



A RELAÇÃO DO FATOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA COM A NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA: UMA REVISÃO QUALITATIVA.

COUTO, Tarsila Thomaz Lins
CHRISTOFF, Adriana de Oliveira (Orientadora)

Resumo

OBJETIVO: Realizar uma revisão bibliográfica qualitativa correlacionando a participação do CRH bem como dos antagonistas do receptor de CRH na circuitaria da dependência química. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com artigos científicos publicados nas bases de dados: PubMed e Science Direct. Foram incluídos artigos em inglês, em modelos animais, que retratassem a temática do CRH com a dependência química. Excluíram-se teses, dissertações, relatos de caso e protocolos clínicos. **RESULTADOS:** Foram escolhidos 14 artigos, destes, somente um não apresentou resultados estatisticamente significativos na redução do consumo de etanol. Os outros 13 estudos observaram diminuição do consumo de drogas, ou melhora em sintomas relacionados a dependência, como a hiperalgesia, e o reflexo. **CONCLUSÃO:** Os antagonistas de CRH podem melhorar sintomas relacionados à adição em roedores, podendo posteriormente, auxiliar na elaboração de novos fármacos que visem o combate a dependência química.

Palavras chave: Hormônio liberador de corticotropina; estresse; adição; dependência; drogas psicotrópicas.

Abstract

OBJECTIVE: The present work aimed to make a qualitative bibliographical review correlating the participation of the CRH as well as the CRH receptor antagonists in the circuit of chemical dependence. **METHODS:** A literature review was conducted with scientific articles published in the PubMed and Science Direct databases. We included articles in English, in animal models, that portrayed the subject of CRH with chemical dependence. Theses, dissertations, case reports and clinical protocols were excluded. **RESULTS:** Only 14 articles were chosen, of which only one did not present statistically significant results in the reduction of ethanol consumption. The other 13 studies observed decreased drug use, or improvement in dependence-related symptoms, such as hyperalgesia, and reflex. **CONCLUSION:** The study provides scientific support that CRH antagonists can improve symptoms related to addiction in rodents, and may later assist in the development of new drugs aimed at combating chemical dependence.

Key words: corticotropin releasing factor; stress; addiction; dependence

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Droga de Abuso, a dependência química é caracterizada por um conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, os quais levam o indivíduo a priorizar de maneira descontrolada o uso de uma ou mais substâncias psicotrópicas, com repercussões negativas sobre sua vida (WHO, 2016). Segundo a United Nations Office on Drug and Crime, 5% (250 milhões) da população adulta do mundo, fez uso de drogas pelo menos uma vez durante o ano de 2014. Em relação ao número de adictos, o relatório demonstra que existem 29 milhões de indivíduos dependentes. Foram relatadas ainda, 207 mil mortes em decorrência de problemas diretos e indiretos relacionados a utilização de drogas no ano referido (UNODC, 2016).

Embora existam muitos estudos demonstrando anormalidades cognitivas em relação a usuários de drogas, a neurobiologia que envolve a dependência ainda é uma incógnita (SILVERI et al., 2016). Os tratamentos para dependência química, especialmente ao que tange o sistema dopaminérgico, ainda apresentam limitações, tendo em vista as altas taxas de recaídas (BLUM et al., 2009).

Muitos neurotransmissores, proteínas e demais substâncias fisiológicas estão envolvidas no estabelecimento da dependência, sendo que é provável que exista uma relação entre o consumo e a perda do controle sobre o uso, caracterizando um dos elementos para a recaída. A adição pode ser dividida em três estágios: binge/intoxicação, abstinência/afeto negativo e preocupação/antecipação. Os estágios citados podem interagir, ficando desta forma, mais intensos e acarretando na dependência (WECHSLER et al., 1995; KOOB & LEMOAL, 2001; CAMI & FARRI, 2003). A via dopaminérgica mesocorticolímbica é estimulada pelo uso de qualquer droga, entretanto existe reforço além desta via. Quando esse ciclo se repete, os circuitos cerebrais relacionados ao estresse ficam desregulados (KOOB, 2003).

Atualmente, muitos grupos de estudos no mundo vêm priorizando estudar a relação do CRH (hormônio liberador de corticotropina) com a neurobiologia da dependência com o objetivo de encontrar novas ferramentas

farmacológicas. O CRH é um polipeptídeo, encontrado na periferia, e principalmente no sistema nervoso central. É um agonista de dois receptores, o CRH1 e o CRH2, ambos acoplados as proteínas Gs e Gq (SCHMOLESKY et al., 2007; HAUGER et al., 2009). Além disso, esses receptores podem ser ativados por outros ligantes endógenos como as urocortinas 1, 2 e 3. Atualmente sabe-se que há concentrações superiores do CRH no hipotálamo, amígdala e encéfalo, supondo, desta maneira que exista uma relação do CRH com situações comportamentais, como estresse e a dependência química (SLOMINSKI et al., 2013; SLATER et al., 2016).

O estresse está diretamente relacionado ao processo de dependência química e ao processo de recaídas. Estudos demonstraram que o estresse ativa as glândulas suprarrenais, levando a secreção de adrenalina e noradrenalina, além de promover a liberação do CRH, que tem ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo aumento da liberação do cortisol. A partir do mecanismo citado, iniciaram-se os estudos com antagonistas do CRH visando diminuir a secreção de cortisol para posterior redução de alguns critérios relacionados a dependência, como a fissura e as recaídas (KOOB et al., 2007; WISE, 2010).

Posteriormente, observou-se que a administração de antagonistas dos receptores do CRH1 e CRH2, tem potencial de reverter o efeito ansiogênico em animais, previamente estressados (SHALEV et al., 2010).

Existem muitas lacunas relacionadas ao envolvimento do CRH com o circuito da dependência. Desta forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica qualitativa sobre a relação do CRH com a dependência de drogas e sobre fármacos que estão sendo desenvolvidos com a proposta de interferir na síntese e nos receptores de CRH. Deve apresentar a explanação sobre o tema estudado, justificativa para realização do estudo e objetivo(s).

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa da literatura. A seleção de artigos científicos foi realizada no período de setembro

de 2016 a maio de 2017, com documentos publicados nos últimos dez anos, nas bases de dados Bireme, Scielo, PubMed e Science Direct. Foram utilizados, os seguintes descritores: corticotropin releasing factor, stress, addiction, dependence, drug. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados em inglês que apresentaram modelos animais, drogas, ferramentas farmacológicas e que descrevam a relação do CRH com a neurobiologia da dependência; resultados de estudos pré-clínicos com antagonistas de receptores do CRH. Foram adotados como critérios de exclusão, teses e dissertações, relatos de caso, artigos de revisão e protocolos clínicos.

Foi realizada a leitura de todos os títulos de artigos selecionados através dos critérios de inclusão, sendo que destes foi realizada a leitura dos abstracts para a seleção seguido da leitura final dos artigos por completo selecionados para este trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÕES OU REVISÃO DE LITERATURA

Seguindo os critérios de inclusão para a presente revisão, foram selecionados 14 artigos, os quais estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos pré-clínicos que utilizaram antagonistas do CRH e que foram selecionados para o estudo.

Primeiro autor	Duração	Droga	Medicação	Resultados
Criado et al., (2011)	Grupo 1 = 2 semanas Grupo 2 = 8 semanas	Álcool	Controle	↑ secreção de CRH e Neuropeptídeo Y
Edwards et al., (2011)	8 semanas	Álcool	M PZP	↓ hiperalgesia
Przybycien-Szymanska et al., (2008)	Estudo agudo	Álcool	Mifepristona	↓ secreção de CRH no grupo experimental, 2 e 4h após introdução da mifepristona
Lam, Gianoulakis, (2009)	Estudo agudo	Álcool	Antalarmin e anti-sauvagina-30	↓ secreção de CRH nos grupos experimentais 3h após introdução do antalarmin e anti-sauvagina-30

Yang et al., (2013)	11 dias	Álcool	R121919 ou antalarmin	Sem resultados
Farrok et al., (2009)	6 dias	Álcool	Topiramato	↓ ingestão de álcool
Jee et al., (2013)	Estudo agudo	Álcool	R121919	Maior capacidade de permanecer no rotarod
Roberto et al., (2015)	25 dias, posteriormente mais 2-4 semanas	Álcool	R121919	↓ ingestão de álcool
Gilpin, (2007)	10 semanas	Álcool	MPZP	↓ ingestão de álcool
Cohen et al., (2008)	Exposição diária até auto administração	Nicotina	MPZP	↓ abstinência
George et al., (2007)	7 dias	Nicotina	MPZP	↓ consumo de nicotina
Specio et al., (2008)	Exposição diária até auto administração	Cocaína	Antalarmin ou MPZP	↓ consumo de cocaína

Dentre os artigos selecionados, Criado e colaboradores (2011), analisaram a exposição de roedores à vaporização de etanol diariamente, visando observar alterações cerebrais do CRH e neuropeptídeo Y. Notou-se no final do estudo, que os animais do grupo expostos por 2 semanas não apresentaram qualquer mudança, em contrapartida, nos roedores do grupo que utilizaram etanol durante oito semanas, houve aumento da secreção do CRH no hipocampo, córtex parietal, e de neuropeptídeo Y na amígdala e no hipocampo, sugerindo que o maior tempo de exposição a droga possa se relacionar a maior estresse.

A dependência química tem aspectos mecânicos, que impulsionam à recaídas, como a hiperalgesia. Edwards e colaboradores (2012), expuseram camundongos ao álcool com introdução de vapor de etanol por 8 semanas, e notaram após o período, que a administração de MPZP(N,N-bis(2-metoxietil)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-2,5-dimetil-pyrazolo[1,5-a]piramidina-7-amina), um antagonista do CRH, melhorou a hipersensibilidade dos roedores. Os autores

relataram que esta pode ser mais uma função dos antagonistas de liberação de corticotropina sobre a compulsão por drogas.

Przybycien-Szymanska e colaboradores (2011), submeteram camundongos de forma aguda ao consumo de etanol, ou etanol + Mifepristona. O estudo concluiu que a secreção de CRH foi atenuada somente no grupo experimental, 2 e 4h após introdução da mifepristona. No grupo controle a secreção de CRH continuou elevada. O estudo em questão, corrobora com protocolo proposto por Gianoulakis e colaboradores, que observaram que o antalarmin e anti-sauvagina-30, foram capazes de atenuar a secreção de CRH após 3 horas da introdução do etanol (LAM, 2011). Os autores sugerem que o estímulo de β -endorfina causado pelos antagonistas de CRH, podem exercer efeitos positivos quando a administração de etanol é interrompida.

Yang e colaboradores (2008), submeteram camundongos ao consumo de etanol por 11 dias, sendo que nos últimos quatro dias os roedores foram expostos a imobilização por duas horas diárias, o que ocasionou o consumo de etanol. Introduziu-se antes da imobilização R121919 ou antalarmin, que não foram capazes de interferir no resultado. O fato do resultado contrastar com os demais citados na literatura, fizeram os autores acreditarem que a linhagem dos animais escolhida (129 SVEV) interferiu na obtenção dos resultados por serem diferentes do que os usados comumente (C57BL/6J).

Com protocolo semelhante, Farrok e colaboradores (2009) expuseram roedores ao álcool por 6 dias. Posteriormente, mantendo o acesso ao etanol, os camundongos foram imobilizados por uma hora diária. No quinto dia de imobilização, os camundongos estressados aumentaram a ingestão de álcool, que retornou ao valor anterior após introdução de topiramato. O mecanismo de ação do topiramato nesta situação permanece incerto, entretanto sugere-se que o topiramato aumente a transmissão GABAérgica, e iniba a conversão do glutamato para sua forma mais ativa, a AMPC (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propiónico).

Em outro estudo, foram testados o efeito da administração do R121919. O grupo controle foi tratado com 2g/kg de etanol, e o grupo experimental, recebeu o mesmo tratamento com etanol, e a administração de

R121919. Após 90 minutos, os camundongos que fizeram o consumo do fármaco, apresentaram maior capacidade de permanecer no rotarod, em comparação ao grupo controle, que já haviam perdido parte do reflexo em decorrência do uso de etanol. O teste de Rotarod é uma das principais abordagens na caracterização do fenótipo motor em animais. O teste consiste de uma barra rotatória, para avaliação motora de um modelo animal. Os parâmetros avaliados no teste incluem tempo de latência do animal na barra, distância total percorrida e frequência de rotação (KOOB, 2008; JEE et al., 2013).

Roberto e colaboradores (2010), expuseram roedores à auto administração de etanol, 30 minutos ao dia, por 25 dias. Posteriormente, os roedores fizeram uso intermitente de etanol, 14 horas por dia, durante 2-4 semanas. O grupo experimental utilizou também R121919, e foi observado que este grupo diminuiu a sinalização GABAérgica estimulada pelo álcool, além de diminuir o consumo de etanol em relação ao grupo controle, que manteve o consumo de etanol aumentado. Os autores, como citado anteriormente em outro estudo, também atribuíram o resultado positivo a regulação do sistema inibitório GABAérgico do SNC.

Em um estudo anterior, roedores foram divididos em 2 grupos: um foi exposto a vaporização de etanol por 10 semanas, e o grupo controle, exposto a vapor de água. Após o período, introduziu-se MPZP + etanol em ambos os grupos, e notou-se que no período de 6 horas, alguns elementos relacionados a dependência como a procura pela droga, foram reduzidos no grupo experimental (GILPIN et al., 2008).

Os antagonistas de CRH também foram testados em modelos de nicotina. Os modelos teóricos sugeriram que o recrutamento de sistemas de estresse cerebral, como o CRH, são responsáveis pela dependência de tabaco através de estados emocionais negativos (KOOB, 2008).

Cohen et al., (2015) separaram roedores em dois grupos, sendo que um foi exposto a nicotina por 1h por dia, e o outro por 23h por dia, até os camundongos realizarem a auto administração. Três dias após interromper o uso de nicotina, foi introduzido o MPZP. Ao final do estudo, concluiu-se que

somente o grupo exposto mais tempo a droga apresentou problemas de ansiedade relacionado a abstinência de 3 dias, porém, após administração do antagonista de receptor CRH, as reações adversas relacionadas a abstinência foram controladas.

Da mesma forma, George et al., (2007) induziram o grupo controle e tratado ao acesso diário de 1h ou 23h a nicotina respectivamente durante 4 dias, seguido por 3 dias de abstinência. A retirada da nicotina aumentou os sintomas de abstinência, com aumento da liberação de CRH no núcleo central da amígdala, e como consequência aumento de ansiedade. Ao final do último dia de abstinência, administrou-se novamente nicotina e MPZP, que foi eficiente em inibir o consumo da droga pelos animais.

Em 2011, Zorrilla e colaboradores notaram que ao retirar a cocaína de roedores dependentes, o CRH nos animais se elevava de forma significativa, supondo desta forma, que a utilização de antagonistas de CRH poderiam exercer alguma influência positiva no controle da adição.

Outro estudo que avaliou a relação entre o CRH e a cocaína, concluiu que no grupo que foi submetido a longa exposição diária à droga, o antalarmin N-butil-N-etil-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilphenil)pyrrolo[3,2e]pirimidina-4-amina) foi capaz de diminuir o consumo de cocaína. Também, no mesmo estudo foi testado outro antagonista, o MPZP, o que levou a redução da procura à droga (SPECIO et al., 2008).

Em estudo semelhante, analisou-se a administração de antalarmin e CP-376395 (3,6-Dimetil-N-(Pentan-3-Yl)-2-(2,4,6-Trimetilphenoxi)piridina-4-Amina), antagonistas de CRH₁, ou astressin-2B e antisauvagina-30, que são antagonistas de CRH₂, em ratos adictos a cocaína. Os autores observaram que os antagonistas de CRH₁, foram capazes de bloquear às recaídas pelo uso da droga (BLACKTOP et al., 2011). Em um estudo anterior essa alternativa também já havia sido descrita com os antagonistas de CRH₂, diferentemente dos antagonistas de CRH₁, não são capazes de inibir a recaída por cocaína. Ao contrário desses achados, Wang e colaboradores (2007) observou que antagonistas de CRH₂, foram capazes de diminuir a procura por cocaína finalmente.

O α -helical CRH, um antagonista peptídico não seletivo do fator liberador de corticotropina também parece ser eficaz na dependência de metanfetamina. No estudo de Nawata et al. (2012), foram treinados 69 roedores a auto administrar metanfetamina, e após 10 dias de abstinência os níveis de fator de liberação de corticotropina estavam aumentados no plasma e amígdalas. Após o período citado, introduziu-se o antagonista α -helical CRH, que foi efetivo em inibir a recaída nos roedores.

Em relação à diminuição de sintomas da adição nos roedores, os antagonistas de CRH em sua grande maioria, apresentaram melhora estatisticamente significativa nos períodos estudados. Somente em um estudo não houve qualquer tipo de melhoria. Mais estudos de maior duração se fazem necessários para melhores esclarecimentos, além de estudos in vivo, para futura elaboração de novas ferramentas farmacológicas para o tratamento da adição.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o presente estudo, pode-se observar que a utilização de antagonistas de CRH em roedores, em curto e médio prazo, são eficientes em diminuir a ingestão de álcool, nicotina, cocaína e metanfetamina, além de melhorar sintomas relacionados a abstinência. Esses achados são extremamente importantes, uma vez que os antagonistas de CRH podem ser usados como ferramentas farmacológicas num futuro próximo em auxílio a um possível tratamento da dependência.

Referências

BLACKTOP, J.M.; SEUBERT, C.; BAKER, D.A.; FERDA, N.; LEE, G.; GRAF, E.N.; MANTSCH, J.R. Augmented cocaine seeking in response to stress or CRF delivered into the ventral tegmental area following long-access self administration is mediated by CRF receptor type 1 but not CRF receptor type 2. **Neurosci.**; v. 31,n. 11, 396-403, 2011.

BLUM, K.; CHEN, T.J.; DOWNS, B.W.; BOWIRAT, A.; WAITE, R.L.; BRAVERMAN, E.R.; MADIGAN, M.; OSCAR-BERMAN, M.; NUBILE, N.;

STICE, E.; GIORDANO, J.; MORSE, S.; GOLD, M. Neurogenetics of Dopaminergic Receptor Super-sensitivity in Activation of Brain Reward Circuitry and Relapse: Proposing “Deprivation-Amplification Relapse Therapy” (DART). **Postgrad Med**, n.121,176-96, 2009.

CAMI, J.; FARRE, M.; Drug Addiction. **N Engl J Med**, n. 349, 975-86,2003.

COHEN, A.; TREWEEK, J.; EDWARDS, S.; LEÃO, R.M.; SCHULTEIS, G.; KOOB, G.F.; GEORGE, O. Extended access to nicotine leads to a CRF1 receptor dependent increase in anxiety-like behavior and hyperalgesia in rats. **Addict Biol**, n. 20, 56-68, 2015.

CRIADO, J.R.; LIU, T.; EHLERS, C.L.; MATHÉ, A. Prolonged chronic ethanol exposure alters neuropeptide Y and corticotropin releasing factor levels in the brain of adult Wistar rats. **PharmacolBiochemBehav**, n.99, 104-11, 2011.

EDWARDS, S.; LEANDRO, F.; VENDRUSCOLO, E.; JOEL, E.; SCHLOSBERG, F.; KAUSHK, K.; MISRA, S.W.; PAULA, E.P.; GERY, S.; KOOB, G.F. Development of Mechanical Hypersensitivity in Rats During Heroin and Ethanol Dependence: Alleviation by CRF1 Receptor Antagonism. **Neuropharmacology**, n.62,1142–1151, 2012.

FARROK, J.M.; LEWIS, B.; LITTLETON, J.M.; BARRON, S. Topiramate attenuates the stress-induced increase in alcohol consumption and preference in male C57BL/6J mice. **PhysiolBehav**, n. 96,189-93, 2009.

GEORGE, O.; GHOZLAND, S.; AZAR, M.R.; COTTONE, P.; ZORRILLA, E.P.; PARSONS, L.H.; O'DELL, L.E.; RICHARDSON, H.N.; KOOB, G.F. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. **ProcNatlAcadSci**,v. 104, n. 171, 98-103, 2007.

GILPIN, N.W.; RICHARDSON, H.N.; KOOB, G.F. Effects of CRF1-Receptor and Opioid-Receptor Antagonists on Dependence-Induced Increases in Alcohol Drinking by Alcohol-Preferring (P) Rats. **Alcoholism, clinical and experimental research**,v. 32, 1535-1542, 2008.

HAUGER, R.L.; RISBROUGH, V.; OAKLEY, R.H.; OLIVARES-REYES, J.A.; DAUTZENBERG, F.M. Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. **AcadSci**, V. 70,120-43. 2009.

JEE, C.; LEE, J.; LIM, J.P.; PARRY, D.; MESSING, R.O.; MCINTIRE, S.L. SEB-3, a CRF receptor-like GPCR, regulates locomotor activity states, stress responses, and ethanol tolerance in *C. elegans*. **Genes, brain, and behavior**, v. 12, 250-62, 2013.

KOOB, G.F.; KREEK, M. Stress, Dysregulation of Drug Reward Pathways, and the Transition to Drug Dependence. **Journal Psychiatry**, v.2,164, 2007.

KOOB, G.F.; LEMOAL, M. Drug Addiction, dysregulation of reward and allostasis. **Neuropsychopharmacology**, v. 24, 97-129, 2001.

KOOB, G.F. A Role for Brain Stress Systems in Addiction. **Neuron**, v. 59,11-34, 2008.

KOOB, G.F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. **Eur Neuro psycho pharmacol**,v. 13, 442-52, 2003.

LAM,P.; GIANOULAKIS, C. Effects of acute ethanol on corticotropin-releasing hormone and β -endorphin systems at the level of the rat central amygdala. **Psychopharmacology**, v. 218, 229-392, 2011.

NAWATA, Y.; KITAICHI, K.; YAMAMOTO, T. Increases of CRF in the amygdala are responsible for reinstatement of methamphetamine-seeking behavior induced by footshock. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 101, 297-302, 2012.

OMS. Understanding Drug Use And Addiction. Disponível em: <<https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction>> Acesso em 12 out. 2016.

PRZYBYCIEN-SZYMANSKA, T.; NATASHA, N.M.; TONI, R.P. Alcohol Dysregulates Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) Promoter Activity by Interfering with the Negative Glucocorticoid Response Element (nGRE). **PLoS One**, v. 6, 266 77, 2011.

ROBERTO, M.; CRUZ, M.T.; GILPIN, N.W.; SABINO, V.; SCHWEITZER, P.; BAJO, M.; COTTONE, P.; MADAMBA, S.G.; STOUFFER, D.G.; ZORRILLA, E.P.; KOOB, G.F.; SIGGINS, G.R.; PARSONS, L.H. Corticotropin releasing

factor-induced amygdala gamma-aminobutyric Acid release plays a key role in alcohol dependence. **Biol Psychiatry**, v.67,831-9, 2010.

SCHMOLESKY, M.T.; DE, RUITER, M.M.; DE, ZEEUW, C.; HANSEL, C. The neuropeptide corticotropin-releasing factor regulates excitatory transmission and plasticity at the climbing fibre-Purkinje cell synapse. **Eur J Neurosci**, v. 25, 1460-6, 2007.

SHALEV, U.; ERB, S.; SHAHAMY, T. Role of CRF and other neuropeptides in stress-induced reinstatement of drug seeking. **Brain Res**, v. 28 1314:15. 2010.

SILVERI, M.M.; DAGER, A.D.; COHEN-GILBERT, J.E.; SNEIDER, J.T.; Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain. **NeurosciBiobehav Rev**,v. 70, 244-259, 2016.

SLATER, P.G.; YARUR, H.E.; GYSLING, K. Corticotropin-Releasing Factor Receptors and Their Interacting Proteins: Functional Consequences. **Mol Pharmacol**, v. 90, 627-632, 2016.

SPECIO, S.E.; WEE, S.; O'DELL, L.E.; BOUTREL, B.; ZORRILLA, E.P.; KOOB, G.F. CRF1 receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. **Psychopharmacology**, v. 196, 473-82, 2008.

UNODC - UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. World Drug Report, 2016 (Unites Nations Publication). Disponível em <https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf> Acesso em 08 set. 2016.

WANG, B.; YOU, Z.B.; RICE, K.C.; WISE, R.A. Stress-induced relapse to cocaine seeking: roles for the CRF(2) receptor and CRF-binding protein in the ventral tegmental area of the rat. **Psychopharmacology**, v. 193, 283-94, 2007.

WECHSLER, H.; DOWDALL, G.W.; DAVENPORT, A.; RIMM, A.B. A gender specific measure of binge drinking among college students. **Amer J Publ Health**, v. 85, 982-985, 1995.

WISE, R.; MORALES, M. A ventral tegmental CRF–glutamate–dopamine interaction in addiction. **Brain Res**, v. 1314, 38-43. 2010.

YANG, X.; WANG, S.; RICE, K.C.; MUNRO, C.A.; WAND, G.S. Restraint stress and ethanol consumption in two mouse strains. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 32, 840-52, 2008.

ZORRILLA, E.P.; VALDEZ, G.R.; WEISS, F. Changes in levels of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. **Psychopharmacology**, v. 58,374-82, 2001.