

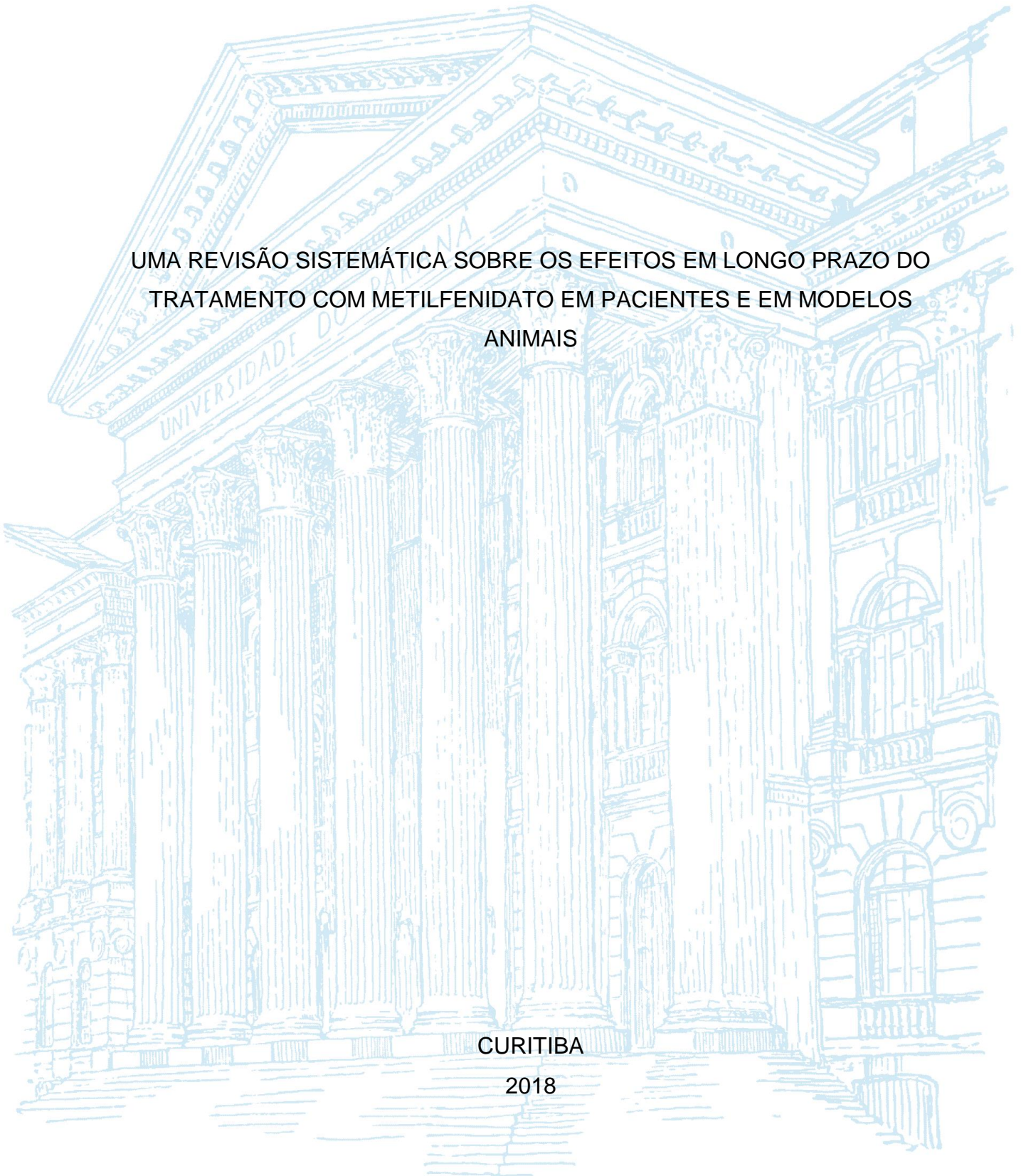
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCO DE SOUZA CABRAL

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS EFEITOS EM LONGO PRAZO DO
TRATAMENTO COM METILFENIDATO EM PACIENTES E EM MODELOS
ANIMAIS

CURITIBA

2018



FRANCO DE SOUZA CABRAL

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS EFEITOS EM LONGO PRAZO DO
TRATAMENTO COM METILFENIDATO EM PACIENTES E EM MODELOS
ANIMAIS

TCC apresentado ao curso de Ciências Biológicas,
Setor de Ciências Biológicas, Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial à
obtenção do título de Licenciado em Biologia.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Maria Sallai
Tanhoffer

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Jacson Martynhak

CURITIBA

2018

TERMO DE APROVAÇÃO

Serei eternamente grato a minha mãe, que sempre esteve ao meu lado, e dedico esse trabalho a ela.

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito minha mãe Keli Cristine! Em absolutamente todos os momentos ela foi minha mãe, meu pai, minha amiga e minha conselheira! E sempre que nos encontrávamos em situações difíceis me lembrava que "Um cuida do outro, e o outro cuida do um".

Também agradeço meu coorientador Bruno J. Martynhak, minha orientadora Claudia M. Sallai Tanhoffer, e ao professor Edson A. Tanheffer, pelos excelentes exemplos e aprendizados sobre como ser um bom biólogo, professor e pesquisador. Que um dia eu possa ser o que eles são, e representar aos meus alunos o que eles representam para mim.

“Eu não quero acreditar, eu quero saber.”

(Carl Sagan)

RESUMO

O TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), uma das doenças psiquiátricas mais comuns entre crianças e adolescentes, é um problema de desenvolvimento predominante, e muitas vezes persistente, que se caracteriza por apresentar níveis incapacitantes e inadequados, para a idade cronológica do paciente, de desatenção, hiperatividade e impulsividade, geralmente associado à déficits cognitivos e prejuízo de funções executivas e de noção de tempo. Além de estar associado com baixa performance acadêmica e dificuldade de aprendizado, os pacientes de TDAH costumam apresentar transtornos de ansiedade, desordens de comportamento disruptivo, transtornos depressivos e desordem por uso de substâncias. O fármaco mais prescrito para o tratamento de TDAH é o metilfenidato, reduzindo rapidamente os principais sintomas do transtorno, como o déficit de atenção, a hiperatividade e a impulsividade. Ele é um estimulante do Sistema Nervoso Central, uma vez que atua como inibidor da recaptção de dopamina. Ocorre, porém, que o ele atua bloqueando a recaptção da dopamina em regiões associadas ao controle de motivação e recompensa, e não conhecemos muito bem as consequências dessas alterações farmacológicas, em especial em cérebros ainda em desenvolvimento. Diante deste cenário, este trabalho se propõe a fazer uma revisão sistemática para tentar entender se, ao administrar metilfenidato de forma crônica durante a infância e adolescência, estamos prejudicando a saúde emocional e cognitiva de adultos com histórico de TDAH. Enquanto estudos clínicos garantem a segurança do tratamento com metilfenidato, indicando que o MPH, além de reduzir a ocorrência dos sintomas de TDAH, também é capaz de evitar personalidade antissocial com o início prematuro do tratamento, além de exercer uma função protetiva contra o desenvolvimento de adição, ansiedade depressão, estudos em modelos animais indicam que o tratamento crônico com metilfenidato durante a adolescência gerou adultos com comportamento tipo-ansioso, preferência por álcool, sensibilidade a metanfetamina e comportamento anedônico. A maior parte desses estudos, contudo, não foi realizada em animais que pudessem servir como um modelo animal para TDAH. Nesse contexto se destaca a linhagem de ratos SHR, que se assemelham, tanto no comportamento quanto nos biomarcadores, aos pacientes com TDAH, inclusive na heterogeneidade dos sintomas, e por isso se oferecem como uma opção válida e segura para a

compreensão dos efeitos do principal tratamento farmacológico que afeta uma quantidade significativa de crianças e adolescentes em idade escolar, mas estudos com ratos SHR medindo os efeitos crônicos do tratamento de metilfenidato ainda são raros, e ainda estão mais focados no desenvolvimento de adição. Diante desse cenário mais estudos que lancem mão de modelos animais de TDAH, como os ratos SHR, para medir os efeitos causados a longo prazo pelo metilfenidato, administrado durante a infância e adolescência, em comorbidades como depressão e ansiedade se fazem necessários.

Palavras-chave: TDAH. Metilfenidato. Saúde Mental. Adição. Ratos SHR.

ABSTRACT

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), one of the most common psychiatric disorders among children and adolescents, is a predominant, and often persistent, developmental problem characterized by disabling and inadequate levels for the chronological age of the child, inattention, hyperactivity and impulsivity, usually associated with cognitive deficits and impairment of executive functions and notion of time. In addition to being associated with poor academic performance and learning disabilities, ADHD patients often have anxiety disorders, disruptive behavior disorders, and depressive disorders and substance use disorders. The most prescribed drug for the treatment of ADHD is methylphenidate, rapidly reducing the main symptoms of the disorder, such as attention deficit hyperactivity and impulsivity. It is a Central Nervous System stimulant, since it acts as a dopamine reuptake inhibitor. It occurs, however, that it works by blocking dopamine reuptake in regions associated with motivation and reward control, and we do not know very well the consequences of these pharmacological changes, especially in brains still under development. Given this scenario, this work proposes to make a systematic review to try to understand if, by administering methylphenidate in a chronic way during childhood and adolescence, we are damaging the emotional and cognitive health of adults with a history of ADHD. While clinical studies guarantee the safety of methylphenidate treatment, indicating that MPH, in addition to reducing the occurrence of ADHD symptoms, is also capable of avoiding antisocial personality with the early onset of treatment, as well as exerting a protective function against the development of addiction, depression and anxiety, studies in animal models indicate that chronic treatment with methylphenidate during adolescence has generated adults with anxious-like behavior, alcohol preference, methamphetamine sensitivity and an anhedonic behavior. Most of these studies, however, were not performed on animals that could serve as an animal model for ADHD. In this context the lineage of SHR rats, which resemble both behavior and biomarkers, to patients with ADHD, including the heterogeneity of symptoms, are presented as a valid and safe option for understanding the effects of the main pharmacological treatment that affects a significant number of school-aged children and adolescents, but studies with SHR mice measuring the chronic effects of methylphenidate treatment are still rare, and are still more focused on the development of addiction. Faced with this scenario, more

studies that use animal models of ADHD, such as SHR rats, to measure the long-term effects of methylphenidate administered during childhood and adolescence on comorbidities such as depression and anxiety are needed.

Keywords: ADHD. Methylphenidate. Mental Health. Addiction. SHR Rats.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESTUDOS CLÍNICOS	22
TABELA 2 – ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	27
TABELA 3 – ESTUDOS COM RATOS SHR	31

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

TDAH	- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
MPH	- Metilfenidato
DA	- Dopamina
WIS	- Wistar
WKY	- Wistar Kyoto
SHR	- Spontaneously Hypertensive Rat
TB	- Transtorno Bipolar
SUD	- Transtorno de Uso de Substâncias
FLX	- Fluoxetina
COC	- Cocaína
METH	- Metanfetamina
PFC	- Córtex Pré-Frontal
NIC	- Nicotina
AMPH	- Anfetamina
ATX	- Atomoxetina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 MÉTODOS	19
3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	20
3.1 ESTUDOS CLÍNICOS	20
3.2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	23
3.3 ESTUDOS COM RATOS SHR.....	29
4 DISCUSSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade) é um problema de desenvolvimento predominante, e muitas vezes persistente, que se caracteriza por apresentar níveis incapacitantes e inadequados, para a idade cronológica do paciente, de desatenção, hiperatividade e impulsividade, geralmente associado à déficits cognitivos e prejuízo de funções executivas e de noção de tempo (Schworen, 2018). Está entre as doenças psiquiátricas mais comuns entre crianças e adolescentes, afetando entre 5% a 10% da população com idade escolar, sendo, nessa etapa, mais comum em meninos do que meninas, contudo na fase adulta mulheres têm mais problemas com o transtorno do que homens (Pires, 2009). O seu diagnóstico é realizado de forma clínica, levando em consideração critérios estabelecidos em sistemas de classificação como o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) ou o CID-11 (Organização Mundial da Saúde, 2018), levando em consideração entrevistas com o próprio paciente, pais ou responsáveis, além da avaliação de comportamento e rendimento acadêmico fornecidas por responsáveis e professores.

Além de estar associado com baixa performance acadêmica e dificuldade de aprendizado (Pires, 2009), os pacientes de TDAH costumam apresentar transtornos de ansiedade, desordens de comportamento disruptivo e transtornos depressivos (Bottelier, 2017). Estudos transversais apontam que uma parcela entre 9,3% a 40,7% dos pacientes com TDAH também sofrem com problemas de depressão, enquanto estudos longitudinais dão conta que essa comorbidade acomete entre 5,4% a 8,9% dos pacientes (Lee, 2015). Outro problema muito bem documentado em pacientes com TDAH é o transtorno de uso de substâncias (SUD). Estima-se que adolescentes e adultos jovens com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade são sete vezes mais propensos a apresentar problemas com o uso de drogas ilícitas, e cinco vezes mais propensos ao alcoolismo (Dalsgaard, 2014). Problemas com a dependência em nicotina também são recorrentes, com estimativas apontando para o dobro de chances para esses pacientes (Hammerness, 2013), bem como o uso de cocaína, que em adultos com histórico de TDAH é entre duas a três vezes maior do que em adultos não diagnosticados (Jordan, 2014).

O fármaco mais prescrito para o tratamento de TDAH é o metilfenidato (MPH), comercialmente conhecido como Ritalina (van der Marel et al, 2015), reduzindo rapidamente os principais sintomas do transtorno, como o déficit de atenção, a hiperatividade e a impulsividade (Gill, 2014). Ele é um estimulante do Sistema Nervoso Central, uma vez que atua como inibidor da recaptação de dopamina (DA) (Ponchio, 2015). Em estudos com modelos animais - não humanos o MPH aumentou a quantidade de receptores de DA dos tipos, D1, D2 e D3 e reduziu a densidade de transportador de dopamina (DAT) (Schrantee, 2017).

Diante do impacto causado por esse transtorno na vida dos pacientes, e de questões éticas, metodológicas e econômicas que limitam experimentos com humanos, o uso de modelos animais se torna bastante desejável, em especial se esse modelo animal apresentar comportamentos semelhantes aos de pacientes com TDAH em relação ao seu controle (Sagvolden, 1992). O modelo animal mais utilizado para esse propósito são os ratos espontaneamente hipertensos da linhagem spontaneously hypertensive rat (SHR), que além de apresentar disfunções dopaminérgicas no sistema mesocorticolímbico, e por consequência ter afetada regiões importantes para processos de atenção e mecanismos de reforço, como o córtex pré-Frontal e o núcleo accumbens (Sadile, 2000), ainda exhibe comportamentos hiperatividade, impulsividade, maior busca de novidades, e déficit de atenção, quando comparados a animais da linhagem da qual derivaram, os Wistar Kyoto (WKY), o que leva o modelo a apresentar validade de face (de la Penã, 2011).

O MPH é a primeira escolha para o tratamento de TDAH (Pétille, 2017), ocorre, porém, que ele atua bloqueando a recaptação da DA em regiões associadas ao controle de motivação e recompensa (Gill, 2014) e não conhecemos muito bem as consequências dessas alterações farmacológicas, em especial em cérebros ainda em desenvolvimento (Gray, 2007). Enquanto alguns estudos em humanos indicam que o MPH, além de fator protetor contra personalidade antissocial com o início prematuro do tratamento, também exerce uma função protetiva contra a desordem por uso de substâncias, como o álcool e tabaco (Mannuzza, 2008; Hammerness, 2013; Dalsgaard, 2014), estudos em modelos animais indicam que o tratamento crônico com metilfenidato durante a adolescência gerou adultos com comportamento tipo-ansioso, preferência por álcool, sensibilidade a metanfetamina e comportamento anedônico (Vendruscolo, 2008; Shanks, 2015; Bolaños, 2008).

Diante deste cenário, este trabalho se propõe a fazer uma revisão sistemática para tentar entender se, ao administrar ritalina de forma crônica durante a infância e adolescência, estamos prejudicando a saúde emocional e cognitiva de adultos com histórico de TDAH.

2 MÉTODOS

Toda a revisão sistemática da literatura foi realizada a partir da base de dados MEDLINE PubMed, utilizando os seguintes termos para orientar a pesquisa: “(ADHD OR "attention deficit/hyperactivity disorder") AND (methylphenidate) AND ("long-term" OR adult) AND (depress* OR anxiety OR "executive function" OR emotion* OR mood OR addiction OR alcohol*)”.

A pesquisa inicial resultou em 381 artigos disponíveis. A partir desse ponto, através dos títulos e resumos, foram selecionados apenas artigos publicados em inglês, sobre a relação entre a administração de metilfenidato em crianças e/ou adolescentes e efeitos comportamentais, indicadores de saúde mental e cognitiva, em adultos. Nessa etapa, 37 artigos estavam disponíveis.

Revisões de literatura ou metanálises, estudos que analisavam efeitos agudos, ou apenas em adultos foram retirados da lista. Houve também o caso de dois artigos que não puderam ser incluídos nessa revisão sistemática por não estarem disponíveis para leitura. Outros dois artigos relacionados também foram incluídos na análise, ambos clínicos e de grande contribuição para a discussão.

O resultado final se configurou numa lista de 31 artigos, sendo 11 deles clínicos, a partir do acompanhamento de pacientes, e 20 pré-clínicos, realizados com modelos animais.

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A literatura acerca dos efeitos a longo prazo do tratamento crônico com metilfenidato pode ser dividida em tratamentos clínicos, realizados com o acompanhamento de pacientes, e pré-clínicos, com modelos animais. Os artigos com animais também podem ser divididos em estudos que lançam mão de um modelo animal de TDAH, como a linhagem SHR, ou não.

3.1 ESTUDOS CLÍNICOS

Dos 11 trabalhos clínicos analisados, 3 deles se propuseram a averiguar a relação entre uso crônico de MPH e depressão, 3 a relação entre MPH e ansiedade, 3 para MPH e transtorno bipolar, 4 estudaram os efeitos do metilfenidato e SUD, 1 tabagismo, 1 morte súbita e suicídio, 1 desenvolvimento motor, 1 desempenho acadêmico e 1 a disponibilidade de DA após o tratamento (tabela 1).

O trabalho de Schweren e colaboradores (2018) buscou compreender em adolescentes e jovens adultos o efeito do tratamento crônico de MPH, de 5,9 anos em média, sobre a estabilidade emocional, o comportamento pró-social, controle motor e memória de trabalho de pacientes com TDAH. Não foi possível estabelecer correlação positiva ou negativa entre o metilfenidato e as comorbidades.

Schranter (2017), mediu níveis de ansiedade, depressão, uso de drogas recreacionais e disponibilidade de DA em adultos e adultos jovens. O estudo comparou o efeito agudo do MPH usado por adultos ao longo de 4 meses, em média, ao efeito crônico, 72 meses em média, ao longo da infância e adolescência. Os pacientes medicados antes dos 16 anos têm mais chances de desenvolver depressão, mas não sofrem maiores riscos com relação a ansiedade. Esses pacientes também têm menor probabilidade de desenvolver adicção em cannabis e cocaína. Pacientes medicados com MPH antes dos 16 anos também apresentaram, via mensuração indireta por fluxo sanguíneo cerebral, menores níveis basais de transmissão de DA, quando comparados aos controles não medicados. A relação entre TDAH, MPH e depressão também foi analisada em um estudo epidemiológico de Lee (2016), que concluiu que pacientes com TDAH realmente apresentam maior probabilidade de desenvolver depressão, mas que o MPH se oferece como fator protetivo contra essa comorbidade.

A relação entre o TDAH e sua medicação com o desenvolvimento de transtorno bipolar foi a questão analisada por Wang (2016), seus resultados indicam relação entre o diagnóstico de TDAH e de transtorno bipolar (TB), bem como a ação protetiva do tratamento com o MPH, quando administrado por mais de um ano, contra os sintomas de TB. Carlson (2000) analisou se fármacos estimulantes do Sistema Nervoso Central poderiam induzir, ou agravar, sintomas do TB em pacientes com TDAH, mas não conseguiu estabelecer correlação clínica entre o uso de medicamentos estimulantes e a ocorrência de sintomas de mania ou hipomania entre os pacientes.

O uso crônico do metilfenidato durante a infância e adolescência e o consequente desenvolvimento de SUD ou tabagismo em pacientes com TDAH foi alvo das análises em outros três estudos. Dalsgaard (2014) conclui que pacientes mulheres com histórico de TDAH têm maior propensão a desenvolver SUD, e quanto mais precoce é o tratamento mais protetiva é a sua ação. Para Hammerness (2013) a conclusão é de que adolescentes com TDAH, não tratados, fumam mais do que seus controles, mas os adolescentes medicados apresentam a mesma probabilidade de fumar do que adolescentes sem o transtorno. Para Mannuzza (2008) quanto mais tardiamente se inicia o tratamento com MPH, maiores são as chances do paciente com TDAH desenvolver transtorno por abuso de substâncias e transtorno de personalidade antissocial. Esses resultados também são corroborados pelo estudo de McCabe (2016), apontando que pacientes com TDAH, que iniciam o tratamento com MPH com 9 anos de idade, ou menos, e o mantêm por no mínimo 6 anos, têm chances reduzidas de desenvolver adição.

Biederman (2009), acompanhou o efeito do MPH na saúde mental e no desempenho acadêmico de crianças e adolescentes, ao longo de 10 anos. Seus resultados indicam que após 6 anos, em média, de administração de MPH, os jovens adultos estão protegidos de comorbidades como depressão, ansiedade e transtorno disruptivo, além de apresentar melhoras no desempenho acadêmico, em relação aos seus controles.

Problemas com morte súbita ou suicídio em pacientes com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade tratados com medicação estimulantes foi estudado por McCarthy (2009), mas a relação não foi significativa.

TABELA 1 – ESTUDOS CLÍNICOS

Artigo	Idade administração	Tempo de tratamento	Tempo sem tratamento	Idade Testes	O que foi avaliado	Efeito MPH
Schweren 2018	11 anos	5,9 anos	-	17 anos	Estabilidade Emocional	Neutro
Schweren 2018	11 anos	5,9 anos	-	17 anos	Personalidade Antissocial	Neutro
Schweren 2018	11 anos	5,9 anos	-	17 anos	Desenvolvimento Motor	Neutro
Schranter 2017	9,5' ou 26" anos	72' ou 4" meses	84 meses' ou 1 semana"	23-40 anos	Depressão	Prejudicial
Schranter 2017	9,5' ou 26" anos	72' ou 4" meses	84 meses' ou 1 semana"	23-40 anos	Ansiedade	Neutro
Schranter 2017	9,5' ou 26" anos	72' ou 4" meses	84 meses' ou 1 semana"	23-40 anos	Uso de Substâncias	Protetivo
Schranter 2017	9,5' ou 26" anos	72' ou 4" meses	84 meses' ou 1 semana"	23-40 anos	Transmissão de DA	Menos disponível
Wang 2016	Indefinido	> 1ano ou < 1 ano	-	Indefinido	Transtorno Bipolar	Protetivo
Lee 2016	9 anos (média)	5 anos (média)	-	Indefinido	Depressão	Protetivo
Dalsgaard 2014	Indefinido	< 2ou 2-5 ou > 5 anos	-	31 anos (em média)	Uso de Substâncias	Protetivo
Hammerness 2013	12 - 17 anos	10 meses (média)	-	12 - 17 anos	Tabagismo	Protetivo
McCarthy 2009	2-21 anos	indefinido	-	2-21 anos	Morte Súbita ou Suicídio	Neutro
Mannuzza 2008	6-12 anos	23 meses (média)	-	18-25 anos	Uso de Substâncias	Protetivo
Carlson 2000	4-12, 12-18 anos	40 -34 meses	-	21-23 anos	Transtorno Bipolar	Neutro
McCabe 2016	9 ou - ; 10-14; 15 ou + anos	6 ou +; 3 -5; 2 ou - anos	-	18 anos (média)	Uso de Substâncias	Protetivo
Biederman 2009	6-17 anos	6 anos (média)	-	15-30 anos	Depressão	Protetivo
Biederman 2009	6-17 anos	6 anos (média)	-	15-30 anos	Ansiedade	Protetivo

Biederman 2009	6-17 anos	6 anos (média)	-	15-30 anos	Transtorno Disruptivo	Protetivo
Biederman 2009	6-17 anos	6 anos (média)	-	15-30 anos	Transtorno Bipolar	Neutro
Biederman 2009	6-17 anos	6 anos (média)	-	15-30 anos	Desempenho Acadêmico	Protetivo

FONTE: O autor (2018).

3.2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

15 artigos pesquisaram os efeitos da administração crônica de metilfenidato ao longo da infância e adolescência na fase adulta, se utilizando de modelos animais. Ocorre, porém, que a maior parte desses estudos não foi realizada em animais que pudessem servir como um modelo animal para TDAH. 2 deles trataram sobre o ganho de peso ao longo da idade de desenvolvimento, 1 sobre alterações no comportamento de locomoção e 2 sobre impactos na memória. O desenvolvimento de comportamento tipo-ansioso foi verificado em 4 artigos, e o comportamento tipo-depressivo em 8. 4 artigos examinaram os efeitos do metilfenidato sobre a adição, e 3 sobre alterações bioquímicas nos cérebros dos animais (tabela 2).

A pesquisa de Bolaños (2003) investigou se a administração prematura de metilfenidato pode afetar, em longo prazo, a sensibilidade a estímulos emocionais. Para tanto, ele iniciou um tratamento de 2 mg/kg de MPH, ao longo de 15 dias, em ratos Sprague-Dawley, machos e fêmeas, com 20 dias de idade, e realizou os testes de comportamento 6 semanas após o final da administração, quando os animais tinham cerca de 90 dias de idade. Os resultados indicam que o tratamento, em longo prazo, reduz a sensibilidade dos animais aos estímulos de recompensa, o que indica comportamento tipo-depressivo, e aumentou a sensibilidade para estímulos aversivos, se caracterizando como comportamento tipo-ansioso. Em 2008, Bolaños também testou se o comportamento tipo-depressivo gerado pela administração crônica e prematura de MPH se reverteria com o tratamento de fluoxetina (FLX) em Sprague-Dawley machos. O resultado foi de que o tratamento agudo com 10 mg/kg de FLX foi capaz de reverter o comportamento anedônico dos animais.

Gray (2007) buscou compreender se o uso crônico de MPH poderia afetar regiões de cognição, estresse, recompensa e atenção. Os ratos Sprague-Dawley

receberam 5 mg/kg de ritalina ao longo de quatro semanas, e enquanto alguns passaram pelos testes de comportamento e coleta de tecido imediatamente depois do tratamento, outros tiveram um tempo de 3 meses sem tratamento (*washout*), para depois passarem pelos experimentos. Apenas os animais tratados com MPH que realizaram os testes imediatamente após o tratamento apresentaram comportamento tipo-ansioso, os que tiveram tempo de *washout* não apresentaram diferenças estatísticas significativas em relação aos controles, e o metilfenidato não causou alterações bioquímicas percebidas em longo prazo.

Bethancourt (2009) pesquisou se o uso crônico de metilfenidato, nas doses de 2 mg/kg ou 5 mg/kg, durante a adolescência poderiam prejudicar a aquisição de memórias na fase adulta de ratos Wistar (WIS). O teste de reconhecimento de objetos demonstrou que os ratos que receberam a dose mais alta levaram mais tempo do que os animais controles ou com dose mais baixa para examinar os objetos familiares, apesar de não apresentarem dificuldades para reconhecer os objetos novos. Os ratos tratados com 5 mg/kg de MPH também apresentaram maior comportamento de medo condicionado ao contexto, nas primeiras 24 horas de teste, do que seus controles, revelando ganho de memória.

Britton (2009) também tentou compreender se o uso prolongado, divididos em tratamentos de 4 ou 7 semanas, de metilfenidato, nas diferentes doses de 0, 2 mg/kg, 3 mg/kg ou 5 mg/kg, na adolescência poderia induzir ao comportamento tipo-depressivo na fase adulta de ratos Wistar. Os animais tratados com 3 e 5 mg/kg MPH por 4 semanas se locomoveram menos do que os controles no 3º dia de campo aberto, e os ratos tratados com 2 mg/kg apresentaram maior sinal de comportamento tipo-ansioso na caixa claro/escuro. Os ratos que passaram por tratamentos de 2 e 3 mg/kg por 4 semanas demoraram mais para entrar nos braços abertos, e os de 3 mg/kg ficaram menos tempo nos braços abertos ao longo dos 3 dias. Apenas os animais tratados com 5 mg/kg ao longo de 7 semanas apresentaram memória de medo aumentada.

A pesquisa de Ferguson (2010) procurou responder se o uso crônico de 3 mg/kg de MPH na adolescência afeta a responsividade à cocaína (COC) ou gera comportamento anedônico em ratos Sprague-Dawley, machos e fêmeas, e se há diferença de efeito entre os sexos. Seus resultados apontaram que o MPH não interferiu na preferência condicionada ao local associada à COC, mas reduziu sua locomoção, após administração da cocaína, em relação aos controles, apesar de

fêmeas tratadas com MPH terem se mostrado mais ativas após injeção de cocaína do que fêmeas que receberam salina. O metilfenidato não gerou comportamento anedônico.

Gomes (2011) pesquisou se o resultado do MPH nos comportamentos tipo-ansioso e tipo-depressivo dependem da idade e do ciclo (claro/escuro) em que o fármaco é administrado em ratos WIS. O MPH, porém, não interferiu no comportamento dos animais. A fase clara e a idade avançada parecem ter efeito ansiogênico.

O comportamento tipo-depressivo relacionado ao uso de MPH também foi alvo de investigação de Brookshire (2012), que tentou entender se o uso crônico e em altas doses, de 20 mg/kg, de MPH pode produzir comportamento tipo-depressivo em camundongos C57Bl/6J. Seus resultados demonstraram que o uso crônico, e em altas doses, produziu comportamento tipo-depressivo, porém esse comportamento foi normalizado com o uso de fluoxetina. Em um estudo sobre neurofisiologia celular, Urban (2012) investigou se o uso crônico de MPH em idade prematura, nas doses de 1, 3 ou 9 mg/kg, afeta a excitabilidade e a transmissão sináptica da camada 5 do córtex pré-frontal (PFC), e se os efeitos são dependentes de dose ou idade, em ratos Sprague-Dawley. Os autores concluíram que neurônios juvenis do PFC são sensíveis ao metilfenidato, e tanto no tratamento agudo, quanto no crônico, o MPH foi responsável por reduzir a capacidade excitável e sináptica desses neurônios. Também concluiu que altas doses geram efeitos de depressão de longo prazo nos neurônios dessa região.

Wheeler (2013) hipotetizou se o uso crônico e combinado de MPH (1,5 mg/kg) e nicotina (2 mg/kg) na adolescência de ratos Sprague-Dawley afeta a tolerância à nicotina na fase adulta, e se os receptores dopaminérgicos dos tipos D1, D2, e D3 estão envolvidos nesse processo. Sua conclusão foi de que tanto os grupos de animais tratados com MPH, quanto os tratados com metilfenidato e nicotina, apresentaram maiores níveis de movimentação no teste de campo aberto. Segundo Wheeler o tratamento combinado afetou consistentemente as vias dopaminérgicas e podem aumentar a resistência à nicotina, além de induzir outras formas de adição.

A publicação de Gill (2014) tentou evidenciar se a interação entre o tratamento crônico de 8 mg/kg de MPH e o ambiente pós-desmame tem relação com comportamento tipo-depressivo e consumo de álcool na fase adulta em ratos

Sprague-Dawley, concluindo que o tratamento de MPH induziu o aumento do consumo de álcool apenas entre os animais isolados. Além disso, também foi possível perceber, em sua pesquisa que animais com enriquecimento ambiental no início da vida se mostraram menos ansiosos do que os isolados.

Panos (2015) estudou se o uso indireto, de MPH crônico, nas doses de 0, 6, 18 ou 42 mg/kg durante a gestação e início da vida de ratos Sprague-Dawley pode alterar as concentrações de monoaminas no estriado dos adultos, e se há concentração segura. O tratamento com doses reduzidas apresentou resultados brandos, mas duradouros, com aumento de receptores serotoninérgicos durante toda a vida, e da quantidade disponível de DA no Corpo Estriado dos adultos. Não houve diferença, nem interação entre sexo e dose.

Shanks (2015) pesquisou se a exposição crônica à 5 mg/kg de cocaína (COC), 1 ou 10 mg/kg de anfetamina (AMPH) e 1 ou 10 mg/kg de metilfenidato durante a adolescência facilita a sensibilização locomotora relacionada à 0,5 mg/kg de metanfetamina (METH) na fase adulta, bem como diferenças sexuais de comportamento de camundongos C57Bl/6J, machos e fêmeas. Segundo seus resultados, animais expostos à COC são mais sensíveis à METH, independentemente de sexo, bem como animais expostos à AMPH, que também são mais sensíveis à METH, independentemente de dose ou sexo. Apenas os animais expostos à 10mg/kg de MPH se tornaram mais sensíveis à METH, sendo que fêmeas se mostraram sensíveis em ambas as doses, havendo diferença estatística entre elas.

Van der Marel (2015) investigou se o MPH, nas doses de 2 ou 5 mg/kg, prejudica a memória de reconhecimento de objetos, induz o comportamento tipo-depressivo e reduz a neurogênese em ratos WIS adultos, que receberam o metilfenidato ainda adolescentes ou já adultos jovens. Suas conclusões indicam que ratos adolescentes tiveram a memória de reconhecimento prejudicada, enquanto ratos adultos tiveram problemas com comportamento tipo-depressivo. No mesmo ano, Ponchio (2015) tentou elucidar se a administração indireta de 5 mg/kg de MPH, durante a amamentação, interfere no ganho de peso dos filhotes de camundongos Balb-c, machos e fêmeas, e na locomoção e ansiedade quando estes se tornam adultos. Seus resultados permitem afirmar que os filhotes que receberam MPH indiretamente, durante a amamentação, ganharam mais peso ao final do 7º dia de lactação e apresentaram maior comportamento tipo-ansioso quando adultos.

TABELA 2 – ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Artigos	Idade administração	Dose	Tempo de tratamento	Tempo sem tratamento	Idade Testes	O que foi avaliado	Efeito MPH
Bolaños 2003	20 dias	2 mg/kg	15 dias	5 dias (play behavior) e 6 semanas (demais testes)	40 dias (play behavior) ou 90 dias (demais testes)	Depressão	Negativo
Bolaños 2003	20 dias	2 mg/kg	15 dias	5 dias (play behavior) e 6 semanas (demais testes)	40 dias (play behavior) ou 90 dias (demais testes)	Ansiedade	Negativo
Gray 2007	7 dias	5 mg/kg	4 semanas	sem wash out ou 3 meses	35 dias (sem wash out) ou 135 dias	Ganho de Peso	Negativo
Gray 2007	7 dias	5 mg/kg	4 semanas	sem wash out ou 3 meses	35 dias (sem wash out) ou 135 dias	Ansiedade	Negativo (sem Washout)
Gray 2007	7 dias	5 mg/kg	4 semanas	sem wash out ou 3 meses	35 dias (sem wash out) ou 135 dias	Biomarcadores	Neutro
Bolaños 2008	20 dias	1 ml/kg (MPH ou morfina), e 5 ou 10 ml/kg FLX	15 dias	8 semanas	90 (+) dias	Depressão	Negativo
Bethancourt 2009	27 dias	2 ou 5 mg/kg	7 semanas	18 dias	89-105 dias	Memória	Positivo
Britton 2009	27 dias	0, 2, 3 ou 5 mg/kg	4 ou 7 semanas	18 dias	71-101 dias (4 semanas) ou 89-119 dias (7 semanas)	Depressão	Negativo
Britton 2009	27 dias	0, 2, 3 ou 5 mg/kg	4 ou 7 semanas	18 dias	71-101 dias (4	Ansiedade	Negativo

Ferguson 2010	29 - 50 dias	3 mg/kg	21 dias	12 dias	semanas) ou 89-119 dias (7 semanas)	Adição	Neutro
Ferguson 2010	29 - 50 dias	3 mg/kg	21 dias	12 dias	62-71 dias (preferência de local por COC), 84- 85 dias (resposta de locomção COC), 87- 89 dias (sacarose) e 90 dias (coleta de sangue)	Depressão	Neutro
Gomes 2011	25 ou 60 dias	2 mg/kg	28 dias	-	53 ou 88 dias	Depressão	Neutro
Gomes 2011	25 ou 60 dias	2 mg/kg	28 dias	-	53 ou 88 dias	Ansiedade	Neutro
Brookshire 2012	animais adultos	20 mg/kg/d	2 semanas	2 dias	-	Depressão	Negativo
Urban 2012	15 dias	1, 3 ou 9 mg/kg/d	3 semanas (5x/semana)	-	40 dias	Biomarcadores	Negativo
Wheeler 2013	4 (NIC) ou 5 (MPH) semanas	2 mg/kg/d NIC e 1,5 mg/kg/d MPH	4 (NIC) ou 3 (MPH) semanas	2 semanas	70 dias	Adição	Negativo
Wheeler 2013	4 (NIC) ou 5 (MPH) semanas	2 mg/kg/d NIC e 1,5 mg/kg/d MPH	4 (NIC) ou 3 (MPH) semanas	2 semanas	70 dias	Biomarcadores	Negativo
Gill 2014	28 dias	0 ou 8 mg/kg/dia	21 dias	1 dia - 5 semanas	49-85 dias	Adição	Negativo

Gill 2014	28 dias	0 ou 8 mg/kg/dia	21 dias	1 dia - 5 semanas	49-85 dias	Depressão	Negativo
Panos 2014	6º dia gest.- 21 dias	0, 6, 18 ou 42 mg/kg	5 semanas	1 dia ou 12 semanas	22 ou 104 dias	Biomarcadores	Positivo
shanks 2015	22-31 dias	1 ou 10 mg/kg de AMPH ou MPD ou 5 mg/kg COC	10 dias	8 semanas	90 dias	Adição	Negativo
van der Marel, 2015	a partir do 25º ou 65º dia	0, 2 ou 5 mg/kg	21 dias	1 ou 5 semanas	45 ou 65 dias	Memória	Negativo
van der Marel, 2015	a partir do 25º ou 65º dia	0, 2 ou 5 mg/kg	21 dias	1 ou 5 semanas	45 ou 65 dias	Depressão	Negativo
ponchio 2015	2º ao 7º dia de lactação	5 mg/kg	5 dias	11 -13 semanas	90 - 100 dias	Ganho de Peso	Positivo
ponchio 2015	2º ao 7º dia de lactação	5 mg/kg	5 dias	11 -13 semanas	90 - 100 dias	Ansiedade	Negativo

FONTE: O autor (2018).

3.3 ESTUDOS COM RATOS SHR

Apenas 5 estudos utilizaram a linhagem SHR, modelo animal de TDAH, para testar os efeitos crônicos do metilfenidato. Os 5 tiveram como principal alvo de investigação a relação entre MPH e adição, 1 deles também estudou o comportamento tipo-ansioso, 1 analisou possíveis danos cognitivos e 1 a liberação estriatal de DA provocada pelo MPH (tabela 3).

O comportamento tipo-ansioso presente na fase adulta, após administração de 2 mg/kg de metilfenidato durante a infância e adolescência, foi testado por Vendruscolo (2008), bem como a preferência pelo consumo de etanol desses animais, da linhagem SHR. Seus resultados mostraram que o grupo de ratos tratados com MPH cruzaram menos a região central no teste do campo aberto, indicando comportamento tipo-ansioso. O padrão de consumo de etanol também foi alterado pelo metilfenidato, uma vez que fêmeas tratadas com MPH apresentaram maior preferência por álcool do que machos tratados e do que controles. Esse resultado, porém, não foi corroborado por Soeters (2008), que em seu trabalho

comparou a resposta aguda ao etanol, e a sensibilização ao etanol, e liberação de DA estriatal, após tratamento crônico com 2 mg/kg de MPH em ratos SHR e Wistar Kyoto (WKY). A administração aguda de álcool aumentou os níveis de locomoção em ambas as linhagens, com uma tendência um pouco maior para os animais SHR, que também apresentaram maiores níveis de comportamento tipo-ansioso. O tratamento crônico com metilfenidato, porém, não exerceu influência sobre a sensibilidade ao álcool ou liberação de DA estriatal em nenhuma das linhagens.

Harvey (2010) buscou responder se o uso de 1,5 mg/kg de MPH durante a adolescência afeta o perfil cognitivo ou torna os ratos da linhagem SHR mais predispostos à adicção em COC na fase adulta, quando comparados a animais da linhagem WIS e WKY. No teste cognitivo, o MPH melhorou apenas os resultados dos SHR, mas não dos WIS ou WKY. Os animais SHR tratados com salina tiveram resultados piores do que os ratos WIS e WKY tratados com salina, e os tratados com metilfenidato tiveram pior resultado do que os WKY tratados com MPH. Os SHR tratados com MPH também se auto administraram com COC do que do que os SHR tratados com salina. Não houve diferença entre linhagens tratadas com salina, já entre os animais tratados com MPH os SHR foram mais estimulados a consumir COC, enquanto os WIS mais protegidos do consumo da COC.

Dela Peña (2011) publicou um artigo investigando se o uso crônico de 2 mg/kg de MPH pode gerar adicção no próprio metilfenidato em ratos SHR. A conclusão de seu estudo foi de que o grupo de ratos WIS tratados com metilfenidato se auto administrou com mais MPH do que o grupo de ratos WIS tratados com salina, enquanto os SHR tratados com MPH tiveram menores níveis autoadministração de metilfenidato do que os grupo SHR tratado com salina. WIS tratados com MPH se mostraram menos protegidos à reinstalação do uso de MPH do que os SHR tratados com metilfenidato.

Ainda no contexto da adicção, Jordan (2014) se perguntou se o uso oral de 1,5 mg/kg de metilfenidato ou 0,3 mg/kg intraperitoneal de atomoxetina (ATX) na adolescência podem afetar o comportamento de auto administração de cocaína (COC) na fase adulta, e se há diferenças entre as linhagens SHR, WKY e WIS. Seus resultados lhe permitiram afirmar que os animais da linhagem SHR ingerem e apresentam mais comportamento de busca por cocaína do que os ratos WIS e WKY, e que animais adolescentes expostos ao MPH tiveram consumo aumentado de COC, quando adultos. A ATX não apresentou efeito em nenhuma linhagem. Os

resultados também indicam que o início do tratamento com MPH na adolescência, descontinuado quando adulto jovem, parece induzir esses adultos a uma maior probabilidade de abuso de COC.

TABELA 3 – ESTUDOS COM RATOS SHR

Artigos	Idade administração	Dose	Tempo de tratamento	Tempo sem tratamento	Idade Testes	O que foi avaliado	Efeitos
Vendruscolo 2008	23 dias	2 mg/kg	16 dias	4 semanas	9-10 semanas	Ansiedade	Negativo
Vendruscolo 2008	23 dias	2 mg/kg	16 dias	4 semanas	9-10 semanas	Adição	Negativo
Soeters 2008	21 dias	0,6 g/kg álcool 14% e 2 mg/kg MPH	2 semanas	15 dias	83 dias (locomção p/ álcool), 50 dias (pref. p/ álcool) e 77-79 dias (coleta do cérebro)	Biomarcadores	Neutro
Soeters 2008	21 dias	0,6 g/kg álcool 14% e 2 mg/kg MPH	2 semanas	15 dias	83 dias (locomção p/ álcool), 50 dias (pref. p/ álcool) e 77-79 dias (coleta do cérebro)	Adição	Neutro
Harvey 2010	28 dias	1,5 mg/kg	27 dias	22 dias	41 ou 46 dias (T-maze) 77 dias (auto-adm COC) e 147-168 dias (motricação de auto-adm COC)	Adição	Negativo
Dela Peña 2011	indefinido	2 mg/kg dia	2 semanas	12-15 dias extinção entre auto-administração e restabelecimento	indefinido	Adição	Positivo
Jordan 2014	28-55 dias	1.5mg/kg MPH (oral) e 0,3 mg/kg ATX (ip)	4 semanas	3 semanas	77 dias	Adição	Negativo

FONTE: O autor (2018).

4 Discussão

Dos 381 artigos encontrados na pesquisa inicial, 37 se propunham a responder, de alguma forma, a nossa pergunta inicial. Mas apenas 29 respeitavam todos os critérios estabelecidos. Desses 29 artigos, 9 investigaram os efeitos provocados a longo prazo pelo metilfenidato em pacientes humanos, enquanto os outros 20 lançaram mão de modelos animais para testar se o MPH, administrado durante a infância e adolescência, pode ou não prejudicar a saúde mental e cognitiva durante a fase adulta. Outros dois artigos relacionados também foram incluídos na análise, ambos clínicos e de grande contribuição para a discussão.

Entre os estudos com humanos, o foco estava no desenvolvimento de transtornos bipolares, depressivos, ansiosos ou de abuso de substâncias. Em menor proporção, também foi verificada a correlação entre o tratamento com MPH e níveis de DA sináptico disponíveis, desenvolvimento motor, morte súbita e suicídio. Em apenas 1 estudo foi verificada evidência de consequência negativa do uso crônico de MPH. Os resultados de Schrantee (2017) porém, que indicam maior probabilidade de desenvolvimento de depressão em jovens com TDAH tratados com metilfenidato antes dos 16 anos, não foi corroborado por nenhum outro estudo clínico, uma vez que todos os outros apontam o MPH como fator neutro ou, principalmente, protetivo contra o desenvolvimento de outros transtornos comórbidos ao TDAH. O próprio estudo aponta o metilfenidato como fator protetivo contra o desenvolvimento de adição na fase adulta. Esse dado é corroborado por Dalsgaard (2014), Mannuzza (2008) e McCabe (2016), indicando que quanto mais precoce o início do tratamento, maior é o efeito protetivo do MPH contra o desenvolvimento de Transtorno por Uso de Substâncias.

O foco é semelhante em estudos com modelos animais, com destaque para o desenvolvimento de comportamentos tipo-ansioso, tipo-depressivo e de adição, além de alteração em biomarcadores em ratos adultos, após administração crônica de MPH durante a infância e adolescência. Nesses estudos, de modelos animais não SHR, contudo, foram apontadas 17 consequências negativas após o tratamento de metilfenidato, em outros 6 casos o MPH se mostrou como um fator neutro ao desenvolvimento de comorbidades, enquanto apenas 3 demonstraram resultados positivos para o uso do MPH entre seus parâmetros. Cabe salientar, contudo, que entre os artigos que apontaram consequências negativas, alguns deles

apresentaram algumas condições específicas. Gray (2007) relaciona o aumento do comportamento tipo-ansioso ao tratamento com MPH realizado durante a adolescência e descontinuado no início da fase adulta, Gill (2014) condiciona o aumento de consumo de álcool em animais tratados com MPH ao isolamento dos animais após o desmame, Shanks (2015) aponta que apenas os animais expostos à 10mg/kg de MPH, dose muito mais alta do que a usada em pacientes humanos, se tornaram mais sensíveis à METH

Apesar da maior proporção de estudos com modelos animais, apenas 5 deles utilizaram a linhagem SHR, modelo animal de TDAH, para testar os efeitos crônicos do metilfenidato, tendo como principal alvo de investigação a relação entre MPH e adição. Apenas dela Peña (2011) observou efeitos benéficos causados pelo tratamento com MPH, e exclusivamente para ratos SHR, uma vez que ratos WIS desenvolveram aumento da busca por metilfenidato após o tratamento com o próprio MPH. Contudo, mesmo entre os estudos que apontam efeitos nocivos causados pela administração crônica do MPH, percebemos condições específicas para esses efeitos. Vendruscolo (2008) aponta que apenas fêmeas SHR tratadas com MPH tiveram preferência por etanol aumentada, e o comportamento tipo-ansioso, provocado pelo MPH e percebido no teste de campo aberto não se repetiu no teste do labirinto em cruz-elevado. Jordan (2014) ressalta o risco elevado de aumento na autoadministração de cocaína em ratos SHR após a descontinuação do tratamento com MPH entre o final da adolescência e o início da fase de adulto-jovem. Harvey (2010) destaca que, apesar do MPH tornar os animais SHR mais sensíveis à cocaína, ele também foi responsável por melhorar seus resultados em testes cognitivos.

Apesar dos dados obtidos em estudos clínicos apontarem, não apenas para a segurança, mas também para a efetividade do metilfenidato em combater os sintomas do TDAH e a as suas respectivas comorbidades, os resultados em animais saudáveis demonstram a necessidade de cautela em relação à medicalização exacerbada do transtorno (Signor, 2013). Nesse contexto se destaca a linhagem de ratos SHR, que se assemelham, tanto no comportamento quanto nos biomarcadores, aos pacientes com TDAH, inclusive na heterogeneidade dos sintomas (Adriani, 2003), e por isso se oferecem como uma opção válida e segura para a compreensão dos efeitos do principal tratamento farmacológico que afeta uma quantidade significativa de crianças e adolescentes em idade escolar (Pires,

2009). Apesar disso, os estudos realizados com ratos SHR para medir os efeitos da administração crônica, e a longo prazo, do MPH ainda são escassos, e estão mais focados no desenvolvimento de SUD. Diante desse cenário mais estudos que lancem mão de modelos animais de TDAH, como os ratos SHR, para medir os efeitos causados a longo prazo pelo metilfenidato, administrado durante a infância e adolescência, em comorbidades como depressão e ansiedade se fazem necessários.

REFERÊNCIAS

ADRIANI, Walter et al. The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 27, n. 7, p.639-651, nov. 2003.

BETHANCOURT, José A.; CAMARENA, Zurislay Z.; BRITTON, Gabrielle B.. Exposure to oral methylphenidate from adolescence through young adulthood produces transient effects on hippocampal-sensitive memory in rats. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 202, n. 1, p.50-57, 24 ago. 2009.

BIEDERMAN, J. et al. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. **Pediatrics**, [s.l.], v. 124, n. 1, p.71-78, 29 jun. 2009.

A BOLAÑOS, Carlos et al. Methylphenidate treatment during pre- and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli at adulthood. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 54, n. 12, p.1317-1329, dez. 2003.

BOLAÑOS, Carlos A. et al. Antidepressant Treatment Can Normalize Adult Behavioral Deficits Induced by Early-Life Exposure to Methylphenidate. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.309-316, fev. 2008.

BOTTELIER, Marco A. et al. Age-dependent effects of acute methylphenidate on amygdala reactivity in stimulant treatment-naive patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, Amsterdam, v. 1, n. 269, p.36-42, 30 2017.

BRITTON, Gabrielle B.; BETHANCOURT, José A.. Characterization of anxiety-related responses in male rats following prolonged exposure to therapeutic doses of oral methylphenidate. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 93, n. 4, p.451-459, out. 2009.

BROOKSHIRE, Bethany R.; JONES, Sara R.. Chronic methylphenidate administration in mice produces depressive-like behaviors and altered responses to fluoxetine. **Synapse**, [s.l.], v. 66, n. 9, p.844-847, 13 jun. 2012.

CARLSON, Gabrielle A. et al. Stimulant Treatment in Young Boys with Symptoms Suggesting Childhood Mania: A Report from a Longitudinal Study. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.175-184, set. 2000.

DALSGAARD, Søren et al. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood — A naturalistic long-term follow-up study. **Addictive Behaviors**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.325-328, jan. 2014.

FERGUSON, Sherry A.; BOCTOR, Sherin Y.. Cocaine responsiveness or anhedonia in rats treated with methylphenidate during adolescence. **Neurotoxicology And Teratology**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.432-442, jul. 2010.

GILL, Kathryn E. et al. Chronic Methylphenidate Treatment During Early Life Is Associated with Greater Ethanol Intake in Socially Isolated Rats. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [s.l.], v. 38, n. 8, p.2260-2268, ago. 2014.

GOMES, Karin M. et al. Evaluation of light/dark cycle in anxiety- and depressive-like behaviors after regular treatment with methylphenidate hydrochloride in rats of different ages. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Criciúma, v. 33, n. 1, p.55-58, 1 mar. 2011.

GRAY, J. D. et al. Methylphenidate Administration to Juvenile Rats Alters Brain Areas Involved in Cognition, Motivated Behaviors, Appetite, and Stress. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 27, n. 27, p.7196-7207, 4 jul. 2007.

HAMMERNESS, Paul et al. Do Stimulants Reduce the Risk for Cigarette Smoking in Youth with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder? A Prospective, Long-Term, Open-Label Study of Extended-Release Methylphenidate. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 162, n. 1, p.22-27, jan. 2013.

HARVEY, Roxann C et al. Methylphenidate Treatment in Adolescent Rats with an Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Phenotype: Cocaine Addiction Vulnerability and Dopamine Transporter Function. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.837-847, 8 dez. 2010.

JORDAN, Chloe J. et al. Cocaine-seeking behavior in a genetic model of attention-deficit/hyperactivity disorder following adolescent methylphenidate or atomoxetine treatments. **Drug And Alcohol Dependence**, [s.l.], v. 140, p.25-32, jul. 2014.

LEE, Min-jing et al. Attention-deficit hyperactivity disorder, its treatment with medication and the probability of developing a depressive disorder: A nationwide population-based study in Taiwan. **Journal Of Affective Disorders**, Kaohsiung, Taiwan, v. 1, n. 189, p.110-117, 28 set. 2015.

MANNUZZA, Salvatore et al. Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children With ADHD and Later Substance Abuse: Prospective Follow-Up Into Adulthood. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 165, n. 5, p.604-609, maio 2008.

MAREL, K. van Der et al. Effects of long-term methylphenidate treatment in adolescent and adult rats on hippocampal shape, functional connectivity and adult neurogenesis. **Neuroscience**, [s.l.], v. 309, p.243-258, nov. 2015.

MCCABE, Sean Esteban et al. Age of Onset, Duration, and Type of Medication Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use During Adolescence: A Multi-Cohort National Study. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.479-486, jun. 2016.

MCCARTHY, Suzanne et al. Mortality Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Treatment. **Drug Safety**, [s.l.], v. 32, n. 11, p.1089-1096, nov. 2009.

PANOS, John J. et al. Effects of developmental methylphenidate (MPH) treatment on monoamine neurochemistry of male and female rats. **Neurotoxicology And Teratology**, [s.l.], v. 45, p.70-74, set. 2014.

PEÑA, Ike Dela et al. Methylphenidate treatment in the spontaneously hypertensive rat: influence on methylphenidate self-administration and reinstatement in comparison with Wistar rats. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 221, n. 2, p.217-226, 17 nov. 2011.

PÉRTILE, R. A. N. et al. The Quinpirole Hypolocomotive Effects are Strain and Route of Administration Dependent in SHR and SLA16 Isogenic Rats. **Behavior Genetics**, [s.l.], v. 47, n. 5, p.552-563, 18 ago. 2017.

PIRES, Vanessa A. et al. Adenosine receptor antagonists improve short-term object-recognition ability of spontaneously hypertensive rats: a rodent model of attention-deficit hyperactivity disorder. **Behavioural Pharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 2, p.134-145, mar. 2009.

PONCHIO, R.a. et al. Repeated methylphenidate administration during lactation reduces maternal behavior, induces maternal tolerance, and increases anxiety-like behavior in pups in adulthood. **Neurotoxicology And Teratology**, [s.l.], v. 50, p.64-72, jul. 2015.

SADILE, A.g.. Multiple evidence of a segmental defect in the anterior forebrain of an animal model of hyperactivity and attention deficit. **Neuroscience And Biobehavioral Reviews**, Napoles, v. 1, n. 24, p.161-169, jan. 2000.

SAGVOLDEN, Terje et al. The spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of childhood hyperactivity (ADHD): changed reactivity to reinforcers and to psychomotor stimulants. **Behavioral And Neural Biology**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.103-112, set. 1992.

SCHRANTEE, Anouk et al. Long-term effects of stimulant exposure on cerebral blood flow response to methylphenidate and behavior in attention-deficit hyperactivity disorder. **Brain Imaging And Behavior**, Amsterdam, v. 2, n. 12, p.402-410, 2017.

SCHWEREN, Lizanne et al. Long-term effects of stimulant treatment on ADHD symptoms, social–emotional functioning, and cognition. **Psychological Medicine**, [s.l.], p.1-7, 13 mar. 2018. Cambridge University Press (CUP).

SHANKS, Ryan A. et al. Adolescent exposure to cocaine, amphetamine, and methylphenidate cross-sensitizes adults to methamphetamine with drug- and sex-specific effects. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 281, p.116-124, mar. 2015.

SIGNOR, Rita de Cassia Fernandes; BERBERIAN, Ana Paula; SANTANA, Ana Paula. A medicalização da educação: implicações para a constituição do sujeito/aprendiz. **Educação e Pesquisa**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.743-763, 3 nov. 2016.

SOETERS, Heleen Suzanne; HOWELLS, Fleur Margaret; RUSSELL, Vivienne Ann. Methylphenidate does not increase ethanol consumption in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. **Metabolic Brain Disease**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.303-314, 30 jul. 2008.

URBAN, Kimberly R.; WATERHOUSE, Barry D.; GAO, Wen-jun. Distinct Age-Dependent Effects of Methylphenidate on Developing and Adult Prefrontal Neurons. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.880-888, nov. 2012.

VENDRUSCOLO, Leandro F. et al. Chronic methylphenidate treatment during adolescence increases anxiety-related behaviors and ethanol drinking in adult spontaneously hypertensive rats. **Behavioural Pharmacology**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.21-27, fev. 2008.

WANG, Liang-jen et al. Attention-deficit hyperactivity disorder, its pharmacotherapy, and the risk of developing bipolar disorder: A nationwide population-based study in Taiwan. **Journal Of Psychiatric Research**, Kaohsiung, Taiwan, v. 1, n. 72, p.6-14, 6 out. 2015.

WHEELER, Tracey L. et al. Low-dose adolescent nicotine and methylphenidate have additive effects on adult behavior and neurochemistry. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 103, n. 4, p.723-734, fev. 2013.