

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Gabriela Adriany Lisboa Zilli

**EFEITO DA TAURINA SOBRE O CONSUMO EPISÓDICO DE ALTAS DOSES DE
ÁLCOOL EM RATOS MACHOS ADOLESCENTES**

Porto Alegre

Gabriela Adriany Lisboa Zilli

**EFEITO DA TAURINA SOBRE O CONSUMO EPISÓDICO DE ALTAS DOSES DE
ÁLCOOL EM RATOS MACHOS ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador(a): Prof. Dra. Rosane Gomez

Porto Alegre

2024

Gabriela Adriany Lisboa Zilli

**EFEITO DA TAURINA SOBRE O CONSUMO EPISÓDICO DE ALTAS DOSES DE
ÁLCOOL EM RATOS MACHOS ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:
Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em
Farmacologia e Terapêutica.

Aprovado em: 25 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Mauricio Schüler Nin- Universidade Factum

Liz Girardi Muller-UNOCHAPECÓ

Mirna Bainy Leal- UFRGS

Rosane Gomez- UFRGS

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO	9
1.1. Consumo de álcool na adolescência	9
1.2. Taurina	11
2.OBJETIVO GERAL	13
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4. ARTIGO CIENTÍFICO	14
5. CONCLUSÃO	36
6. REFERÊNCIAS	37
ANEXO 1	41

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figure 1: Experimental design	21
Figure 2: Alcohol consumption during 4 cycles of binge drinking	24
Figure 3: Light/dark box test in the day after the last exposure of third cycle	25
Figure 4: Open field test in the day after the last exposure of fourth cycle	26
Figure 1S: Daily alcohol consumption during four cycles	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AUD	Alcohol Use Disorders
BD	<i>Binge Drinking</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
GABA	Ácido γ -aminobutírico
NMDA	Receptor de glutamato N-metil-D-aspartato
PND	<i>Post Natal Day</i>
SAL	Salina
SNC	Sistema Nervoso Central
TAU	Taurina

RESUMO

Consumo episódico de elevadas doses de álcool em curto espaço de tempo (*binge drinking* - BD) entre adolescentes é nocivo ao desenvolvimento do encéfalo em formação e pode ser determinante para o estabelecimento de dependência na idade adulta. A taurina é aminoácido semiessencial com efeito modulador positivo sobre o sistema GABAérgico e negativo sobre o sistema glutamatérgico, ambos com importante papel no ciclo da adição. Em roedores, o uso crônico da taurina aumenta o consumo voluntário de álcool. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de diferentes regimes de administração da taurina sobre o consumo de álcool em ratos submetidos ao modelo de BD, bem como alterações comportamentais. Foram utilizados ratos Wistar, machos, com 35 dias de idade (PN35), expostos a 4 ciclos de BD (PN35-PN59), com livre acesso à solução alcoólica (20% p/v), por 2 h, 3 dias consecutivos, seguidos de 4 dias sem acesso ao álcool. Previamente os animais foram divididos em grupos para administração intraperitoneal diária de: salina (grupo SAL); taurina, 100 mg/kg, (grupo TAU), taurina durante os dias de BD e salina nos intervalos (grupo TAU/SAL) e salina nos dias do BD e taurina nos intervalos (grupo SAL/TAU). Durante os ciclos avaliou-se consumo voluntário de álcool de acordo com o regime de administração de taurina. Ao final do 3o ciclo os animais foram avaliados no teste do claro-escuro e ao final do 4o ciclo foram expostos ao campo aberto. Com base nos resultados encontrados, observou-se que o tratamento com taurina crônica não altera o consumo em ratos adolescentes expostos ao modelo de BD voluntário, enquanto a administração intermitente aumentou o consumo principalmente após a segunda semana, tanto nos animais que receberam taurina nos dias de BD quanto nos que receberam taurina nos intervalos das sessões de BD. Alterações comportamentais significativas não foram observadas, exceto pela diminuição no tempo gasto nos *rearings* observada no grupo SAL/TAU. Conclui-se que, no modelo de *binge drinking* voluntário, o consumo de álcool não é afetado pelo tratamento crônico com taurina, já a administração em regime intermitente promove um aumento. Não observamos alterações comportamentais significativas provavelmente relacionadas a resiliência dos adolescentes quando comparados aos adultos. Fazem-se necessários novos estudos deste modelo avaliando diferentes compostos e até mesmo de maneira aprofundada sobre a taurina.

Palavras-chave: adolescentes, álcool, consumo intermitente, taurina

ABSTRACT

Episodic consumption of high doses of alcohol in a short period of time (binge drinking - BD) among adolescents is harmful to the development of the developing brain and can be decisive for the establishment of dependence in adulthood. Taurine is a semi-essential amino acid with a positive modulating effect on the GABAergic system and a negative one on the glutamatergic system, both with an important role in the addiction cycle. In rodents, chronic use of taurine increases voluntary alcohol consumption. This study aimed to evaluate the effect of different taurine administration regimens on alcohol consumption in rats submitted to the BD model, as well as behavioral changes. Male Wistar rats, 35 days old (PN35), exposed to 4 cycles of BD (PN35-PN59), with free access to alcoholic solution (20% w/v), for 2 h, 3 consecutive days, were used. followed by 4 days without access to alcohol. Previously, the animals were divided into groups for daily intraperitoneal administration of: saline (SAL group); taurine, 100 mg/kg, (TAU group), taurine during BD days and saline intervals (TAU/SAL group), and saline on BD days and taurine intervals (SAL/TAU group). During the cycles, voluntary alcohol consumption was evaluated according to the taurine administration regimen. At the end of the 3rd cycle, the animals were evaluated in the light-dark test and at the end of the 4th cycle, they were exposed to the open field. Based on the results found, it was observed that treatment with chronic taurine does not change consumption in adolescent rats exposed to the voluntary BD model, while intermittent administration was able to increase consumption mainly after the second week, both in animals that received taurine on BD days and on those receiving taurine between BD sessions. Significant behavioral changes were not observed, except for the decrease in time spent on rearing observed in the SAL/TAU group. It is concluded that, in the voluntary binge drinking model, consumption is not affected by chronic treatment with taurine, whereas administration in an intermittent regime promotes an increase. We did not observe significant behavioral changes probably related to the resilience of adolescents when compared to adults. New studies of this model are necessary, evaluating different compounds and even in depth, taurine.

Keywords: adolescents, alcohol, intermittent consumption, taurine

1. INTRODUÇÃO

O consumo abusivo de álcool é um problema de saúde pública e atinge as faixas etárias da população mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o consumo excessivo de álcool está associado a mais de 3 milhões de mortes por ano, representando 5,3% do total de mortes no mundo (WHO, 2022). Estas mortes estão relacionadas a mais de 200 diferentes tipos de doenças, além de acidentes de carro, violência e suicídio (WHO, 2022).

Após ingerido, o álcool é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído para diversos tecidos (Ritter, 2020). Seu pico de concentração plasmática ocorre após 30 a 60 minutos do uso oral em estado de jejum e sua absorção é máxima no intestino. Tendo em vista seu baixo peso molecular e por encontrar-se na forma não ionizada em pH fisiológico, atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) com facilidade, chegando ao Sistema Nervoso Central (SNC) em alguns minutos. No SNC, na dependência da dose ingerida, o álcool produz efeito ansiolítico, sedativo, relaxante, bem como sensação de euforia, agitação, incoordenação motora, déficit cognitivo e de memória (Koob and Volkow, 2016; Ritter, 2020).

O consumo frequente de álcool tem como consequência a dependência, associada a sinais de compulsão, perda do controle sobre o uso e dificuldades de interromper, com aparecimento de sintomas emocionais negativos durante abstinência (APA, 2023; Koob and Volkow, 2016). Os efeitos de tolerância são concomitantes e estão associados ao aumento da dose utilizada, com maiores consequências sobre a saúde do indivíduo. As desordens associadas ao uso do álcool (AUD, sigla do inglês *alcohol use disorders*) são diagnosticadas pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2023).

1.1. Consumo de álcool na adolescência

De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente, a adolescência é período compreendido entre os 12 e os 18 anos (Ministério da Saúde, 1999). Essa é uma fase de transição entre a infância e a vida adulta, quando o indivíduo passa por diversas mudanças físicas e psicossociais (Spear, 2000; Zappe and Dell'Aglio, 2016). É um período de busca por identidade, estabilidade, independência e autoafirmação, bem como de aquisição de novas habilidades e capacidade de tomada de decisão (Chulani and Gordon, 2014; Spear, 2000). Este período de transição torna o adolescente vulnerável a influências ambientais que podem alterar estágios da maturação encefálica, cujas consequências podem perdurar na vida idade adulta (Chulani and Gordon, 2014; Tapert and Ebersson-Shumate, 2022).

De fato, a curiosidade, os desafios e a necessidade de autoafirmação na adolescência podem ser determinantes para a experimentação de drogas de abuso, principalmente o álcool e o cigarro que são drogas lícitas, de fácil acesso e baratas (Schenker and Minayo, 2005). Porém, cabe salientar que o padrão de uso de drogas em adolescentes é diferente do padrão de uso em adultos, pois estes estão sob supervisão dos pais e da escola (Schenker and Minayo, 2005). Em função disso, é comum que adolescentes consumam altas quantidades de álcool em um período curto de tempo (*binge drinking*), em alguns dias da semana como, por exemplo, nos finais de semana (Chung et al., 2018). Isto aumenta o risco de intoxicação e comportamentos de risco, tais como brigas e acidentes de trânsito.

Um questionário sobre uso de drogas aplicado nos Estados Unidos em 2022 mostrou que cerca de 60 milhões de pessoas acima de 12 anos admitiam consumo excessivo de álcool no mês anterior. O padrão de uso tipo *binge drinking* foi admitido por 27,4% daqueles com idade entre 18 e 22 anos, nas últimas 2 semanas anterior à aplicação do questionário (NIAAA, 2023). No Brasil, Pesquisa Domiciliar de Uso de Psicotrópicos realizada no ano de 2010, mostrou que aproximadamente 41,3% dos adolescentes brasileiros de 13 a 15 anos relataram consumo de álcool no último ano (Galduróz et al., 2010). Também mostrou que 11% dos usuários de álcool tinham utilizado o álcool pela primeira vez antes dos 12 anos (Galduróz et al., 2010). Contudo, não foi investigado nesse levantamento o padrão de consumo. Pesquisa mais recente revelou aumento desse padrão de consumo entre adolescentes brasileiros associado a fatores ambientais, como maior vulnerabilidade social ou para aqueles cujos pais consumiam bebidas alcoólicas (Jorge et al., 2017). Quanto mais precoce o uso de álcool na infância, maior o risco de desenvolver comportamentos de *binge drinking* nas idades mais avançadas (Sanchez et al., 2013).

Esse padrão de consumo é preocupante, pois o cérebro do adolescente responde de maneira diferente aos efeitos do álcool quando comparado ao cérebro adulto (Tapert and Ebersson-Shumate, 2022). Adicionalmente, as doses elevadas que alcançam o SNC pelo aumento da frequência de consumo em curto espaço de tempo, podem afetar a maturação do cérebro do adolescente (Spear, 2000; Tapert and Ebersson-Shumate, 2022). De fato, vários estudos mostram que adolescentes dependentes de álcool apresentam redução no volume do hipocampo e outras áreas encefálicas, associados a déficit funcional e cognitivo (Infante et al., 2022; Tetteh-Quarshie and Risher, 2022; Walker et al., 2021). Além de alterações de memória, também foram identificadas alterações de humor entre adolescentes que ingerem álcool no padrão de *binge drinking* (Gilpin et al., 2012; Pascual et al., 2018).

Além das consequências anteriormente citadas, estudo de coorte mostrou que o consumo de altas doses em um pequeno período de tempo, tal qual os adolescentes costumam fazer em finais de semana, pode levar a um aumento de comorbidades na idade adulta como risco aumentado de dependência/abuso de álcool, consumo regular de álcool acima dos níveis recomendados, uso de drogas ilícitas e adversidades sociais, incluindo acenção social mais baixa, histórico de falta de moradia, piores resultados educacionais e condenações por crimes (Viner and Taylor, 2007)

1.2.Taurina

A taurina (ácido 2-aminoetanosulfônico) é um β -amino ácido intracelular semiessencial que contém enxofre e está presente em altas concentrações nas células de todas as espécies animais (Huxtable, 1992; Schaffer and Kim, 2018). Nos seres humanos, a taurina é formada nos hepatócitos pelo metabolismo da metionina e cisteína via hipotaurina. Algumas células possuem altas concentrações de taurina devido à sua alta absorção por meios exógenos, sendo encontrada principalmente como suplemento alimentar ou componente de bebidas energéticas (Curran and Marczinski, 2017; Schaffer and Kim, 2018).

A distribuição tecidual deste aminoácido é caracterizada por baixas concentrações de taurina no plasma e fluidos extracelulares (variando de 10 a 100 mM) e altas concentrações intracelulares, chegando a 50 mM, dependendo o tipo de célula (Huxtable, 1992). A taurina não está relacionada ao metabolismo primário nem é incorporada em proteína, porém possui atividade citoprotetora, osmorreguladora, antioxidante, moduladora de cálcio intracelular, anti-inflamatória e neuromoduladora (Schaffer and Kim, 2018).

O modo pelo qual a taurina age não está bem elucidado ainda, porém, sugere-se que sua ação esteja principalmente relacionada à abertura direta ou indireta de canais de cloreto modulando, importantemente, o sistema GABAérgico (El Idrissi and Trenkner, 2004). Curiosamente, a estrutura da taurina é semelhante a do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do SNC (Albrecht and Schousboe, 2005; El Idrissi and Trenkner, 2004). Além disso, a taurina atua como modulador negativo do sistema glutamatérgico, mostrando atividade neuroprotetora contra a excitotoxicidade causada por glutamato já que atua inibindo influxo de cálcio após ativação continuada do sistema (Jacob et al., 2008). Quando há um aumento na liberação de taurina, em situações de dano celular, há diminuição na sua captação e por isso, essa molécula está relacionada a importantes mecanismos de proteção endógena, podendo assim reduzir possíveis danos causados pelo

consumo excessivo de álcool (Albrecht;Schousboe, 2005; Rosemberg et al., 2010; Wu et al., 2010).

Em estudos anteriores mostramos que a dose de 100 mg/kg de taurina, administrada cronicamente, via intraperitoneal, aumentou o consumo voluntário de álcool em ratos adultos (Pulcinelli et al., 2020). Essa mesma dose e regime terapêutico foi capaz de reduzir comportamentos tipo-ansioso em ratos abstinentes ao álcool (Hansen et al., 2017), bem como apresentou efeito antidepressivo (Caletti et al., 2012) e anti-inflamatório em ratos diabéticos (Caletti et al., 2018).

Embora se saiba da ação da taurina sobre sistemas neurotransmissores envolvidos com recompensa e dependência induzida por drogas, nossa hipótese anterior de que a taurina poderia reduzir o consumo voluntário de álcool em ratos adultos foi refutada (Pulcinelli et al., 2020). Nós apenas observamos que a taurina (100 mg/kg, via intraperitoneal) reverteu sinais de abstinência (7 dias) em ratos tratados com álcool (2 g/kg, via gavagem), por 30 dias (Hansen et al., 2017). Contudo, não há estudos avaliando se a taurina poderia modular o consumo de álcool em ratos adolescentes submetidos a um outro padrão de consumo, o *binge drinking*, após tratamento crônico. Também, não há estudos avaliando se a taurina administrada durante o período de consumo de *binge*, ou no intervalo entre eles, poderia afetar essa resposta.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito de diferentes regimes de tratamento com taurina (100 mg/kg/dia, via ip) sobre o consumo voluntário de álcool e comportamento do tipo ansioso em ratos machos adolescentes, submetidos a 4 ciclos do modelo de *binge drinking*.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito de diferentes regimes de tratamento com taurina sobre o consumo de álcool em um modelo de *binge drinking* repetido em ratos machos adolescentes;
- Avaliar o efeito da taurina sobre comportamentos de ansiedade em ratos machos adolescentes abstinente ao álcool.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Esta dissertação inclui artigo científico na sua versão em língua inglesa a ser submetido como manuscrito original para a revista *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (<https://www.sciencedirect.com/journal/pharmacology-biochemistry-and-behavior>, FI 3,697; CAPES qualis A2). De acordo com as regras da revista, as figuras são apresentadas próximas a sua apresentação no texto.

6. REFERÊNCIAS

- Albrecht, J., Schousboe, A., 2005. Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. *Neurochem Res* 30, 1615–1621. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-8986-6>
- APA, A.P.A., 2023. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, 5ª edição. ed. Artmed.
- Barney, T.M., Vore, A.S., Trapp, S.L., Finkenberg, C.L., Pugliesi, D.R., Schmalzle, M.M., Evans, S.H., Varlinskaya, E.I., Deak, T., 2022. Circulating corticosterone levels mediate the relationship between acute ethanol intoxication and markers of NF- κ B activation in male rats. *Neuropharmacology* 210, 109044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109044>
- Bhattacharjee, A., Prajapati, S.K., Krishnamurthy, S., 2021. Supplementation of taurine improves ionic homeostasis and mitochondrial function in the rats exhibiting post-traumatic stress disorder-like symptoms. *European Journal of Pharmacology* 908, 174361. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174361>
- Bourin, M., 2015. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: a perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17, 295–303. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/mbourin>
- Brasil, 1996. Base Legislação da Presidência da República - Lei nº 9.294 de 15 de julho de 1996 [WWW Document]. URL <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9294&ano=1996&ato=17ek3Yq1UMJpWT3fb> (accessed 4.23.23).
- Caletti, G., Herrmann, A.P., Pulcinelli, R.R., Steffens, L., Morás, A.M., Vianna, P., Chies, J.A.B., Moura, D.J., Barros, H.M.T., Gomez, R., 2018. Taurine counteracts the neurotoxic effects of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Amino Acids* 50, 95–104. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2495-1>
- Caletti, G., Olguins, D.B., Pedrollo, E.F., Barros, H.M.T., Gomez, R., 2012. Antidepressant effect of taurine in diabetic rats. *Amino Acids* 43, 1525–1533. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1226-x>
- CDC, 2022. Binge Drinking | Center for Disease Control and Prevention [WWW Document]. URL <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/binge-drinking.htm> (accessed 4.24.23).
- Chulani, V.L., Gordon, L.P., 2014. Adolescent growth and development. *Prim Care* 41, 465–487. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.05.002>
- Chung, T., Creswell, K.G., Bachrach, R., Clark, D.B., Martin, C.S., 2018. Adolescent Binge Drinking. *Alcohol Res* 39, 5–15.
- Curran, C.P., Marczinski, C.A., 2017. Taurine, Caffeine, and Energy Drinks: Reviewing the Risks to the Adolescent Brain. *Birth Defects Res* 109, 1640–1648. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1177>
- Doumas, D.M., Miller, R., Esp, S., 2017. Impulsive sensation seeking, binge drinking, and alcohol-related consequences: Do protective behavioral strategies help high risk adolescents? *Addictive Behaviors* 64, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.08.003>
- El Idrissi, A., Trenkner, E., 2004. Taurine as a modulator of excitatory and inhibitory neurotransmission. *Neurochem Res* 29, 189–197. <https://doi.org/10.1023/b:nere.0000010448.17740.6e>
- Ericson, M., Chau, P., Clarke, R.B., Ademark, L., Söderpalm, B., 2011. Rising taurine and ethanol concentrations in nucleus accumbens interact to produce dopamine release

- after ethanol administration. *Addict Biol* 16, 377–385. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00245.x>
- Francisco, E. da S., Mendes-da-Silva, R.F., Castro, C.B.L. de, Soares, G. de S.F., Guedes, R.C.A., 2019. Taurine/Pilocarpine Interaction in the Malnourished Rat Brain: A Behavioral, Electrophysiological, and Immunohistochemical Analysis. *Frontiers in Neuroscience* 13.
- Galduróz, J.C.F., Sanchez, Z. van der M., Opaleye, E.S., Noto, A.R., Fonseca, A.M., Gomes, P.L.S., Carlini, E.A., 2010. Factors associated with heavy alcohol use among students in Brazilian capitals. *Rev Saude Publica* 44, 267–273. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000200006>
- Gilpin, N.W., Karanikas, C.A., Richardson, H.N., 2012. Adolescent binge drinking leads to changes in alcohol drinking, anxiety, and amygdalar corticotropin releasing factor cells in adulthood in male rats. *PLoS One* 7, e31466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031466>
- Hansen, A.W., Almeida, F.B., Bandiera, S., Pulcinelli, R.R., Caletti, G., Agnes, G., Fernandes de Paula, L., Nietiedt, N.A., Nin, M.S., Tannhauser Barros, H.M., Gomez, R., 2020. Correlations between subunits of GABAA and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats. *Alcohol* 82, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.08.005>
- Hansen, A.W., Almeida, F.B., Bandiera, S., Pulcinelli, R.R., Fragoso, A.L.R., Schneider, R., Barros, H.M.T., Gomez, R., 2017. Taurine restores the exploratory behavior following alcohol withdrawal and decreases BDNF mRNA expression in the frontal cortex of chronic alcohol-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 161, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.09.001>
- Healey, K.L., Kibble, S., Dubester, K., Bell, A., Swartzwelder, H.S., 2023. Adolescent intermittent ethanol exposure enhances adult stress effects in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 223, 173513. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173513>
- Huxtable, R.J., 1992. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 72, 101–163. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.101>
- Infante, M.A., Ebersson, S.C., Zhang, Y., Brumback, T., Brown, S.A., Colrain, I.M., Baker, F.C., Clark, D.B., De Bellis, M.D., Goldston, D., Nagel, B.J., Nooner, K.B., Zhao, Q., Pohl, K.M., Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., Tapert, S.F., Thompson, W.K., 2022. Adolescent Binge Drinking Is Associated With Accelerated Decline of Gray Matter Volume. *Cereb Cortex* 32, 2611–2620. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab368>
- Jacob, T.C., Moss, S.J., Jurd, R., 2008. GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 9, 331–343. <https://doi.org/10.1038/nrn2370>
- Jones, S.A., Lueras, J.M., Nagel, B.J., 2018. Effects of Binge Drinking on the Developing Brain. *Alcohol Res* 39, 87–96.
- Jorge, K.O., Ferreira, R.C., Ferreira, E.F.E., Vale, M.P., Kawachi, I., Zarzar, P.M., 2017. Binge drinking and associated factors among adolescents in a city in southeastern Brazil: a longitudinal study. *Cad Saude Publica* 33, e00183115. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00183115>
- Kalk, N.J., Lingford-Hughes, A.R., 2014. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol* 77, 315–323. <https://doi.org/10.1111/bcp.12070>
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Marczinski, C.A., Fillmore, M.T., Henges, A.L., Ramsey, M.A., Young, C.R., 2013. Mixing an energy drink with an alcoholic beverage increases motivation for more alcohol in

- college students. *Alcohol Clin Exp Res* 37, 276–283. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01868.x>
- Martins-Oliveira, J.G., Kawachi, I., Paiva, P.C.P., Paiva, H.N. de, Pordeus, I.A., Zarzar, P.M., 2018. Correlates of binge drinking among Brazilian adolescents. *Cien Saude Colet* 23, 3445–3452. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182310.29072016>
- McKetin, R., Coen, A., 2014. The Effect of Energy Drinks on the Urge to Drink Alcohol in Young Adults. *Alcohol: Clinical and Experimental Research* 38, 2279–2285. <https://doi.org/10.1111/acer.12498>
- Messiha, F.S., 1979. Taurine, analogues and ethanol elicited responses. *Brain Res Bull* 4, 603–607. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(79\)90100-x](https://doi.org/10.1016/0361-9230(79)90100-x)
- Ministério da Saúde, 1999. *Saúde do Adolescente e do Jovem*. Ministério da Saúde.
- NIAAA, 2023. *Understanding Binge Drinking | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [WWW Document]*. URL <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/binge-drinking> (accessed 4.19.23).
- Oja, S.S., Saransaari, P., 2017. Significance of Taurine in the Brain. *Adv Exp Med Biol* 975 Pt 1, 89–94. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_8
- Olive, M.F., 2003. The Anti-Craving Taurine Derivative Acamprosate, in: Lombardini, J.B., Schaffer, S.W., Azuma, J. (Eds.), *Taurine 5: Beginning the 21st Century*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer US, Boston, MA, pp. 481–484. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0077-3_57
- Pascual, M., Montesinos, J., Guerri, C., 2018. Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking. *J Neurosci Res* 96, 765–780. <https://doi.org/10.1002/jnr.24203>
- Pulcinelli, R.R., de Paula, L.F., Nietiedt, N.A., Bandiera, S., Hansen, A.W., Izolan, L.D.R., Almeida, R.F., Gomez, R., 2020. Taurine enhances voluntary alcohol intake and promotes anxiolytic-like behaviors in rats. *Alcohol* 88, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2020.07.004>
- Ripps, H., Shen, W., 2012. Review: Taurine: A “very essential” amino acid. *Mol Vis* 18, 2673–2686.
- Ritter, J.M. et al, 2020. *Rang & Dale Farmacologia*, 9ª edição. ed. GEN Guanabara Koogan.
- Roldán, M., Echeverry-Alzate, V., Bühler, K.-M., Sánchez-Diez, I.J., Calleja-Conde, J., Olmos, P., Boehm, S.L., Maldonado, R., Rodríguez de Fonseca, F., Santiago, C., Gómez-Gallego, F., Giné, E., López-Moreno, J.A., 2018. Red Bull® energy drink increases consumption of higher concentrations of alcohol. *Addiction Biology* 23, 1094–1105. <https://doi.org/10.1111/adb.12560>
- Sanchez, Z.M., Santos, M.G.R., Pereira, A.P.D., Nappo, S.A., Carlini, E.A., Carlini, C.M., Martins, S.S., 2013. Childhood alcohol use may predict adolescent binge drinking: a multivariate analysis among adolescents in Brazil. *J Pediatr* 163, 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.029>
- Schaffer, S., Kim, H.W., 2018. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomolecules & Therapeutics* 26, 225–241. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251>
- Schenker, M., Minayo, M.C. de S., 2005. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciênc. saúde coletiva* 10, 707–717. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232005000300027>
- Scott, H., Tjernström, N., Roman, E., 2020. Effects of pair housing on voluntary alcohol intake in male and female Wistar rats. *Alcohol* 86, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.12.005>

- Silins, E., Horwood, L.J., Najman, J.M., Patton, G.C., Toumbourou, J.W., Olsson, C.A., Hutchinson, D.M., Degenhardt, L., Fergusson, D., Becker, D., Boden, J.M., Borschmann, R., Plotnikova, M., Youssef, G.J., Tait, R.J., Clare, P., Hall, W.D., Mattick, R.P., Cannabis Cohorts Research Consortium, 2018. Adverse adult consequences of different alcohol use patterns in adolescence: an integrative analysis of data to age 30 years from four Australasian cohorts. *Addiction* 113, 1811–1825. <https://doi.org/10.1111/add.14263>
- Spear, L.P., 2000. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 417–463. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)
- Tapert, S.F., Ebersson-Shumate, S., 2022. Alcohol and the Adolescent Brain: What We've Learned and Where the Data Are Taking Us. *Alcohol Res* 42, 07. <https://doi.org/10.35946/arcv.v42.1.07>
- Tarragon, E., Calleja-Conde, J., Giné, E., Segovia-Rodríguez, L., Durán-González, P., Echeverry-Alzate, V., 2021. Alcohol mixed with energy drinks: what about taurine? *Psychopharmacology (Berl)* 238, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05705-7>
- Tetteh-Quarshie, S., Risher, M.-L., 2022. Adolescent brain maturation and the neuropathological effects of binge drinking: A critical review. *Front Neurosci* 16, 1040049. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1040049>
- Ulenius, L., Adermark, L., Söderpalm, B., Ericson, M., 2019. Energy drink constituents (caffeine and taurine) selectively potentiate ethanol-induced locomotion in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 187, 172795. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172795>
- Viner, R.M., Taylor, B., 2007. Adult outcomes of binge drinking in adolescence: findings from a UK national birth cohort. *J Epidemiol Community Health* 61, 902–907. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.038117>
- Walker, C.D., Kuhn, C.M., Risher, M.-L., 2021. The effects of peri-adolescent alcohol use on the developing hippocampus. *Int Rev Neurobiol* 160, 251–280. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2021.08.003>
- Whirley, B.K., Einat, H., 2008. Taurine trials in animal models offer no support for anxiolytic, antidepressant or stimulant effects. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 45, 11–18.
- WHO, 2022. Global status report on alcohol and health 2022 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> (accessed 4.19.23).
- Wu, G.-F., Ren, S., Tang, R.-Y., Xu, C., Zhou, J.-Q., Lin, S.-M., Feng, Y., Yang, Q.-H., Hu, J.-M., Yang, J.-C., 2017. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep* 7, 4989. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3>
- Zappe, J.G., Dell'Aglio, D.D., 2016. Adolescência em diferentes contextos de desenvolvimento: risco e proteção em uma perspectiva longitudinal. *Psico* 47, 99–110. <https://doi.org/10.15448/1980-8623.2016.2.21494>
- Zimcikova, E., Simko, J., Karesova, I., Kremlacek, J., Malakova, J., 2017. Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? *Seizure* 52, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.015>

ANEXO 1



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 41136

Título: EFEITO DA TAURINA SOBRE O CONSUMO EPISODICO DE ALTAS DOSES DE ALCOOL EM RATOS MACHOS E FEMEAS ADOLESCENTES

Vigência: 24/05/2021 à 23/05/2023

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

ROSANE GOMEZ - coordenador desde 24/05/2021
Jackeline Martins Eberhardt de Souza - desde 24/05/2021
Gabriela Adriany Lisboa Zilli - desde 24/05/2021
RIANNE REMUS PULCINELLI - desde 24/05/2021
Lucas dos Reis Izolan - desde 24/05/2021
MIRNA BAINY LEAL - pesquisador desde 24/05/2021
MAURÍCIO SCHULER NIN - Farmacêutico desde 24/05/2021

*Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo, em reunião remota realizada no dia 06/09/2021, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 96 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), sendo 48 machos e 48 fêmeas, adolescentes (35 dias de idade), provenientes e alojados no Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório (CREAL-UFRGS), de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.*

Porto Alegre, Quarta-Feira, 15 de Setembro de 2021

ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA
Coordenador da comissão de ética