



Universidade Federal do Rio Grande
Abordagem Multidisciplinar na Dependência Química
CENPRE-FURG



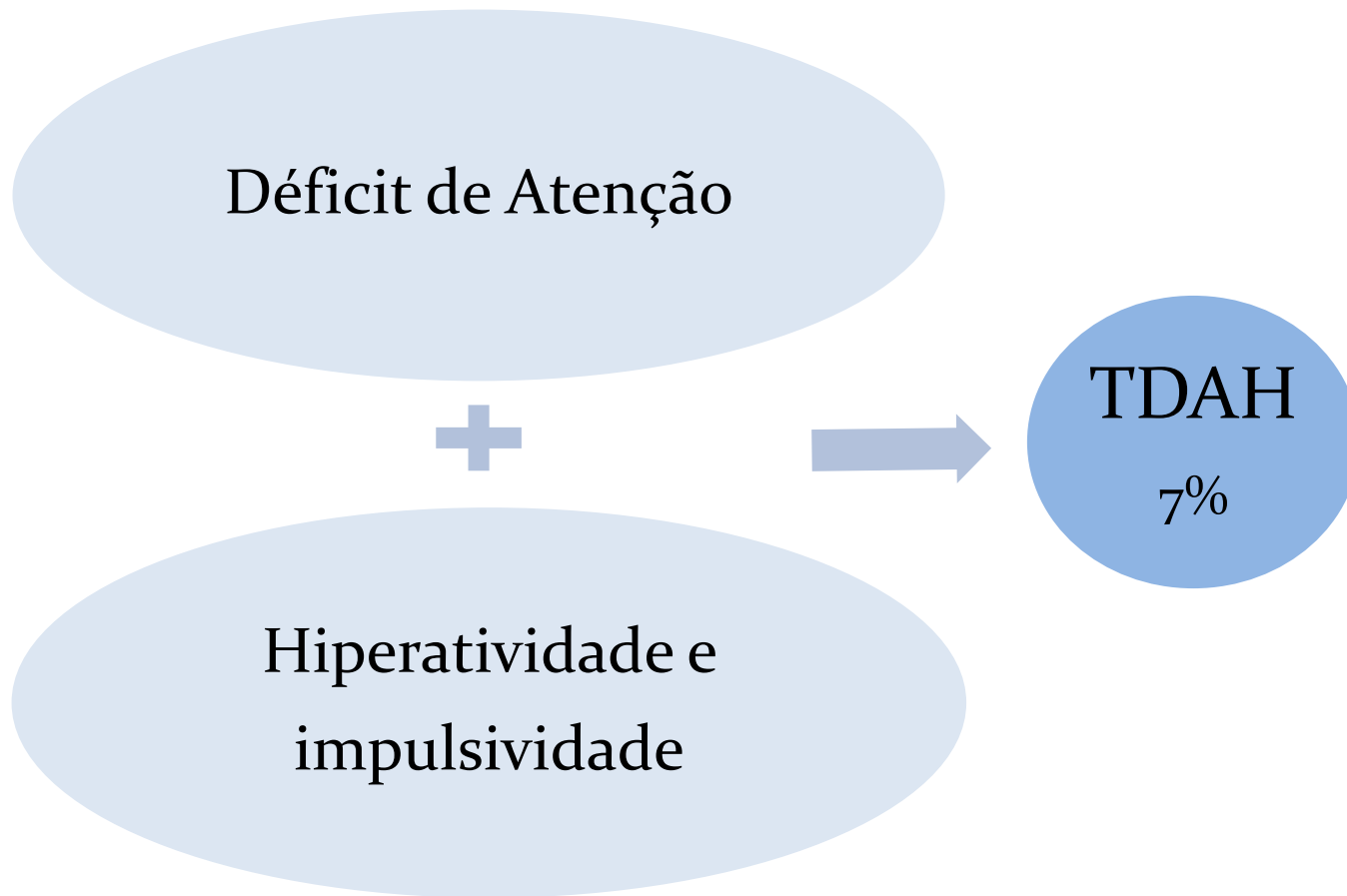
Exposição ao metilfenidato na infância e adolescência em animais não humanos e sensibilização para o posterior abuso de psicoestimulantes: uma revisão sistemática

Psic. Juliana Jaboinski

Orientadora: Prof^a Dr^a Daniela Martí Barros

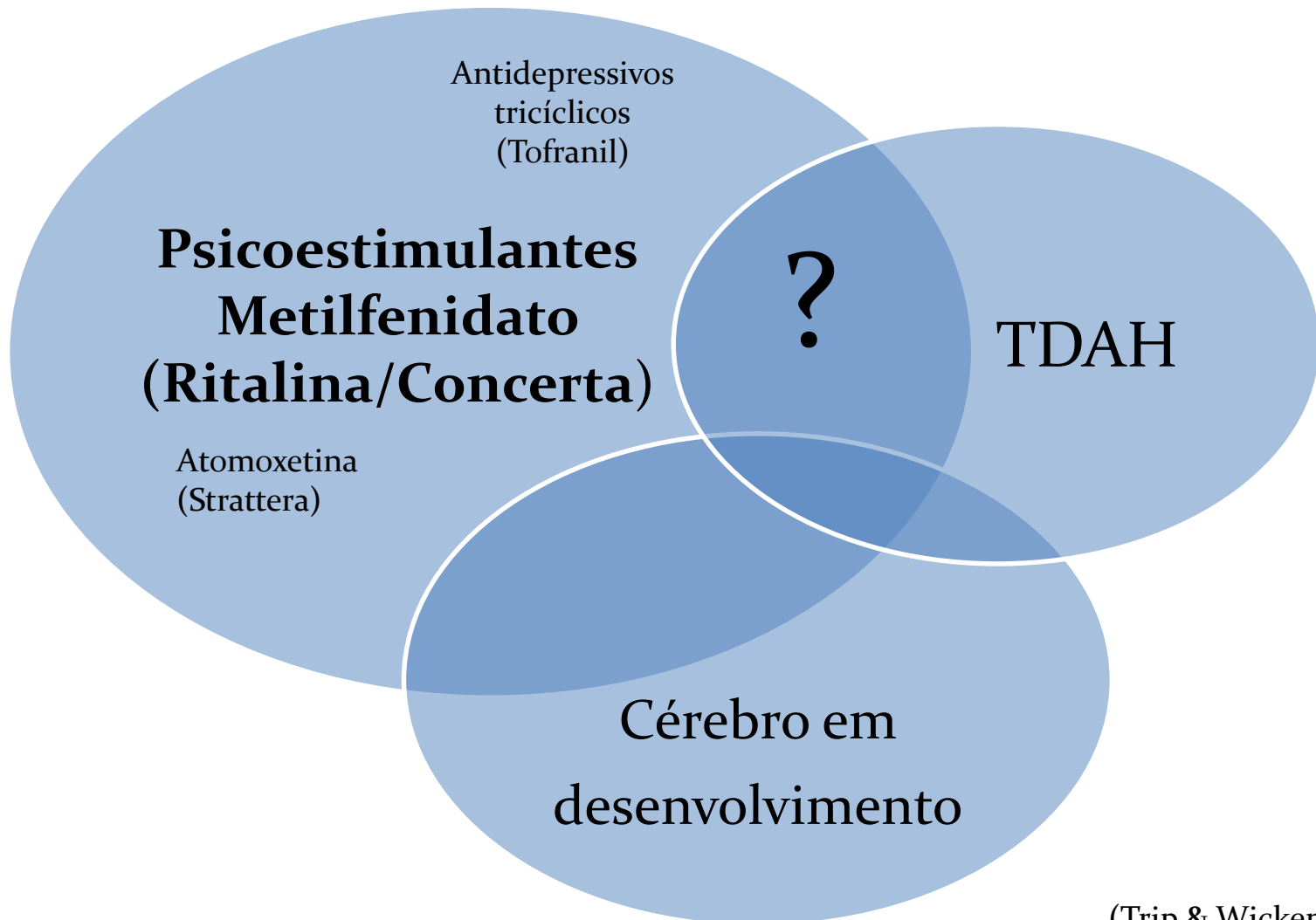
Rio Grande, 2014





- Ausência de marcadores biológicos;
- Dificuldade diagnóstica

Introdução



Exposição ao metilfenidato na infância e na adolescência e abuso de psicoestimulantes : existe algo em comum?

Metilfenidato

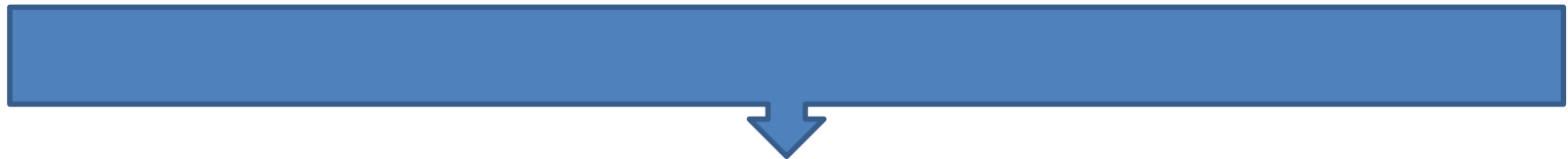


Aumento da DA e NA em estruturas frontoestriatais

Cocaína



Aumento da DA na via mesolímbica dopaminérgica



Sujeitos com TDAH e dependentes de cocaína partilham uma necessidade neuronal por estimulação dopaminérgica

Objetivo geral

Revisar estudos que tenham investigado os efeitos do uso do metilfenidato como fator de risco para o posterior abuso de psicoestimulantes em modelos animais não humanos.

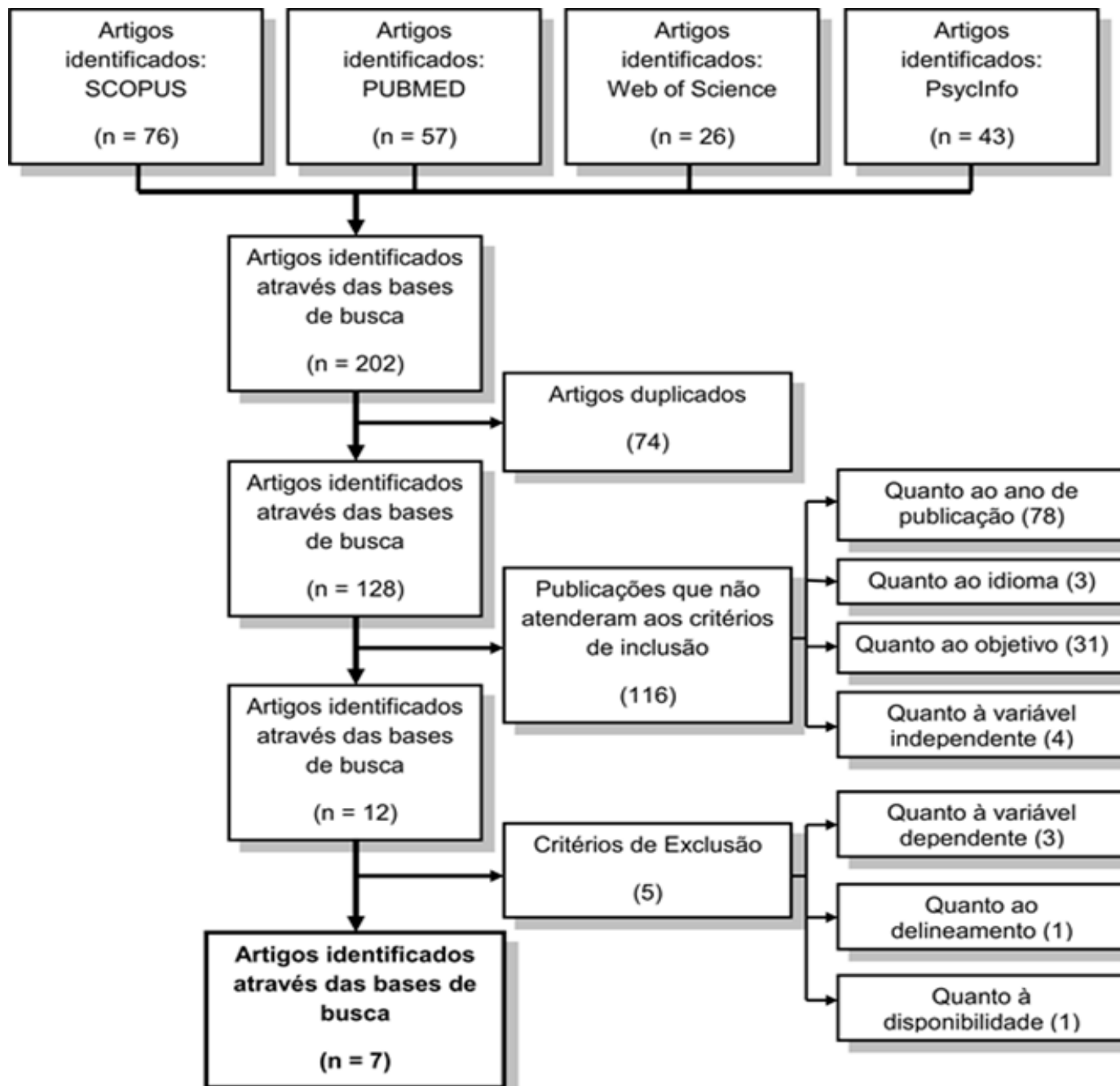
Objetivos específicos

Comparar a metodologia dos estudos inseridos na revisão com a finalidade de entender quais são as variáveis mais relevantes em cada delineamento. Especificamente:

- Quanto à espécie e linhagem utilizada;
- Quanto à dose;
- Quanto à fase do desenvolvimento do animal;
- Quanto à tarefa comportamental de escolha.

Metodologia

- **Levantamento dos dados através de uma pesquisa de revisão sistemática.**
- **Temática:** exposição crônica ao metilfenidato na infância e adolescência e abuso subsequente de psicoestimulantes (cocaína, nicotina e anfetamina).
- **Bases de dados investigadas:** Scopus; Web of Knowledge (ISI); PsycARTICLE (APA); PubMed (Medline); e Portal da Rede SciELO (Scielo.org)
- **Somente trabalhos experimentais.**
- **Somente trabalhos com modelos animais não humanos**
- **Publicações de 2009 a 2014 em português, espanhol e inglês.**
- **taxa de concordância entre os revisores foi de 96,3%.**



Aspectos metodológicos relevantes que emergiram dos estudos revisados

- Animal utilizado (e.g. primata, roedor e linhagem);
- Dose (i.e. terapêutica ou alta) uso terapêutico x uso recreativo, validade ecológica?
- Tarefa comportamental utilizada (i.e. auto-administração, preferência condicionada por lugar, aversão condicionada ao sabor) tarefas mensuram construtos diferentes.
- Fase do desenvolvimento (i.e. infância ou adolescência) aspectos neurobiológicos diferenciados.
- Efeito principal (e.g. efeito de pré-exposição ao MPH)

RESULTADOS

Autor	linhagem	dose	Fase do desenv.	Variável depend.	resultados
Jordan, 2014	SHR, WIS e WKY (♂)	clínica	adolescência	AA cocaína	SHR ↑ AA cocaína; WKY e WIS n.s.
Gill, 2012	Macacos Rhesus (♂)	clínica	adolescência	AA Cocaína e recep. D2/D3 e DAT	recep. D2/D3 e DAT: sem alteração AA cocaína: sem efeito de pré-exposição
Wetzell, 2012	Sprague Dawley (♂)	Clínica e não clínica	adolescência	CTA	Sem efeito de pré-exposição
Peña, 2012	SHR e WIS (♂)	Clínica e não clínica	adolescência	CPP MPH e METH	SHR efeito para METH e WIS efeito para MPH
Harvey, 2011	SHR, WIS e WKY	clínica	adolescência	AA cocaína + DAT	Efeito de pré-exposição para o SHR
Crawford 2011	Sprague Dawley (♀/♂)	clínica e não clínica	Infância	AA cocaína + CPP	Mph ↑ AA cocaína (apenas em ♂); Mph X CPP = n.s.
Griggs, 2010	Sprague Dawley (♂)	clínica	adolescência	AA cocaína	Adm. Intermitente: com efeito, adm contínua: sem efeito

Discussão

- Aspectos metodológicos relevantes
 - Animal utilizado (e.g. primata, roedor e linhagem);
 - Dose (i.e. terapêutica ou alta) uso terapêutico x uso recreativo, validade ecológica?
 - Tarefa comportamental utilizada (i.e. auto-administração, preferência condicionada por lugar, aversão condicionada ao sabor) tarefas mensuram construtos diferentes.
 - Fase do desenvolvimento (i.e. infância ou adolescência) aspectos neurobiológicos diferenciados.
 - Efeito principal (e.g. efeito de pré-exposição ao MPH)

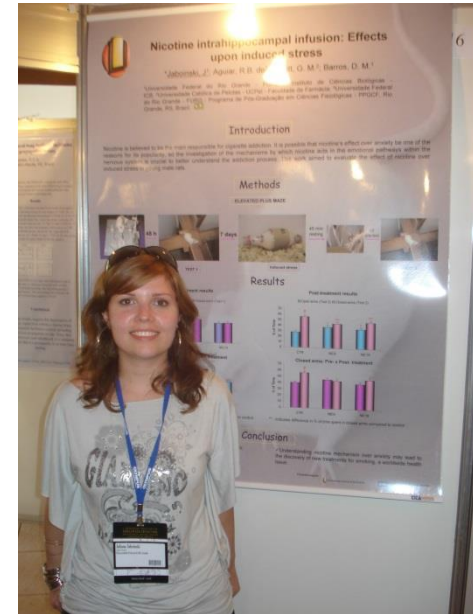
CONCLUSÃO

- A pré-exposição ao MPH na infância ou adolescência pode predispor o consumo de cocaína, sobretudo em ratos da linhagem modelo para TDAH;
- diversidade de linhagens utilizadas e de tarefas utilizadas, sugere a necessidade de uma consideração prudente dos resultados
- Compilação de quinze estudos metanálisados, n=2565 crianças, nenhum efeito de pré-medicação com MPH foi associado ao posterior uso de cocaína, maconha, álcool ou nicotina
- MPH na adolescência poderia sensibilizar o sujeito quanto ao uso posterior de drogas psicoestimulantes. Etapa do desenvolvimento: alterações importantes em vias dopaminérgicas no córtex pré-frontal
- Estudos longitudinais com adolescentes, assim como estudos utilizando modelos animais do TDAH, machos e fêmeas, testados nas mais variadas tarefas podem contribuir para o entendimento desses processos, podendo colaborar para o tratamento responsável e eficaz do TDAH.

Referências

- Andersen, S. L. (2005). Stimulants and the developing brain. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(5), 237–243. doi:10.1016/j.tips.2005.03.009
- Brandon, C. L., Marinelli, M., Baker, L. K., & White, F. J. (2001). Enhanced Reactivity and Vulnerability to Cocaine Following Methylphenidate Treatment in Adolescent Rats. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 651–661. doi:10.1016/S0893-133X(01)00281-0
- Contini, V., Rovaris, D., Victor, E. M., Rohde, L. A., Bau, C.H.D. (2013). Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention Deficit Hiperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 555-560. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.05.006
- Couto, T. S., Melo-Junior, M.R, Gomes, C.R. de A. (2010). Aspectos neurobiológicos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão. *Ciências & Cognição*, 15(1), 241-251. ISSN 1806-5821
- Crawford, C. A., Baella, S. A., Farley, C. M., Herbert, M. S., Horn, L. R., Campbell, R. H., & Zavala, A. R. (2011). Early methylphenidate exposure enhances cocaine self-administration but not cocaine-induced conditioned place preference in young adult rats. *Psychopharmacology*, 213(1), 43–52. doi:10.1007/s00213-010-2011-8
- Gill, K. E., Pierre, P. J., Daunais, J., Bennett, A. J., Martelle, S., Gage, H. D., ... Porrino, L. J. (2012). Chronic Treatment with Extended Release Methylphenidate Does Not Alter Dopamine Systems or Increase Vulnerability for Cocaine Self-Administration: A Study in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2555–2565. doi:10.1038/npp.2012.117
- Griggs, R., Weir, C., Wayman, W., & Koeltzow, T. E. (2010). Intermittent methylphenidate during adolescent development produces locomotor hyperactivity and an enhanced response to cocaine compared to continuous treatment in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(2), 166–174. doi:10.1016/j.pbb.2010.04.026

- Harvey, R. C., Sen, S., Deaciuc, A., Dwoskin, L. P., & Kantak, K. M. (2011). Methylphenidate Treatment in Adolescent Rats with an Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Phenotype: Cocaine Addiction Vulnerability and Dopamine Transporter Function. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 837–847. doi:10.1038/npp.2010.223
- Humphreys KL, Eng T, & Lee SS. (2013). Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70(7), 740–749. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1273
- Jordan, C. J., Harvey, R. C., Baskin, B. B., Dwoskin, L. P., & Kantak, K. M. (2014). Cocaine-seeking behavior in a genetic model of attention-deficit/hyperactivity disorder following adolescent methylphenidate or atomoxetine treatments. *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 25–32. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.04.020
- Laviolette, S. R., & van der Kooy, D. (2004). The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(1), 55–65. doi:10.1038/nrn1298
- Kapczinski, F. Quevedo, J. & Izquierdo, I. (2000). Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. 1ª Ed. Porto Alegre: Artmed
- Nikolas, M. A., Alexandra, S.B., (2010). Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology* 119(1), 1-17. doi: 10.1037/a0018010
- Pardey, M.C., Kumar, N.N., Goodchild, A. K., Clemens, K. J., Homewood, J. & Cornish, J.L. (2012). Long-Term Effects of Cognitive and Neural Development in Adolescent Wistar Kyoto Rats. *Brain Science*,(2), 375-404.
- Peña, I. dela, Lee, J. C., Lee, H. L., Woo, T. S., Lee, H. C., Sohn, A. R., & Cheong, J. H. (2012). Differential behavioral responses of the spontaneously hypertensive rat to methylphenidate and methamphetamine: lack of a rewarding effect of repeated methylphenidate treatment. *Neuroscience Letters*, 514(2), 189–193. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.090
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11, 83-89.
- Schubiner, H., Downey, K. K., Arfken, C. L., Johanson, C.-E., Schuster, C. R., Lockhart, N., ... Pihlgren, E. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 286–294. doi:10.1037/1064-1297.10.3.286
- TR, D. (2002). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Trad. Claudia Dornelles, 4ed. Porto Alegre: Artmed.
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7–8), 579–589. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.026
- Volpato, G. L. (2013) Ciência: da Filosofia à Publicação. 6ªEd. São Paulo: Cultura Acadêmica.
- Wetzell, B., & Riley, A. L. (2012). Adolescent exposure to methylphenidate has no effect on the aversive properties of cocaine in adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101(3), 394–402. doi:10.1016/j.pbb.2012.02.002
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J., & Gunawardene, S. (2003). Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics*, 111(1), 179–185. doi:10.1542/peds.111.1.179



Obrigada!

