Olívia Alves da Costa Sousa Neta

**Efeito cognitivo da atividade física voluntária após exposição crônica
intermitente ao etanol e alterações no BDNF e CREB**

Versão Corrigida

(A versão original encontra-se na unidade em que aloja o Programa de Pós-
Graduação)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia do Instituto de
Ciências Biomédicas, da Universidade de São
Paulo, para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Camarini

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Cruz

São Paulo

2020

RESUMO

O consumo excessivo de álcool, principalmente quando iniciado precocemente, na adolescência, é um dos principais motivos que podem levar a danos mais graves e possíveis consequências duradouras, tais como o déficit de memória e problemas cognitivos. Evidências demonstram a participação do hipocampo e de vias de sinalização, como a via da AMPc/PKA, resultando na ativação de CREB e liberação do BDNF para a promoção de mecanismos mnemônicos. Enquanto o álcool pode interferir de maneira negativa nessas moléculas, a atividade física, por sua vez, apresenta-se, majoritariamente, como um importante fator favorável à memória. O presente estudo avaliou os efeitos da atividade física voluntária sobre os possíveis danos no processo de formação de memória acarretados pelo etanol na adolescência, focando no CREB e em um de seus genes-alvo, o BDNF. Camundongos C57BL6 adolescentes foram expostos de maneira intermitente (16hON/8hOFF) à câmara de vapor de etanol seguidos de 72h de abstinência, durante dois ciclos. Entre um ciclo e outro, os animais foram submetidos ao consumo de livre escolha entre duas garrafas no paradigma “*Drinking in the Dark*” (“*Beber no escuro*”). Após a etapa de intoxicação, os animais foram separados e alojados em gaiolas com ou sem roda de corrida, na qual permaneceram por 14 dias. Os animais foram testados no teste de reconhecimento de objeto, com contexto espacial, como índice de memória de reconhecimento (curto e longo prazo). Com três dias de corrida, houve efeito positivo na exploração do objeto novo, em relação ao familiar, na memória de curta duração nos grupos controle e intoxicado. Com oito dias, esse mesmo efeito foi visto na memória de longa duração do grupo com consumo voluntário do etanol, sem intoxicação, e com catorze dias, na memória de curta duração no grupo intoxicado. Não foi observado nenhum déficit de memória. No entanto, após catorze dias de corrida, houve diminuição nos níveis de BDNF em todos os grupos com atividade física e no intoxicado sedentário, e nos níveis de CREB no grupo intoxicado sem e com atividade física.

Palavras chave: álcool, atividade física, adolescente, memória

ABSTRACT

Excessive alcohol consumption, especially when started early in adolescence, is one of the main reasons that can lead to more serious damage and possible lasting consequences, such as memory deficit and cognitive problems. Evidence demonstrates the involvement of the hippocampus and signaling pathways, such as the cAMP / PKA pathway, resulting in CREB activation and BDNF release for the promotion of mnemonic mechanisms. While alcohol can negatively interfere with these molecules, physical activity, in turn, is mostly an important factor favoring memory. The present study evaluated the effects of voluntary exercise on the possible damage to the memory formation process caused by ethanol in adolescence, focusing on CREB and one of its target genes, BDNF. Adolescent C57BL6 mice were intermittently exposed (16hON / 8hOFF) to the ethanol vapor chamber followed by abstinence 72h for two cycles. Between one cycle and another, the animals were subjected to the free choice between two bottles in the "Drinking in the Dark" paradigm. After the intoxication stage, the animals were separated and housed in cages with or without running wheel, where they remained for 14 days. The animals were tested in the novel object recognition test, with spatial context, as recognition memory index (short and long term). After three days of running, there was a positive effect on the exploration of the new object, in relation to the familiar one, on short-term memory in the control and intoxicated groups. At eight days, this same effect was seen in the long-term memory of the group with voluntary ethanol consumption, without intoxication, and at fourteen days, in the short-term memory in the intoxicated group. No memory deficit was observed. However, after fourteen days of running, there was a decrease in BDNF levels in all groups with physical activity and sedentary intoxication, and in CREB levels in the group without and with physical activity.

Key words: alcohol, physical activity, adolescent, memory

1 INTRODUÇÃO

O álcool é uma das drogas mais consumidas em todo o mundo e faz-se presente em diversas ocasiões. De acordo com o relatório *World Health Statistics*, 2018, divulgado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a média global de consumo dessa droga em 2016 era de 6,4L *per capita*/ano em pessoas a partir dos 15 anos, variando entre regiões. Neste mesmo documento, o Brasil ocupou a 49ª posição com um consumo de 8,9L *per capita* e a Lituânia, o 1º lugar com 18,2L. No entanto, embora grande aceitação social, também é considerada como um dos maiores problemas de Saúde Pública e, consequentemente, socioeconômicos.

Conforme o guia *Lexicon of alcohol and drug terms* (OMS, 1994) e a *American Psychiatric Association* (1994), o alcoolismo é uma dependência química caracterizada pela ingestão compulsiva e progressiva do etanol e perda de controle sobre sua administração, com um estado de emergência de uso na ausência da droga. Antigamente, até a década de 1940, o termo se referia principalmente às consequências físicas do consumo excessivo de álcool em longo prazo e só mais tarde passou a ser considerado como quadro de doença, englobando todo e qualquer tipo de dano acarretado, seja ele físico, psicológico ou social; individual ou coletivo. Segundo dados divulgados no *Global status report on alcohol and health* (OMS, 2018), mais de 5% de todas as mortes no mundo foram relacionadas ao uso abusivo do álcool, no ano de 2016, o que equivale a mais de três milhões de mortes e representa uma proporção de 1 em 20.

Apesar de tudo isso, por ser de fácil acesso e legalmente distribuído em diversos estabelecimentos, essa droga é uma das primeiras substâncias psicoativas escolhidas entre os adolescentes. O famoso “*Heavy Drinking*”, caracterizado por episódios de alto consumo, tem aumentado conforme os anos, passando de 4,6% para 13% em mulheres e de 17,9% para 29,4% em homens em todo o continente americano, principalmente entre os jovens de 15 a 19 anos, perdendo apenas para a Europa (DAWSON et al., 2008; PAHO, 2015).

A adolescência é um estágio crítico de maturação física, sexual e neural, que compreende o período dos 12 aos 18 anos em humanos, e em roedores, considera-se o *Post Natal Day* (PND) 28 a 42, de acordo com Spear (2000). É considerada como a transição da infância para a fase adulta e desempenha um papel muito

importante por envolver as principais alterações fisiológicas, estruturais e neurais. O encéfalo, por exemplo, passa por remodelações consideráveis como fortalecimento de circuitos neurais, aumento na densidade de massa branca e cinzenta e mudanças em áreas corticais, principalmente no córtex pré-frontal (CPF), e também em áreas límbicas (SPEAR, 2000).

Apesar de essas alterações serem essenciais para o desenvolvimento natural do indivíduo, as neuromodulações inerentes à maturação encefálica podem ser consideradas como certo fator de risco para a dependência a drogas de abuso. Neste período nota-se um aumento da busca pela novidade e impulsividade na tomada de decisões, o que podem fornecer a oportunidade de explorar novas experiências, incluindo o uso e abuso de drogas, tais como maconha, cigarro e álcool (ARNET, 1992; SPEAR, 2000).

O etanol, por sua vez, é uma substância capaz de agir em diferentes receptores, ativando e/ou desativando diversos circuitos neurais importantes. Em geral, doses altas promovem uma depressão no sistema nervoso central (SNC), resultado do aumento da condutância dos canais de cloreto acoplados ao receptor GABA_A pela ligação alostérica da droga ao sítio. Além disso, interfere ainda no sistema glutamatérgico, reduzindo seus efeitos excitatórios por meio de uma ação antagonista no receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) (HOFFMAN et al., 1989). Segundo Allgaier (2002), os receptores desta classe, formados pelas subunidades NR1/NR2A ou NR1/NR2B, apresentam maior sensibilidade às ações do álcool que aqueles compostos de NR1/NR2C ou NR1/NR2D.

Comumente, os adolescentes costumam beber num padrão “*Binge drinking*”, que, segundo a OMS (2014), equivale à ingestão intensa de 60g ou mais de álcool puro pelo menos uma vez por mês. Nessas ocasiões, é muito frequente o relato de “blackouts”, por exemplo. Esses blackouts representam deficiências mais leves de memória induzidas pelo álcool, durante os quais os sujeitos são capazes de participar, mas que, posteriormente, não conseguem se lembrar dos fatos ocorridos durante o consumo da substância (JELLINEK, 1952; GOODWIN, 1995; WHITE, 2003). Contudo, o consumo contínuo pode levar a problemas mais graves. Efeitos do álcool na memória, assim como em outras vertentes, são apresentados numa

proporção dose-dependente, ou seja, de acordo com a dose ingerida o indivíduo tem respostas mais brandas ou mais severas.

O padrão de consumo denominado, em inglês, “binge drinking” (BD, ou intoxicação aguda) tem aumentado na população jovem. O *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) define o termo BD como um padrão de consumo que atinge concentrações equivalentes a 0,8 g/L de álcool no sangue em um curto período de tempo, aproximadamente 2 horas. A concentração de álcool no sangue pode chegar a 60 ou 70 g de álcool puro em mulheres e homens, respectivamente.

Em roedores ainda não se tem critérios definidos para esse termo, no entanto, a intoxicação por vapor de etanol é considerada como um modelo forçado de BD comumente usado para indução e estudo da dependência em animais.

Em 1973, Wise descreveu um procedimento de escalonamento de consumo, usando concentrações altas de etanol (20%), em que a solução alcoólica era oferecida aos animais em dias alternados (WISE, 1973), criando um modelo animal de consumo elevado de etanol. Mais recentemente, tem se observado que durante sessões curtas de acesso (15 a 30 minutos) a soluções de 20% de etanol, usando o modelo de auto-administração operante, os animais atingem concentrações altas de etanol (por volta de 0,6 g/L), o que poderia mimetizar um padrão BD em animais de laboratório (CARNICELLA et al., 2014; JEANBLANC et al., 2018). Estudos anteriores desenvolvidos por Becker e Lopez (2004), Lopez e Becker (2005) e Carrara-Nascimento e colaboradores (2013) demonstraram que o modelo de intoxicação por vapor de etanol seguido de um período de abstinência é capaz de aumentar o padrão de consumo voluntário da droga em animais C57BL/6 adultos. Outrossim, O'Dell et al. (2004) evidenciaram o aumento da autoadministração de álcool em ratos Wistar após a exposição intermitente de vapor de etanol, em comparação à exposição contínua. Dessa maneira, este modelo de intoxicação, além de promover um estado de dependência, também visa à avaliação do comportamento do consumo da droga nos animais.

De acordo com a literatura, a combinação da elevada ingestão precoce do álcool na adolescência contribui para danos mais graves e possíveis consequências duradouras (HANSON et al., 2011), como déficits de memória e problemas

cognitivos (BATES, BOWDEN, BARRY, 2002; CREGO, et al., 2009) e redução do volume do hipocampo (NAGEL, 2005; WELCH et al., 2013), além de maior suscetibilidade de desenvolver o alcoolismo (SQUEGLIA; JACOBUS; TAPERT, 2014). Ensaios com ratos adolescentes mostram maior sensibilidade à neurotoxicidade causada pelo álcool (MARKWIESE et al., 1998) e relatam que os déficits cognitivos podem ser iniciados em dois dias, decorrentes de alta interferência em mecanismos relacionados à consolidação e formação de memória, logo depois de duas doses de *binge* de etanol (de FERRON et al., 2015). Isso mostra o alto impacto de algumas intoxicações alcóolicas.

Pontualmente, o processo de formação de memória possui maquinaria adaptável e tem o hipocampo como estrutura chave para o armazenamento (MOSER, 2011), o qual é constituído por três camadas corticais, chamadas de *Cornu Ammonis* (CA) – CA1, CA2 e CA3 (de NO, R. F., 1934) e está presente na formação hipocampal (CA, giro denteado (GD), complexo subicular e córtex entorrinal (EC)) (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014).

A memória decorre de uma ação complexa, categórica e dependente de vários estágios, podendo ser classificada em dois grandes grupos quanto ao seu curso temporal de armazenamento: a memória de curto prazo e a memória de longo prazo. Dentro desta, pode-se ainda encontrar subdivisões que a classificam como explícita (declarativa) ou implícita (não declarativa/ procedural) (GRAF; SCHACTER, 1985).

As memórias explícitas referem-se àquelas em que a evocação é feita de maneira “consciente”, já as memórias implícitas são frequentemente evocadas de maneira “inconsciente” ou automática e podem ser produzidas de acordo com as experiências, como o *priming* (evocada por meio de pistas), por meio de condicionamentos (memória associativa ou não associativa) e de procedimentos, que se refere às habilidades (GRAF; SCHACTER, 1985). Além desta classificação apresentada, em 1987, Squire propôs um modelo em que essas memórias distinguem entre si de acordo com os diferentes aprendizados, como ideias, informações, linguagem e habilidades. Três anos depois, Tulving (1990) elucidou esses conceitos tipificando a memória declarativa em episódica, a qual contém

informações sobre experiências pessoais, e semântica, a qual se refere a fatos/eventos e conceitos.

Figura 1- Classificação dos diferentes tipos de memória.

Diagrama esquematizando os diferentes tipos de memória. A classificação se dá de acordo com a natureza da informação. Fonte: Autora (2019)

Quanto aos mecanismos responsáveis por essa maquinaria de armazenamento, temos a plasticidade sináptica que, apesar de não estar relacionada somente à memória, exerce um papel crucial nesse processo. Essa propriedade corresponde à capacidade cerebral de alterar seus domínios morfofuncionais, aumentando ou diminuindo a força sináptica frente a uma estimulação anterior (HEBB, 1949).

Podendo ser dividida em plasticidade de curta ou de longa duração, a de curta duração ocorre quando a mudança na transmissão sináptica se mantém de milissegundos a rápidos minutos, modulando a resposta pós-sináptica, enquanto a

de longa duração se mantém por horas/dias e, por sua vez, é subdividida em *Long Term Potentiation* (LTP) e *Long Term Depression* (LTD), de acordo com o fortalecimento ou enfraquecimento das sinapses, respectivamente. De modo geral, quanto mais intenso esse estímulo, maior a capacidade de retenção de uma memória no encéfalo (CITRI; MALENKA, 2008).

Dessa maneira, a ativação persistente desses sinais de longa duração em uma sinapse pode transformar a memória de curta duração em memória de longa duração em um processo chamado de consolidação, induzindo transcrição gênica de algumas vias, como a da AMPc/PKA. (KANDEL et al., 2014). Dentre algumas ações resultantes dessa via, destaca-se a fosforilação no resíduo de serina133 da proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMPc (CREB), deixando-a na sua forma fosforilada (pCREB) e, assim, ativando o fator de transcrição CREB-1. Por sua vez, estando ativo, o CREB é capaz de induzir a expressão do gene do Fator neurotrófico derivado do encéfalo – *Brain derived neurotrophic factor* – (BDNF) (BRUNELLI; CASTELLUCCI; KANDEL, 1976; KANDEL, 2001; KANDEL, 2012; KANDEL et al., 2014).

O BDNF é o principal representante da classe das neurotrofinas e foi descrito por Barde e colaboradores em 1982 (FALKENBERG et al, 1992; MA, Y. L. et al, 1998). Ao grupo das neurotrofinas atribui-se função importante para o crescimento e manutenção neuronal, como proliferação celular, e plasticidade (PARK; POO, 2013). Ao BDNF atribuem-se esses papéis, bem como a promoção da LTP, fundamental no processo de formação de memórias de longo prazo (KORTE et al., 1995; PATTERSON et al., 1996). A saber, em experimentos realizados com fatias do hipocampo provindas de camundongos Knockout de BDNF foi demonstrado deficiência na LTP (KORTE et. al., 1995). Alonso e colaboradores (2002) demonstraram a participação do BDNF na formação de memória de curto e longo prazo em ratos: infusões bilaterais de um anticorpo Anti-BDNF no CA1 hipocampal prejudicaram a retenção de memória de curto prazo e longo prazo em testes de esQUIVA passiva, enquanto infusões bilaterais de BDNF melhoraram esses parâmetros.

No entanto, além da participação efetiva nos mecanismos de formação de memória, essas moléculas demonstram a capacidade de agir em outros tipos de

processos. Experimentos envolvendo infusão de BDNF no Núcleo Accumbens (NAc) de ratos, por exemplo, evidenciaram um aumento da atividade locomotora da cocaína nesses animais e da resposta induzida pela droga a um reforço condicionado a ela (HORGER et al., 1999). Complementarmente, outros estudos com superexpressão da atividade de CREB no NAc em ratos demonstraram o aumento da autoadministração de cocaína e, também, a correlação com o aumento do BDNF (LARSON et al., 2011). Dessa maneira, essas moléculas estariam relacionadas também com a dependência, atuando por meio dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico.

O desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias depende não só de fatores genéticos, como também do ambiente e da interação entre eles. Além da capacidade de as drogas representarem um reforço positivo, decorrente da ativação dopaminérgica mesolímbica, envolvendo neurônios da área tegmental ventral (VTA) e do NAc (PIAZZA; LE MOAL, 1996; VOLKOW et al., 2004; NESTLER, 2005), estudos indicam, ainda, que a passagem do consumo moderado para a dependência pode estar relacionada a fatores cognitivos, já que as drogas perturbam os mecanismos neuronais envolvidos nas funções de aprendizado e memória (WHITE, 1996; HYMAN e MALENKA, 2001). Assim, podemos destacar a teoria de que o aprendizado associativo pode ser um mecanismo subjacente para a dependência (HYMAN E MALENKA, 2001).

Embora essa teoria não explique completamente esse transtorno, uma gama de estudos apresenta o CREB como responsivo à ação de diferentes classes de drogas de abuso, de maneira aguda e/ou crônica, como é o caso de psicoestimulantes, como a metanfetamina na área tegmental ventral (VTA) (SHAW-LUTCHMAN et al., 2003) e opióides, como a morfina, no *Locus Ceruleus* (LC) e no NAc (GUITART et al., 1992; WIDNELL et al., 1994; WIDNELL et al., 1996; SHAW-LUTCHMAN et al., 2002) e etanol no córtex pré-frontal (CPF) (SOARES-SIMI et al., 2013), causando alterações de seus níveis e/ou de sua função, variando de acordo com a área cerebral examinada.

As exposições crônica e aguda de etanol provocam alterações nos níveis de CREB em diferentes regiões encefálicas. Em exposição crônica de etanol, os níveis de pCREB são reduzidos no cerebelo e no estriado de ratos (YANG et al., 1998 a,b),

entretanto, com a exposição aguda, nota-se um aumento dos níveis basais de AMPc, prolongado aumento na fosforilação do CREB e expressão de genes mediada pelo elemento responsivo ao AMPc (CRE) tanto em linhagem celular (NG108-15) (CONSTANTINESCU; DIAMOND; GORDON, 1999; ASHER et al., 2002) quanto em encéfalos isolados (YANG et al., 1996).

Soares-Simi e colaboradores (2013), por sua vez, investigaram as alterações na ativação de CREB no CPF e no hipocampo em camundongos adolescentes e adultos tratados com etanol de maneira aguda e crônica e constataram respostas diferentes, dependentes da idade. Enquanto a maior supressão da atividade de CREB no CPF foi observada em adolescentes tratados cronicamente com etanol, nos animais adultos essa mesma supressão apresentou-se maior no hipocampo em ambos os tratamentos. Além disso, esses resultados também confirmaram uma maior vulnerabilidade aos efeitos moleculares do etanol em adolescentes quando comparados aos adultos.

Em relação à região do hipocampo, também se observou interferência nas concentrações de pCREB após etanol. No tratamento crônico, esses níveis se mostram reduzidos, enquanto que com 72 horas de abstinência ocorre um aumento significativo no giro denteado (DG) (BISON; CREWS, 2003). Além disso, o álcool tem alto impacto na integridade física dessa estrutura. Há uma redução significativa do volume hipocampal em casos de pacientes alcoólicos adultos (SULLIVAN et al., 1995) e adolescentes (NAGEL, 2005; WELCH et al., 2013), bem como a perda neuronal na região do *Cornu Ammonis* e no giro denteado no hipocampo humano e de rato adolescente (BENGOCHEA; GONZALO, 1990 a/b), no entanto, essas ações parecem ter maiores consequências quando o consumo dessa droga começa de forma precoce na adolescência (WHITE; SWARTZWELDER, 2004).

Paralelamente, sobre o BDNF, pesquisas apontam relação entre a dose da droga e as concentrações dessa proteína, colocando-a, também, como um fator importante para a regulação do controle da passagem do consumo moderado e compulsivo dessa droga, podendo agir como modulador negativo. (LOGRIP, 2009). Tratamento agudo com álcool aumentaram significativamente os níveis de RNAm de BDNF no hipocampo e no estriado dorsal, mas não no córtex pré-frontal de camundongos (McGOUGH et al., 2004). Por outro lado, exposições consideradas

como tratamento crônico diminuíram esses níveis em regiões corticais de camundongos (LOGRIP, 2009) e a expressão gênica de BDNF no hipocampo de ratos (MacLENNAN, 1995). Similarmente em humanos, foi verificada a redução da concentração plasmática de BDNF em indivíduos dependentes e com histórico familiar de alcoolismo (JOE, 2007).

Estudos, ainda, confirmam interferência na execução de diferentes testes de memória nos animais que tiveram contato com o álcool durante o período de adolescência (SCHULTEIS et al., 2008; CIPPITELLI et al., 2010; RISHER et al., 2013). No labirinto aquático de Morris, Schulteis e colaboradores (2008), por exemplo, viram um desempenho prejudicado da memória de trabalho de ratos adultos jovens, os quais tiveram uma exposição intermitente e crônica de etanol na sua adolescência, em comparação aos controles. Os pesquisadores observaram que os animais que passaram pela exposição à droga apresentavam um esquecimento mais rápido das informações espaciais, no intervalo de duas e quatro horas entre as sessões do teste.

Sabendo disso, é razoável sugerir que tratamentos cuja ação produz alterações positivas sobre esses alvos mencionados em áreas cerebrais cruciais, como o hipocampo, amenizem a vulnerabilidade da autoadministração e os efeitos negativos adquiridos com o uso crônico dessa droga, além da melhoria na recuperação. Um exemplo de que tal hipótese possui sentido é a resposta da diminuição do consumo após infusões de BDNF no estriado dorso-lateral (JEANBLANC et al., 2009).

Seguindo esse raciocínio, a atividade física surge como uma intervenção não invasiva e terapêutica com potencial de reversão de alguns danos relacionados ao etanol. Evidências indicam a capacidade da corrida voluntária em aumentar a expressão gênica de BDNF em regiões cerebrais específicas, como observado, principalmente, no CA1 e CA4 do hipocampo de ratos com acesso livre à roda durante 2, 4 e 7 noites, além de uma relação positiva entre a distância percorrida e o RNAm de BDNF nessa estrutura (NEEPER et al., 1995; OLIFF et al., 1998). Exercício forçado de baixa (15m/min durante 30min) e moderada (25m/min durante 30min) intensidade também foi capaz de aumentar a expressão de BDNF no hipocampo (SOYA et al., 2007). Em humanos, foi possível ver o aumento do volume

hipocampal nos dois hemisférios (esquerdo e direito) em indivíduos adultos, entre 55 e 85 anos, com atividade aeróbica moderada, sendo capaz de reverter a perda do volume hipocampal natural adquirida com o passar dos anos (ERICKSON et al., 2011). Os efeitos dessa alternativa sobre o CREB também são evidentes. Em ratos submetidos à atividade física, notou-se concentrações aumentadas dessa proteína na sua forma fosforilada (pCREB) no hipocampo após uma única noite de corrida em roda e permaneceram elevados com 3 e 7 dias após (SHEN et al., 2001), além de relatar forte reparo neuronal com BDNF em cultura celular, associado com estimulação de CREB e altos níveis de pCREB em áreas corticais e hipocampais (YANG et al., 2013).

Somado a esses dados, pesquisas apresentam efeitos benéficos da atividade física no tratamento da dependência química (KEYWORTH et al., 2018). Em estudos de abstinência com humanos, por exemplo, foi relatada redução do estado negativo, da busca compulsiva pelo cigarro e dos sintomas de abstinência, como irritabilidade, em mulheres fumantes em tratamento com exercício físico aeróbico (BOCK et al., 1999; DANIEL; CROPLEY; FIFE-SCHAW, 2006; WILLIAMS et al., 2011). Em modelos animais, rodas de corrida reduziram o comportamento ansioso de ratos tratados com morfina e abstinentes a ela (MILADI-GORJI; RASHID-POUR; FATHOLLAHI, 2012), semelhantemente ao que acontece em humanos, nos quais o exercício diminui a ansiedade (SALMON, 2001).

Em casos de ratos tratados com álcool, essa medida resultou em uma diminuição na procura da droga, servindo como medida protetora na abstinência (SOMKUWAR et al., 2016), bem como uma diminuição do consumo, em hamsters macho (HAMMER et al., 2010). Em outro estudo analisando o efeito do exercício físico em camundongos adolescentes C57BL/6, observou-se a diminuição no consumo voluntário da droga, na preferência por ela, bem como um aumento significativo na expressão de BDNF e de mRNA BDNF no hipocampo (GALLEGO et al., 2015).

Dessa forma, este trabalho propõe o estudo dos efeitos da atividade física, a partir da corrida voluntária, sobre prejuízos da memória induzidos pelo etanol, avaliando os mecanismos moleculares relacionados ao CREB e um de seus genes-alvo, o BDNF. Para tanto, foi usado o modelo de intoxicação por vapor de álcool,

seguido de consumo voluntário, como modelo de “*binge drinking*”. Assim, a atividade física surgiria como uma medida terapêutica natural capaz de atenuar ou reverter possíveis alterações de memória promovidas pelo consumo excessivo, elevando as concentrações dessas 2 moléculas-alvo.

REFERENCIAS

- AID, T.; KAZANTSEVA, A.; PIIRSOO, M.; PALM, K.; TIMMUSK, T. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. **Journal Neuroscience**. 2007
- AGUIAR, A. S.; CASTRO, A. A.; MOREIRA, E. L.; GLASER, V.; SANTOS, A. R. S.; TASCA, C. I.; LATINI, A.; PREDIGER, R. D. S. Short bouts of mild intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. **Mech ageing Dev**. 2011
- ALLGAIER, C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors. **Neurochemistry International**. v.41, 2002
- ALONSO, M.; VIANNA, M. R. M.; DE PINO, A. M.; SOUZA, T. M.; PEREIRA, P.; SZAPIRO, G.; VIOLA, H.; PITOSI, F.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. BDNF-Triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. **Hippocampus**. v. 12, 2002
- ANTUNES, M.; BIALA, G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure and its modifications. **Cogn Process**. 2012
- ARNETT, J. Reckless behavior in adolescence: A developmental perspective. **Developmental Review**, v.12, n.4, 1992
- ASHER, O.; CUNNINGHAM, T. D.; YAO, L.; GORDON, A. S.; DIAMOND, I. Ethanol Stimulates cAMP-Responsive Element (CRE)-Mediated Transcription via CRE-Binding Protein and cAMP-Dependent Protein Kinase. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.301. n.1. 2002
- BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **EMBO Journal** . v. 1, n.5 , 1982
- BARKER, G. R. I.; WARBURTON, E. C. When is the hippocampus involved in recognition memory? **Journal of neuroscience**. 2011.
- BATES, M. E.; BOWDEN, S. C.; BARRY, D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**. v.10, n.3, 2002
- BATH, K. G.; SCHILIT, A.; LEE, F. S. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex and form of stress. **Neuroscience**. 2013
- BAXTER, M. G. "I've seen it all before": explaining age-related impairments in object recognition. Theoretical comment on Burk et al. (2010). **Behav. Neurosci**. 2010
- BECKER, H. C. Animal models of alcohol withdrawal. **Alcohol Research and Health**. 2000
- BECKER, H. C.; LOPEZ, M. F. Increased ethanol drinking after repeated chronic ethanol exposure and withdrawal experience in C57BL/6 mice. **Alcohol Clinical and Experimental Research**. v.28, 2004

BEITER, R.M. PETERSON, A.B.; ABEL, J.; LYNCH, W.J. Exercise during early, but not late abstinence, attenuates subsequent relapse vulnerability in a rat model. **Translational Psychiatry**. 2016

BELKE, T. W. Running and responding reinforced by the opportunity to run: Effect of reinforce duration. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**. 1997

BELKE, T. W.; WAGNER, J. P. Th reinforcing property and the rewarding aftereffect of wheel running in rats: a combination of two paradigms. **Behavioural Processes**. 2005

BENGOCHEA, O.; GONZALO, L. M. Effect of chronic alcoholism on the human hippocampus. **Histol. Histopathol**. 1990a

BENGOCHEA, O.; GONZALO, L. M. Effects of alcoholization on the rat hippocampus.. **Neuroscience Letters**. 1990b

BISON, S.; CREWS, F. Alcohol withdrawal increases neuropeptide Y immunoreactivity in rat brain. **Alcoholism: Clin. Exp. Res**. v.27. n.7. 2003

BOCK, B. C.; MARCUS, B. H.; KING, T. K.; BORRELLI, B.; ROBERTS, M. R. Exercise effects on withdrawal and mood among women attempting smoking cessation. **Addictive Behaviors**. v.24. n.3 1999

BRIONES, T. L.; WOODS, J. Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. **Neuroscience**. 2013

BROCKETT, A. T.; LaMARCA, E. A.; GOULD, E. Physical exercise enhances cognitive flexibility as well as astrocytic and synaptic markers in the medial prefrontal cortex. **PLoS One**. 2015

BRUNELLI, M.; CASTELLUCCI, V.; KANDEL, E. R., Snaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. **Science**. 1976

CAJAL, S. R. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres
SWANSON, N.; SWANSON, L. W. (trans.) Oxford University Press, 1911.

CARLEZON, W. A.; THOME, J.; OLSON, V. G.; LANE-LADD, S. B.; BRODKIN, E. D.; HIROI, N.; DUMAN, R. S.; NEVE, R. L.; NESTLER, E. R. Regulation of cocaine reward by CREB. **Science**. v.282. 1998.

CARLEZON, W. A.; DUMAN, R. S.; NESTLER, E. R. The many faces of CREB. **Trends in neuroscience**. v. 28, n.8, 2005

CARNICELLA, S.; RON, D.; BARAK, S. Intermittent ethanol access schedule in rats as a preclinical model of alcohol abuse. **Alcohol**. v. 48. 2014

CARRARA,-NASCIMENTO, P. F.; LOPEZ, M. F.; BECKER, H. C.; OLIVE F.; CAMARINI, R. Similar Ethanol Drinking in Adolescent and Adult C57BL/6 Mice After Chronic Ethanol Exposure and Withdrawal. **Alcoholism: Clin. And Exp. Research.** v.37. n.6. 2013

CAVIEDES, A.; LAFOURCADE, C.; SOTO, C.; WYNEKEN, U. BDNF/NF- κ B Signaling in the neurobiology of depression. **Curr Pharm Des.** 2017

CIPITELLI, A.; ZOOK, M.; BELL, L.; DAMADZIC, R.; ESKAY, R. L.; SCHWANDT, M.; HEILIG, M. Reversibilit of object recognition but not spatial memory impairment following binge-lie alcohol exposure in rats. **Neurobiol. Learn. Mem.** 2010

CITRI, A.; MALENKA, R. C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions and mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, 2008

COHEN, S.J.; MUNCHOW, A. H.; RIOS, L. M.; ZHANG, G.; ASGEIRSDOTTIR, H. N.; STACKMAN, RW Jr. The rodent hippocampus is essential for nonspatial object memory. **Curr Biol.** 2013

CONSTANTINESCU, A.; DIAMOND, I.; GORDON, A. S. Ethanol-induced Translocation of cAMP-dependent Protein Kinase to the Nucleus. **The Journal of Biological Chemistry.** v.274. n.38. 1999

CREGO, A; HOLGUIN, S. R.; PARADA, M.; MOTA, N.; CORRAL, M.; CADAVEIRA, F. Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in Young university students. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research.** v.33, n.11, 2009

DANIEL, J. Z.; CROPLEY, M.; FIFE-SCHAW, C. The effect of exercise in reducing desire to smoke and cigarette withdrawal symptoms is not caused by distraction. **Research Report.** 2006

DAWSON, D. A.; GOLDSTEIN, R. B.; CHOU, S. P.; JUNE RUAN, W.; GRANT, B. F. Age at first drink and the first incidence of adult-onset DSM-IV alcohol use disorders. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research.** v.32, n.12, 2008

de FERRON, B. S.; BENNOUAR, K.; KERVERN, M.; ALAUX-CANTIN, S.; ROBERT, A. RABIAN, K.; ANTOL, J.; NASSILA, M.; PIERREFICHE, O. Two binges of ethanol a day keep the memory away in adolescent rats: key role for GLUN2B subunit. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 2015

de NO, R. F. Studies on the sctructure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. **J. Psychol. Neurol.** 1934

DROSTE, S. K.; GESING A.; ULBRICHT, S.; MULLER, M. B.; LINTHORST, A. C. E.; REUL, J. M. H. M. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. **Endocrinology.** 2003

DROSTE, S. K.; CHANDRAMOHAN, Y.; HILL, L. E.; LINTHORST, A. C.; REUL, J. M. Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. **Neuroendocrinology**. 2007

DUBREUCQ, S.; MARSICANO, G.; CHAOULOFF, F. Emotional Consequences of wheel running in mice: Wich is the appropriate control? **Hippocampus**. 2011

EHRINGER, M. A.; HOFT, N. R.; ZUNHAMMER, M. Reduced alcohol consumption in mice with acess to a runnin wheel. **Alcohol**. v.43. 2009

EICHENBAUM, H.; ONELINAS, A. R.; RANGANATH, C. The medial temporal lobe and recognition memory. **Annu Rev Neurosci**. 2007

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**. v.31. 1988

ENNACEUR, A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. **Behav. Brain. Res**. 2010

ERICKSON, K. I.; VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S.; BASAK, C.; SZABO, A.; CHADDOCK, L.; KIM, J. S.; HEO, S.; ALVES, H.; WHITE, S. M.; WOJCICKI, T. R.; MAILE, E. VIEIRA, V. J.; MARTIN, S. A.; PENCE, B. D.; WOODS, J. A.; McAULEY, E.; KRAMER, A. F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **PNAS**, v.108. n.7. 2011

FABIO, M. C.; NIZHNIKOV, M. E.; SPEAR, N. E.; PAUTASSI, R. M. Binge etanol intoxication heightens subsequeute etanol intake in adolescente, but not adult, rats. **Dev. Psychobiol.**, 2014

FAHEY, B.; BARLOW, S.; DAY, J. S.; O'MARA, S. M. Interferon- α -induced déficits in novel object recognition are rescued by chronic exercise. **Physiology and Behavior**. 2008

FALKENBERG, T.; MOHAMMED, A.. K.; HENRIKSSON, B.; PERSSON, H; WINBALD, B; LINDEFORS, N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. **Neuroscience Letters**. v.138, 1992

FEDIUC, S.; CAMPBELL, J. E.; RIDDELL, M. C. Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats. **J Appl Physiol**. 2006

FILHO, C. B.; JESSE, C. R. DONATO, F.; GIACOMELI, R.; Del FABBRO, L.; da SILVA ANTUNES, M.; de GOMES, M. G.; GOES, A. T.; BOEIRA, S. P.; PRIGOL, M.; SOUZA, L. C. Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na (+), K(+)-ATPase activit in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: antidepressant effect of chrysin. **Neuroscience**. 2015

FINKBEINER, S.; TAVAZOIE, S. F.; MALORATSKY, A.; JACOBS, K. M.; HARRIS, K. M.; GREENBERG, M. E. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. **Neuron**. 1997

GALLEGO, X.; COX, R. J.; FUNK, E.; FOSTER, R. A.; EHRINGER, M. A. Voluntary Exercise Decreases Ethanol Preference and Consumption in C57BL/6 Adolescent Mice: Sex Differences and Hippocampal BDNF Expression. **Physiology and Behavior**. 2015

GASKIN, S.; TARDIF, M.; COLE, E.; PITERKIN, P.; KAYELLO, L.; MUMBY, D. G. Object familiarization and novel object preference in rats. **Behav Processes**. 2010

GIL, K.; FRANCE, C.; AMIT, Z. Voluntary ethanol consumption in rats: an examination of blood/ brain ethanol levels and behavior. **Alcohol Clinical and Experimental Research**., 1986

GIRARD, I.; GARLAND, T. Jr. Plasma Corticosterone response to acute and chronic voluntary exercise in female house mice. **J. Appl Physiol**. 2002

GOODWIN, D.W. Alcohol amnesia. **Addiction** 90:315–317, 1995

GOULART, B. K.; de LIMA, M. N.; de Farias, C. B.; REOLON, G. K.; ALMEIDA, V. R.; QUEVEDO, J.; KAPCZINSKI, F.; SCHRODER, N.; ROESLER, R. Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. **Neuroscience**. 2010

GRAF, P.; SCHACTER, D. L. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. **Journal of Experimental Psychology: learning, memory and cognition**. v.11, n.3, 1985

GRIFFIN, E. W.; BECHARA, R. G.; BIRCH, A. M.; KELL, A. M. Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. **Hippocampus**. 2009

GUZART, X.; THOMPSON, M. A.; MIRANTE, C. K.; GREENBERG, M. E.; NESTLER, E. J. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus. **Journal of Neurochemistry** , 1992.

HAMMER, S. B.; RUBY, C. L.; BRAGER, A. J.; PROSSER, R. A.; GLASS, J. D. Environmental Modulation of Alcohol Intake in Hamsters: Effects of Wheel Running and Constant Light Exposure. **Alcoholism: Clin. Exp. Research**. v.34. n.9. 2010.

HANSON, K. L.; MEDINA, K. L.; PADULA, C. B.; TAPERT, S. F.; BROWN, S. A. Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10 year outcomes. **Journal of Child and adolescent substance abuse**, 2011

HEBB, D. O. The organization of behavior, 1949

HEBERLEIN, A.; DURSTELER-MacFARLAND, K. M.; LENZ, B.; FRIELING, H.; GROSCHE, M.; BONDSCH, D. KORNHUBER, J.; WIESBECK, G. A.; BLEICH, S.; HILLEMACHER, T. Serum levels of BDNF are associated with craving in opiate-dependent patients. **Journal of Pscychopharmacology**. 2011

HOFFMAN, P. L.; RABE, C. S.; MOSES, F.; TABAKOFF, B. N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol: inhibition of calcium flux and cyclic GMP production. **Journal of Neurochemistry**, 1989

HORGER, B. A.; IYASERE, C. A.; BERHOW, M. T.; MESSER, C. J.; NESTLER, E. R.; TAYLOR, J. R. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. **The journal of Neuroscience**. 1999.

HOPKINS, M. E.; BUCCI, D. J. BDNF expression in perirhinal cortex is associated with exercise-induced improvement in object recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**. 2010

HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. **Nature Reviews**. v. 2, 2001

INTLEKOFER, K. A.; BERCHTOLD, N. C.; MALVAEZ, M.; CARLOS, A. J.; McQUOWN, S. C.; CUNNINGHAM, M. J.; WOOD, M. A.; COTMAN, C. W. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. **Neuropsychopharmacology**. 2013

IVERSEN, I. H. Techniques for establishing schedules with wheel running as reinforcement in rats. **Journal of the experimental analysis of behavior**. 1993

JACOTTE-SIMANCAS, A.; COSTA-MISERACHS, D.; COLL-ANDREU, M.; TORRAS-GARCIA, M.; BORLONGAN C. V.; PORTELL-CORTES, I. Effects of voluntary physical exercise, citicoline and combined treatment on object recognition memory, neurogenesis and neuroprotection after traumatic brain injury in rats. **J Neurotrauma**. 2015

JEANBLANC, J.; HE, D.; CARNICELLA, S.; KHARAZIA, V.; JANAK, P. H.; RON, D. Endogenous BDNF in the dorsolateral striatum gates alcohol drinking. **The Journal of Neuroscience**. 2009

JEANBLANC, J.; SAUTON, P.; JEANBLANC, V.; LEGASTELOIS, R.; ECHEVERRY-ALZATE, V.; LEBOURGEOIS, S.; del GONZALES-MARIN, M.; NASSILA, M. **Addiction Biology**. 2018

JELLINEK, E. M. Phases of Alcohol Addiction. **Journal of Studies on Alcohol**. v.13, 1952

JOE, K.; KIM, Y.; KIM, T.; ROH, S.; CHOI, S.; KIM, Y.; LEE, H.; KIM, D. Decreased plasma Brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. **Alcoholism: Clin. Exp. Res**. v.31. n.11. 2007

KANDEL, E. R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science**. v.294, n.5544, 2001

KANDEL, E. R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 and CPEB. **Molecular Brain**, 2012

KANDEL, E. R.; SCHWART, J. H.; JESSEL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. Princípios de Neurociências. AMGH Editora, 5ª edição, 2014

KEYWORTH, H.; GEORGIU, P.; ZANOS, P.; RUEDA, A. V.; CHEN, Y.; KITCHEN, I.; CAMARINI, R.; CROPLEY, M.; BAILEY, A. Wheel running during chronic nicotine exposure is protective against mecamylamine-precipitated withdrawal and up-regulates hippocampal $\alpha 7$ nACh receptors in mice. **British Journal of Pharmacology**. 2018

KORTE, M.; CARROL, P.; WOLF, E.; BREM, G.; THOENEN, H.; BONHOEFFER, T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. **Proc. Natl. Acad. Sci USA**, v. 92, 1995.

KOTEJA, P.; GARLAND, T.; SAX, J. K.; SWALLOW, J. G.; CARTER, P. A. Behaviour of house mice artificially selected for high levels of voluntary wheel running. **Animal Behaviour**. 1999

LACAILLE, H.; DUTERTE-BOUCHER, D.; LIOT, D.; VAUDRY, H.; NASSILA, M.; VAUDRY, D. Comparison of the deleterious effects of binge drinking-like alcohol exposure in adolescent and adult mice. **Journal of Neurochemistry**. 2015

LAKSHMINARASIMHAN, H.; CHATTARJI, S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. **PLoS One**. 2012

LARSON, E. B.; GRAHAM, D. L.; ARZAGA, R. R.; BUZIN, N.; WEBB, J.; GREEN, T. A.; BASS, C. E.; NEVE, R. L.; TERWILLIGER, E. F.; NESTLER, E. J.; SELF, D. W. Overexpression of CREB in the nucleus accumbens shell increases cocaine reinforcement in self-administering rats. **Journal Neuroscience**. 2011

leDEPOY, L.; DAUT, R.; BRIGMAN, J. L.; MacPHERSON, K.; CROWLEY, N.; GUNDUZ-CINAR, O.; PICKENS, C. L.; CINAR, R.; SASKIDA, L. M.; KUNOS, G.; LOVINGER, D. M.; BUSSEY, T. J.; CAMP, M. C.; HOLMES, A. Chronic alcohol produces neuroadaptations to prime dorsal striatal learning. **PNAS**, 2013

LEVY, W. B.; STEWARD, O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. **Brain Research**. v.175: 233-245, 1979

LOGRIP, M. L.; JANAK, P. H.; RON, D. Escalating ethanol intake is associated with altered corticostriatal BDNF expression. **Journal of Neurochemistry**. 2009

LOGRIP, M. L.; BARAK, S.; WARNAULT, V.; RON, D. Corticostriatal BDNF and alcohol addiction. **Brain Research**. 2015

LOPEZ, M. F.; BECKER, H. C. Effect of pattern and number of chronic ethanol exposures on subsequent voluntary ethanol intake in C57BL/6 mice. **Psychopharmacology**. 2005

LYNCH, W. J.; PETERSON, A. B.; SANCHEZ, V.; ABEL, J.; SMITH, M. A. Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. 2013

LYONS, A. M.; LOWERY, E. G.; SPARTA, D. R.; THIELE, T. E. Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures. **Alcoholism Clinical and Experimental Research**, 2008

MacLENNAN, A. J.; LEE, N.; WALKER, D. W. Chronic ethanol administration decreases brain-derived neurotrophic factor gene expression in the rat hippocampus. **Neuroscience Letters**. 1995

MAFORD, M.; SIEGBELBAUM, S. A.; KANDEL, E. R. Synapses and memory storage. **Cold Spring Harb Perspective Biology**. 2012

MARINI, A. M.; JIANG, X.; WU, X.; TIAN, F.; ZHU, D.; OKAGAKI, P.; LIPSKY, R. H. Role of brain-derived neurotrophic factor and NF-kappaB in neuronal plasticity and survival: From genes to phenotype. **Restor Neurol Neurosci**. 2004

MARKWIESE, B. J.; ACHESON, S. K.; LEVIN, E. D.; WILSON, W. A.; SWARTZWELDER, S. Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. **Alcoholism Clin. Experim. Res.** v, 22. n.2, 1998

MARMIGERE, F.; GIVALOIS, L.; RAGE, F.; ARANCIBIA, S.; TAPIA-ARANCIBIA, L. Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats. **Hippocampus**. 2003

MARTINOWICH, K.; HATTORI, D.; WU, H.; FOUSE, S.; HE, F.; HU, Y.; FAN, G.; SUN, Y. E.; DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. **Science**. 2003

MA, Y. L.; WANG, H. L.; WU, H. C.; WEI, C. L.; LEE, E. H. Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. **Neuroscience**. v.82, 1998

McCLUNG, C. A.; NESTLER, E. R. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and Δ FosB. **Nature Neuroscience**. v.6, n.11, 2003

McNAUGHTON, B. L.; DOUGLAS, R. M.; GODDARD, G.V. Synaptic enhancement in fascia dentate: cooperativity among coactive afferents. **Brain Research**. v. 157: 277-293, 1978

McGOUGH, N. N. H.; HE, D.; LOGRIP, M. L.; JEANBLANC, J.; PHAMLUONG, K.; LUONG, K.; KHARAZIA, V.; JANAK, P. H.; RON, D. RACK1 and BDNF: A factor

homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. **The Journal of Neuroscience**. 2004

MILADI-GORJI, H.; RASHID-POUR, A.; FATHOLLAHI, Anxiety profile in morphine-dependent and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. **Physiology and behavior**. 2012

MOORE, E. M.; MARIANI, J. N.; LINSNBARDT, D. N.; MELON, L. C.; BOEHM, S. L. Adolescent C57BL/6J (but not DDBA/2J) mice consume greater amounts of limited-access ethanol compared to adults and display continued elevated ethanol intake into adulthood. **Alcohol Clin Exp Res.**, 2010

MORA, F.; SEGOVIA, G.; Del ARCO, A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. **Brain research reviews**. v.55, n.1, 2007

MOSER, E. I. The multi-laned hippocampus. **Nature Neuroscience**. 2011

MUIR, G. M.; BILKEY, D. K. Instability in the place field location of hippocampal place cells after lesions centered on the perirhinal cortex. **Journal of Neuroscience**, 2001

MURAKAMI, S.; IMBE, H.; MORIKAWA, Y.; KUBO, C.; SENBA, E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. **Neuroscience Research**. v.53, 2005

NAGEL, B. J.; SCHWEINSBURG, A. D.; PHAN, V.; TAPERT, S. F. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. **Psychiatry Research**. v.139, n.3, 2005

NEELY, C.; LANE, C.; TORRES, J.; FLINN, J. The effect of gentle handling on depressive-like behavior in adult male mice: considerations for human and rodent interactions in the laboratory. **Behav Neurol**. 2018

NEEPER, S. A.; PINILLA-GOMEZ, F.; CHOI, J.; COTMAN, C. Exercise and brain neurotrophins. **Nature**. 1995

NESTLER, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**. 2005

O'DELL, L. E.; ROBERTS, A. J.; SMITH, R. T.; KOOB, G. F. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. **Alcohol Clinical and Experimental Research**. v. 28, 2004

OLIFF, H. S.; BERCHTOLD, N. C.; ISACKSON, P.; COTMAN, C. W. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. **Molecular Brain Research**. 1998

PAHO (2015) Regional Status Report on Alcohol and Health in the Americas

PAN, X.; JIANG, T.; ZHANG, L.; ZHENG, H.; LUO, J.; HU, X. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. 2017

PARK, H.; POO, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature reviews**. 2013

PATTERSON, S. L.; ABEL, T.; DEUEL, T. A.; MARTIN, K. C.; ROSE, J.C.; KANDEL, E. R. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. **Neuron**.v.16, 1996

PIAZZA, P. V.; le MOAL, M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. 1996

RHODES, J. S.; BEST, K.; BELKNAP, J. K.; FINN, D. A.; CRABBE, J. C. Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice. **Physiology and Behavior**, 2005

RHODES, J. S.; FORD, M. M.; YU, C. H.; BROWN, L. L.; FINN, D. A.; GARLAND, T., et al. Mouse inbred strain differences in ethanol drinking to intoxication. **Genes, Brain and Behavior**, 2007

RICO-BARRIO, I.; PEÑASCO, S.; PUENTE, N.; RAMOS, A.; FONTAINE, C. J.; REGUERO, L.; GIORDANO, M. E.; BUCETA, I.; TERRADILLOS, I.; LEKUNBERRI, L.; ZUBIAGA-MENDIZABAL, J.; de FONSECA, F. R.; GERRIKAGOITIA, I.; ELEZGARAI, I.; GRANDES, P. Cognitive and neurobehavioral benefits of an enriched environment on young mice after chronic ethanol consumption during adolescence. **Addiction Biology**. 2018

RIEDEL, G.; MICHEAU, J.; LAM, A. G. M.; ROLOFF, E.; MARTIN, S. J.; BRIDGE, H.; de HOZ, L.; POESCHEL, B.; McCULLOCH, J.; MORRIS, R. G. M. Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. **Nature Neuroscience**. 1999

RISHER, M-L.; FLEMING, R. L.; BOUTROS, N.; SEMENOVA, S.; WILSON, W. A.; LEVIN, E. D.; MARKOU, A.; SWARTZWELDER, H. S.; ACHESON, S. . Long-Term Effects of Chronic Intermittent Ethanol Exposure in Adolescent and Adult Rats: Radial-Arm Maze Performance and Operant Food Reinforced Responding. **PLOS ONE**, 2013

ROSS, R. S.; EICHENBAUM, H. Dynamics of hippocampal and cortical activation during consolidation of a nonspatial memory. **Journal Neuroscience**. 2006

RYABININ, A. E.; MILLER, M. N.; DURRANT, S.. Effects of acute alcohol administration on object recognition learning in C57BL/6 mice. **Pharmacology biochemistry and behavior**. v.71, 2002

SALMON, P. Anxiety, depression and sensitivity to stress: A unifying theory. **Clin. Psy. Rev.** v.21. n.1. 2001

SANTARELLI, S.; ZIMMERMANN, C.; KALIDERIS, G.; LESUIS, S. L.; ARLOTH, J.; URIBE, A.; DOURNES, C.; BALSEVICH, G.; HARTMANN, J.; MASANA, M.; BINDER, E. B.; SPENGLER, D.; SCHMIDT, M. V. An adverser early life environment can enhance stress resilience in adulthood. **Psychoneuroendocrinology**. 2017

SCHAAF, M. J.; de KLOET, E. R.; VREUGDENHIL, E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. **Stress**. 2000

SCHULTZ, C.; ENGELHARDT, M. Anatomy of the Hippocampal Formation. **Front. Neurol Neurosci**. 2014

SCHULTEIS, G.; ARCHER, C.; TAPERT, S. F.; FRANK, L. R. Intermittent Binge Alcohol Exposure during the Periadolescent Period Induces Spatial Woring Memory Deficits in Young Adult. **Alcohol**, 2008

SHAW-LUTCHMAN, T. Z.; IMPEY, S.; STORM, D.; NESTLER, E. J. Regulation of CRE-Mediated Transcription in Mouse Brain by Amphetamine. **Synapse**. 2003

SHAW-LUTCHMAN, T. Z.; BARROT, M.; WALLACE, T.; GILDEN, L.; ZACHARIOU, V.; IMPEY, S.; DUMAN, R. S.; STORM, D.; NESTLER, E. J. Regional and Cellular Mapping of cAMP Response Element-Mediated Transcription during Naltrexone-Precipitated Morphine Withdrawal. **The Journal of Neuroscience**. 2002

SHEN, H.; TONG, L.; BALAZS, R.; COTMAN, W. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. **Neuroscience**. v.107, n.2, 2001.

SILVERS, J. M.; HARROD, S. B.; MACTUTUS, C. F.; BOOZE, R. M. Automation of the novel object recognition task or use in adolescent rats. **Journal Neuroscience Methods**. 2007

SINCLAIR, J. D.; WALKER, S.; JORDAN, W. Behavioral and physiological changes associated with various durations of alcohol deprivation in rats. **Q. J. Stud. Alcohol**. 1973

SOARES-SIMI, S. L.; PASTRELLO, D. M.; FERREIRA, Z. S.; YONAMINE, M.; MARCOURAKIS, T.; SCAVONE, C.; CAMARINI, R. Changes in CREB activation in the pré-frontal cortex and hippocampus blunt ethanol-induced behavioral sensitization in adolescent mice. **Front. Integ. Neurosc**. 2013

SOYA, H.; NAKAMURA, T.; DEOCARIS, C. C.; KIMPARA, A.; IIMURA, M.; FUJIKAWA, T.; CHANG, H.; McEWEN, B. S.; NISHIJIMA, T. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 2007

SOMKUWAR, S. S.; FANNON-PAVLICH, M. J.; CHOFRANIAN, A.; QUIGLEY, J. A.; DUTTA, R. R.; GALINATO, M. H.; MANDYAM, C. D. Wheel running reduces ethanol seeking by increasing neuronal activation and reducing oligodendroglial/neuroinflammatory factors in the medial prefrontal cortex. **Brain, Behavior and Immunity**. v.58. 2016.

SPEAR, L. Neurobehavioral changes in adolescence. **American Psychological Society**, v.9, n.4, 2000

SQUIRE, L. R. Memory and Brain. New York: Oxford Univ. Press. 1987

SQUEGLIA, L. M; JACOBUS, J; TAPERT, S. F. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. **Handbook of Clinical Neurology**. v.125, 2014

STEPHENS, M. A. C.; WAND, G. Stress and the HPA axis – role of glucocorticoids in alcohol dependence. **Alcohol research**. 2012

STRANAHAM, A. M.; KHALIL, D.; GOULD, E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. **Nature Neuroscience**. 2006

SULLIVAN, E. V.; MARSH, L.; MATHALON, D. H.; LIM, K.O.; PFEFFERBAUM, A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. **Alcoholism: Clin. Exp. Res**. v.19. n.1. 1995

SUO, L.; ZHAO, L.; SI, J.; LIU, J.; ZHU, W.; CHAI, B.; ZHANG, Y.; FENG, J.; DING, Z.; LUO, Y.; SHI, H.; SHI, J.; LU, L. Predictable chronic mild stress in adolescence increases resilience in adulthood. **Neuropsychopharmacology**. 2013

TULVING, E.; SCHACTER, D. L. Priming and human memory systems. **Science**. 247:301-306, 1990

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Eur Journal Neurosci**. v, 20. 2004

VENEZIA, A. C.; QUINLAN, E.; ROTH, S. M. A single bout of exercise increases hippocampal BDNF: Influence of chronic exercise and noradrenaline. **Genes Brain Behav**. 2017

VENGELIENE, V.; BILBAO, A.; SPANAGEL, R. The alcohol deprivation effect model for studying relapse behavior: a comparison between rats and mice. **Alcohol**. 2014.

VOLKOW, N. D. FOWLER, J. S.; WANG, G.; SWANSON, J. M. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. **Molecular Psychiatry**. 2004

VOSS, M. W.; VIVAR, C.; KRAMER, A. F.; van PRAAG, H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends Cogn Sci**. 2013

WELCH, K. A.; CARSON, A.; LAWRIE, S. M. Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. **Alcohol and Alcoholism**. v.48, n.4, 2013

WHITE, A. M. What Happened? Alcohol, Memory Blackouts, and the Brain. **Alcohol Research & Health**, v.27, n.2, 186-196, 2003

WHITE, A. M.; SWARTZWELDER, H. S. Hippocampal function during adolescence – a unique target of ethanol effects. **Ann. New York Acad. Sci.**, 2004

WHITE, N. M. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. **Addiction**. 1996.

WIDNELL, K. L.; RUSSELL, D. S.; NESTLER, E. J. Regulation of expression of cAMP response element-binding protein in the locus coeruleus in vivo and in a locus coeruleus-like cell line in vitro. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v.91. 1994

WIDNELL, K. L.; SELF, D. W.; LANE, S. B.; RUSSELL, D. S.; VAIDYA, V. A.; MISERENDINO, M. J. D.; RUBIN, C. S.; DUMAN, R. S. NESTLER, E. J. Regulation of CREB Expression: In Vivo Evidence for a Functional Role in Morphine Action in the Nucleus Accumbens. **The Journal of Pharmacology and Exp. Therapeutics**. v.276. n.1. 1996

WILLIAMS, D. M.; DUNSIGER, S.; WHITELE, J. A.; USSHER, M. H.; CICCOLO, J. T.; ENNINGS, E. G. Acute effects of moderate intensity aerobic exercise on affective withdrawal symptoms and cravings among women smokers. **Addictive Behaviors**. 2011

WISE, R. A. Voluntary ethanol intake in rats following exposure to ethanol on various schedules. **Psychopharmacologia**. 1973

World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization. 2018

World Health Organization (WHO). World Health Statistics. 2018

YANG, J.L.; LIN, Y.T.; CHUANG, P.C.; BOHR, V. A.; MATTSON, M. P. BDNF and Exercise Enhance Neuronal DNA Repair by Stimulating CREB-Mediated production of Apurinic Apyrimidinic Endonuclease 1. **Neuromolecular Med**. 2013

YANG, X.; DIEHL, M. A.; WAND, G. S. Ethanol Exposure Alters the Phosphorylation of Cyclic AMP Responsive Element Binding Protein and Cyclic AMP Responsive Element Binding Activity in Rat Cerebellum. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.278. n.1. 1996

YANG, X.; HORN, K.; BARABAN, J. M.; WAND, G. S. Chronic Ethanol Administration Decreases Phosphorylation of Cyclic AMP Response Element Binding Protein in Granule Cells of Rat Cerebellum. **Journal of Neurochemistry**. 1998a

YANG, X.; HORN, K.; WAND, G. S. Chronic Ethanol Exposure Impairs Phosphorlation of CREB and CRE-Binding Activity in Rat Striatum. **Alcoholism: Clin. Exp. Res.** v.22. n.2. 1998b

ZAJAC, M. S.; PANG, T. Y.; WONG, N.; WEINRICH, B.; LEANG, L. S.; CRAIG, J. M.; SAFFERY, R.; HANNAN, A. J. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. **Hippocampus**. 2010

ZHENG, F.; ZHOU, X.; MOON, C.; WANG, H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. **Int. J. Phsiol. Pathophysiol Pharmacol**. 2012