

Metilfenidato - principal tratamento para o Déficit de Atenção e Hiperatividade: características neuroquímicas e seus efeitos em modelos experimentais

Methylphenidate – main treatment for the attention deficit hyperactivity disorder: neurochemicals characteristics and its effects on experimental models

Ana Carolina de Castro Issy Pereira¹, Elaine Del Bel^{2*}

RESUMO

Metilfenidato - Ritalina é o psicoestimulante mais prescrito para o tratamento do distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, que é caracterizado por concentração reduzida, distração, hiperatividade e impulsividade. Como um análogo da anfetamina, o metilfenidato aumenta a concentração extracelular de dopamina e noradrenalina no cérebro, principalmente por inibir a recaptação dessas catecolaminas por meio dos seus respectivos transportadores. Devido a duração relativamente longa do tratamento do déficit de atenção e hiperatividade, a maioria das pesquisas conduzidas com metilfenidato em humanos tem sido centradas no seu potencial de abuso e seus efeitos colaterais. O metilfenidato administrado oralmente, como prescrito, apresenta pequeno ou nenhum potencial para o abuso, no entanto, os efeitos de reforço do metilfenidato dependem de sua via de administração. O metilfenidato utilizado de forma intranasal produz sensação de euforia nos humanos e é rapidamente auto-administrado por ratos via intravenosa. Os dados sobre os possíveis efeitos a longo prazo do metilfenidato são limitados e controversos. Em modelos experimentais, o metilfenidato induz efeitos comportamentais semelhantes aos induzidos pela anfetamina, como a hiperlocomoção, comportamentos estereotipados e prejuízo na inibição pré-pulso. O objetivo desse trabalho é revisar brevemente alguns aspectos relacionados ao mecanismo de ação do metilfenidato, seu potencial de abuso e alguns de seus efeitos em modelos animais.

Palavras-chave: Metilfenidato, dopamina, psicoestimulantes.

¹ Doutora pelo Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo/USP;

² Professora Livre-Docente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP - USP. Credenciada nos programas de pós-graduação dos Departamentos de Fisiologia, Farmacologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

* Autora correspondente: Professora Doutora Elaine Del Bel. Endereço: Departamento MEF - Fisiologia, FORP, Universidade de São Paulo, Avenida do Café S/Nº, 14040-904, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Telefone: +55 (16) 3602-4047; FAX: (16) 3633-2301.

ABSTRACT

Methylphenidate - Ritalin is the most widely prescribed psychostimulant to treat attention deficit hyperactivity disorder, which is characterized by poor concentration, distractibility, hyperactivity and impulsiveness. As an amphetamine analogous, methylphenidate increases extracellular levels of dopamine and noradrenaline in the brain primarily by inhibiting reuptake of these catecholamines by their respective transporters. Due to the relatively long duration of attention deficit hyperactivity disorder treatment, most of the research conducted on methylphenidate in humans has centered on its possible abuse potential, and its side effects. Methylphenidate taken orally as prescribed has little or none abuse potential, although the reinforcing effects of methylphenidate depend upon the route of administration. Intranasal methylphenidate produces a euphoric sensation in humans and rats readily self-administer this drug intravenously. Data about the possible long-term effects methylphenidate are limited and controversial. On experimental models methylphenidate induces similar behavioral effects than that induced by amphetamine, like hyperlocomotion, stereotyped behavior and disruption of prepulse inhibition. The aim of this work is briefly reviewed some aspects related with methylphenidate mechanism of action, abuse potential and some of its effects on animal models.

Key words: Methylphenidate, dopamine, psychostimulants

INTRODUÇÃO

O distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade (DDAH) é classificado como o distúrbio mental mais freqüente em crianças e, embora seus sintomas mudem com a idade, ele também afeta muitos adultos ¹. Em todo o mundo aproximadamente 5% das crianças são portadoras de DDAH ³⁰, o que representa um emprego considerável do metilfenidato na clínica. De forma geral, esse distúrbio é caracterizado pela falta de atenção, principalmente pela característica de fácil distração e dificuldade do indivíduo em manter-se focado, além de hiperatividade e impulsividade ²³. A hipótese de que o DDAH esteja relacionado ao desequilíbrio catecolaminérgico é baseada principalmente na eficácia terapêutica da anfetamina e seu análogo metilfenidato no tratamento desse distúrbio ¹². O metilfenidato foi inicialmente proposto para o tratamento de diferentes condições como a fadiga crônica, a letargia, estados depressivos e a narcolepsia. Atualmente seu uso praticamente se restringe ao tratamento do DDAH.

Doses apropriadas de metilfenidato promovem em grande parte dos portadores de DDAH, a remissão de seus sintomas e a melhora de aspectos importantes como a interação social e o desempenho acadêmico ¹⁹. O metilfenidato é também amplamente utilizado por indivíduos não portadores

de DDAH com a finalidade de melhorar a concentração e aumentar o desempenho intelectual ³⁵. Embora os mecanismos neurais envolvidos na eficácia terapêutica do metilfenidato no tratamento do DDAH ainda sejam investigados, Possivelmente, sua atuação esteja pelo menos, em parte, relacionada ao aumento de dopamina no córtex pré-frontal e estriado ⁴¹. Como a cocaína e a anfetamina, o metilfenidato aumenta os níveis de dopamina na via mesocorticolímbica através do bloqueio do transportador dopaminérgico ⁴¹.

Diferentes estudos têm abordado o uso recreacional do metilfenidato e o seu potencial de abuso, particularmente entre adolescentes portadores ou não do DDAH ^{20,35}. As estatísticas sugerem que o uso intranasal do metilfenidato represente, em algumas populações, uma droga de abuso comparável a anfetamina e a cocaína ³³. As consequências da utilização recreacional prolongada do metilfenidato, bem como de seu uso abusivo durante a adolescência continuam desconhecidas ².

Essa revisão tem como objetivo apresentar alguns aspectos neuroquímicos envolvidos no mecanismo de ação do metilfenidato, discutir sua utilização recreacional e potencial de abuso, bem como algumas de suas implicações em modelos animais experimentais. Os mecanismos moleculares envolvidos nos processos de abuso e dependência não serão aqui discutidos.

Metilfenidato: mecanismo de ação e aspectos neuroquímicos

A anfetamina e vários análogos como o metilfenidato (Ritalina), metanfetamina e o 3, 4 metilenodioximetanfetamina (ecstasy) são drogas sintéticas que atuam como potentes psicoestimulantes no sistema nervoso central ¹⁷. A anfetamina e seus análogos interagem com o transportador dopaminérgico (DAT), promovendo a liberação de dopamina ou bloqueando sua recaptção, o que resulta no aumento da concentração de dopamina extracelular ²². A homeostasia da neurotransmissão monoaminérgica depende da habilidade do sistema em remover adequadamente o neurotransmissor da fenda sináptica. Esse mecanismo depende de ações enzimáticas, mas principalmente da atuação de transportadores pré-sinápticos específicos como é o caso do DAT no sistema dopaminérgico, que tem como função a recaptção da dopamina

interrompendo seu efeito nos receptores pré e pós-sinápticos ²⁷. Esse mecanismo também impede a difusão do neurotransmissor para outras sinapses, além de permitir a sua reutilização, uma vez que ao ser recaptado para o interior do neurônio pré-sináptico poderá ser novamente armazenado em vesículas pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT) ou ainda, ser degradado pela enzima monoaminoxidase ²⁷ (MAO). A Figura 1 representa de maneira simplificada os eventos envolvidos na síntese e recaptção da dopamina. A síntese de dopamina inicia-se pela transformação do aminoácido Tirosina, que provém da dieta, em DOPA, pela ação da enzima tirosina hidroxilase, que representa a etapa limitante da síntese de dopamina. Na seqüência, a DOPA é convertida em dopamina pela ação da enzima DOPA descarboxilase ²⁷. A enzima tirosina hidroxilase pode ser observada por métodos imunohistoquímicos (Figura 2).

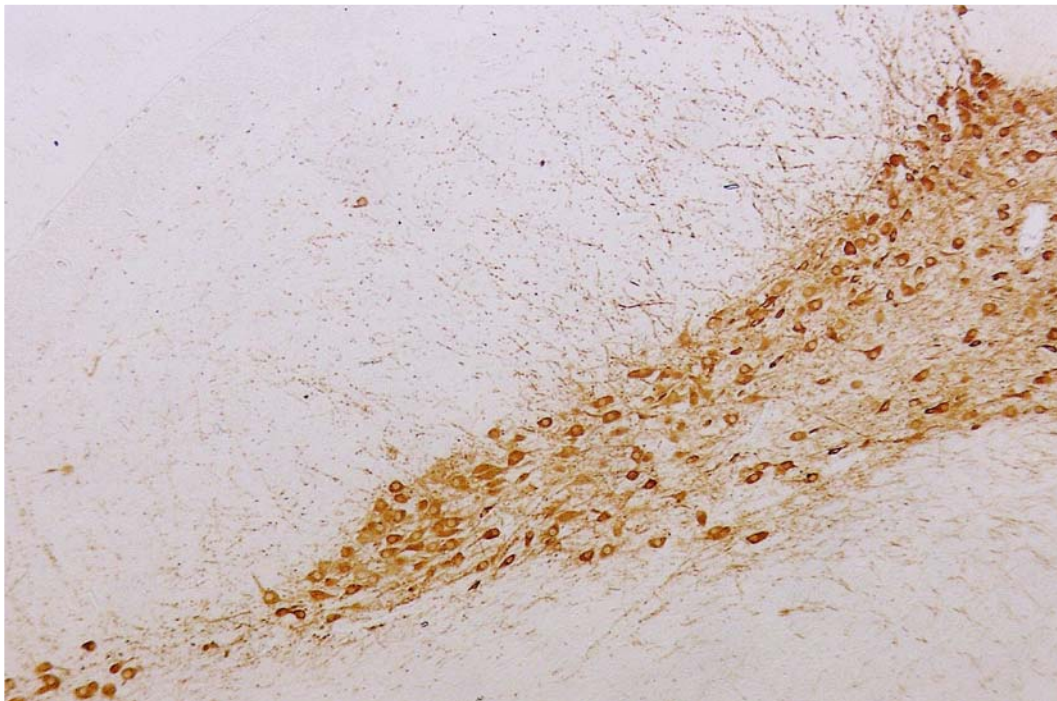


Figura 1: Fotomicrografia da reação de imunohistoquímica para tirosina hidroxilase. A presença de células dopaminérgicas na substância negra de rato *Wistar* é observada pela reação imunohistoquímica para enzima tirosina hidroxilase, que representa a etapa limitante para a síntese de dopamina. Para revelação foi utilizado método colorimétrico DAB. Aumento 20X. Imagem gentilmente cedida pela doutora Nádia Rúbia Ferreira.

Estudos realizados em humanos sugerem que o bloqueio dos transportadores de dopamina seja responsável pelo efeito terapêutico do metilfenidato ⁴¹. Adicionalmente, é sugerido que o metilfenidato apresente especificidade regional, bloqueando preferencialmente a recaptação de dopamina no córtex pré-frontal, em regiões límbicas e no estriado ²³.

Em geral, a habilidade dos psicoestimulantes em aumentar a neurotransmissão dopaminérgica exerce papel crucial nos efeitos comportamentais dessas drogas, embora outros neurotransmissores como a noradrenalina e a

serotonina possam contribuir para o efeito estimulante desses compostos ²¹. Em roedores, foi demonstrado que o metilfenidato aumenta a concentração extracelular de dopamina no estriado e de noradrenalina no hipocampo, mas diferente da anfetamina apresenta uma ação fraca ou ausente sobre a serotonina ²². Apesar da propriedade comum da anfetamina e do metilfenidato em induzir modificações semelhantes nos níveis de dopamina e de seus metabólitos, o metilfenidato induz efeitos comportamentais, mediados pela dopamina, de menor magnitude em comparação a anfetamina ²².

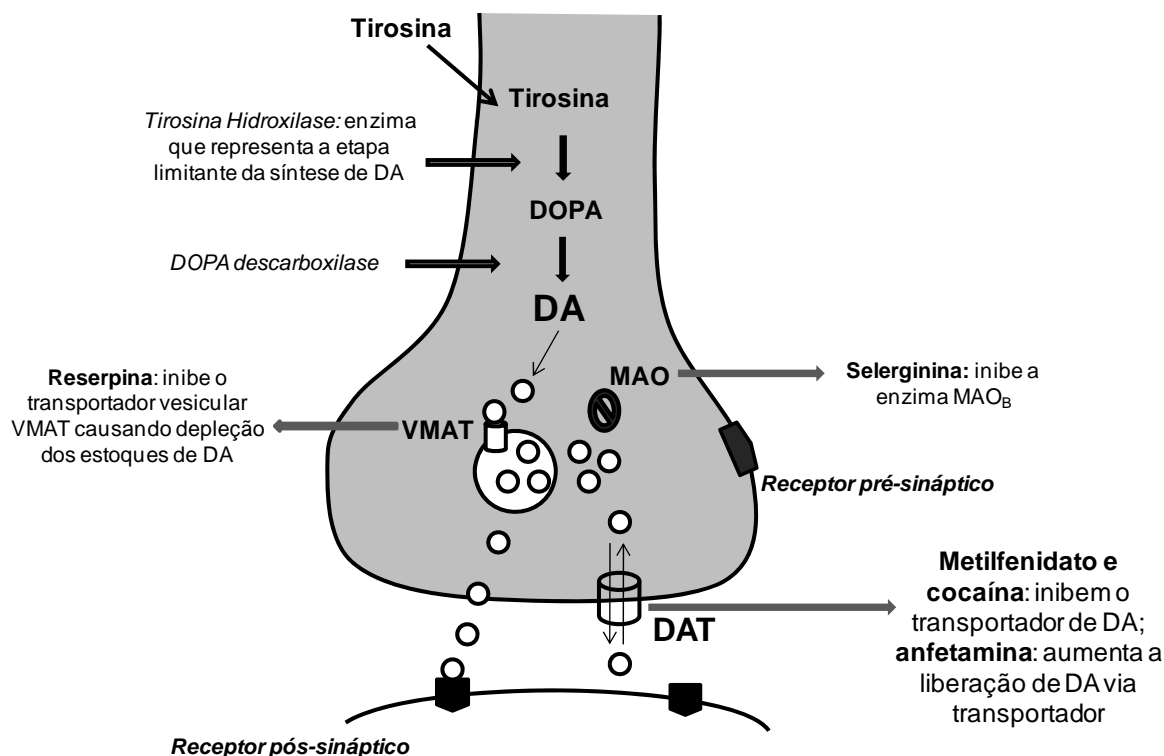


Figura 2: Esquema simplificado dos eventos envolvidos na síntese e recaptação da dopamina (DA). A síntese de DA inicia-se pela transformação do aminoácido Tirosina, que provém da dieta, em DOPA, pela ação da enzima tirosina hidroxilase, que representa a etapa limitante da síntese de dopamina. Na seqüência, a DOPA é convertida em DA pela ação da enzima DOPA descarboxilase. A DA recém-sintetizada é armazenada em vesículas, onde permanece protegida da degradação enzimática via MAO, até ser liberada por exocitose. Uma vez liberada a dopamina atua em receptores pré e pós-sinápticos tendo sua ação interrompida principalmente pela recaptação via transportador DAT. Esse transportador representa o principal alvo de atuação dos psicoestimulantes, dentre eles o metilfenidato. Modificado de Nestler et al., 2009.

Embora o metilfenidato faça parte da mesma classe de psicoestimulantes que inclui a anfetamina e a cocaína, foram identificadas algumas diferenças neuroquímicas no mecanismo de ação desses compostos²³. A reserpina, que promove a depleção dos estoques vesiculares de monoaminas, bloqueia comportamentos induzidos pelo metilfenidato, como a hiperlocomoção e a estereotipia, mas não os estimulados pela anfetamina, cujos efeitos podem ser inclusive aumentados²³. Essa ocorrência se justifica pelo fato de que a anfetamina utilizando de transportadores pré-sinápticos entra no citoplasma e bloqueia transportadores monoaminérgicos vesiculares (VMAT2) promovendo o aumento da dopamina citosólica extravesicular. Dessa forma, diferente do metilfenidato, a ação primária da anfetamina é promover a liberação da dopamina citosólica recém sintetizada³⁴. Portanto, o mecanismo de ação estabelecido para o metilfenidato é a inibição dos transportadores de noradrenalina e de dopamina, levando ao aumento da concentração extracelular desses neurotransmissores. No entanto, em modelos experimentais é sugerido que a ação estimulante do metilfenidato esteja diretamente associada a sua ação primária em terminais nervosos dopaminérgicos. Essa observação sugere um modo de ação mais específico do metilfenidato sobre a dopamina, em comparação a anfetamina que indiscutivelmente também interage com os sistemas de noradrenalina e serotonina³⁹.

Metilfenidato: efeitos sobre o sistema nervoso central e potencial de abuso

A ampliação do conhecimento acerca das conseqüências do tratamento prolongado com metilfenidato motiva constantes pesquisas. Modelos animais podem auxiliar na identificação de alterações neurobiológicas que podem ser desencadeadas pelo uso precoce e contínuo do metilfenidato¹⁰. A exposição prolongada ao metilfenidato pode desencadear mecanismos específicos

de adaptação neuronal. Por exemplo, o tratamento crônico de camundongos com metilfenidato (14 dias) aumenta a densidade de espinhas dendríticas em neurônios espinhosos médios que expressam receptores dopaminérgicos do tipo D1 nas porções *core* e *shell* do núcleo acumbens e nos neurônios espinhosos médios que expressam receptores dopaminérgicos do tipo D2 somente na porção *shell*.

Outra condição estimulada pelo tratamento agudo ou crônico com metilfenidato é a ativação de genes de expressão imediata que codificam proteínas específicas, como as da família FOS (c-Fos, Fos B, outras). A proteína FOS é codificada por um gene de indução rápida e transitória e é utilizada como uma medida de ativação neuronal. É sugerido que essa família de proteínas nucleares controle a expressão de genes responsáveis pela ativação celular²⁵. O tratamento com metilfenidato aumenta a expressão da proteína Fos B somente nos neurônios espinhosos médios que expressam receptores D1, em todas as regiões do estriado¹⁸. Trinh e colaboradores (2003)³⁸ demonstraram que o metilfenidato aumenta a expressão da proteína c-Fos em regiões nigroestriatais, mesolímbicas e mesocorticais, incluindo a substância negra, área tegmental ventral, estriado, núcleo acumbens, amígdala basolateral e núcleo central, além de córtex frontal de associação e cíngulo.

O efeito de reforço dos análogos da anfetamina e seu potencial de abuso estão diretamente relacionados à habilidade desses compostos em aumentar a neurotransmissão dopaminérgica, particularmente no núcleo acumbens, parte integrante do sistema de reforço⁴. Por outro lado, o aumento de dopamina que está associado ao efeito terapêutico dos psicoestimulantes difere-se daquele envolvido nos efeitos de reforço. Enquanto o estado de equilíbrio e o aumento estável de dopamina estão associados com os efeitos terapêuticos dos estimulantes, o aumento rápido e abrupto da dopamina está associado aos seus efeitos de reforço⁴².

O metilfenidato e a cocaína apresentam estrutura química semelhante e seus efeitos farmacológicos parecem ser similares⁴⁰. Apesar do fato do metilfenidato ligar-se ao transportador de dopamina e inibir a sua recaptção com potência similar a da cocaína, esses compostos não apresentam as mesmas propriedades de reforço e potencial para dependência⁶. Adicionalmente, também a anfetamina e o metilfenidato se diferem em relação ao efeito de reforço e ao potencial de abuso³. Essas diferenças apresentadas pela cocaína, anfetamina e o metilfenidato em relação ao potencial de abuso podem ser em parte, atribuídas às propriedades farmacocinéticas individuais de cada um desses compostos²³. A distinção entre os efeitos terapêuticos e de reforço dos psicoestimulantes depende não só da estrutura cerebral envolvida, mas também de um conjunto de fatores que afetam o uso clínico ou abusivo dessas substâncias. Em humanos, o metilfenidato pode produzir efeitos subjetivos e comportamentais semelhantes aos desencadeados pela anfetamina e cocaína⁴⁰. No entanto, a expressão desses comportamentos depende de um conjunto de variáveis como a via de administração, a história prévia de uso de drogas, existência de outras doenças, o contexto de uso do metilfenidato (rotina diária, no caso de seu uso clínico, ou uso recreacional) e ainda as expectativas em relação aos seus efeitos⁴². Por exemplo, a administração oral de doses clínicas do metilfenidato não está associada a problemas de abuso^{29,35}. No entanto, sua utilização intranasal pode induzir efeitos comportamentais bastante semelhantes aos desencadeados por outros psicoestimulantes³³, pois desencadeia euforia e está associada a problemas de abuso³⁵. Em especial, a administração intravenosa de metilfenidato pode levar a adicção^{29,35}. Os efeitos de reforço do metilfenidato e sua habilidade em induzir efeitos subjetivos são mais proeminentes após sua administração intravenosa do que oral, condição em que raramente ocorre

abuso²⁹. Essas diferenças são atribuídas a mais rápida elevação dos níveis plasmáticos da droga e presumivelmente, também ao mais rápido aumento da dopamina extracelular após a sua administração intravenosa³⁵. É sugerido que a administração oral do metilfenidato, embora não apresente efeito de reforço, possa aumentar essa propriedade de substâncias como o álcool e a nicotina⁴¹.

Metilfenidato e suas implicações em modelos animais experimentais

Um conjunto amplo de abordagens experimentais demonstra a similaridade entre os efeitos moleculares e comportamentais induzidos pela anfetamina e pelo metilfenidato. Algumas dessas manifestações serão discutidas a seguir.

Do ponto de vista clínico é esperado que o metilfenidato melhore o foco de atenção de adolescentes na tarefa realizada, o que pode ser demonstrado por avaliações específicas, como por exemplo, o teste de inibição pré-pulso (prepulse inhibition – PPI). O teste de PPI envolve a seleção ou filtro de estímulos, processo que está comprometido em portadores de DDAH³¹. A reação de PPI é caracterizada pela redução do reflexo de sobresalto desencadeado por um estímulo acústico intenso (pulso), quando esse estímulo é precedido imediatamente (30-500 ms) por um estímulo mais fraco³⁶ (pré-pulso; Figura 3). O mecanismo de inibição de um evento sensorial ou motor que pode interferir com o processamento de uma informação em andamento reflete um princípio fundamental do controle hierárquico do processamento neural. Esse mecanismo é necessário para o reconhecimento do estímulo e para a organização seqüencial do comportamento²⁸. Esse processo, reconhecido como filtro sensorio-motor, parece atuar como um verdadeiro filtro de estímulos sensoriais, protegendo o sistema nervoso contra um excesso de informações^{13,43}.

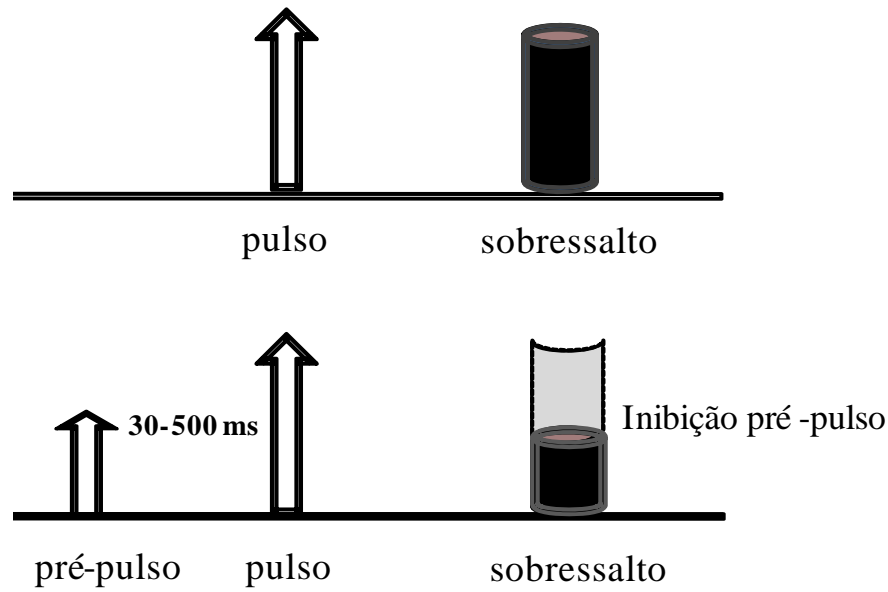


Figura 3: Esquema simplificado do mecanismo de inibição pré-pulso do reflexo de sobressalto acústico (PPI). A inibição pré-pulso da resposta de sobressalto acústico é caracterizada por uma redução na amplitude do sobressalto que ocorre em resposta a um estímulo auditivo intenso (pulso), quando este é precedido imediatamente (30-500ms) por um estímulo também sonoro, porém mais fraco (pré-pulso).

O mecanismo de filtro sensório-motor pode ser acessado através do teste de PPI, que avalia o funcionamento desse sistema tanto em humanos quanto em roedores, utilizando parâmetros bastante similares⁸. Deficiência no funcionamento desse filtro pode ser observada em diferentes distúrbios psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia, mas também em outros distúrbios caracterizados por evidências clínicas de alteração no filtro de informações sensoriais, motoras, cognitivas e afetivas³⁷. Drogas psicotomiméticas, como por exemplo, a anfetamina, que aumentam a neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica, desencadeiam sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis ou exacerbam seus sintomas pré-existent e promovem prejuízo no teste de PPI em humanos e roedores^{14,8}.

O portador de DDAH apresenta prejuízo no teste de PPI quando o indivíduo é avaliado por meio de teste que utiliza como pré-pulso (estímulo fraco que precede um estímulo intenso) um estímulo previsível, mas revela-se inalterado quando o pré-

pulso é ignorado¹¹. Para execução do teste de PPI com um estímulo previsível, o indivíduo é alertado que lhe será apresentado um estímulo fraco (pré-pulso) imediatamente antes do estímulo mais forte (pulso), sendo pedido para que esse indivíduo esteja atento a essa apresentação. Esse protocolo é justificado pelo fato de que é sugerido que os portadores de DDAH apresentem deficiência na seleção de estímulos de processos atencionais controlados¹¹. Baixas doses de metilfenidato reverterem o prejuízo apresentado por portadores de DDAH¹¹.

A pesar do amplo uso clínico do metilfenidato, esse fármaco, como outras drogas que aumentam a disponibilidade da dopamina na via mesolímbica, induz prejuízo no teste de PPI¹⁴. A utilização de altas doses de metilfenidato diminui o sucesso do tratamento dos portadores de DDAH¹¹, assim como causa prejuízo sensório-motor de forma dose-dependente, avaliado pelo teste de PPI em humanos saudáveis¹¹ e em roedores^{5,44,32}. Resultados recentemente obtidos em nosso laboratório cor-

roboram esta observação. Demonstramos que o metilfenidato em doses mais altas que aquelas utilizadas para tratamento da DDAH causa prejuízo no teste de PPI (deficiência no filtro sensorio-motor) em camundongos *Suíços* de forma similar a anfetamina¹⁵. O prejuízo causado por metilfenidato no teste de PPI pode ser revertido pelos anti-psicóticos haloperidol e clozapina¹⁵. Em ratos *Wistar* o metilfenidato também causa prejuízo no teste de PPI, de forma dose-dependente⁵. No mesmo sentido, já foi sugerido por Levy e colaboradores (1993)²⁴ que o metilfenidato aumenta sintomas psicóticos em pacientes portadores de esquizofrenia em doses que não são psicomiméticas em indivíduos saudáveis.

Outros comportamentos induzidos pelo metilfenidato, de forma semelhante à observada com o psicoestimulante clássico – anfetamina são a hiperlocomoção e a estereotipia. Tanto a estereotipia quanto a hiperatividade motora são comportamentos que podem ser induzidos por agonistas dopaminérgicos ou drogas que induzem a liberação de dopamina, como a anfetamina e o metilfenidato^{9,26,17}. A estereotipia consiste na repetição incessante e sem motivo aparente de comportamentos que fazem parte do repertório normal do animal, como por exemplo, lambes as patas ou morder as grades da gaiola^{9,26}. A administração aguda de metilfenidato, assim como de anfetamina, promove a manifestação de comportamentos estereotipados em roedores^{7,45}. Fenômenos farmacológicos, como a sensibilização psicomotora e a tolerância podem ser também desencadeados pela administração de metilfenidato.

O aumento da dopamina na via mesolímbica desencadeado por psicoestimulantes está associado à hiperlocomoção. A administração aguda de metilfenidato promove o aumento da atividade locomotora em ratos *Wistar* e *Sprague-Dawley*, de forma dose-dependente^{5,46}. Adicionalmente, a administração intermitente repetida da anfetamina ou cocaína promove em camundongos e ratos um aumento progressivo da hiperlocomoção, processo conhecido como sensibilização

psicomotora¹⁷. Itzhak e Martin¹⁶ observaram que a administração repetida de baixas doses de metilfenidato (10 mg/kg) a camundongos causa sensibilização, enquanto a administração de doses maiores (40 mg/kg) promove tolerância ao efeito psicomotor da droga. No entanto, as duas condições induzem hiperlocomoção robusta em resposta à administração de salina no contexto associado à administração do metilfenidato – resposta condicionada ao contexto¹⁷. Outra evidência do efeito de reforço do metilfenidato é sua auto-administração observada em ratos². Trabalho recente realizado por Burton e colaboradores (2010)² sugere que alguns aspectos da função dopaminérgica mesocorticolímbica são alterados pela auto-administração de psicoestimulantes durante a adolescência. Esses autores observaram que ratos jovens (32-47 semanas) que auto-administraram metilfenidato apresentam na vida adulta maior resposta locomotora e ativação neuronal diferencial, induzidas por anfetamina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O metilfenidato (Ritalina) é atualmente o psicoestimulante mais prescrito em esquemas terapêuticos relativamente longos para o tratamento do distúrbio do déficit de atenção e hiperatividade (DDAH), condição associada ao desequilíbrio dopaminérgico. O metilfenidato auxilia os portadores de DDAH bloqueando a recaptação de dopamina e por consequência aumentando a concentração sináptica desse neurotransmissor, provavelmente em regiões cerebrais críticas relacionadas ao distúrbio. Os efeitos do metilfenidato em diferentes modelos animais experimentais apresentam considerável similaridade aqueles desencadeados pela anfetamina, como a hiperlocomoção, a estereotipia e o prejuízo no teste de inibição pré-pulso. Os modelos experimentais podem representar ferramentas interessantes para a compreensão dos efeitos da utilização prolongada do metilfenidato, conhecimento ainda limitado e controverso. As pesquisas com metilfenidato envol-

vendo humanos estão centradas no possível potencial de abuso desse fármaco bem como nos seus efeitos colaterais. O uso oral controlado do metilfenidato por portadores do DDAH não promove dependência. No entanto, a via de administração e a dose utilizada podem contribuir para o potencial de abuso do metilfenidato.

AGRADECIMENTOS

A doutora Nádia Rúbia Ferreira, por nos ter gentilmente cedido a fotomicrografia da reação de imunohistoquímica para tirosina hidroxilase. Ao professor Marcus Lira Brandão, professor do Departamento de Psicobiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP pela rica discussão a respeito do assunto abordado nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1- BRETON JJ, BERGERON L, VALLA JP, BERTHIAUME C, GAUDET N, LAMBERT J, ST-GEORGES M, HOUDE L, LÉPINE S. Quebec child mental health survey: prevalence of DSM-III-R mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:375-84.
- 2- BURTON CL, NOBREGA JN, FLETCHER PJ. The effects of adolescent methylphenidate self-administration on responding for a conditioned reward, amphetamine-induced locomotor activity, and neuronal activation. *Psychopharmacology* 2010; 208:455-468.
- 3- CHAIT LD. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in humans. *Behav Pharmacol* 1994; 5:281-288.
- 4- DI CHIARA G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research* 2002; 137: 75-114.
- 5- DROLET G, PROULX K, PEARSON D, ROCHFORD J, CHRISTIAN F, DESCHEPPER. Comparisons of Behavioral and Neurochemical Characteristics between WKY, WKHA, and Wistar Rat Strains. *Neuropsychopharmacology* 2002; 3:27.
- 6- GATLEY SJ, PAN DF, CHEN RY, CHATURVEDI G, DING YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine; norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 1996; 58:231-239.
- 7- GAYTAN O, GHELANI D, MARTIN S, SWANN A, DAFNY N. Methylphenidate: diurnal effects on locomotor and stereotypic behavior in the rat. *Brain Research* 1997; 777:1-12.
- 8- GEYER MA, KREBS-THOMSON K, BRAFF DL, SWERDLOW NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 156:117-154; 2001.
- 9- GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S.; 2000. *Fundamentos de Psicofarmacologia*. Atheneu, São Paulo, SP.
- 10- GRUND T, LEHMANN K, BOCK N, ROTHENBERGER A, TEUCHERT-NOODT G. Influence of methylphenidate on brain development - an update of recent animal experiments. *Behav Brain Funct* 2006; 2:2.
- 11- HAWK LW, YARTZ AR, PELHAM WE, LOCK TM. The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165:118- 127.
- 12- HEAL DJ, CHEETHAM SC, SMITH SL. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology* 2009; 57:608-618.
- 13- HOFFMAN HS, ISON JR. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system

processes sensory input. *Psychol Rev* 1980; 87(2):175-89.

14- HUTCHISON KE, SWIFT R. Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143:394-400.

15- ISSY AC, SALUM C, DEL BEL EA. Nitric oxide modulation of methylphenidate-induced disruption of prepulse inhibition in Swiss mice. *Behavioural Brain Research* 2009;205:475-481.

16- ITZHAK Y, MARTIN JL. Effect of the neuronal nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole on methylphenidate-induced hyperlocomotion in mice. *Behavioural Pharmacology* 2002; 13(1):81-86.

17- ITZHAK Y; ALI S.F. Role of nitrenergic system in behavioral and neurotoxic effects of amphetamine analogs. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 109:246-262.

18- KIM Y, TEYLAN MA, BARON M, SANDS A, NAIRN AC, GREENGARD PAUL. Methylphenidate-induced dendritic spine formation and \square FosB expression in nucleus accumbens. *PNAS* 2009; 10(98):2915-2920.

19- KLEIN RG. The role of methylphenidate in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jun; 52(6):429-33.

20- KOLLINS SH, MACDONALD EK, RUSH CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68:611-627.

21- KUCZENSKI R, SEGAL DS, CHO AK, MELEGA WP. Hippocampus norepinephrine; caudate dopamine and serotonin; and behavioral responses to stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. *J Neurosci*. 1995; 15:1308-1317.

22- KUCZENSKI R, SEGAL DS. Effect of methylphenidate on extracellular dopamine;

serotonin and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem* 1997; 68:2032-2037.

23- LEONARD BE, MCCARTAN D, WHITE J, KING DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neurophycological and adverse clinical effects. *Human Phychopharmacology* 2004; 19:151-180.

24- LEVY DL, SMITH M, ROBINSON D, JODY D, LERNER G, ALVIR J. Methylphenidate increases thought disorder in recent onset schizophrenics; but not in normal controls. *Biol Psychiatry* 1993; 34(8):507-14.

25- LIN J-S, HOU Y, JOUVET M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1996; 93:14128-14133.

26- LIPSKA BK, WEINBERGER DR. To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:223-239.

27- NESTLER JE, HYMAN SE, MALENKA RC. 2009. *Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. Second edition. Copyright.

28- NORRIS C.M.; & BLUMENTHAL T.D. A relationship between inhibition of the acoutic startle response and the protection of prepulse processing. *Psychobiology* 1996; 24:160-168.

29- PARRAN TV JR, JASINSKI DR. Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med* 1991;151:781-783.

30- POLANCZYK G, DE LIMA MS, HORTA BL, BIEDERMAN J, ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164:942-948.

- 31- RALPH M, BARR MA. Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities with chemically dependent adolescents. *J Psychoactive drugs* 1989; 21(2):203-215.
- 32- SALUM C, GUIMARÃES FS, BRANDÃO ML, DEL BEL EA. Dopamine and nitric oxide interaction on the modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the Wistar rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185(2):133-41.
- 33- STOOPS WW, GLASER PEA, RUSH CR. Reinforcing, subject-rated, and physiological effects of intranasal methylphenidate in humans: a dose response analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 71:179-186.
- 34- SULZER D, CHEN T-K, LAU YY, KRISTENSEN H, RAYPORT S, EWING A. Amphetamine Redistributes Dopamine from Synaptic Vesicles to the Cytosol and Promotes Reverse Transport. *The Journal of Neuroscience* 1995; 15(5):4102-4108.
- 35- SWANSON JM, VOLKOW ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: Implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27:615-621.
- 36- SWERDLOW NR, SHOEMAKER JM, AUERBACH PP, PITCHER L, GOINS J, PLATTEN A. Heritable differences in the dopaminergic regulation of sensorimotor gating. II. Temporal; pharmacologic and generational analyses of apomorphine effects on prepulse inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174:452-462.
- 37- SWERDLOW NR, WEBER M, QU Y, LIGHT GA, BRAFF DL. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 199(3):331-88.
- 38- TRINH JV, NEHRENBERG DL, JACOBSEN JPR, CARON MG, WETSEL WC. Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience* 2003; 118:297-310.
- 39- UNIS AS, DAWSON TM, GEHLERT DR, WAMSLEY JK. Auto radiographic localization of [3H] methylphenidate binding sites in the brain. *Eur J Pharmacol* 1985; 113: 155-157.
- 40- VOLKOW ND, DING Y, FOWLER JS, WANG GJ, LOGAN J, GATLEY JS, DEWEY SL, ASHBY C, LIEBERMAN J, HITZEMANN R, WOLF AP. Is methylphenidate like cocaine? studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:456-463.
- 41- VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ, DING YS, GATLEY SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:557-566.
- 42- VOLKOW ND, SWANSON JM. Variables that affect the clinical use and abuse of Ritalin in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1909-1918.
- 43- WEISS SM, FELDON J. Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review. *Psychopharmacology* 2001; 156:305-326.
- 44- YAMASHITA M, FUKUSHIMA S, SHEN H, HALL FS, UHL GR, NUMACHI Y, KOBAYASHI SI. Norepinephrine transporter blockade can normalize the prepulse inhibition deficits found in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2132-2139.
- 45- YANG P, BEASLEY A, SWANN A, DAFNY N. Valproate modulates the expression of methylphenidate (ritalin) sensitization. *Brain Research* 2000; 74:216-220.
- 46- YANG PB, AMINI B, SWANN AC, DAFNY N. Strain differences in the behavioral responses of male rats to chronically administered methylphenidate. *Brain Research* 2003; 971:139-152.

