada, também conhecido como teste do rotarod, é um procedimento utilizado para avaliar a coordenação motora, o equilíbrio e a ataxia em roedores (CARTER et al., 1999). Este teste mede a habilidade do animal em se manter em equilíbrio sobre um cilindro giratório (JONES e ROBERT, 1968). Não foi observada alterações na coordenação motora e equilíbrio causados pela intoxicação por etanol. O cerebelo exerce função primordial no controle motor, em que é um dos responsáveis pelo controle do movimento já que emite projeções de neurônios para núcleo talâmico e áreas do tronco encefálico (MARTIN, 2005). Sendo assim, uma das funções do cerebelo consiste em participar da aquisição de habilidades motoras, em que a comunicação “cerebelo-cerebelo” por ser localizada nos hemisférios laterais e possuir extensa conexão com o córtex cerebral executa essa função (CURI & FILHO, 2009).

Todavia, é necessário maior investigação na bioquímica oxidativa e imunohistoquímica a cerca deste dano, uma vez que estudos já demonstraram que o binge na adolescência causa danos nas células de Purkinje, que são inibitórias e de fundamental importância para regular as saídas excitatórias dos núcleos cerebelares (DE OLIVEIRA et al., 2024). Também é importante avaliar as células granulares (excitatórias) que possuem papel importante para o controle motor, assim como os núcleos da base que possuem papel importante do desempenho motor. Os núcleos da base também atuam no controle motor, através de extensas conexões, e juntamente com o cerebelo, são capazes de auxiliar o córtex motor na avaliação do comando enviado às unidades motoras (CURI & FILHO, 2009).

Estudos adicionais corroboram com os achados de que a exposição ao etanol durante a adolescência causa alterações duradouras no SNC. De Oliveira et al. (2024) demonstraram que a exposição ao álcool em *binge drinking* durante a adolescência

provoca danos neuroestruturais no cerebelo, incluindo a redução da densidade de células de Purkinje, que são neurônios motores GABAérgicos e agem regulando as saídas excitatórias dos núcleos celulares, e de neurônios da camada granular que desempenham importante papel no controle inibitório motor, já que são as únicas células excitatórias presentes no cerebelo (DE OLIVEIRA et al.,2024).

As disfunções motoras persistem mesmo após períodos prolongados de abstinência. Esses dados reforçam a hipótese de que o consumo de álcool em padrões de binge drinking durante períodos críticos de desenvolvimento pode resultar em alterações persistentes no comportamento motor (DE OLIVEIRA et al.,2024)

Em síntese, os resultados deste estudo sugerem que a intoxicação com álcool no padrão *high intensity drinking* em ratas jovens adultas induz alterações motoras duradouras, com uma redução na locomoção espontânea e exploratória e na força de preensão. Embora alguns efeitos possam ser parcialmente revertidos após um período prolongado de abstinência, outros danos ainda persistem, destacando a importância de entender os impactos em longo prazo do consumo de álcool em padrões de *high intensity* e a necessidade de desenvolver estratégias para mitigar esses efeitos adversos.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o modelo de consumo de álcool no padrão intermitente e episódico, durante o período adulto jovem, induz a prejuízos motores os quais persistem até a vida adulta, mesmo após 60 dias de abstinência, principalmente na força muscular de preensão. Com isso, os danos observados afetam principalmente a força e preensão e persistiram até a fase adulta do animal, todavia também são capazes de atingir a locomoção espontânea do animal a longo prazo. Sendo assim, animais adultos jovens, que equivalem acerca de 18 a 28 anos na idade adulta, também são sensíveis aos efeitos deletérios pelo etanol, os quais podem persistir mesmo após longos períodos de abstinência.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, M. B. et al. Age-dependent effects of stress on ethanol-induced motor activity in rats. **Psychopharmacology**, v. 230, n. 3, p. 389–398, 18 jun. 2013.
- AGUIAR, M. S. DOS S.; BRANDÃO, M. L. Análise Do Comportamento Defensivo Induzido Pela Microinjeção Do Neuropeptídeo Substância P Na Matéria Cinzenta Periaquedutal Dorsal De Ratos. **repositorio.usp.br**, 1995.
- AKINRODOYE, Micky A.; LUI, Forshing. Neuroanatomy, somatic nervous system. 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk556027>
- ARAIN, Mariam et al. Maturation of the adolescent brain. **Neuropsychiatric disease and treatment**, p. 449-461, 2013.
- BAHI, A. Individual Differences in Elevated plus-maze Exploration Predicted Higher Ethanol Consumption and Preference in Outbred Mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 105, p. 83–88, abr. 2013.
- BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Artmed editora, 2017.
- BHATTACHARJEE, S. et al. The Role of Primary Motor Cortex: More Than Movement Execution. **Journal of Motor Behavior**, v. 53, n. 2, p. 258–274, 4 mar. 2021.
- BIANE, J. S. et al. Motor Cortex Maturation Is Associated with Reductions in Recurrent Connectivity among Functional Subpopulations and Increases in Intrinsic Excitability. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 11, p. 4719–4728, 18 mar. 2015.
- BLANCO, A. M.; GUERRI, C. Ethanol Intake Enhances Inflammatory Mediators in brain: Role of Glial Cells and TLR4/IL-1RI Receptors. **Frontiers in bioscience**, v. 12, n. 1, p. 2616–2616, 1 jan. 2007.
- BLANCO, A.; VALLES, S. L.; GUERRI, C. Involvement of TLR4/Type I IL-1 Receptor Signaling in the Induction of Inflammatory Mediators and Cell Death Induced by Ethanol in Cultured Astrocytes. **The Journal of Immunology**. v. 175, n. 10, p. 6893–6899, 15 nov. 2005.
- BRADLEY, R. J.; PEPER, K.; STERZ, R. Postsynaptic effects of ethanol at the frog neuromuscular junction. **Nature**, v. 284, n. 5751, p. 60–62, mar. 1980.
- BRASIL. Lei 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. **Diário Oficial da União, Brasília**, 16 jul. 1990.
- CARPENTER, R. W. et al. Elevated Rate of Alcohol Consumption in Borderline Personality Disorder Patients in Daily Life. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 22, p. 3395–3406, 7 set. 2017.
- CEDERBAUM, A. I. Alcohol Metabolism. **Clinics in Liver Disease**, v. 16, n. 4, p. 667–685, nov. 2012.

CEDERBAUM, A. I. et al. Factors Contributing to the Adaptive Increase in Ethanol Metabolism Due to Chronic Consumption of Ethanol. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, v. 1, n. 1, p. 27–31, 1 jan. 1977.

CISA. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Álcool e Jovens**. Disponível em: <https://cisa.org.br/pesquisa/artigos-cientificos/artigo/item/75-alcool-e-jovens#:~:text=pais%20e%20educadores-,O%20consumo%20de%20álcool%20por%20jovens%20e%20adolescentes%20é%20um,por%20traumas%20e%20queda%20no>. Acesso: 10 mai 2024.

CISA. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Panorama Brasil**: Interações por faixa etária. Disponível em: <https://painel-panorama-brasil.cisa.org.br/internacoes/faixa-etaria> e isso. Acesso: 10 mai de 2024.

COLE-HARDING, S.; WILSON, J. R. Ethanol Metabolism in Men and Women. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 48, n. 4, p. 380–387, jul. 1987.

CONSTANZA CÁCERES-AYALA et al. Episodic binge-like ethanol reduces skeletal muscle strength associated with atrophy, fibrosis, and inflammation in young rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1655–1655, 14 jan. 2023.

COOPER, G. A. A.; KRONSTRAND, R.; KINTZ, P. Society of Hair Testing Guidelines for Drug Testing in Hair. **Forensic Science International**, v. 218, n. 1-3, p. 20–24, maio 2012.

CREWS, FULTON T. ET AL. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. **Alcoholism: clinical and experimental research**, V. 24, N. 11, P. 1712-1723, 2000.

CURI, R.; FILHO, J. **Fisiologia Básica**. [s.l.] Guanabara Kooagan, 2009.

DA SILVA, F. B. R. et al. Heavy Chronic Ethanol Exposure From Adolescence to Adulthood Induces Cerebellar Neuronal Loss and Motor Function Damage in Female Rats. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, p. 88, 15 maio 2018.

DAS, E. K.; VASUDEVAN, D. M. Alcohol-induced Oxidative Stress. **Life Sciences**, v. 81, n. 3, p. 177–187, jun. 2007.

DE OLIVEIRA, I. G. et al. Ethanol binge drinking exposure during adolescence displays long-lasting motor dysfunction related to cerebellar neurostructural damage even after long-term withdrawal in female Wistar rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 173, p. 116316, abr. 2024.

EYRE, J. A. et al. Evidence of activity-dependent Withdrawal of Corticospinal Projections during Human Development. **Neurology**, v. 57, n. 9, p. 1543–54, 2001.

EYRE, J. A. et al. Functional Corticospinal Projections Are Established Prenatally in the Human Foetus Permitting Involvement in the Development of Spinal Motor Centres. **Brain**, v. 123, n. 1, p. 51–64, jan. 2000.

FADDA, F.; ROSSETTI, Z. L. Chronic Ethanol consumption:from Neuroadaptation to Neurodegeneration. **Progress in Neurobiology**, v. 56, n. 4, p. 385–431, nov. 1998.

FERNANDES, L. M. P. et al. Ethanol. **Addictive Substances and Neurological Disease**, p. 201–215, 2017.

FERNANDES, Luanna Melo Pereira et al. Repeated cycles of binge-like ethanol intake in adolescent female rats induce motor function impairment and oxidative damage in motor cortex and liver, but not in blood. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

FERREIRA, M. P.; WILLOUGHBY, D. Alcohol consumption: the good, the bad, and the Indifferent. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 12–20, fev. 2008.

FOGARTY, M. J. et al. Phrenic Motor Neuron Loss in Aged Rats. **Journal of Neurophysiology**, v. 119, n. 5, p. 1852–1862, 1 maio 2018.

FOGASSI, Leonardo; LUPPINO, Giuseppe. Motor functions of the parietal lobe. **Current opinion in neurobiology**, v. 15, n. 6, p. 626–631, 2005.

FONTES-JÚNIOR, E. A. et al. Chronic Alcohol Intoxication and Cortical Ischemia: Study of Their Comorbidity and the Protective Effects of Minocycline. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1–10, 2016.

FORBES, A. et al. Effects of intermittent binge alcohol exposure on long-term motor function in young rats. **Alcohol**, v. 47, n. 2, p. 95–102, mar. 2013.

FUNAYAMA, T. et al. Effects of Alcohol Abstinence on Glucose Metabolism in Japanese Men with Elevated Fasting glucose: a Pilot Study. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 9 jan. 2017.

FREEDMAN, D. J.; IBOS, G. An Integrative Framework for Sensory, Motor, and Cognitive Functions of the Posterior Parietal Cortex. **Neuron**, v. 97, n. 6, p. 1219–1234, mar. 2018.

FREZZA, M. et al. High Blood Alcohol Levels in Women. **New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 2, p. 95–99, 11 jan. 1990.

GALICIA-MORENO, M.; GUTIÉRREZ-REYES, G. Papel Del Estrés Oxidativo En El Desarrollo De La Enfermedad Hepática Alcohólica. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 79, n. 2, p. 135–144, abr. 2014.

GONZALEZ, Z. et al. Alcohol and Gastric motility: Pathophysiological and Therapeutic Implications. **Journal of Investigative Medicine**, v. 68, n. 5, p. 965–971, 23 maio 2020.

GOULLÉ, J.-P.; GUERBET, M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 73, n. 5, p. 313–322, set. 2015.

GOULLE, J.-P.; LACROIX, C. Alcoolémie : aspects médico-légaux. **Alcoolémie : aspects médico-légaux**, v. 43, n. 1, p. 17–32, 2000.

GUERRI, C.; PASCUAL, M. Mechanisms Involved in the neurotoxic, cognitive, and Neurobehavioral Effects of Alcohol Consumption during Adolescence. **Alcohol**, v. 44, n. 1, p. 15–26, jan. 2010.

GUR, Ruben C. Brain maturation and its relevance to understanding criminal culpability of juveniles. **Current Psychiatry Reports**, v. 7, n. 4, p. 292-296, 2005.

HALL, C. S. Emotional Behavior in the rat. I. Defecation and Urination as Measures of Individual Differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v. 18, n. 3, p. 385–403, 1934.

HAN, J. Y. et al. Ethanol induces cell death by activating caspase-3 in the rat cerebral cortex. **Molecules and Cells**, v. 20, n. 2, p. 189–195, 31 out. 2005

HANISCH, U.-K. Microglia as a Source and Target of Cytokines. **Glia**, v. 40, n. 2, p. 140–155, 14 out. 2002.

HAORAH, J. et al. Ethanol-Induced Activation of Myosin Light Chain Kinase Leads to Dysfunction of Tight Junctions and Blood-Brain Barrier Compromise. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, v. 29, n. 6, p. 999–1009, jun. 2005.

HENDRIKS, H. F. J. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 11, n. 1, p. 1–21, 25 mar. 2020.

HINGSON, R. W.; ZHA, W.; WHITE, A. M. Drinking beyond the Binge Threshold: Predictors, Consequences, and Changes in the U.S. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 52, n. 6, p. 717–727, jun. 2017.

HOLLOSZY, J. O. et al. Skeletal Muscle Atrophy in Old rats: Differential Changes in the Three Fiber Types. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 60, n. 2, p. 199–213, out. 1991.

JEAN-PIERRE GOULLÉ; GUERBET, M. Éthanol : pharmacocinétique, Métabolisme Et Méthodes Analytiques. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 73, n. 5, p. 313–322, 1 set. 2015.

JONES, A. W. Disappearance Rate of Ethanol from the Blood of Human Subjects: Implications in Forensic Toxicology. **Journal of Forensic Sciences**, v. 38, n. 1, p. 13382J, 1 jan. 1993.

KELLY, Leslee Friedman et al. Hemodynamic effects of acute ethanol in young adults. **The American journal of cardiology**, v. 78, n. 7, p. 851-854, 1996.

KINTZ, P. 2014 Consensus for the Use of Alcohol Markers in Hair for Assessment of Both Abstinence and Chronic Excessive Alcohol Consumption. **Forensic Science International**, v. 249, p. A1–A2, abr. 2015.

KONCZAK, J. et al. The Development of goal-directed Reaching in infants: Hand Trajectory Formation and Joint Torque Control. **Experimental Brain Research**, v. 106, n. 1, set. 1995.

KOOB, G. F. Drug Addiction: the Yin and Yang of Hedonic Homeostasis. **Neuron**, v. 16, n. 5, p. 893–896, maio 1996.

KOOB, G. F.; LE MOAL, M. Plasticity of Reward Neurocircuitry and the “dark side” of Drug Addiction. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1442–1444, 1 nov. 2005.

KUMAR, A. et al. Ethanol Neurotoxicity in the Developing Cerebellum: Underlying Mechanisms and Implications. **Brain Sciences**, v. 3, n. 4, p. 941–963, 14 jun. 2013.

KUMAR, S. et al. The Role of GABAA Receptors in the Acute and Chronic Effects of ethanol: a Decade of Progress. **Psychopharmacology**, v. 205, n. 4, p. 529–564, 20 maio 2009.

KUMARI, M.; TICKU, M. K. Regulation of NMDA Receptors by Ethanol. **Progress in Drug Research. Fortschritte Der Arzneimittelforschung. Progres Des Recherches Pharmaceutiques**, v. 54, p. 152–189, 2000.

LEBEL, C.; BEAULIEU, C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 30, p. 10937–10947, 27 jul. 2011.

LEEMAN, R. F. et al. Ethanol consumption: How Should We Measure it? Achieving Consilience between Human and Animal Phenotypes. **Addiction Biology**, v. 15, n. 2, p. 109–124, abr. 2010.

LEMON, R. N. Descending Pathways in Motor Control. **Annual Review of Neuroscience**, v. 31, n. 1, p. 195–218, jul. 2008.

LEVITT, D. G. PKQuest: Measurement of Intestinal Absorption and First Pass Metabolism – Application to Human Ethanol Pharmacokinetics. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 2, n. 1, 15 ago. 2002.

LI, N. et al. A motor cortex circuit for motor planning and movement. **Nature**, v. 519, n. 7541, p. 51–56, mar. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature14178>

LOHESWARAN, G. et al. Alcohol Intoxication by Binge Drinking Impairs Neuroplasticity. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 1, p. 27–32, jan. 2016.

LUFF, A. R. Age-associated Changes in the Innervation of Muscle Fibers and Changes in the Mechanical Properties of Motor Units. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 854, n. 1 TOWARDS PROLO, p. 92–101, nov. 1998.

LUNA, Beatriz et al. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. **Child development**, v. 75, n. 5, p. 1357–1372, 2004.

MALDONADO-DEVINCCI, A. M.; BADANICH, K. A.; KIRSTEIN, C. L. Alcohol during Adolescence Selectively Alters Immediate and long-term Behavior and Neurochemistry. **Alcohol**, v. 44, n. 1, p. 57–66, jan. 2010.

MANZO-AVALOS, S.; SAAVEDRA-MOLINA, A. Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 12, p. 4281–4304, 21 dez. 2010.

MARSHALL, M. **Beliefs, Behaviors, and Alcoholic Beverages**. [s.l.] University of Michigan Press, 1979.

MARTIN, J. H. The Corticospinal System: from Development to Motor Control. **The Neuroscientist**, v. 11, n. 2, p. 161–173, abr. 2005.

MCGOVERN, P. E. et al. Fermented Beverages of pre- and proto-historic China. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 51, p. 17593–17598, 8 dez. 2004.

MENG, Z.; LI, Q.; MARTIN, J. H. The Transition from Development to Motor Control Function in the Corticospinal System. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 3, p. 605–614, 21 jan. 2004.

MIGUEL-HIDALGO, J. J. et al. Glia Pathology in the Prefrontal Cortex in Alcohol Dependence with and without Depressive Symptoms. **Biological Psychiatry**, v. 52, n. 12, p. 1121–1133, dez. 2002.

MOSER, S. E. et al. Neuromuscular Mechanisms of Weakness in a Mouse Model of Chronic Alcoholic Myopathy. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, v. 46, n. 9, p. 1636–1647, 2 ago. 2022.

NAGY, J. The NR2B Subtype of NMDA Receptor: a Potential Target for the Treatment of Alcohol Dependence. **Current Drug Target -CNS & Neurological Disorders**, v. 3, n. 3, p. 169–179, 1 jun. 2004.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. **Drinking Levels Defined**. Disponível em: <<https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>>. Acesso em: 5 maio. 2024.

OCID. **SEG - Observatório Capixaba De Informações Sobre Drogas**. Disponível em: <<https://seg.es.gov.br/observatorio-capixaba-de-informacoes-sobre-drogas>>. Acesso em: 1 mar. 2024.

OLIVEIRA, G. B. et al. Minocycline mitigates motor impairments and cortical neuronal loss induced by focal ischemia in rats chronically exposed to ethanol during adolescence. **Brain Research**, v. 1561, p. 23–34, maio 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **Álcool - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana Da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/alcool>>.

PASCUAL, M. et al. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 541–550, jan. 2007.

PAUTASSI, R. M. et al. Adolescent but Not Adult Rats Exhibit Ethanol-Mediated Appetitive Second-Order Conditioning. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, set. 2008

Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – PeNSE. 2019.

PETIT, G. et al. Gender Differences in Reactivity to Alcohol Cues in Binge drinkers: a Preliminary Assessment of event-related Potentials. **Psychiatry Research**, v. 209, n. 3, p. 494–503, out. 2013.

POULOS, C. X.; CAPPELL, H. Homeostatic Theory of Drug tolerance: a General Model of Physiological adaptation. **Psychological Review**, v. 98, n. 3, p. 390–408, 1991.

QUEIROZ, L. Y. et al. Repeated Cycles of Binge-Like Ethanol Exposure Induces Neurobehavioral Changes During Short- and Long-Term Withdrawal in Adolescent Female Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. e7207755, 25 out. 2022.

QUINN, R. Comparing Rat's to Human's age: How Old Is My Rat in People years? **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 775–777, jun. 2005.

RAMCHANDANI, V. A.; BOSRON, W. F.; LI, T. K. Research Advances in Ethanol Metabolism. **Pathologie Biologie**, v. 49, n. 9, p. 676–682, jan. 2001.

REHM, J. et al. Global Burden of Disease and Injury and Economic Cost Attributable to Alcohol Use and alcohol-use Disorders. **Lancet (London, England)**, v. 373, n. 9682, p. 2223–33, 2009.

ROBERTS, C.; ROBINSON, S. P. Alcohol Concentration and Carbonation of drinks: the Effect on Blood Alcohol Levels. **Journal of forensic and legal medicine**, v. 14, n. 7, p. 398–405, 2007.

SAYON-OREA, C.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; BES-RASTROLLO, M. Alcohol Consumption and Body weight: a Systematic Review. **Nutrition Reviews**, v. 69, n. 8, p. 419–431, 26 jul. 2011.

SCHUCKIT, M. A. Alcohol-use Disorders. **The Lancet**, v. 373, n. 9662, p. 492–501, fev. 2009.

SCHUCKIT, M. A. Subjective Responses to Alcohol in Sons of Alcoholics and Control Subjects. **Archives of General Psychiatry**, v. 41, n. 9, p. 879, 1 set. 1984.

SCOTT, S. H. Optimal Feedback Control and the Neural Basis of Volitional Motor Control. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 7, p. 532–545, jul. 2004.

SEMPLE, B. D. et al. Brain Development in Rodents and humans: Identifying Benchmarks of Maturation and Vulnerability to Injury across Species. **Progress in Neurobiology**, v. 106-107, n. 1, p. 1–16, jul. 2013.

SILVERI, M. M.; SPEAR, L. P. The Effects of NMDA and GABAA Pharmacological Manipulations on Acute and Rapid Tolerance to Ethanol During Ontogeny. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 6, p. 884–894, jun. 2004.

SIMÕES, A. T. et al. Calpain Inhibition Reduces ataxin-3 Cleavage Alleviating Neuropathology and Motor Impairments in Mouse Models of Machado–Joseph Disease. **Human Molecular Genetics**, v. 23, n. 18, p. 4932–4944, 9 maio 2014.

SLAWECKI, Craig J.; BETANCOURT, Michelle. Effects of adolescent ethanol exposure on ethanol consumption in adult rats. **Alcohol**, v. 26, n. 1, p. 23-30, 2002.

SPEAR, L. P. The Adolescent Brain and Age-Related Behavioral Manifestations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 4, p. 417–463, jun. 2000.

SPEAR, L. P.; SWARTZWELDER, H. S. Adolescent alcohol exposure and persistence of adolescent-typical phenotypes into adulthood: A mini-review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 45, p. 1–8, set. 2014.

SUDAKOV, S. K. et al. Age-Related Individual Behavioural Characteristics of Adult Wistar Rats. **Animals**, v. 11, n. 8, p. 2282, 1 ago. 2021.

SVOBODA, K.; LI, N. Neural mechanisms of movement planning: motor cortex and beyond. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 49, p. 33–41, abr. 2018.

TABAKOFF, B.; MELCHIOR, C. L.; HOFFMAN, P. L. Commentary on Ethanol Tolerance. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 6, n. 2, p. 252–259, 1 mar. 1982.

TAKESHITA, H. et al. Modified Forelimb Grip Strength Test Detects aging-associated Physiological Decline in Skeletal Muscle Function in Male Mice. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 8 fev. 2017.

TAMNES, Christian K. et al. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. **Cerebral cortex**, v. 20, n. 3, p. 534-548, 2010.

TEIXEIRA, F. B. et al. Chronic Ethanol Exposure during Adolescence in Rats Induces Motor Impairments and Cerebral Cortex Damage Associated with Oxidative Stress. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e101074, 26 jun. 2014.

TIRELLI, E.; LAVIOLA, G.; ADRIANI, W. Ontogenesis of Behavioral Sensitization and Conditioned Place Preference Induced by Psychostimulants in Laboratory Rodents. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 1-2, p. 163–178, jan. 2003.

TOGA, Arthur W.; THOMPSON, Paul M.; SOWELL, Elizabeth R. Mapping brain maturation. **Trends in neurosciences**, v. 29, n. 3, p. 148-159, 2006.

TORREJAIS, M. M. et al. Histochemical and SEM evaluation of the neuromuscular junctions from alcoholic rats. **Tissue and Cell**, v. 34, n. 2, p. 117–123, abr. 2002.

TSAI, G. E. et al. Increased Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress after Alcohol withdrawal. **PubMed**, v. 155, n. 6, p. 726–32, 1 jun. 1998.

VASUNG, L. et al. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. **NeuroImage**, v. 187, p. 226–254, 15 fev. 2019.

VENGELIENE, V. et al. Neuropharmacology of Alcohol Addiction. **British Journal of Pharmacology**, v. 154, n. 2, p. 299–315, 29 jan. 2009.

VINK, M. et al. Function of striatum beyond inhibition and execution of motor responses. **Human Brain Mapping**, v. 25, n. 3, p. 336–344, jul. 2005.

WARD, R. J. et al. Neuro-inflammation Induced in the Hippocampus of “Binge Drinking” Rats May Be Mediated by Elevated Extracellular Glutamate Content. **Jornal of Neurochemistry**, v. 111, n. 5, p. 1119–1128, 1 dez. 2009.

WHITE, A. M.; KRAUS, C. L.; SWARTZWELDER, H. S. Many College Freshmen Drink at Levels Far beyond the Binge Threshold. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 6, p. 1006–1010, jun. 2006.

WOLSTENHOLME, Jennifer T. et al. Intermittent ethanol during adolescence leads to lasting behavioral changes in adulthood and alters gene expression and histone methylation in the PFC. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, p. 307, 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on Alcohol and Health and Treatment of Substance Use Disorders**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>>.

YAN, H. et al. Developmental Sensitivity of Hippocampal Interneurons to Ethanol: Involvement of the Hyperpolarization-Activated Current, *I_h*. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 1, p. 67–83, 1 jan. 2009

YOUNG, C. et al. Ethanol Causes and Lithium Prevents Neuroapoptosis and Suppression of pERK in the Infant Mouse Brain. **Neurobiology of Disease**, v. 31, n. 3, p. 355–360, set. 2008.

ZIEGLER, W.; ACKERMANN, H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical. **Trends in Neurosciences**, v. 40, n. 8, p. 458–468, ago. 2017.

ZIEMANN, U.; LÖNNECKER, S.; PAULUS, W. Inhibition of human motor cortex by ethanol A transcranial magnetic stimulation study. **Brain**, v. 118, n. 6, p. 1437–1446, 1995.

ANEXO

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEUA



UFPA
Universidade Federal do Pará

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL DO TIPO BINGE DRINKING SOBRE O COMPORTAMENTO MOTOR EM RATAS JOVENS À FASE ADULTA", protocolada sob o CEUA nº 4647250523 (ID 002260), sob a responsabilidade de **Cristiane do Socorro Ferraz Maia e equipe; Marta Eduarda Oliveira Barbosa** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 29/06/2023.

We certify that the proposal "INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF THE ADMINISTRATION OF ETHANOL OF THE BINGE DRINKING TYPE ON THE MOTOR LATE ADOLESCENT RATS TO THE ADULTHOOD", utilizing 96 Heterogenics rats (96 females), protocol number CEUA 4647250523 (ID 002260), under the responsibility of **Cristiane do Socorro Ferraz Maia and team; Marta Eduarda Oliveira Barbosa** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 06/29/2023.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **07/2023** a **03/2025**

Área: **Farmácia**

Origem: **Biotério da SACPA - Instituto Evandro Chagas**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **48 a 50 dias**

N: **96**

Linhagem: **Wistar**

Peso: **150 a 200 g**

Local do experimento: Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento (LAFICO)

Belém, 25 de julho de 2023

Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. James Tony Lee
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará