

---

CAMILA SANCHES CIBANTOS AMARAL DE MODENA

INFLUÊNCIAS DE UM INIBIDOR SELETIVO DA  
MONOAMINO-OXIDASE TIPO-B (IMAO-B) NA  
SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL PARA  
ANFETAMINA EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Psicologia da Universidade de São Paulo  
como parte dos requisitos para obtenção  
do título de Mestre em Psicologia.

São Paulo  
2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

---

CAMILA SANCHES CIBANTOS AMARAL DE MODENA

INFLUÊNCIAS DE UM INIBIDOR SELETIVO DA  
MONOAMINO-OXIDASE TIPO-B (IMAO-B) NA  
SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL PARA  
ANFETAMINA EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Psicologia da Universidade de São Paulo  
como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Psicologia.

**Área de concentração:** Neurociências e  
Comportamento

**Orientador:** Profa. Dra. Antonia Gladys  
Nasello

São Paulo  
2006

---

Data da Defesa: 09/06/2006

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Luciano Freitas Felício

Julgamento: Aprovada

Assinatura:

Profa. Dra. Rosana Camarini

Julgamento: Aprovada

Assinatura:

Profa. Dra. Antonia Gladys Nasello

Julgamento: Aprovada

Assinatura:

---

*Engraçado perceber que buscamos,  
enveredamos por tantos caminhos,  
aprendemos, crescemos,  
para no final descobrir que é na simplicidade das coisas,  
dos atos e das pessoas que residem todos os segredo de ser feliz.  
A poesia está presente no dia-a-dia, nas ações que consideramos irrelevantes,  
nas conversas que avaliamos como irrelevantes,  
nas conversas que avaliamos como banais,  
nas gargalhadas desprezenciosas ao lado dos amigos.  
Viva a simplicidade das coisas!*

*Edras Matheus*

---

Dedico

Aos meus pais:  
Jayle e Eliana

.....à vocês que sempre me ensinaram, apoiaram, acreditaram,  
confiaram, obrigada por todo carinho, incentivo, exemplos, apoio,  
ajuda e AMOR!!  
AMO MUITO VOCÊS!!

---

**AO MEU AMOR**

Guilherme

Por sempre estar ao meu lado me apoiando, incentivando, acreditando,  
confiando, por todo o seu amor!!

**A VOCÊ, MEU AMOR ETERNO!!**

**Agradecimentos**

---

À minha orientadora, Professora Dra. Antonia Gladys Nasello, minha mãe científica, pelo exemplo, orientação, atenção, amizade, carinho, por ter acreditado e confiado em mim.

Ao Professor Dr. Luciano Freitas Felício, meu pai científico, pela ajuda, carinho, amizade, paciência.

À Professora Dra. Luciele Guaraldo pelas sugestões apresentadas por ocasião do exame de qualificação.

À Fabiana Costa pelos ensinamentos, paciência e amizade.

Às minhas MELHORES AMIGAS Beth, Belzinha e Marcinha pelo apoio, carinho e amizades incondicionais! Por todos os momentos maravilhosos e inesquecíveis que passamos juntas. AMO VOCÊS!!!

Às minhas amigas Aline, Amanditas, Cynthia, Daniely, Domenica, Érika, Gabriela, Iara, Ivone Isabel, Luciana Faccas, Luciana “Dark”, Soraya, Tatiane, Viviane.

À professora Dra. Claudia Cuningan do laboratório de Hipertensão do Incor pela ajuda, apoio, ensinamentos e paciência.

Ao Leandro Cardoso do Laboratório de Hipertensão do Incor pela ajuda, apoio, paciência e ensinamentos.

Ao Gustavo pela ajuda e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Cláudio Alvarenga de Oliveira e a Priscila do laboratório de dosagens Hormonais do Departamento de Reprodução da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo onde realizei este trabalho.

A todo pessoal do Biotério da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo: Claudia, Idalina, Rosires, Herculano e Nelsinho.

Ao pessoal do laboratório de Farmacologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo: Magali, Ricardo e Priscila.

A toda minha família e a todos os meus amigos que sempre estiveram presentes, confiando, torcendo e me incentivando durante a realização deste trabalho.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo –FAPESP- pelo auxílio-pesquisa concedido.

---

A todas as pessoas que estiveram presentes na minha vida durante o período de realização deste trabalho, que acreditaram, me apoiaram, incentivaram nesta etapa tão importante na minha vida!

---

Este trabalho foi desenvolvido nas dependências do Laboratório de Biologia Molecular em Neurociências e Comportamento da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Teve suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) processo nº130700/2005-3. E da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) processo nº04/12700-8.

---

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Dependência à drogas.....	18
1.2 Sensibilização comportamental.....	19
1.3 Circuitos dopaminérgicos cerebrais.....	21
1.4 Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal.....	24
1.4.1 Mineralocorticóides.....	24
1.4.2 Glicocorticóides.....	25
1.4.3 Corticosterona.....	26
1.5 Sistema cardiovascular e pressão arterial.....	27
1.5.1 Sistema renina-angiotensina.....	27
1.5.2 Sistema nervoso autonômico.....	28
1.5.3 Noradrenalina e acetilcolina.....	29
1.6 Anfetamina.....	30
1.7 Selegilina.....	31
2 OBJETIVOS.....	37
2.1 Objetivo Geral.....	37
2.2 Objetivos Específicos.....	37

---

3 MATERIAL E MÉTODOS.....	39
3.1 Animais.....	39
3.2 Drogas.....	40
3.3 Avaliações Comportamentais.....	40
3.3.1 Quantificação da atividade locomotora em campo aberto.....	40
3.3.2 Avaliação do comportamento no labirinto em cruz elevado.....	42
3.4 Medida da pressão arterial.....	43
3.5 Dosagem Hormonal.....	44
3.6 Análise Estatística.....	45
4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E RESULTADOS.....	47
4.1 Delineamento Experimental Geral – tratamento crônico.....	44
4.2 Delineamento Experimental Geral – tratamento agudo.....	48
4.3 Delineamento Experimental Geral – pressão arterial.....	50
4.4 Experimento 1.....	51
4.4.1 Experimento 2.....	61
4.4.2 Experimento 3.....	63
4.5 Experimento 4.....	65
4.5.1 Experimento 5.....	73
4.5.2 Experimento 6.....	75
4.6 Experimento 7.....	77
5 DISCUSSÃO.....	85
6 CONCLUSÃO.....	96
REFERÊNCIAS.....	99

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura n.	Página
1 Biotransformação da selegilina.....	33
2 Produção de radicais livres pelo metabolismo da DA.....	35
3 (A) Aparelho do campo aberto.....	41
(B) Esquema do aparelho do campo aberto com zonas central e periférica.....	41
4 Labirinto em cruz elevado.....	43
5 Sistema Computadorizado de medida da pressão arterial indireta..	44
6 Efeitos da anfetamina em animais tratados com solução salina a 0,9% na fase de pré-tratamento.....	18
7 Efeitos da anfetamina em animais tratados com anfetamina na fase de pré-tratamento.....	18
8 Efeitos da anfetamina em animais tratados com solução salina 0,9% na fase de pré-tratamento e que receberam IMAO-B durante a abstinência.....	18
9 Efeitos da anfetamina em animais tratados com anfetamina durante a fase de pré-tratamento e que receberam IMAO-B durante a abstinência.....	19
10 Efeitos da IMAO-B em animais tratados com solução salina 0,9% durante a fase de pré-tratamento.....	19
11 Efeitos da IMAO-B em animais tratados com IMAO-B na fase de pré-tratamento.....	19
12 Efeitos da anfetamina em animais tratados com IMAO-B na fase de pré-tratamento.....	20
13 Efeitos da administração aguda de solução salina 0,9% no comportamento avaliado no campo aberto e no labirinto em cruz elevado.....	20
14 Efeitos da administração aguda de anfetamina no comportamento avaliado no campo aberto e no labirinto em cruz elevado.....	21

---

15	Efeitos da administração aguda de IMAO-B no comportamento avaliado no campo aberto e no labirinto em cruz elevado.....	21
16	Efeitos da administração aguda de solução salina na frequência cardíaca e pressão arterial.....	
17	Efeitos da administração aguda de anfetamina na frequência cardíaca e pressão arterial.....	
18	Efeitos da administração aguda de selegilina na frequência cardíaca e pressão arterial.....	
19	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da distância percorrida (cm) no campo aberto.....	26
20	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da velocidade média (cm/s) no campo aberto.....	27
21	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do tempo em movimento (s) no campo aberto.....	28
22	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do tempo de permanência (s) no campo aberto.....	29
23	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do número de levantar e no campo aberto.....	30
24	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da porcentagem do número de entradas nos braços abertos no labirinto em cruz elevado.....	32
25	Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos no labirinto em cruz elevado.....	32
26	Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml).....	
27	Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml).....	
28	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da distância percorrida (cm) no campo aberto.....	37
29	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da velocidade média (cm/s) no campo aberto.....	38

---

30	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação do tempo em movimento (s) no campo aberto.....	39
31	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação do tempo de permanência (s) no campo aberto.....	40
33	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da porcentagem do número de entradas nos braços abertos no labirinto em cruz elevado.....	43
34	Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos no labirinto em cruz elevado.....	43
35	Efeitos do tratamento agudo com selegilina, nas concentrações A séricas de corticosterona (ng/ml).....	
35	Efeitos do tratamento agudo com selegilina, nas concentrações B séricas de corticosterona (ng/ml).....	
36	Efeitos do tratamento agudo com solução salina, anfetamina ou selegilina na frequência cardíaca.....	
37	Efeitos do tratamento agudo com solução salina, anfetamina ou selegilina na pressão arterial.....	
39	Biossíntese das catecolaminas.....	91

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
AD	Adrenalina
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
CRH	Hormônio de liberação da corticotropina
DA	Dopamina
ECA	Enzima conversora de angiotensina
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
NA	Noradrenalina
MAO	Monoamina-oxidase
NIDA	National Institute on Drug Abuse
SNC	Sistema Nervoso Central
5-HT	Serotonina
K <sup>+</sup>	Potássio
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
Na <sup>+</sup>	Sódio

---

## RESUMO

MODENA, C.C. Influências de um inibidor seletivo da monoamino-oxidase tipo-B (IMAO-B) na sensibilização comportamental para anfetamina em camundongos. São Paulo, 2006.....p. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

A sensibilização comportamental é caracterizada por aumento no efeito comportamental de uma droga após administrações repetidas. Este fenômeno é intensamente aplicado em estudos com modelos animais que enfocam a dependência de drogas. A maioria destas drogas promove adaptações em sistemas de neurotransmissão, (ex. sistema dopaminérgico), como é o caso da anfetamina, morfina e etanol. No entanto, estudos que avaliam os efeitos de drogas administradas durante a abstinência e posterior expressão de sensibilização comportamental são escassos. Neste trabalho avaliou-se as influências de um inibidor seletivo da monoamino-oxidase tipo-B (selegilina, 10mg/Kg) na sensibilização comportamental para anfetamina (2mg/Kg) observada em camundongos. Os resultados mostraram que o tratamento crônico com anfetamina promoveu sensibilização comportamental, efeito também observado no tratamento com selegilina, o qual resultou em sensibilização prévia para a anfetamina, além de potencializar os efeitos desta. Evidenciou-se também que a sensibilização comportamental não é um processo dependente dos níveis de corticosterona. O tratamento agudo com selegilina reduziu a atividade locomotora observada em campo aberto devido a hipotensão e bradicardia causadas pela mesma. Além disso, a selegilina agudamente também causou diminuição nos níveis de corticosterona motivo pelo qual é utilizada em clínica veterinária para o tratamento da Síndrome de Cushing. O tratamento agudo com anfetamina promoveu aumento no parâmetro comportamental, evidenciando seu efeito estimulante, mas não causou hipertensão.

**Palavras-chave:** Sensibilização. Anfetamina. Selegilina. Camundongos

---

## ABSTRACT

MODENA, C.C. Influences of a selective inhibitor monoamine oxidase type-B (IMAO-B) in behavior sensitization for amphetamine in mice. São Paulo, 2005. 80p. Boneco da Dissertação de Mestrado para qualificação. Neurociências e Comportamento, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.

The behavior sensitization is defined by a progressive enhancement of the behavioral response after repeated treatments. This phenomenon is intensely applied in studies with animal models that focus drug addiction. The majority of these drugs promote adaptations in neurotransmission (ex. dopaminergic system) as is the case of amphetamine, morphine and ethanol. However, studies which evaluate the drugs effects during abstinence and the induction of behavioral sensitization are scarce. In the present study we evaluated the influences of a selective inhibitor monoamine oxidase type-B (selegiline, 10mg/Kg) in the behavioral sensitization for amphetamine (2mg/Kg) in mice. The results shown that the chronic treatment with amphetamine promoted behavioral sensitization, like selegiline treatment that results in previous sensitization for amphetamine therefore potentiate the effects of this drug. Showed up that behavioral sensitization is not dependent process of the levels of corticosterone. The acute treatment with selegiline reduced the locomotor activity in open field test because of hypotension and decrease in heart rate. Another important acute effect of selegiline is the decrease in corticosterone levels; this is the cause that this drug is using in treatment of Cushing syndrome in veterinary. The acute treatment with amphetamine promoted increase in the locomotor activity, showing this stimulant effect but did not show effects in the blood pressure.

Key-words: Sensitization. Amphetamine. Selegiline. Mice.

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Dependência à Drogas

A dependência à drogas é um fenômeno complexo caracterizado por um desejo compulsivo de buscar/obter a droga, persistindo mesmo em face às conseqüências adversas de seu uso. Para muitas pessoas, a dependência à drogas se torna crônica, reincidindo após longos períodos de abstinência (ROBINSON e BERRIDGE, 1993). Segundo LAMBERT e KINSLEY (2005) a dependência envolve o aspecto fisiológico e o psicológico do usuário. O fisiológico é caracterizado por modificações na fisiologia do usuário durante o uso contínuo da droga. O aspecto psicológico se caracteriza pelos efeitos da droga no usuário que a necessita para realizar suas tarefas ou somente para poder “viver” cada novo dia!

Mais de três décadas de pesquisas têm mostrado que a dependência de drogas é passível tanto por tratamento medicamentoso quanto psicológico. Segundo relatórios do NIDA (*National Institute on Drug Abuse*, 1997), os melhores resultados no tratamento de indivíduos dependentes de drogas são conseguidos quando o tipo de droga e as características individuais são levadas em consideração na escolha da terapia medicamentosa. Entre os fatores individuais, um dos mais importantes é a coexistência de outros distúrbios psiquiátricos, como por exemplo, depressão, ansiedade e stress. Segundo LAMBERT e KINSLEY

---

(2005) o stress tem sido identificado como um fator contribuinte para a aquisição e a manutenção da dependência de drogas. Desse modo, tratamentos que considerem a droga de dependência em conjunto com outros distúrbios psiquiátricos existentes tendem a ser mais eficazes.

## 1.2- Sensibilização Comportamental

Um fenômeno intensamente utilizado em pesquisas de laboratório que enfocam a dependência à drogas é a sensibilização comportamental, que se caracteriza por uma exacerbação no efeito comportamental de uma droga após administrações repetidas que persiste mesmo após longos períodos de abstinência (PIERCE e KALIVAS, 1997; TSAI e HONG, 2003). Foi caracterizada em 1932 quando os efeitos psicomotores da anfetamina estavam sendo estudados em animais de laboratório (DOWNS e EDDY, 1932). Em 1958 esse fenômeno foi registrado em humanos em relação aos efeitos psicóticos da anfetamina; esta induz uma psicose indistinguível da esquizofrenia paranóica (CONNELL, 1958).

Evidências sugerem que o substrato neural da sensibilização comportamental seja o sistema dopaminérgico mesotelencefálico (KUCZENSKI e SEGAL, 1990).

Devido ao papel potencial da sensibilização comportamental na dependência de drogas, tem havido grande interesse em identificar drogas que atuam em receptores para nicotina, GABA, glutamato do tipo NMDA (TZSCHENTKE e SCHMIDT, 1999), e colecistocinina (FELÍCIO et al., 2001) e neurotensina (COSTA et al., 2001; ROMPRE e PERRON, 2000; HORGER et al., 1994) que prejudicam tanto a indução quanto a expressão

---

da sensibilização comportamental. No entanto, avaliações dos efeitos de drogas administradas durante a abstinência da droga de abuso e na posterior expressão da sensibilização são escassas. É interessante observar que esse período de abstinência corresponderia ao período no qual costuma-se iniciar o tratamento da dependência em humanos. Assim, fica clara a relevância desse tipo de abordagem na sensibilização comportamental para avaliação da eficácia de drogas no tratamento da dependência.

Outro aspecto interessante da sensibilização comportamental é a sua modulação por variáveis comportamentais. Por exemplo, tanto o estresse quanto o isolamento social induzem sensibilização cruzada aos efeitos psicomotores de drogas de abuso (PIAZZA et al., 1990). Não obstante a essas observações, PIAZZA et al., (1989) verificaram que a resposta locomotora inata de ratos a um ambiente novo estaria correlacionada com o desenvolvimento da sensibilização comportamental. Assim, animais com alta atividade locomotora, quando expostos a um ambiente novo, apresentaram maior predisposição para o desenvolvimento da sensibilização comportamental em relação aos animais com resposta locomotora baixa. Além disso, PIAZZA et al., (1991) observaram que os animais com resposta comportamental exacerbada ao ambiente novo também apresentam uma hiperatividade dopaminérgica no núcleo accumbens em relação aos animais com resposta baixa. O núcleo accumbens também está envolvido na sensibilização comportamental uma vez que, como já citado anteriormente, existe um aumento da liberação de dopamina (DA) (PIERCE e KALIVAS, 1997). Assim, esses resultados em

---

conjunto apontam que diferenças comportamentais prévias à sensibilização comportamental estariam associadas com a predisposição ao desenvolvimento desse fenômeno.

Trabalhos para a avaliação da sensibilização comportamental têm sido feitos utilizando-se anfetamina, entre outras drogas (COSTA et al., 2001; FELICIO, 2001). Como visto anteriormente, a sensibilização comportamental está intimamente relacionada com a dependência de drogas. Paralelamente, um aspecto clínico importante na dependência de drogas é a coexistência de outros distúrbios psiquiátricos, como por exemplo, depressão e ansiedade, e a necessidade de considerar esses distúrbios em conjunto com a dependência para melhor eficácia terapêutica (NIDA, 1997). Desse modo, seria interessante considerar o papel da variabilidade das respostas comportamentais em modelos animais de depressão e ansiedade no fenômeno de sensibilização comportamental. Atenta-se ainda para o fato da sensibilização comportamental poder ser induzida por outras drogas, que não são consideradas drogas de abuso, além da anfetamina ou também poder ser induzida por outras drogas associadas a esta (SPANAGEL, 1995).

### 1.3- Circuitos dopaminérgicos cerebrais

As drogas que induzem dependência química representam um grupo diverso de compostos que diferem em suas ações comportamentais e neuroquímicas. Entretanto, praticamente todas essas drogas podem induzir neuroadaptações em sistemas de

---

neurotransmissão (ex. dopaminérgico) como é o caso da anfetamina, morfina e etanol (PIERCE e KALIVAS, 1997).

Hoje se sabe que a DA representa mais de 50% das catecolaminas centrais, sendo encontrada em altas concentrações nos núcleos da base, no núcleo accumbens, tubérculos olfatórios, núcleo central da amígdala, eminência média e algumas áreas do córtex frontal (KANDEL et al., 2003).

As vias dopaminérgicas são de suma importância devido as suas implicações comportamentais, neuroendócrinas entre outras. O mapeamento destas vias começou em 1965 com trabalhos que demonstraram a existência de três vias dopaminérgicas principais no cérebro: nigroestriatal, mesocortical e mesolímbica que compreende a túbero-infundibular e a da área postrema (FALLON, 1988; LINDVALL e BJÖRKLUND, 1974; UNGERSTEDT, 1971).

O trato nigroestriatal é formado pelos neurônios da parte compacta da substância negra, denominados A9, que se projetam através do feixe do mesencéfalo para o corpo estriado (DOMESICK, 1988; MONGENSON et al., 1988; THIERRY et al., 1988).

Os neurônios dopaminérgicos do trato mesolímbico se projetam primeiramente da área ventral tegmental, do grupo de células denominadas A10, innervando núcleo accumbens, núcleo septal lateral, amígdala e núcleo caudado lateral. Os corpos celulares desses neurônios também dão origem ao sistema dopaminérgico mesocortical, se projetando para o córtex pré-frontal, girus cinguli e sítios alvo e neocorticais (DOMESICK, 1988; MONGENSON et al., 1988; THIERRY et al., 1988). Os neurônios do grupo A8, que ocupam a porção retrorubral,

---

contribuem para a inervação das áreas mesolímbica e estriatal, mas não para sítios neocorticais (BERMAN, 1968; DEUTCH, 1988; UNGERSTEDT, 1971).

Os receptores dopaminérgicos estão divididos em duas subfamílias D1 e D2. A subfamília D1 inclui os receptores D1, e os receptores D5. A subfamília D2 inclui além dos receptores D2, D3 e D4. Os receptores da subfamília D1 ativam a adenilato ciclase aumentando os níveis intracelulares de AMPc (CLARK e WHITE, 1987), sendo expressos em alta concentração no corpo estriado, núcleo accumbens e tubérculo olfatório (MANSUR e WATSON, 1995). A subfamília D2 tem influência inibitória na adenilciclase além de agir por meio de outros segundos mensageiros que incluem ativação dos canais de potássio ( $K^+$ ) e inibição dos canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) (VALLAR e MELDOLESI, 1989). As áreas de maior expressão desses receptores concentram-se na substância negra *pars compacta*, na área ventral do tegmento mesencefálico, no corpo estriado, no núcleo accumbens e no tubérculo olfatório (MANSUR e WATSON, 1995).

A anfetamina e a cocaína induzem neuroplasticidade, uma vez que a primeira aumenta a liberação de DA e a segunda inibe a recaptação, prolongando o tempo em que a DA permanece na fenda sináptica (KANDEL et al., 2003). ROBINSON e BERRIDGE (1993) defendem que a sensibilização do circuito dopaminérgico mesolímbico está correlacionada com aspectos motivacionais atribuídos ao ato de buscar/obter a droga, introduzindo o componente compulsivo na dependência. Esses autores ainda sugerem que a ocorrência de neuroadaptações relacionadas à

---

sensibilização gera nos dependentes uma hipersensibilidade às drogas e estímulos relacionados a elas. Tal fenômeno seria efetivo em precipitar recaída em indivíduos desintoxicados. Corroborando com isto, MOGENSON et al., (1988), afirmam que o sistema dopaminérgico mesolímbico transforma estímulos biologicamente relevantes em respostas comportamentais a estímulos ambientais e farmacológicos, regulando o limite e a intensidade da resposta comportamental ao estímulo recebido.

#### 1.4.1 Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal

O hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) mantém os níveis apropriados de glicocorticóides que são determinadas por flutuações na liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pelos corticotropos hipofisários. Esses são regulados pelo hormônio de liberação da corticotropina (CRH) que é liberado por neurônios de CRH do hipotálamo endócrino. Esses três órgãos em conjunto são designados como eixo HPA. A regulação deste eixo é realizada de três maneiras: o ritmo diurno na esteroidogênese basal, a regulação de retroalimentação negativa pelos corticosteróides supra-renais e os aumentos acentuados da esteroidogênese em resposta ao stress (SCHIMMER e PARKER, 2003).

#### 1.4.3 Mineralocorticóides

O principal mineralocorticóide, como já citado anteriormente, é a aldosterona. Sua síntese e liberação dependem da composição de eletrólitos no plasma e do sistema angiotensina II. As baixas

---

concentrações plasmáticas de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e altos níveis plasmáticos de  $\text{K}^+$  afetam as células da zona glomerular da supra-renal, estimulando a liberação de aldosterona (SCHIMMER e PARKER, 2003).

Os mineralocorticóides causam alterações no sistema cardiovascular, devido ao controle na excreção renal de sódio podendo causar hipertensão (SCHIMMER e PARKER, 2003).

#### 1.4.2 Glicocorticóides

O principal estímulo fisiológico responsável pela síntese dos glicocorticóides é a presença de ACTH (como já citado anteriormente). A substância inicial para síntese de glicocorticóides é o colesterol obtido do plasma e também nos grânulos lipídicos das células da camada média do córtex da supra-renal que é convertido em pregnenoloma e a velocidade deste processo é regulada pelo ACTH. Os glicocorticóides exercem seus efeitos sob três aspectos principais: efeitos metabólicos e sistêmicos gerais, efeitos da retroalimentação negativa sobre a adeno-hipófise e o hipotálamo e efeitos antiinflamatórios e imunossupressores (SCHIMMER e PARKER, 2003).

À liberação dopaminérgica no córtex frontal (CLAUSTRE et al., 1986) aumenta a corticosterona e está relacionada também a sensibilização comportamental. Estes efeitos segundo BUUSE et al., (2004) seriam possivelmente devido a um efeito indireto como o hormônio de liberação de CRH.

---

No sistema cardiovascular os glicocorticóides causam hipertensão aumentando a expressão dos receptores adrenérgicos na parede vascular causando vasoconstricção. Em contrapartida também se observa hipertensão em pacientes com secreção excessiva de glicocorticóides, por exemplo, pacientes com síndrome de Cushing (BAXTER e ROSSEAU, 1979).

#### 1.4- Corticosterona

O córtex da supra-renal é estimulado pelo ACTH para fabricar seus esteróides que são os mineralocorticóides e os glicocorticóides. Os mineralocorticóides afetam o equilíbrio hidroeletrolítico e o principal hormônio é a aldosterona. Os glicocorticóides afetam o metabolismo dos carboidratos e das proteínas, atividade antiinflamatória e imunossupressora e os principais hormônios em animais são: a hidrocortisona e a corticosterona (SCHIMMER e PARKER, 2003).

O ACTH estimula a supra-renal porque reage com o receptor específico de membrana que é acoplado a proteína G. O ACTH atua através da proteína G para ativar a adenilil-ciclase e aumentar o conteúdo intracelular de AMP cíclico que é um segundo mensageiro dos efeitos de ACTH sobre a esteroidogênese. Além disso, a esteroidogênese também é regulada fisiologicamente pela angiotensina II e  $K^+$  (SCHIMMER e PARKER, 2003).

#### 1.5- Sistema cardiovascular e pressão arterial

A pressão arterial é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência ao fluxo de sangue nos vasos sanguíneos. Os sistemas renina-

---

angiotensina, hipotálamo, simpático e parassimpático participam do controle do sistema cardiovascular e da pressão arterial (JACKSON, 2003).

#### 1.5.1- Sistema renina-angiotensina

A renina é uma enzima sintetizada, armazenada e secretada na circulação arterial renal pelas células justaglomerulares granulares. Esta atua no angiotensinogênio para catalisar a formação do decapeptídeo angiotensina I. Este é clivado pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II. Esta atua através de mecanismos diferentes para elevar a pressão arterial. Possui uma importante função que é a de inibir a excreção de  $\text{Na}^{2+}$  e água pelos rins para estabilização da pressão arterial.

A resposta pressórica rápida a angiotensina II é devida a um aumento na resistência periférica total, esta ajuda a manter a pressão arterial diante de um estímulo hipotensivo agudo. A angiotensina II também aumenta a contratibilidade e a frequência cardíaca. O mecanismo pelo qual a resistência periférica total acontece é pela abertura dos canais de cálcio regulados pela voltagem nos miócitos cardíacos. A contratibilidade e a frequência cardíaca ocorrem através da facilitação do tônus simpático, aumento da neurotransmissão noradrenérgica e liberação supra-renal de catecolaminas (JACKSON, 2003).

Provoca também uma resposta pressórica lenta que estabiliza a pressão arterial por um longo período. Isto é mediado pela redução na função excretora renal. Facilita a neurotransmissão noradrenérgica

---

periférica aumentando a liberação de noradrenalina (NA) pelos terminais nervosos simpáticos, inibindo a recaptação de NA por estes e aumentando a resposta vascular à noradrenalina (JACKSON, 2003).

### 1.5.2 Sistema Nervoso autonômico

O sistema nervoso autonômico tem três principais divisões: simpático, parassimpático e entérico. As divisões simpática e parassimpática inervam a musculatura cardíaca, lisa e tecidos glandulares, também medeiam uma variedade de respostas viscerais. O sistema entérico consiste em neurônios sensoriais e motores do trato gastrointestinal que medeiam os reflexos digestivos (MONTANO et al., 2001).

No sistema cardiovascular o sistema simpático aumenta a frequência cardíaca e a força de contração e o sistema parassimpático induz bradicardia. A estimulação simpática aumenta a pressão arterial pelo aumento do débito cardíaco e da resistência periférica. O tônus vasoconstritor simpático resulta de um disparo contínuo de neurônios adrenérgicos localizados principalmente no bulbo ventrolateral rostral, e que inervam os neurônios pré-ganglionares simpáticos vasoconstritores (MONTANO et al., 2001).

A estimulação parassimpática tem efeito pequeno sobre a resistência periférica. A vasodilatação parassimpática pode envolver mensageiros químicos, como o óxido-nítrico. A ação da noradrenalina e acetilcolina sobre o coração é um exemplo do complexo sistema

---

regulatório celular envolvido no sistema autonômico (MONTANO et al., 2001).

### 1.5.3 Noradrenalina e acetilcolina

A NA age sobre o músculo cardíaco estimulando a frequência cardíaca e a força de contração. Aumenta a força de contração porque age sobre os receptores B-adrenérgicos, que ativam o sistema de segundo-mensageiro que utiliza o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que aumenta a corrente de longa duração de canais de  $Ca^{2+}$  do tipo L do músculo. A ativação dos receptores B-adrenérgicos também diminui o limiar de disparo das células marcapasso cardíacas do nódulo sinoatrial, aumentando a frequência cardíaca. A adrenalina (AD) circulante liberada pela medula adrenal reforça estes efeitos da noradrenalina (HOFFMAN e LIF KOWITZ, 2003).

A acetilcolina é liberada nos terminais nervosos parassimpáticos e diminui a frequência cardíaca pela ação dos receptores muscarínicos a células dos nodos sinoatrial e atrioventricular, aumentando assim a condutância de potássio de repouso nessas células. A acetilcolina também diminui a frequência cardíaca pelo aumento do limiar para o disparo das células marcapasso de maneira oposta à NA, diminuindo a frequência cardíaca. inda reduz a força de contração pela diminuição do AMPc intracelular (MILUTINOVIC et al., 2006).

### 1.6- Anfetamina

---

A anfetamina é uma amina simpaticomimética de ação indireta. No SNC, libera monoaminas (como por exemplo, DA, NA e 5-HT) de estoques não vesiculares por meio da ligação da mesma aos transportadores de monoaminas, os quais funcionam como falsos substratos, promovendo assim um transporte reverso do neurotransmissor (VANDERSCHUREN e KALIVAS, 2000). Como resultado há maior quantidade destas aminas na fenda sináptica e por um período maior. Devido a estes fatores, seus principais efeitos em humanos são estimulação locomotora, euforia, comportamento estereotipado e anorexia, enquanto que em animais experimentais são aumento do estado de alerta e da atividade locomotora. Estes efeitos estão relacionados à ativação das vias dopaminérgicas mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal (KUCZENSKI ET AL., 1997).

Além disso, sabe-se que a anfetamina, utilizada repetidamente em tratamento farmacológico causa dependência e tolerância. A tolerância aos efeitos anorexigênicos e simpaticomiméticos periféricos desenvolvem-se rapidamente. Quando administrada repetidamente, a anfetamina causa alterações em padrões comportamentais que persistem mesmo após um período de abstinência, e este fenômeno é por muitos pesquisadores chamada de sensibilização comportamental (KUCKZENSKI et al., 1997). A sensibilização comportamental, como já citado anteriormente, ocorre como já citado anteriormente, devido a um aumento dos níveis de DA nas vias mesoestriatal e mesolímbica; estas áreas estão sabidamente envolvidas na estimulação da atividade locomotora. Estudos têm demonstrado que a anfetamina exerce também uma ação simpaticomimética periférica, produzindo aumento da pressão arterial, vasoconstrição e inibição da

---

motilidade gastrointestinal (KUCKZENSKI et al., 1997; CREESE e IVERSEN, 1974; KELLY, 1977; COLE, 1978; SESSIONS et al., 1980; KEHNE et al., 1981; SWERDLOW et al., 1986).

### 1.7- Selegilina

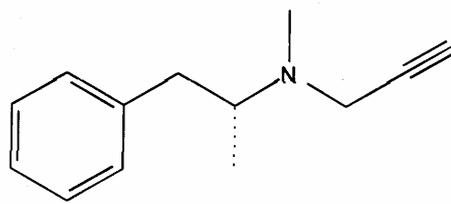
A sensibilização comportamental pode ser induzida não só por drogas que causam dependência mais também por outros tipos de drogas ou drogas associadas às de abuso. Devido a isto, a selegilina (Deprenyl), um inibidor seletivo da monoamino-oxidase (MAO) e que é comumente empregada no tratamento da Doença de Parkinson, tem sido recentemente estudada. A MAO é uma enzima que se encontra no interior das células, ligada a membrana de superfície das mitocôndrias. Converte as catecolaminas em seus respectivos aldeídos que, na periferia, são rapidamente metabolizados pela aldeído desidrogenase nos ácidos carboxílicos correspondentes. Também oxida outras monoaminas como DA e serotonina (5-HT). No interior de neurônios do sistema nervoso simpático ela controla o conteúdo de DA e noradrenalina (NA) (KNOLL, 1989; RINNE et al., 1991).

Em 1968, descobriu-se que havia dois tipos da MAO: MAO-A: a qual inativa a 5-HT, NA, tiramina e, em níveis menores, a DA e a AD, b) MAO-B: que inativa prioritariamente DA e feniletilamina, esta está presente apenas em traços no cérebro. A MAO-B está presente predominantemente no

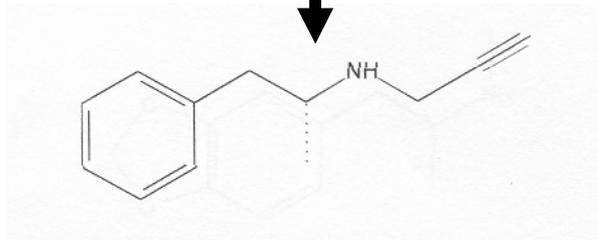
---

estriado onde é responsável pelo mecanismo oxidativo de DA nesta região (STANDART e YOUNG, 2001). Por meio da inibição da MAO pode-se atuar no sistema dopaminérgico, proporcionando assim um aumento significativo da concentração cerebral de DA.

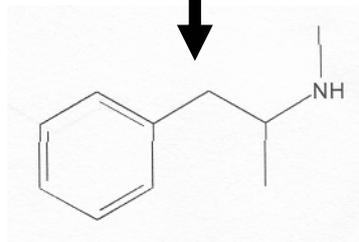
A selegilina foi descoberta entre 1964 e 1965, por KNOLL et al., sendo que as primeiras perspectivas farmacológicas desta droga se voltaram para o metabolismo cerebral, onde possivelmente atua como um estimulante. Sendo assim, esta substância foi motivo de intensas pesquisas nos últimos 36 anos. No princípio, KNOLL não percebeu que tinha desenvolvido uma molécula com peculiar atividade sobre “catecolaminas neurotransmissoras”, provocando especificamente o aumento de DA e de feniletilamina (KNOLL, 1983). A selegilina é absorvida rapidamente ( $T_{m\acute{a}x}$ = 0,5 - 2 horas) (HEINONEN et al, 1989b; GERLACK et al, 1996) e sua metabolização hepática produz desmetilselegilina, metaanfetamina e esta em anfetamina (Fig. 1) (GERLACK et al, 1996; CHRISP et al, 1991).



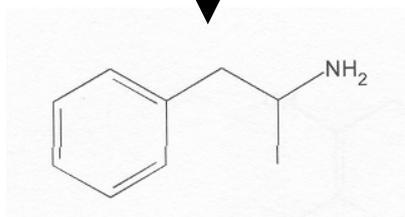
Selegilina



Desmetilselegilina



Metaanfetamina



Anfetamina

Figura 1 – Biotransformação da selegilina (adaptado de Oliver, 2002)

---

A selegilina inibe irreversivelmente a MAO-B e o transportador de DA, interferindo na recaptação, síntese e liberação desta. A peculiaridade dessa molécula é a sua característica como inibidora seletiva dose-dependente da MAO: até a dosagem de 15mg/dia, inibe apenas a MAO-B; acima dessa dosagem, especialmente a partir de 20mg/dia, pode atuar também sobre a MAO-A. Provoca também uma inibição na recaptação de NA e tiramina, o que inibe o efeito “simpatomimético” indireto da tiramina e aumenta ainda a feniletilamina, tem rápida ação, aumentando a DA sobre os receptores dopaminérgicos estriados pós-sinápticos e uma ação prolongada sobre a liberação de DA (isto se refere a seu papel neuromodulador) (KNOLL, 1989).

Além disso, a selegilina tem uma ação sobre os radicais livres de oxigênio por meio de uma diminuição na formação de peróxido de hidrogênio proveniente do metabolismo de DA, ao inibir a MAO-B e aumentar a atividade de radicais endógenos superóxido “desmutase e catalase” (Fig. 2) (KNOLL, 1989; MARSDEN, 1990), sendo capaz de retardar a morte neuronal (RINNE et al, 1991). Outro trabalho sugere ainda que a selegilina estaria ligada à liberação de fatores de crescimento neuronais (RICHARDSON, 1993).

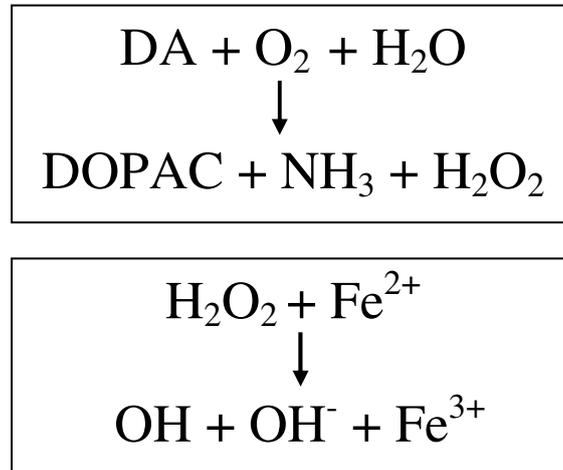


Figura 2 – Produção de radicais livres pelo metabolismo da DA.

Observando-se as peculiaridades da selegilina pode-se avaliar sua associação com a anfetamina durante o tratamento e a abstinência desta droga no comportamento de camundongos. No entanto, praticamente não existem trabalhos descritos cujo enfoque seja a interação anfetamina - selegilina, sob o ponto de vista da sensibilização comportamental.

---

## **2 OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar as influências de um inibidor seletivo da monoamino-oxidase Tipo B (selegilina) na sensibilização comportamental para anfetamina em camundongos.

### 2.2 Objetivos Específicos

Avaliar a influência do tratamento da selegilina em:

- aspectos motores de camundongos observados no campo aberto.
- aspectos comportamentais de camundongos avaliados no labirinto em cruz elevado.

---

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss, machos, mantidos no biotério do laboratório de Farmacologia Aplicada e Toxicologia do Departamento de Patologia da FMVZ-USP, acondicionados em gaiolas de polipropileno medindo 41x34x16 cm e com cama de maravalha autoclavada. Água e comida foram fornecidas *ad libitum*, durante todo procedimento experimental. Os animais permaneceram em salas com temperatura controlada (20 a 23°C), umidade relativa do ar entre 65 e 70% e com ciclo de luz de 12 horas claro/escuro (luzes acesas às 6:00 horas). Nos dias de observação os animais foram levados para a sala de experimentação uma hora antes do início das manipulações. Os animais controle e experimental foram observados intercaladamente durante a fase clara do ciclo de luz, entre 13:00 e 17:00 horas. *Todos os procedimentos experimentais obedeceram às normas relativas ao uso de animais de experimentação descritas pelo Comitê de Manutenção e Uso de Animais de Laboratório da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foram aprovados pela Comissão de Bioética*

---

*da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da universidade de São Paulo processo número: 728/2005.*

### 3.2 Drogas

- Sulfato de d-anfetamina – Sigma<sup>®</sup>
- Selegilina – L-Deprenyl Hidrocloride - Sigma<sup>®</sup>

As drogas foram preparadas em soluções que permitiam injetar um volume de 1,0ml.Kg<sup>-1</sup> de peso corporal. A anfetamina e selegilina foram dissolvidas em solução salina 0,9%. Os animais controle receberam volumes de solução salina iguais aqueles dos animais dos grupos experimentais. Todas as injeções foram administradas por via intraperitoneal (i.p.).

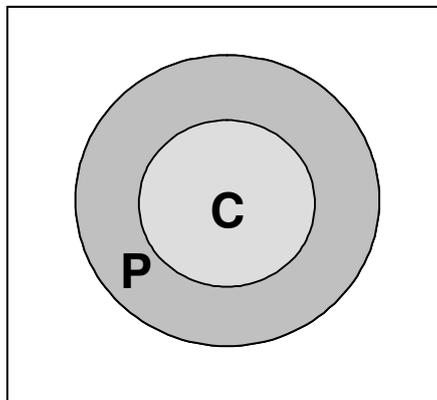
### 3.3 Avaliações Comportamentais

#### 3.3.1 Quantificação da atividade locomotora em campo aberto

O registro da atividade locomotora foi realizado em campo aberto, (Fig. 3A) que é constituído por uma arena circular de madeira com 40cm de diâmetro por 40cm de altura, pintada na cor cinza chumbo fosco. A arena é dividida em zonas central e periférica (região tigmotática) (Fig.3B).



(A)



(B)

Figura 3 – (A) Aparelho de campo aberto, utilizado nos procedimentos experimentais, (B) constituído por duas zonas: C - central e P - periférica.

As observações foram realizadas com o auxílio de um sistema de rastreamento de imagem computadorizado (*Ethovision - Noldus Information Technology*<sup>®</sup>). Esse sistema inclui o programa *Ethovision Pro-Color 1.9*, câmara filmadora (Sony CCD-Iris color video camera), monitor de vídeo (Sony<sup>®</sup>), placa de captura de vídeo (TARGA+Truevision, 2D, NTSC<sup>®</sup>) e computador pessoal (Pentium 133, 16 mB de memória RAM, 1.2gB de disco rígido), com monitor, teclado e mouse.

---

A partir de imagens recebidas pela câmera filmadora e digitalizadas na placa de captura, o programa cria coordenadas espaciais (x e Y) do centro de gravidade do animal em intervalo de tempo determinado segundo taxa de amostragem pré-configurada. A taxa de amostragem ideal para roedores é entre 2 a 8 amostras por segundo, sendo que uma amostragem superior a 8 excede a dinâmica do roedor, capturando movimentos corporais que não indicam deslocamento, e portanto superestimando a distância movida. A taxa de amostragem utilizada foi de 6,6 amostras por segundo.

Para o estudo, cada animal foi colocado individualmente no centro da arena e sua atividade registrada por períodos de 15 minutos pelo *Ethovision*. Entre as observações de cada animal o campo aberto foi limpo com solução de álcool a 5%.

Os parâmetros quantificados pelo *Ethovision* foram: distância percorrida total e nas zonas central e periférica (cm), velocidade média total e nas zonas central e periférica (cm/s), tempo nas zonas central e periférica (s), tempo de movimento nas zonas central e periférica (s) e levantar na arena.

Vale ainda ressaltar, que com a utilização do *Ethovision* a observação comportamental é feita sem a presença do observador, minimizando as influências humanas sobre o teste comportamental.

### 3.3.2 Avaliação do comportamento no labirinto em cruz elevado

O aparelho consiste num labirinto em cruz elevado feito de madeira, elevado à 50cm do chão e com dois braços abertos opostos de 28,5x7,0

---

cm cruzados em ângulos retos com dois braços nas mesmas dimensões fechados por paredes de 14 cm de altura, tendo o teto aberto (Fig.4 A e B). Os animais foram colocados individualmente no centro do aparelho e observados por 5 minutos. Para a quantificação dos parâmetros foi utilizado um sistema de rastreamento por imagem (*Ethovision*), como descrito no item 3.3.1, com 6,6 medidas por segundo. Os parâmetros quantificados foram: número total de entradas nos braços abertos e tempo de permanência nos braços abertos. O aparelho foi limpo com álcool a 5% entre a observação de cada animal.

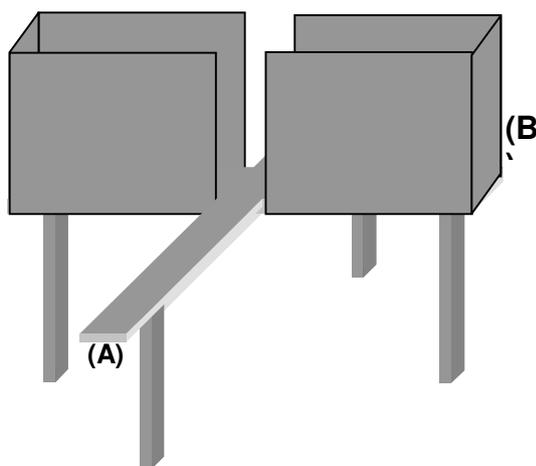


Figura 4 – Labirinto em cruz elevado, utilizado nos procedimentos experimentais evidenciando (A) braços abertos e (B) braços fechados.

### 3.4 Medida da pressão arterial

As medidas caudais da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca foram determinadas durante o período experimental pelo método de medida indireta, utilizando-se um sistema computadorizado de medida caudal (BP 2000 Visitech Systems, figura 5). A pressão arterial e a

---

freqüência cardíaca para cada animal foram determinadas após uma semana de habituação dos animais no aparato e foram feitas 20 medidas para cada animal.

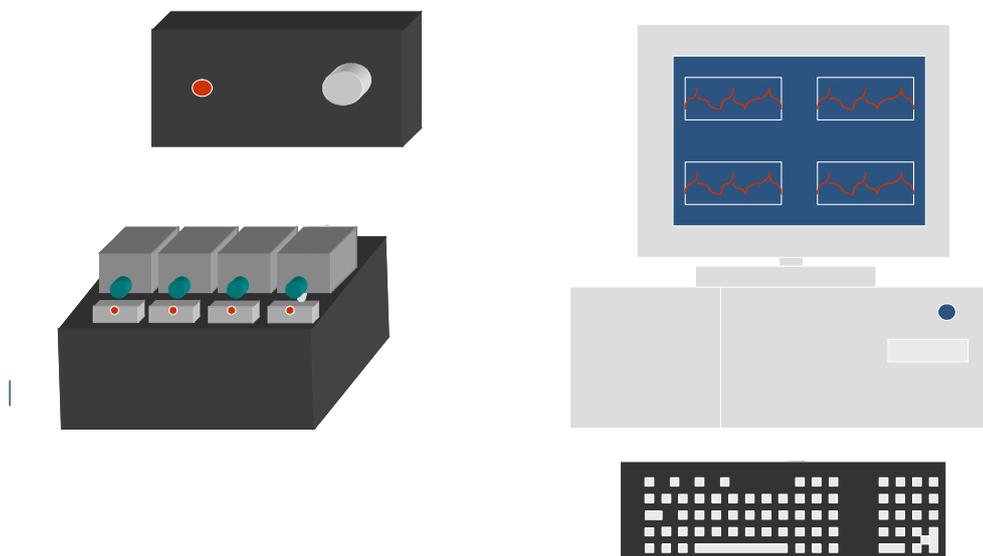


Figura 5 – BP 2000 Visitech System – Sistema Computadorizado de medida da pressão arterial indireta.

### 3.5 Dosagem hormonal

A corticosterona foi medida por radioimunoensaio. A dosagem foi determinada em fase sólida, empregando-se o Kit Comercial da COAT-A-COUNT®, seguindo protocolo descrito pelo fabricante (DPC-Medlab). Este Kit usa como elemento traçador o  $I^{125}$ . O parâmetro de qualidade foi estabelecido de acordo com a rotina do Laboratório de Dosagens Hormonais FMVZ-USP onde se realizou a dosagem. Os resultados foram expressos em ng de hormônio/ml de soro. A variação intra-ensaio foi abaixo de 3,63%.

---

### 3.6 Análise estatística

Os resultados da atividade locomotora no campo aberto e a resposta ao labirinto em cruz elevado, foram avaliadas pelo Teste de Análise de Variância (ANOVA), seguido de teste *post hoc* de Bonferroni, quando necessário.

Os resultados de frequência cardíaca e de pressão arterial foram avaliados pelo teste *t de student*.

Os níveis de Corticosterona do experimento crônico foram avaliados pelo teste não paramétrico de Análise de Variância (Kruskal-Wallis), seguida de Dunn.

Os níveis de Corticosterona do experimento agudo foram avaliados pelo teste de Mann-Whitney.

Para todas as análises estatísticas foi utilizado o programa GraphPad InStat. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

---

## **4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E RESULTADOS**

### **4.1 Delineamento Experimental Geral – Tratamento crônico**

Foram utilizados 105 camundongos machos divididos em 7 grupos iguais. Os animais foram submetidos a um pré-tratamento com solução salina 0,9% (V), anfetamina (A, 2mg/Kg) ou selegilina (S, 10mg/Kg) por 14 dias, em dias alternados. Durante o período de abstinência, os animais receberam injeção de solução salina 0,9% ou selegilina (10mg/Kg), por 7 dias consecutivos. No 21º dia foi administrada anfetamina (2mg/Kg), ou selegilina (10mg/Kg) sendo esta considerada dose desafio. Após 15 minutos, os animais foram testados em campo aberto por um período de 15 minutos e em seguida foram testados no labirinto em cruz elevado por 5 minutos. No dia seguinte, pela manhã, os animais receberam uma injeção de anfetamina ou selegilina e após 15 minutos foram decapitados para coleta do sangue. O sangue foi então centrifugado durante 10 minutos, o soro foi coletado e mantido em temperatura adequada (-20 °C) até o dia da dosagem hormonal.

Segue abaixo o delineamento dos tratamentos que foram realizados em cada grupo experimental:

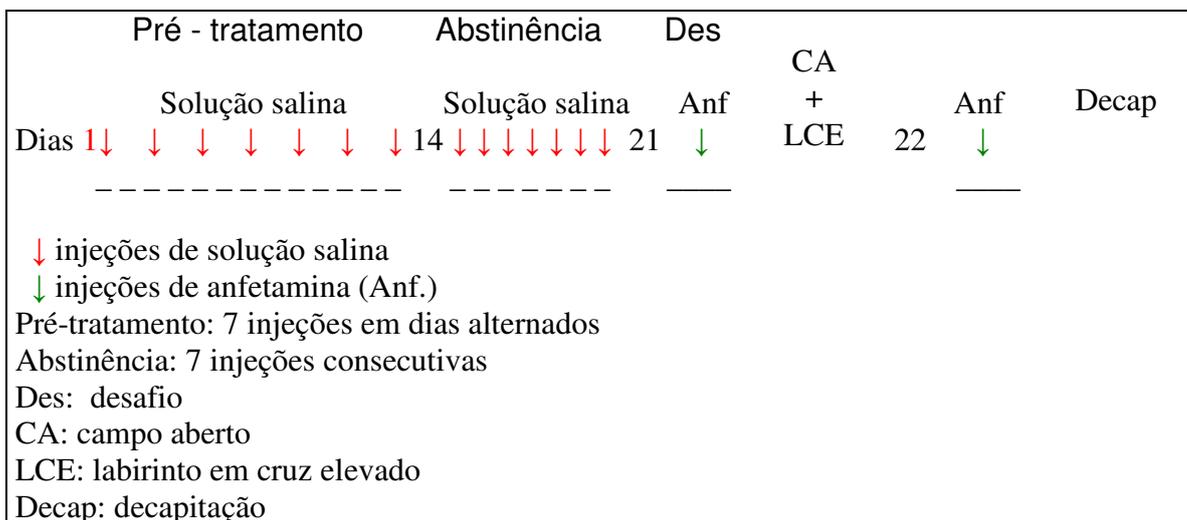


Figura 6 - Efeitos da anfetamina em animais tratados com solução salina 0,9% na fase de pré-tratamento (VVA, n=11).

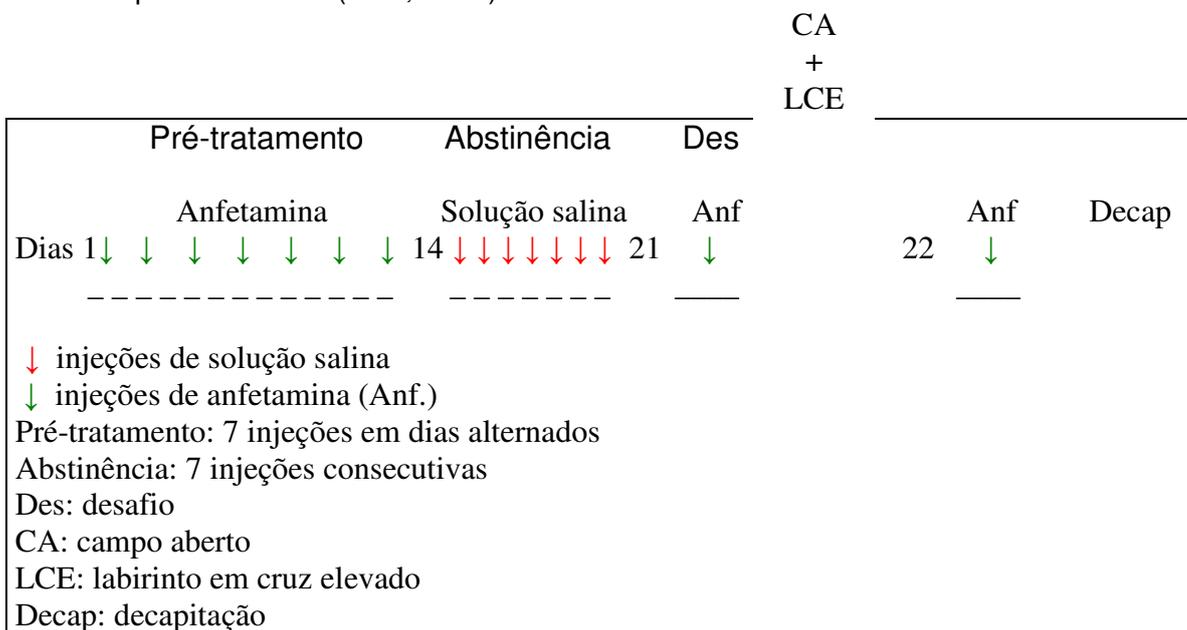


Figura 7 - Efeitos da anfetamina em animais tratados com anfetamina na fase de pré-tratamento (AVA, n=12).

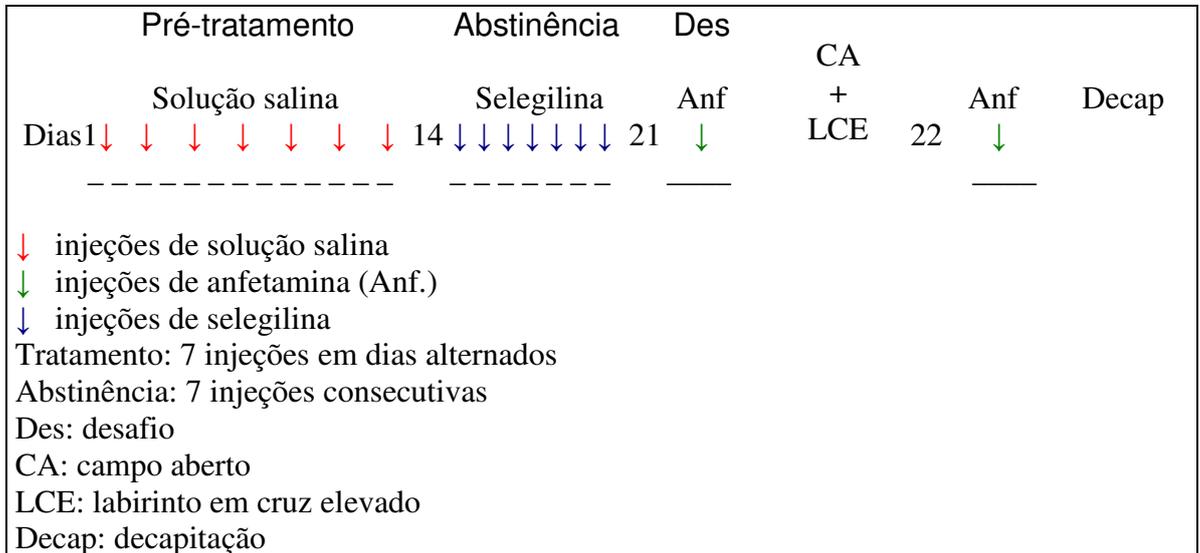


Figura 8 - Efeitos da anfetamina em animais tratados com solução salina 0,9% na fase de pré-tratamento e que receberam selegilina durante a abstinência (VSA, n=10).

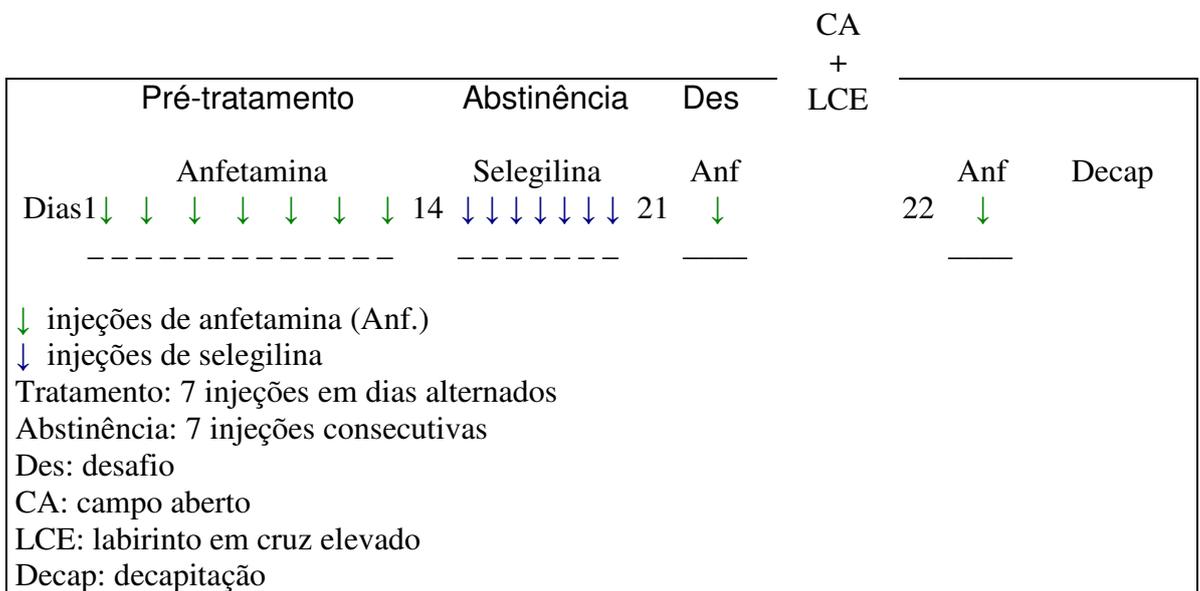


Figura 9 - Efeitos da anfetamina em animais tratados com anfetamina durante a fase de pré-tratamento e que receberam selegilina durante a abstinência (ASA, n=11).

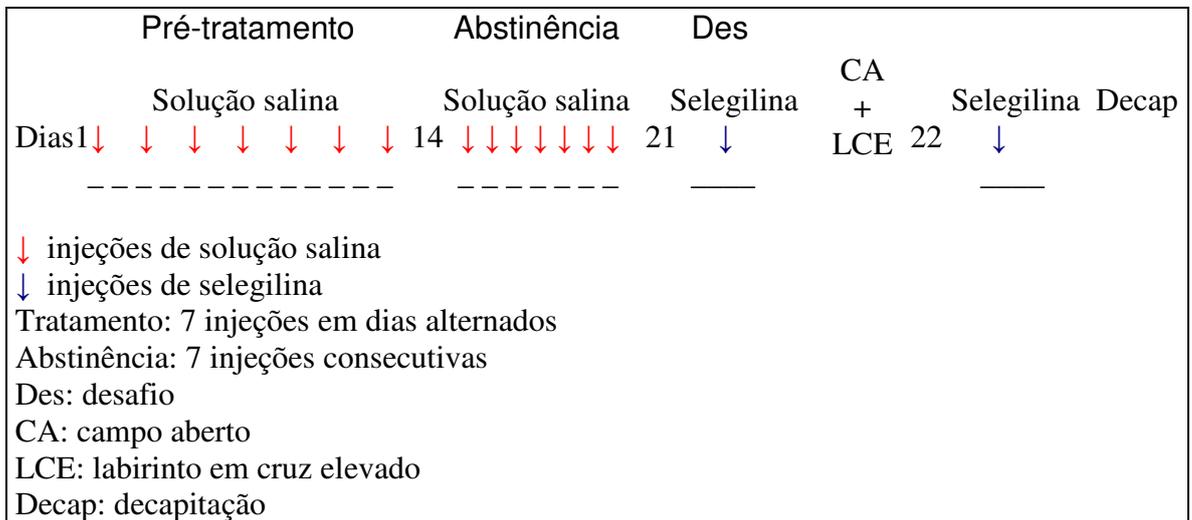


Figura 10 - Efeitos da selegilina em animais tratados com solução salina 0,9% durante a fase de pré-tratamento (VVS, n=11).

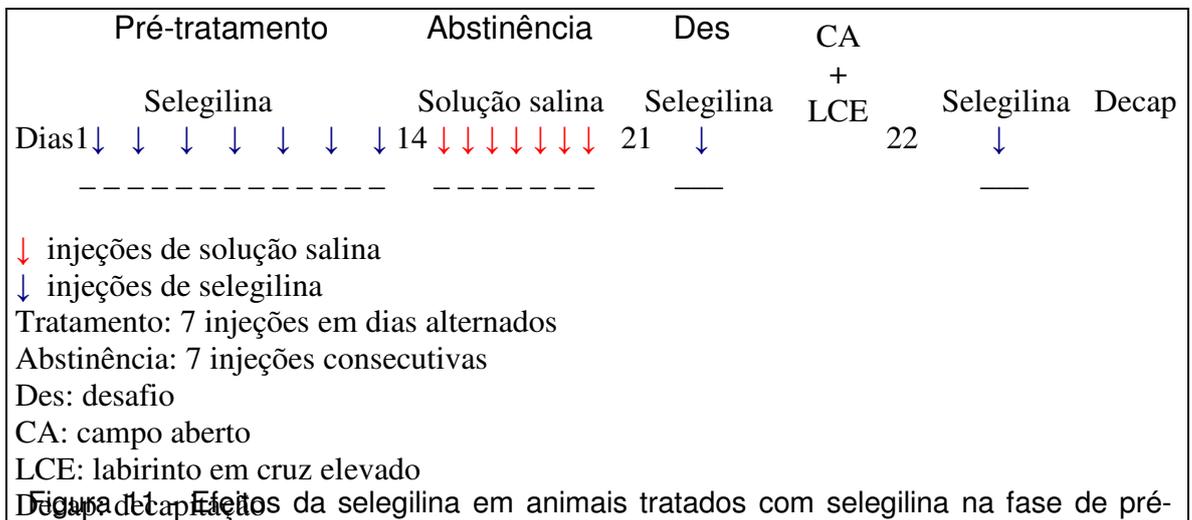


Figura 11 - Efeitos da selegilina em animais tratados com selegilina na fase de pré-tratamento (SVS, n=11).

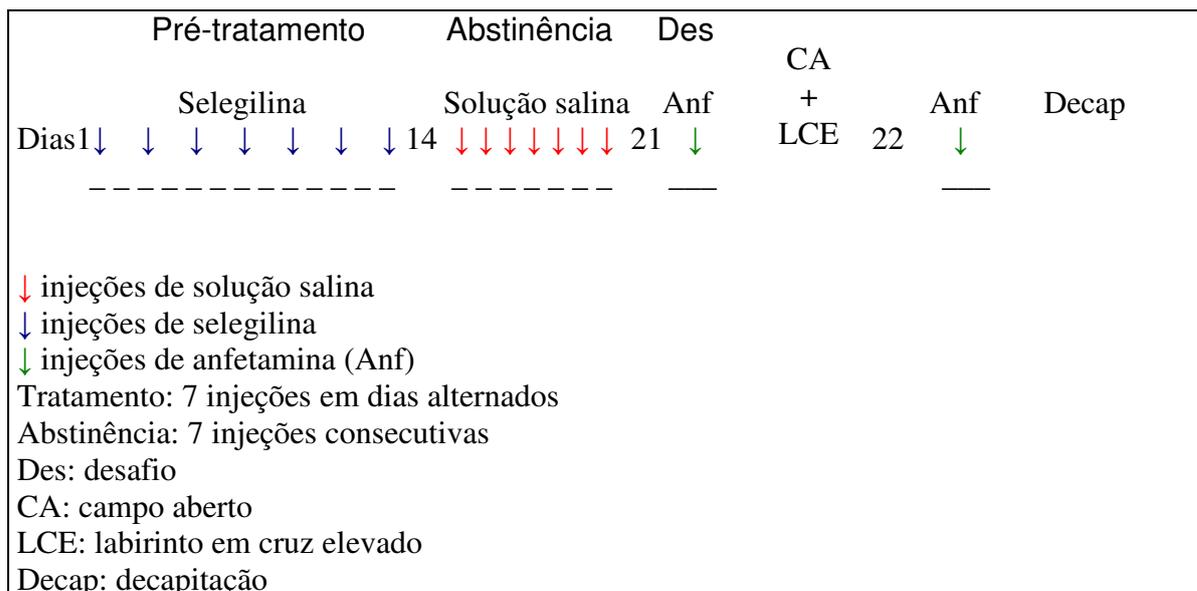


Figura 12 - Efeitos da anfetamina em animais tratados com selegilina na fase de pré-tratamento (SVA, n=11).

#### 4.2 Delineamento Experimental Geral – Tratamento agudo

Foram utilizados 45 camundongos machos divididos em 3 grupos iguais. Os animais foram submetidos a uma dose aguda de solução salina 0,9%, anfetamina (2mg/Kg) ou selegilina (10mg/Kg). Após 15 minutos, os animais foram testados em campo aberto por um período de 15 minutos e logo após foram testados no labirinto em cruz elevado por 5 minutos. Imediatamente após os animais dos grupos salina e selegilina foram decapitados para coleta do sangue. O sangue foi então centrifugado durante 10 minutos, e o soro foi coletado e mantido em temperatura adequada (-20°C) até o dia da dosagem hormonal.

Segue abaixo o delineamento dos tratamentos que foram realizados em cada grupo experimental:

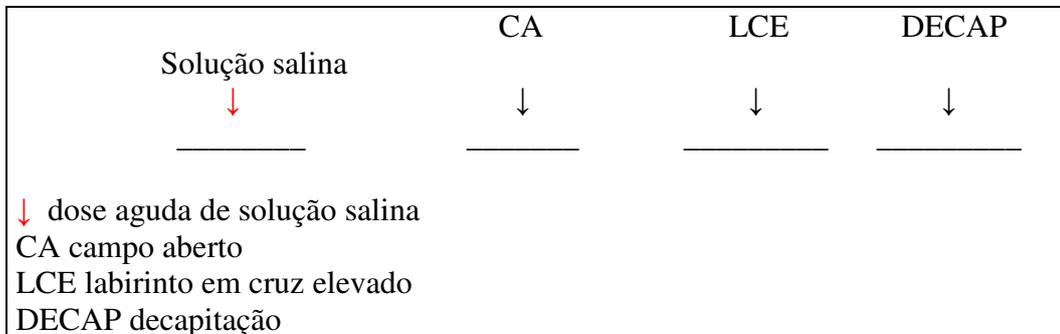


Figura 13 - Efeitos da administração aguda de solução salina 0,9% no comportamento avaliado em campo aberto e labirinto em cruz elevado.

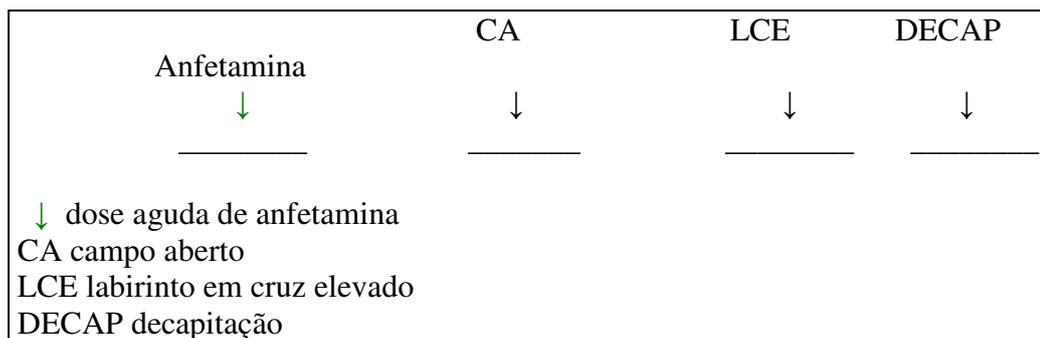


Figura 14 - Efeitos da administração aguda de anfetamina no comportamento em campo aberto e labirinto em cruz elevado.

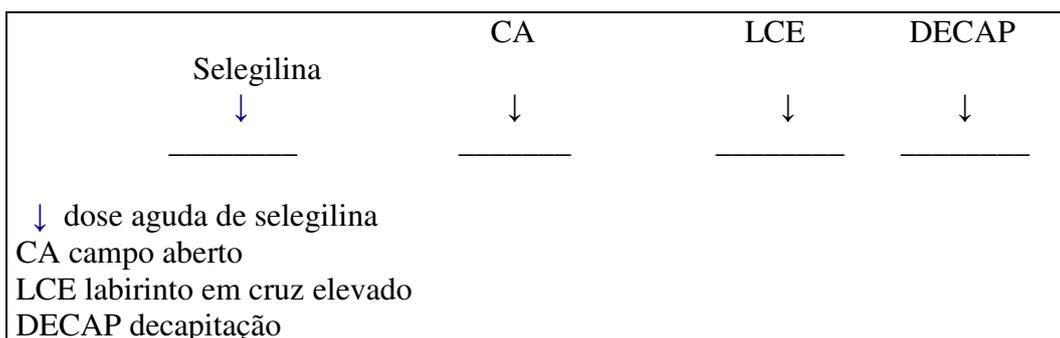


Figura 15 – Efeitos da administração aguda de selegilina no comportamento em campo aberto e labirinto em cruz elevado.

---

#### 4.3 Delineamento Experimental Geral – Pressão Arterial

Foram utilizados 30 camundongos machos divididos em 3 grupos iguais. Os animais foram submetidos ao aparelho de medida indireta da pressão arterial Conforme descrito em item 3.4 de material e métodos. Após estas medidas os animais receberam uma dose aguda de solução salina 0,9%, anfetamina (2mg/Kg) ou selegilina (10mg/Kg). Após 15 minutos, os animais foram testados novamente no aparelho para mais 20 medidas.

Segue abaixo o delineamento dos tratamentos que foram realizados em cada grupo experimental:

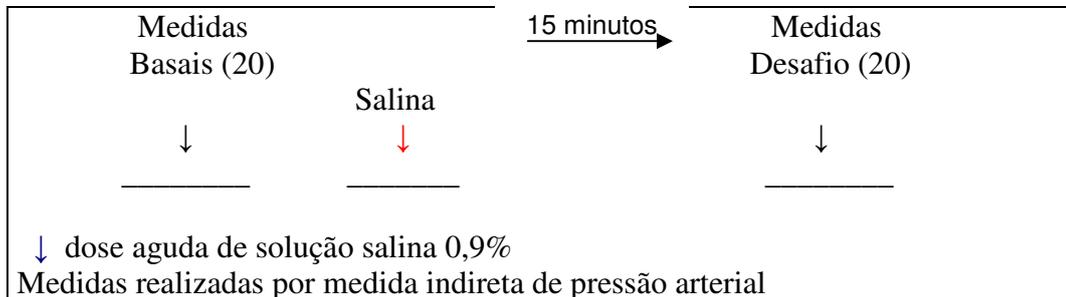


Figura 16 - Efeitos da administração aguda de solução salina 0,9% na frequência cardíaca e pressão arterial.

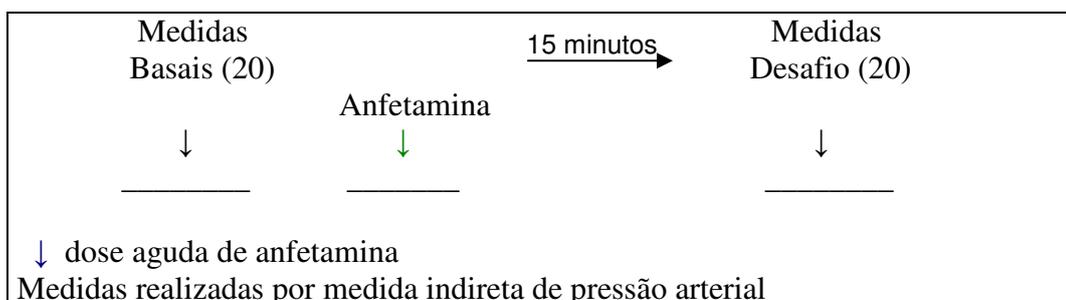


Figura 17 - Efeitos da administração aguda de anfetamina na frequência cardíaca e pressão arterial.

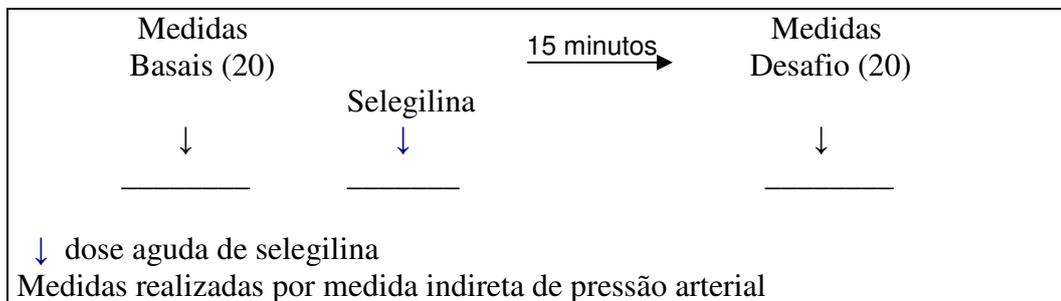


Figura 18 - Efeitos da administração aguda de selegilina na frequência cardíaca e pressão arterial.

#### 4.4 Experimento 1. Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina na sensibilização comportamental para anfetamina, observado no campo aberto.

Os animais foram submetidos a um pré-tratamento, à abstinência e ao desafio conforme item 4.1 do Delineamento Experimental Geral. Após 15 minutos, os animais foram testados em campo aberto por um período de 15 minutos conforme item 3.3.1 de material e métodos.

Para este experimento foram formados os seguintes grupos: VVA, VVS, AVA, SVS, VSA, SVA, ASA.

---

## Resultados

### Distância Percorrida

#### A) Total

A análise estatística mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA. O grupo SVS mostrou redução significativa em relação aos grupos VVA, AVA, VSA, SVA, ASA. O grupo AIA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, AVA, SVS, VSA, SVA ( $F_{6,70}=26.604$ ; Fig.19).

#### B) Central

A análise estatística da distância percorrida na zona central mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVI e SVS. O grupo IVI mostrou redução significativa em relação aos grupos: AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=15,165$ ; Fig.19).

#### C) Periférica

A análise estatística da distância percorrida na zona periférica mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA. O grupo SVS mostrou redução significativa em relação aos grupos: VVA, AVA, VSA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVI, SVS, e SVA ( $F_{6,70}=15,678$ ; Fig.19).

---

## Velocidade Média

### A) Total

A velocidade média (cm/s) na total mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS, e SVS. O grupo SVS mostrou redução significativa em relação aos grupos: AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, AVA, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=28.335$ ; Fig.20).

### B) Central

A velocidade média (cm/s) na zona central mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS, SVS e SVA. O grupo SVS mostrou redução significativa em relação aos grupos: AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=13,826$ ; Fig.20).

### C) Periférica

A velocidade média (cm/s) na zona periférica mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS e SVS. O grupo SVS mostrou redução significativa em relação aos grupos: AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, AVA, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=24,840$ ; Fig.20).

---

### Tempo em movimento

#### A) Total

O tempo em movimento apresentou aumento significativo do grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS e SVS. O grupo SVS mostrou diminuição significativa em relação aos grupos AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=21,213$ ; Fig.21).

#### B) Central

O tempo em movimento apresentou diminuição significativa no grupo AVA em relação ao grupo ASA. O grupo SVS também mostrou diminuição significativa em relação aos grupos AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, AVA, SVS, VSA, e SVA ( $F_{6,70}=13,624$ ; Fig.21).

#### C) Periférica

O tempo em movimento apresentou aumento significativo no grupo ASA em relação aos grupos VVA, VVS, SVS e VSA. O grupo SVS mostrou diminuição significativa em relação aos grupos AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=16,328$ ; Fig.21).

---

### Tempo na zona

#### A) Central

Não houve alteração no tempo de permanência (s) na zona central ( $F_{6,70}=0,507$ ; Fig. 22).

#### B) Periférica

Não houve alteração no tempo de permanência (s) na zona periférica ( $F_{6,70}=0,486$ ; Fig. 22).

### Levantar

O levantar apresentou aumento significativo no grupo AVA em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, e SVA. O grupo SVS mostrou diminuição significativa em relação aos grupos AVA, VSA, SVA e ASA. O grupo ASA apresentou aumento significativo em relação aos grupos VVA, VVS, SVS, VSA e SVA ( $F_{6,70}=17,46$ ; Fig.23).

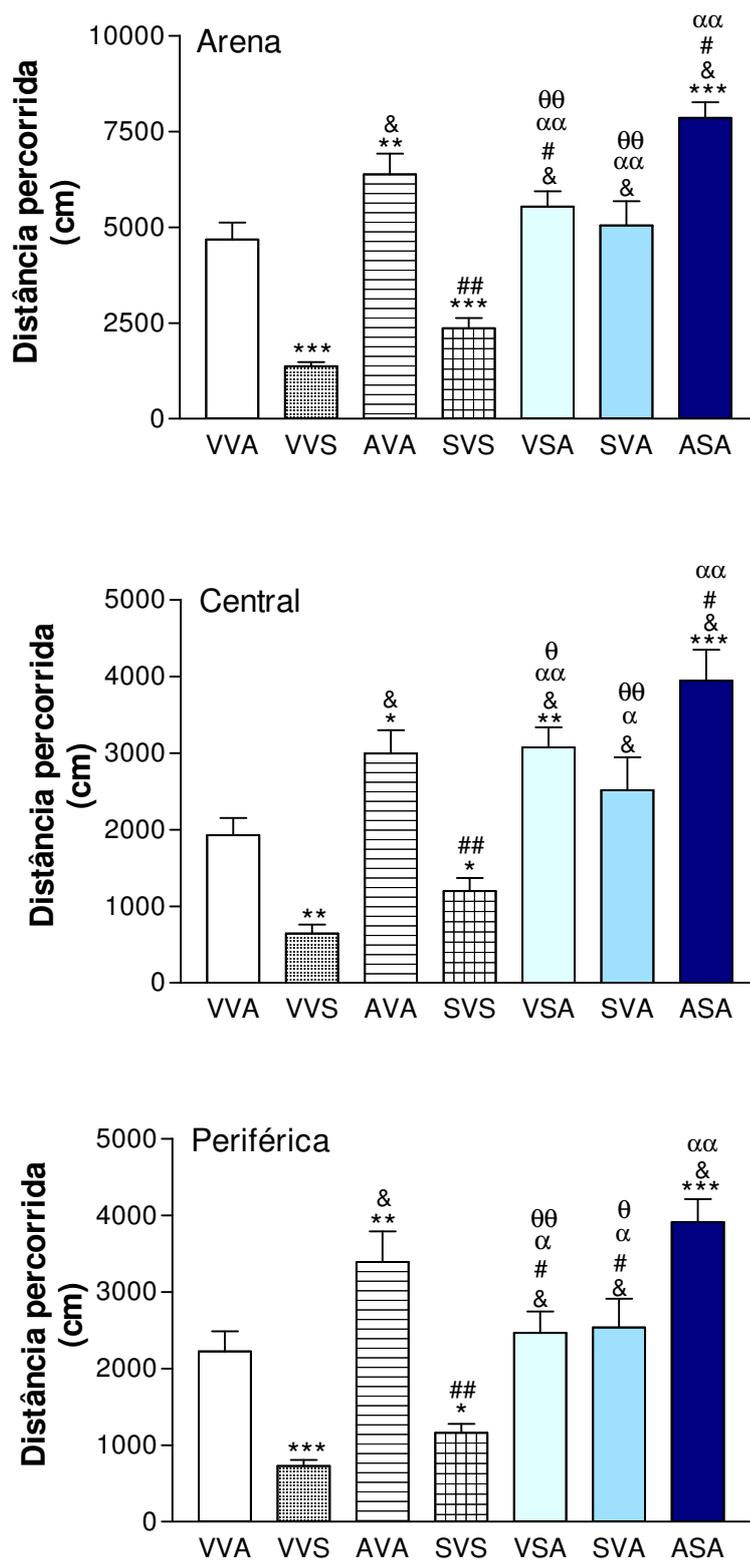


Figura 19 - Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da distância percorrida (cm) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 em relação ao grupo VVA. & p<0,001 em relação ao grupo VVI. # p<0,05, ## p<0,001 em relação ao grupo AVA. α p<0,01, αα p<0,001 em relação ao grupo SVS. θ p<0,05, θθ p<0,001 em relação ao grupo ASA. ANOVA, Bonferroni.

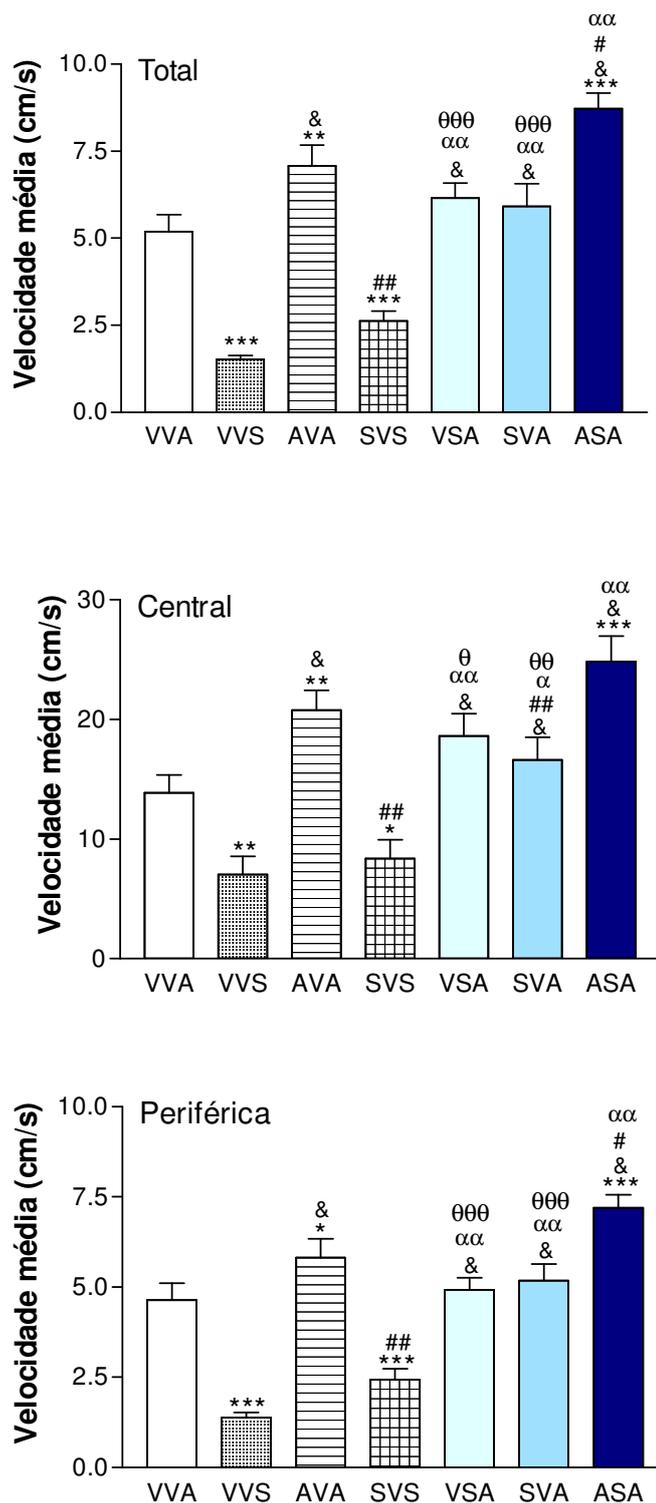


Figura 20 - Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou amfetamina na avaliação da velocidade média (cm/s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVA. &  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVS. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,001$  em relação ao grupo AVA.  $\alpha$   $p < 0,01$ ,  $\alpha\alpha$   $p < 0,001$  em relação ao grupo SVS.  $\theta$   $p < 0,05$ ,  $\theta\theta$   $p < 0,001$  em relação ao grupo ASA. ANOVA, Bonferroni.

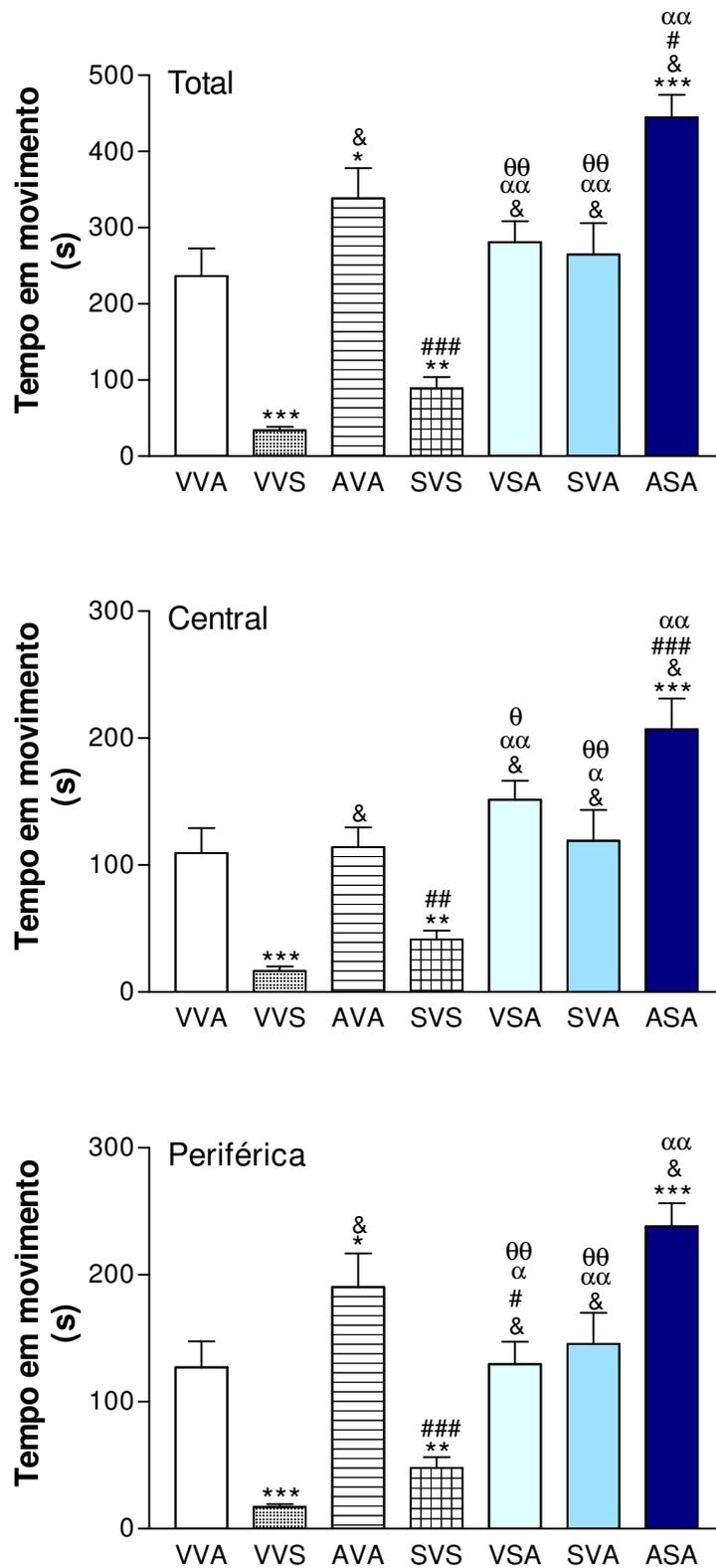


Figura 21 - Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do tempo em movimento (s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  em relação ao grupo SSA. &  $p < 0,001$  em relação ao grupo SSI. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,001$  em relação ao grupo ASA.  $\alpha$   $p < 0,01$ ,  $\alpha\alpha$   $p < 0,001$  em relação ao grupo ISI.  $\theta$   $p < 0,05$ ,  $\theta\theta$   $p < 0,001$  em relação ao grupo AIA. ANOVA, Bonferroni.

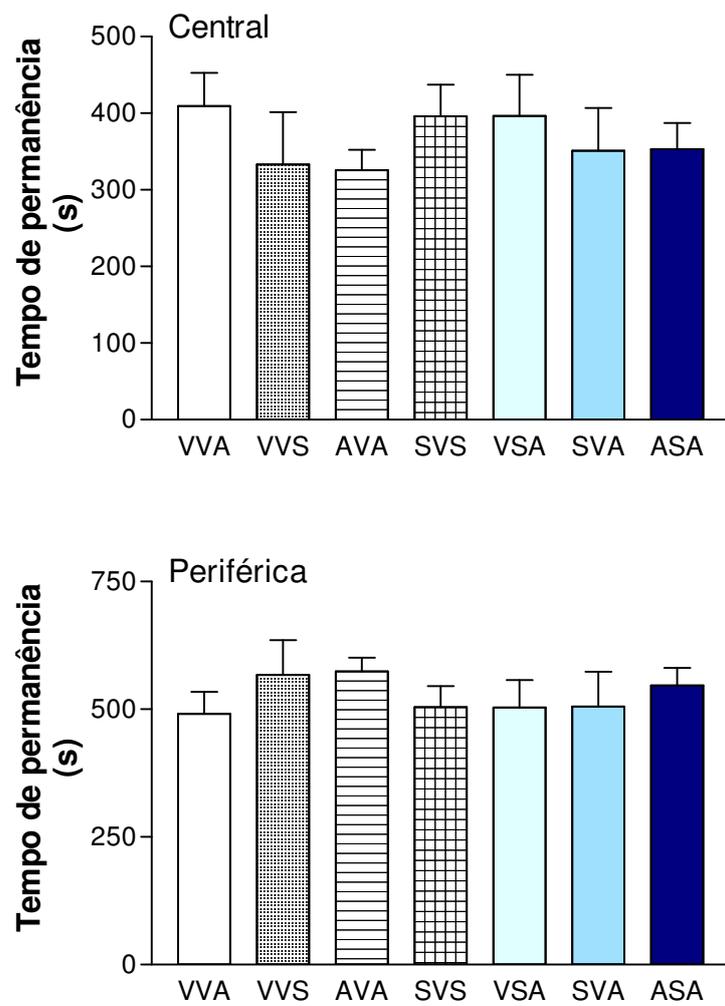


Figura 22 – Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do tempo de permanência (s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferroni.

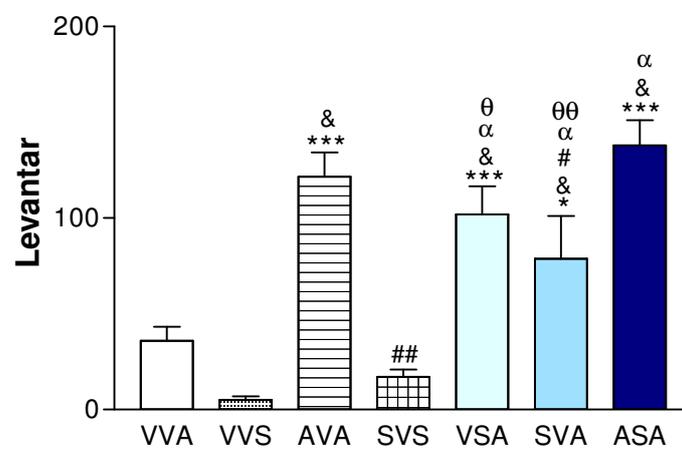


Figura 23 – Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação do número de levantar no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVA. &  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVS. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,001$  em relação ao grupo AVA.  $\alpha$   $p < 0,001$  em relação ao grupo SVS.  $\theta$   $p < 0,05$ ,  $\theta\theta$   $p < 0,01$  em relação ao grupo ASA. ANOVA, Bonferroni.

---

#### 4.4.1 Experimento 2: Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na sensibilização comportamental para anfetamina, no labirinto em cruz elevado.

Os animais foram submetidos a um pré-tratamento, à abstinência e ao desafio conforme item 4.1 do Delineamento Experimental Geral. Imediatamente após a avaliação em campo aberto, os animais foram testados no labirinto em cruz elevado por 5 minutos, conforme item 3.3.2 de material e métodos.

Para este experimento foram formados os seguintes grupos: VVA, VVS, AVA, SVS, VSA, SVA e ASA.

#### Resultados

##### Porcentagem do número de entradas nos braços abertos

Análise estatística mostrou que não houve alteração na porcentagem de entradas nos braços abertos nos grupos avaliados ( $F_{6,70}=0,889$ ; Fig.24.).

##### Porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos

Análise estatística mostrou aumento significativo do grupo AVA em relação ao grupo VVS na porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos ( $F_{6,70}=1,045$ ; Fig.25).

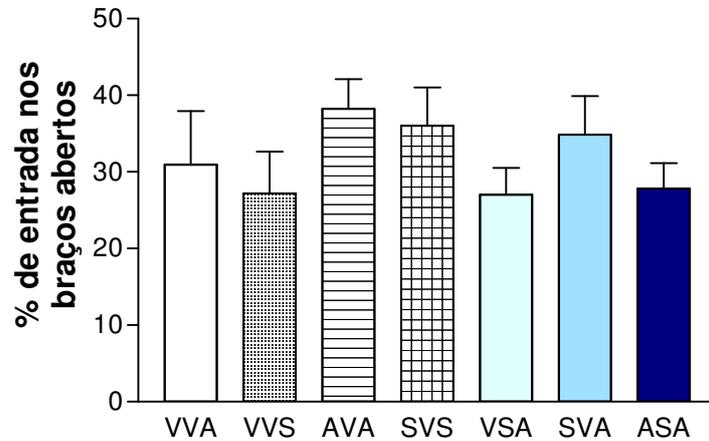


Figura 24 – Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da porcentagem do número de entradas nos braços abertos no labirinto em cruz elevado. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. Não houve alteração estatisticamente significativa entre os grupos.  $p > 0,05$ ; ANOVA; Bonferroni.

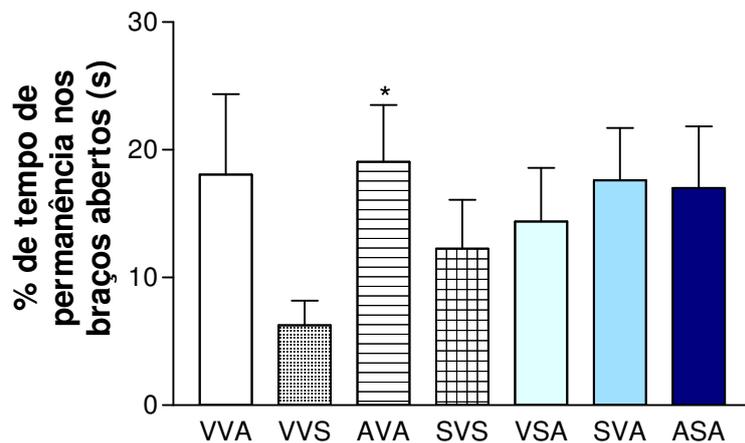


Figura 25 – Efeitos do tratamento crônico com IMAO-B ou anfetamina na avaliação da porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos no labirinto em cruz elevado. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo VVS. ANOVA; Bonferroni.

---

#### 4.4.2 Experimento 3: Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina, nos níveis de corticosterona.

Os animais foram submetidos a um pré-tratamento, à abstinência e ao desafio conforme item 4.1 do Delineamento Experimental Geral. Imediatamente após a avaliação em campo aberto os animais foram testados no labirinto em cruz elevado. No dia seguinte os animais receberam uma injeção de solução salina, anfetamina ou selegilina e após 15 minutos foram decapitados e o sangue foi coletado. A corticosterona foi dosada a partir do soro conforme item 3.3.4 de material e métodos.

Para este experimento foram formados os seguintes grupos: VVA, VVS, AVA, SVS, VSA, SVA, ASA.

Resultados

##### Níveis de corticosterona

A análise estatística mostrou aumento significativo do grupo SVS em relação aos grupos VVA e VVS. O grupo ASA mostrou aumento estatisticamente significativo em relação aos grupos VVA, VVS, AVA e VSA (KW= 18.220) (figuras 26 e 27).

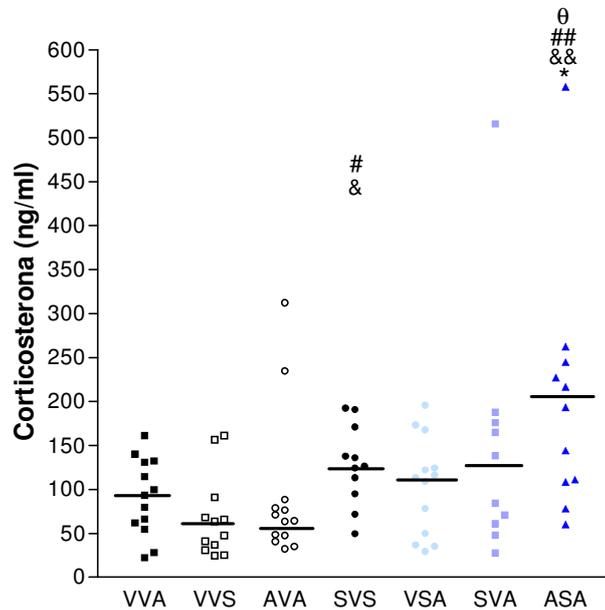


Figura 26. Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml). Resultados expressos em valores individuais  $\pm$  medianas. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo VVA. &  $p < 0,01$ , &&  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVS. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  em relação ao grupo AVA.  $\theta$   $p < 0,05$  em relação ao grupo VSA. Kruskal-Wallis, Dunn.

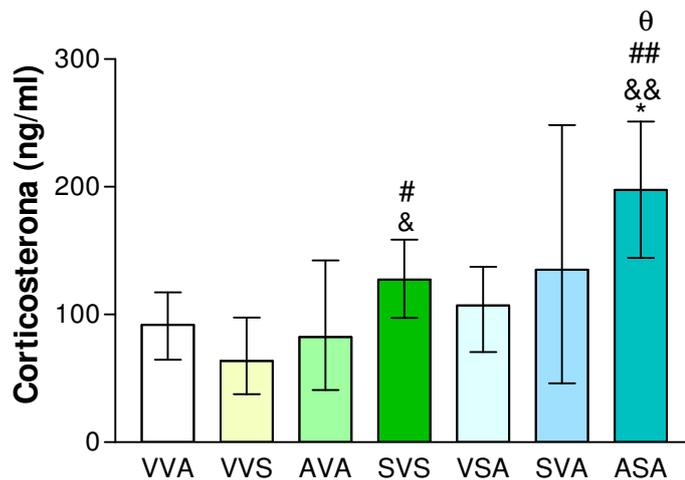


Figura 27. Efeitos do tratamento crônico com selegilina ou anfetamina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml). Resultados expressos em mediana  $\pm$  coeficiente de variação. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo VVA. &  $p < 0,01$ , &&  $p < 0,001$  em relação ao grupo VVS. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  em relação ao grupo AVA.  $\theta$   $p < 0,05$  em relação ao grupo VSA. Kruskal-Wallis, Dunn.

---

#### 4.5 Experimento 4: Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina, na atividade locomotora em campo aberto.

Os animais foram submetidos à administração aguda de selegilina, anfetamina ou solução salina conforme item 4.1 do Delineamento Experimental Geral. Após 15 minutos, os animais foram testados em campo aberto conforme item 3.3.1 de material e métodos.

#### Resultados

##### Distância percorrida

##### A) Total

A análise estatística mostrou aumento significativo na distância percorrida observada no grupo anfetamina em relação aos demais grupos. ( $F_{2,21}=17,284$ ; Fig.28).

##### B) Central

A análise estatística mostrou diminuição significativa na distância percorrida observada no grupo selegilina em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=22,371$ ; Fig. 28).

---

### C) Periférica

A análise estatística mostrou aumento significativo na distância percorrida observada no grupo anfetamina em relação aos demais grupos. ( $F_{2,21}=11,217$ ; Fig. 28).

### Velocidade Média

#### A) Total

A análise estatística mostrou efeito significativo na velocidade média (cm/s) observada no grupo anfetamina a qual apresenta-se aumentada em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=17,297$ ; Fig.29).

#### B) Central

A velocidade média dos animais do grupo anfetamina mostrou aumento estatisticamente significativo em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=6,149$ ; Fig.29).

#### C) Periférica

A velocidade média dos animais do grupo anfetamina na zona periférica mostrou aumento estatisticamente significativo em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=15,793$ ; Fig.29).

---

### Tempo em movimento

#### A) Total

A análise estatística demonstrou aumento significativo do grupo anfetamina em relação aos demais grupos. O grupo selegilina apresentou diminuição estatisticamente significativa em relação ao grupo anfetamina ( $F_{2,21}=10,771$ ; Fig. 30).

#### B) Central

O grupo selegilina apresentou diminuição estatisticamente significativa em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=22,264$ ; Fig.30).

#### C) Periférica

O grupo anfetamina apresentou aumento estatisticamente significativo em relação aos demais grupos ( $F_{2,21}=7,346$ ; Fig.30).

### Tempo na zona

#### A) Central

O grupo anfetamina apresentou diminuição estatisticamente significativa em relação ao grupo solução salina ( $F_{2,21}=2,738$ ; Fig.31).

#### B) Periférica

O grupo anfetamina apresentou aumento estatisticamente significativo em relação ao grupo solução salina ( $F_{2,21}=2,740$ ; Fig.31).

---

### Levantar

O número de levantar dos animais do grupo anfetamina apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos. O grupo selegilina apresentou uma diminuição estatisticamente significativa deste parâmetro em relação aos outros dois grupos ( $F_{2,21}=33,838$ ; Fig.32).

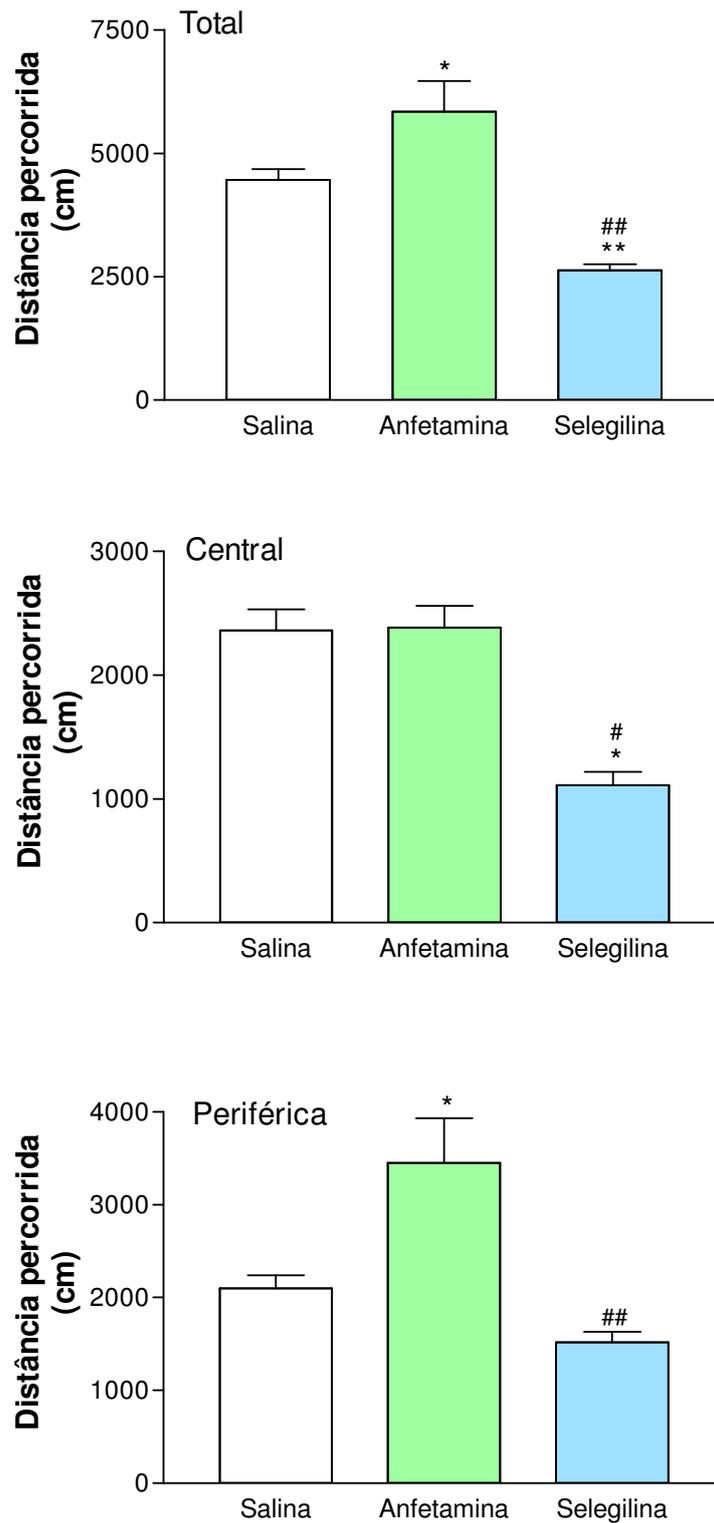


Figura 28. Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da distância percorrida (cm/s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,01$  em relação ao grupo solução salina. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,001$  em relação ao grupo anfetamina. ANOVA, Bonferroni.

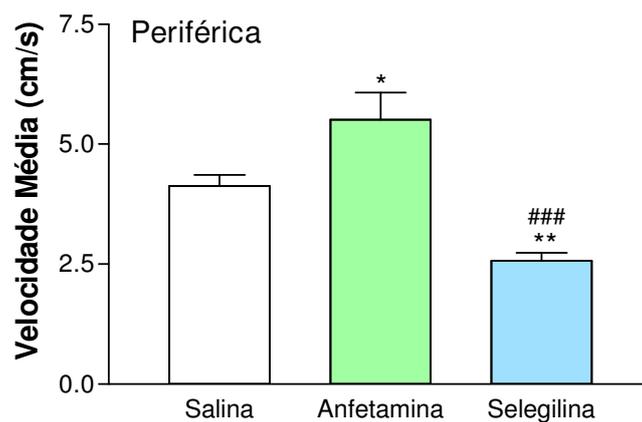
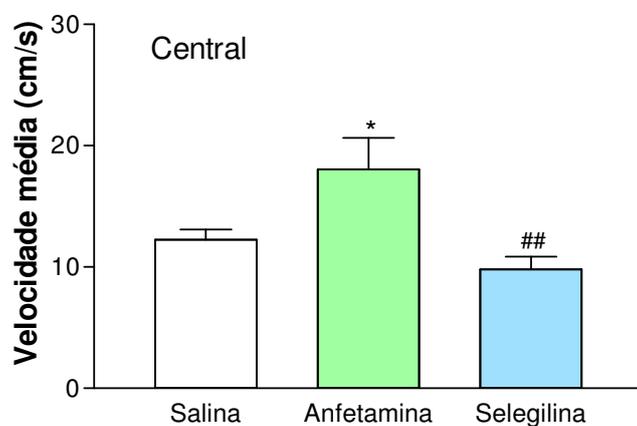
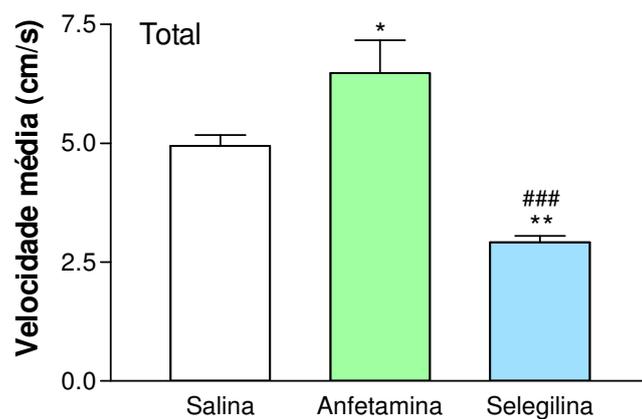


Figura 29. Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da velocidade média (cm/s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \* $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,01$  em relação ao grupo solução salina. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,001$  em relação ao grupo anfetamina. ANOVA, Bonferroni.

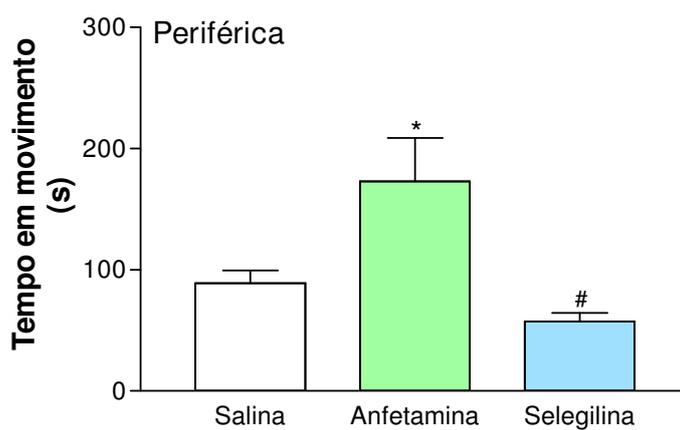
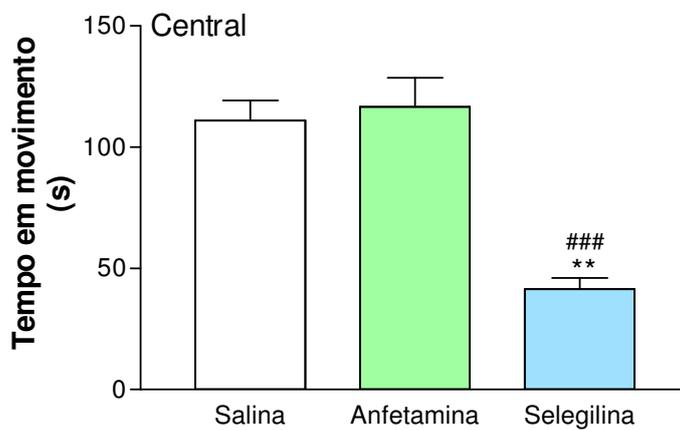
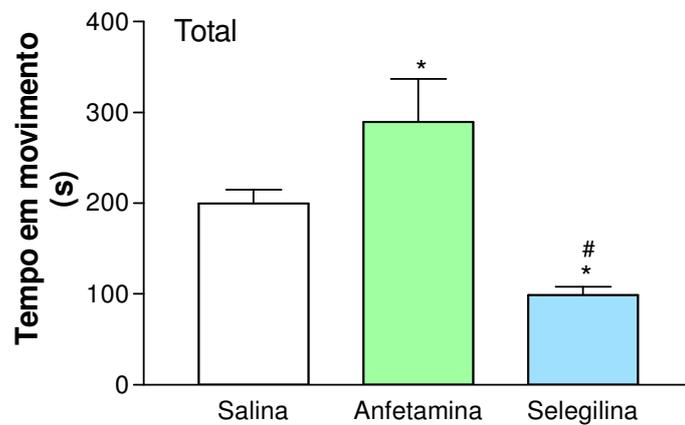


Figura 30 - Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação do tempo de permanência (s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$  em relação ao grupo solução salina. #  $p < 0,01$ , ##  $p < 0,001$  em relação ao grupo Anfetamina. ANOVA, Bonferroni.

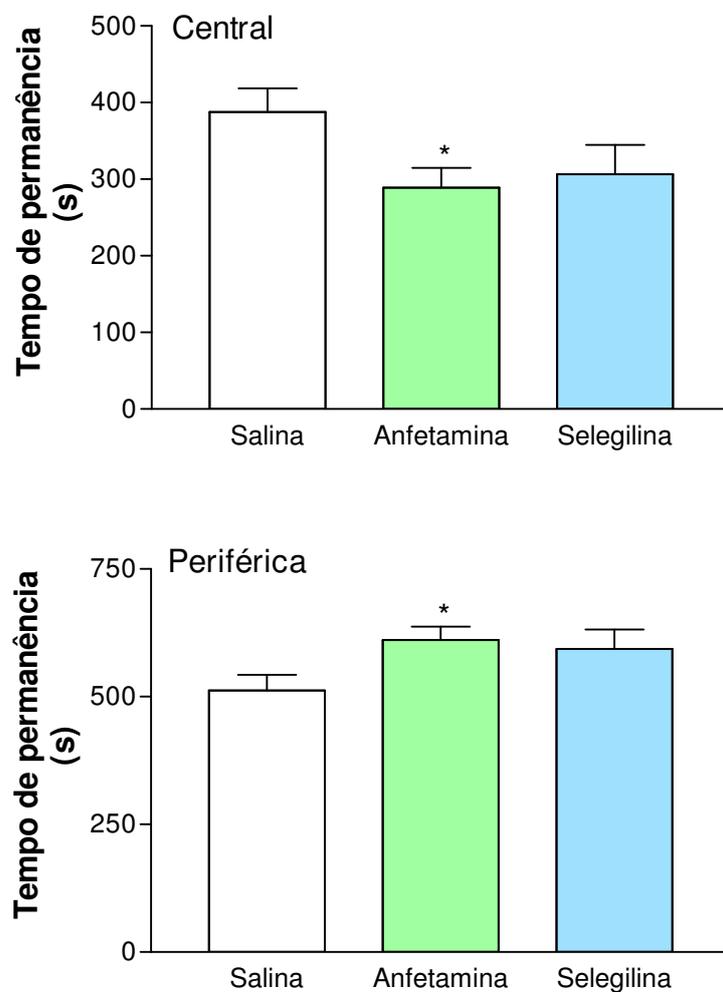


Figura 31 - Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação do tempo de permanência (s) no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo solução salina. ANOVA, Bonferroni.

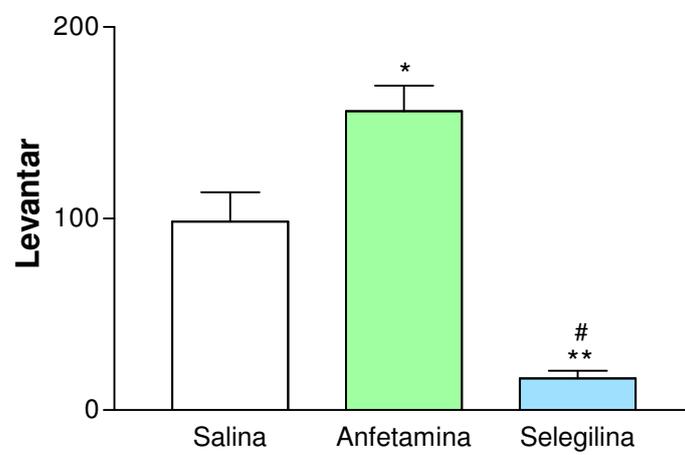


Figura 32 - Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina no levantar dos animais no campo aberto. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$  em relação ao grupo salina. #  $p < 0,001$  em relação ao grupo anfetamina. ANOVA, Bonferroni.

---

#### 4.5.1 Experimento 5: Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina avaliado no labirinto em cruz elevado.

Os animais foram submetidos a uma administração aguda de selegilina, anfetamina ou solução salina conforme item 4.2 do Delineamento Experimental Geral. Imediatamente após a observação no campo aberto os animais foram testados no labirinto em cruz elevado por 5 minutos conforme item 3.3.2 de material e métodos.

#### Resultados

##### Porcentagem do número de entradas nos braços abertos

A porcentagem do número de entradas nos braços abertos não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ( $F_{2,21}=2,042$ ; Fig.33).

##### Porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos

A porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ( $F_{2,21}=0,698$ ; Fig.34).

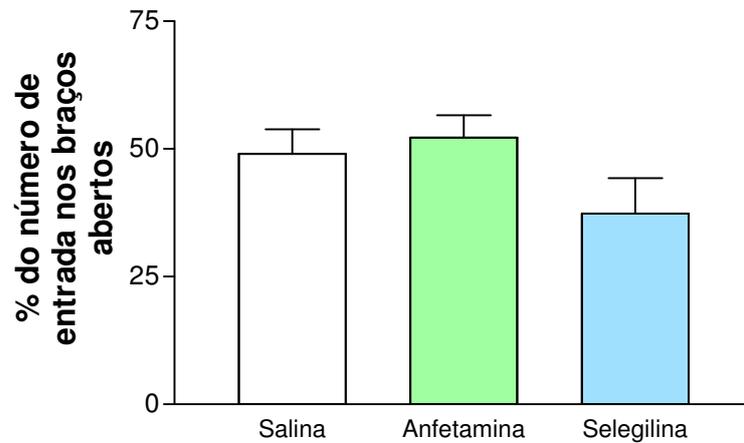


Figura 33. Efeitos do tratamento agudo com selegilina ou anfetamina na avaliação da porcentagem do número de entradas nos braços abertos no labirinto em cruz elevado. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.  $p > 0,05$ ; ANOVA; Bonferroni.

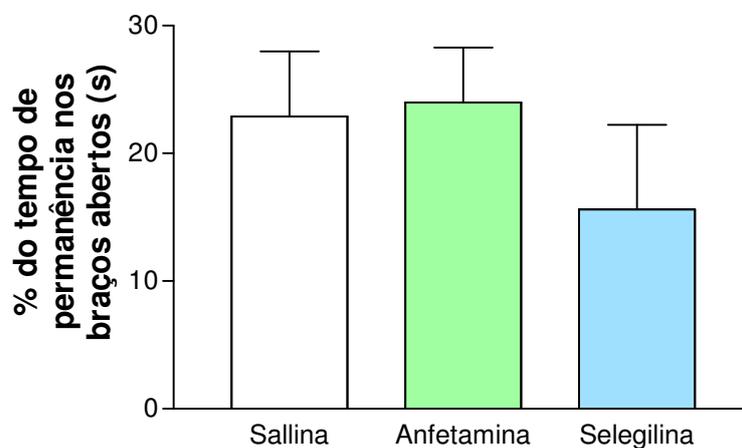


Figura 34. Efeitos do tratamento agudo com selegilina e anfetamina na avaliação da porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos no labirinto em cruz elevado. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.  $p > 0,05$ ; ANOVA; Bonferroni.

---

#### 4.5.2 Experimento 6: Efeitos do tratamento agudo com selegilina nos níveis de corticosterona.

Os animais foram submetidos a uma administração aguda de solução salina ou selegilina conforme item 4.3 do Delineamento Experimental Geral. Imediatamente após o labirinto em cruz elevado os animais foram decapitados e o sangue foi coletado. A corticosterona foi dosada a partir do soro conforme item 3.3.4 de material e métodos.

#### Resultados

##### Níveis de corticosterona

A análise estatística mostrou redução estatisticamente significativa do grupo selegilina em relação ao grupo salina ( $U=151$ ) (figuras 35 e 36).

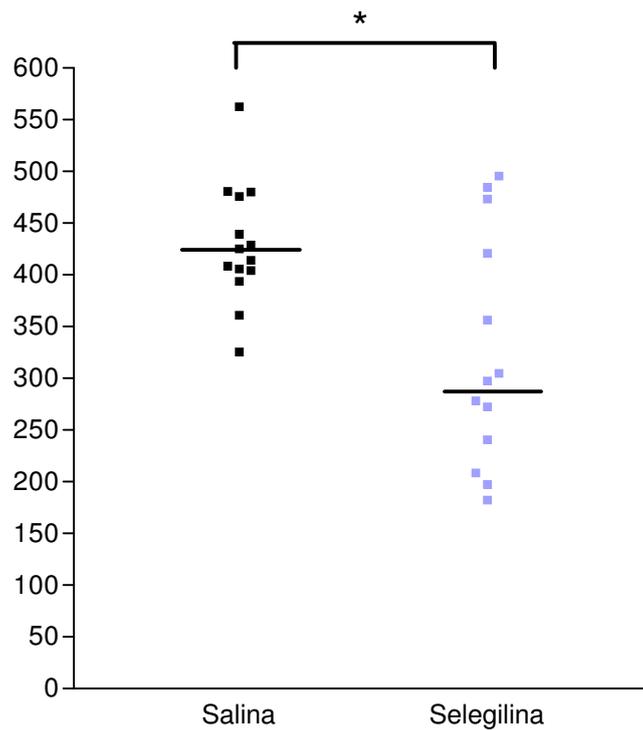


Figura 35. Efeitos do tratamento agudo com selegilina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml). Resultados expressos em valores individuais  $\pm$  medianas. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo salina. Mann-Whitney.

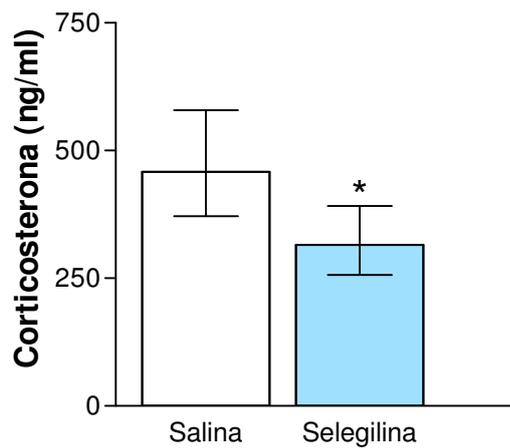


Figura 36. Efeitos do tratamento agudo com selegilina, nas concentrações séricas de corticosterona (ng/ml). Resultados expressos em mediana  $\pm$  coeficiente de variação. \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo salina. Mann-Whitney.

---

#### 4.6 Experimento 7: Efeitos do tratamento agudo com solução salina, anfetamina ou selegilina na pressão arterial e frequência cardíaca.

Os animais foram submetidos a uma administração aguda de solução salina, anfetamina ou selegilina conforme item 4.3 do Delineamento Experimental Geral. As medidas de pressão arterial e frequência cardíaca foram realizadas utilizando-se o método de medida indireta descrito no item 3.4 de Material e Métodos.

#### Resultados

##### Frequência Cardíaca

##### A) Grupo Salina

A frequência cardíaca não apresentou diferença estatisticamente significativa nos animais que receberam solução salina 0,9% quando comparados aos seus níveis basais ( $t=1,076$ ; Fig.37A).

##### B) Grupo Anfetamina

A frequência cardíaca não apresentou diferença estatisticamente significativa nos animais que receberam anfetamina quando comparados aos seus níveis basais ( $t=2,516$ ; fig. 37B).

---

C) Grupo Selegilina

Os animais pertencentes a este grupo apresentaram redução estatisticamente significativa na frequência cardíaca ( $t=8,819$ ; fig.37C).

Pressão Arterial Sistólica

A) Grupo Salina

Não houve diferença estatisticamente significativa deste parâmetro ( $t=0,1571$ ; Fig.38A).

B) Grupo Anfetamina

Não houve diferença estatisticamente significativa deste parâmetro ( $t=1,716$ ; Fig.38B).

C) Grupo Selegilina

A pressão arterial nos animais deste grupo apresentou redução estatisticamente significativa quando comparados aos seus níveis basais ( $t=7,243$ ; Fig.38C).

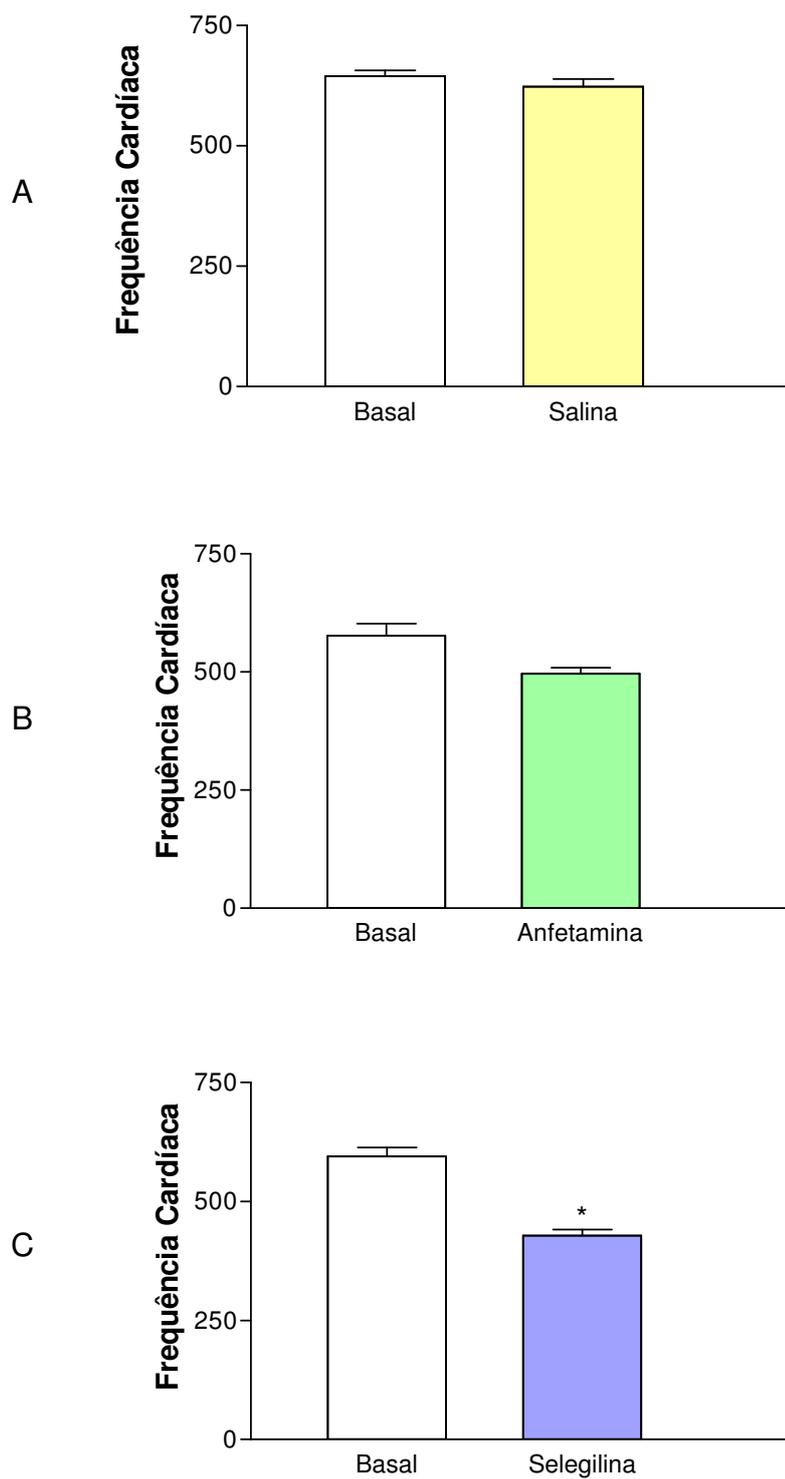


Figura 37. Efeitos do tratamento agudo com A-solução salina, B-anfetamina ou C-selegilina na frequência cardíaca. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$ , em relação ao resultado basal. Teste t de student.

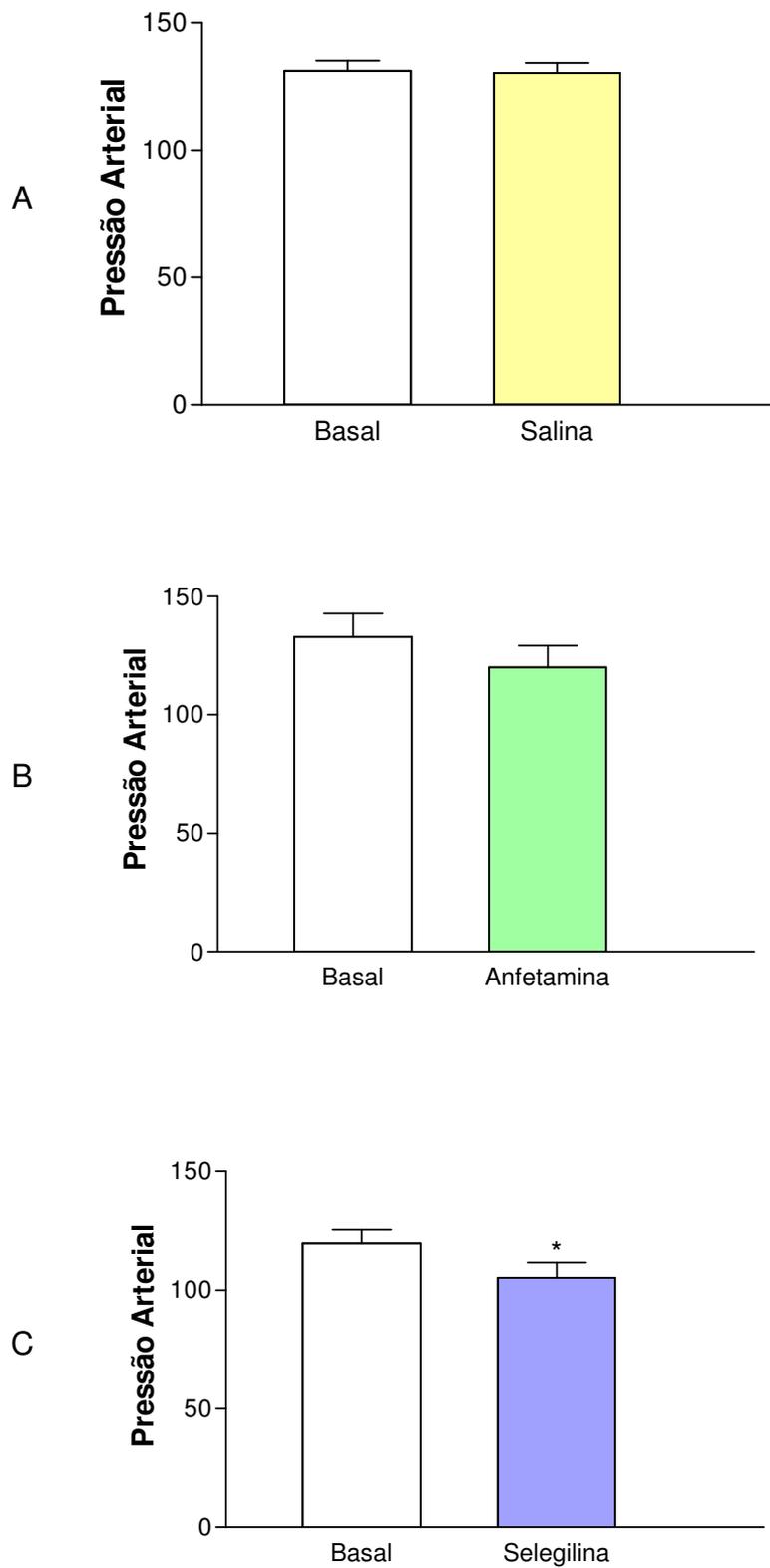


Figura 38. Efeitos do tratamento agudo com A-solução salina, B-anfetamina ou C-selegilina na pressão arterial. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão. \*  $p < 0,05$ , em relação ao resultado basal. Teste t de student.

---

## 5 DISCUSSÃO

A sensibilização, caracterizada por um aumento no efeito comportamental de uma droga após administrações repetidas, se deve a ocorrência de neuroadaptações que geram nos dependentes uma hipersensibilidade a droga e estímulos relacionados a ela. Drogas como a anfetamina promovem modificações em sistemas de neurotransmissão, (ex. sistema dopaminérgico) (ROBINSON e BERRIDGE 1993; PIERCE e KALIVAS, 1997). Além disto, a anfetamina induz neuroplasticidade, aumento de DA no núcleo accumbens (KANDEL et al., 2003) e estimulação do eixo HPA (BARR et al., 2002; VANDERSCHUREN et al., 1999).

A administração repetida de anfetamina resulta em uma complexa mudança do padrão comportamental em camundongos, que inclui, aumento de alguns comportamentos em resposta a uma dose desafio após um período sem a droga (KUCZENSKI et al., 1997). Este aumento na expressão do comportamento (por exemplo, na locomoção) persiste mesmo após prolongados períodos de abstinência. Isto caracteriza a

---

sensibilização comportamental pela anfetamina, o que segundo BARR et al., (2002) e VANDERSCHUREN et al., (1999) é também dependente do aumento da liberação de corticosterona devido à estimulação do eixo HPA pelo psicoestimulante.

Experimentos têm sido realizados para se averiguar as bases neurais desta alteração comportamental, que parece estar relacionada com os sistemas dopaminérgicos mesolímbicos e nigroestriatal devido ao seu envolvimento na estimulação locomotora (CREESE e IVERSEN, 1974; COLE, 1978; KEHNE et al., 1981).

Relacionado a isto, o experimento 1 (item 4.4 do delineamento experimental e resultados) mostra primeiramente, que em nossas condições experimentais, foi desenvolvida sensibilização comportamental pela anfetamina, revelada por um aumento da atividade locomotora (grupo AVA, figura 19). A diminuição na locomoção na zona central, em contraste ao aumento da locomoção na zona periférica, sugere que a segunda seria um parâmetro mais sensível para revelar a sensibilização.

Os resultados acima descritos, concomitantemente ao aumento do tempo em movimento dos animais do grupo AVA (figura 21) na zona periférica e aumento da velocidade média na zona central (figura 20) em relação aos animais do grupo VVA, podem também evidenciar a correlação entre a atividade locomotora e os efeitos ansiogênicos induzidos pela anfetamina (PELLOW et al., 1985; LISTER et al., 1987). Segundo BARNETT (1996), os roedores preferem locais perto de superfícies verticais onde eles estão menos expostos a predadores.

---

Todavia, embora este experimento tenha demonstrado a expressão da sensibilização comportamental, o experimento 1 (figura 19) nos mostra que isto não é dependente do aumento nos níveis de corticosterona como pode observado em estudos anteriores (BARR et al., 2000, VANDERSCHUREN et al., 1999). Estes resultados estão de acordo com os nossos. Isto pode ser devido ao desvio padrão muito grande. Entretanto este resultado também foi evidenciado por SCHMIDT et al., (1999) que demonstraram que a sensibilização comportamental e o eixo HPA não são interdependentes indicando que a hipersecreção de corticosterona não é crucial na determinação da expressão da sensibilização comportamental. Isto também é evidenciado quando se administra um antagonista de receptor CRH que tem como efeito abolir a hipersecreção de corticosterona pela anfetamina e isto não afeta a expressão da sensibilização. Sendo assim, a hipersecreção de corticosterona e a sensibilização comportamental parecem não ser processos dependentes (SCHMIDT et al., 1999).

A presença de diferenças estatisticamente significantes entre os animais do grupo ASA (figura 19), que receberam selegilina no período de abstinência, comparado com o grupo AVA, demonstra que a selegilina potencia o efeito da anfetamina. Isto pode ser devido ao efeito inibidor desta droga sobre a MAO, na dose utilizada. Inibindo-se a MAO-B pode-se então modular o sistema dopaminérgico, acarretando assim um aumento significativo na concentração cerebral de DA livre. A anfetamina por sua vez, também teria efeito semelhante, uma vez que aumenta os níveis de DA por aumento da liberação e bloqueio da recaptção, prolongando o

---

tempo em que a DA permanece na fenda sináptica (KANDEL et al., 2003). Sendo assim, as duas drogas juntas (anfetamina e selegilina) fariam com que as concentrações de DA cerebral estivessem muito aumentadas. Para explicar tal hipótese pode-se inferir que a anfetamina aumenta o tempo em que a DA permanece na fenda sináptica, e isto é possivelmente potenciado por: (A) da selegilina inibir a MAO, fazendo com que não ocorra degradação de DA (e das demais catecolaminas) e deste modo à quantidade de DA livre no citoplasma, do neurônio pré-sináptico, esteja aumentada e a quantidade nas vesículas também, resultando em uma maior quantidade de DA sendo liberada na fenda, e (B) a selegilina também bloqueia a recaptação fazendo com que mais DA fique livre na fenda.

Quando houver falta das drogas irá ocorrer uma diminuição da concentração de DA os receptores ficarão mais sensíveis e o neurônio pós-sináptico irá aumentar o número destes receptores para que consiga melhorar a eficiência da ligação neurotransmissor-receptor (KANDEL et al., 2003). Entretanto segundo PIERCE e KALIVAS (1997) esta não é a causa da expressão da sensibilização comportamental ser permanente. Além disso, a selegilina, quando é metabolizada, produz desmetilselegilina, metaanfetamina e esta é convertida em anfetamina (GERLACK et al, 1996; CHRISP et al, 1991).

Observou-se também resultados semelhantes nos parâmetros velocidade média (figura 20) e no tempo em movimento na arena e nas duas zonas (central e periférica) (figura 21). Além disso, a selegilina provavelmente potencia os efeitos ansiogênicos induzidos pela anfetamina

---

uma vez que os animais do grupo AIA (figuras 26 e 27) permaneceram mais tempo em movimento na zona periférica. Os animais deste grupo também apresentaram um aumento nos níveis de corticosterona (figuras 26 e 27) quando comparados aos animais do grupo AVA. Todavia, isto não ocorre quando comparados aos animais do grupo SVS, o que corrobora com a afirmação descrita anteriormente de que a selegilina potencia os efeitos da anfetamina.

Os animais dos grupos VSA e SVA apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos VVS e SVS, e ainda o grupo VSA apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo AVA (figura 19). Sendo assim, pode-se inferir que os animais dos grupos VSA e SVA tiveram locomoção semelhante aos animais do grupo ASA, evidenciou-se também que os grupos VSA e SVA apresentaram aumento significativo em relação aos animais que receberam apenas selegilina (VVS, SVS) ou desafio com anfetamina (VVA). Estes resultados corroboram com a afirmação feita anteriormente de que provavelmente a selegilina e a anfetamina, quando administradas concomitantemente, promovem potenciação dos seus efeitos. Além disso, a selegilina parece criar uma sensibilização prévia para anfetamina o que é evidenciado pelo grupo VSA.

Segundo estudos realizados até o momento, para se observar à sensibilização seria necessário, primeiramente, um aumento da oferta de DA na fenda sináptica e posteriormente uma diminuição abrupta desta como ocorre no período de abstinência. Este período seria necessário para o aumento da sensibilidade, o que levaria a uma maior resposta no

---

desafio. Isto é corroborado por nossos resultados com os grupos AVA e SVS quando comparados a seus respectivos controles (VVA e VVS). No entanto, nos grupos ASA e VSA pode-se observar uma potenciação do efeito da anfetamina. Nestes grupos houve um aumento da oferta de DA no período de abstinência, no lugar de uma diminuição. Este aumento é devido a dois mecanismos: menor metabolização de DA em presença da selegilina e o aumento da liberação deste neurotransmissor, já que pelo processo de biotransformação, a selegilina origina anfetamina. Estes resultados levam a sugerir que o período de abstinência não seria necessário para o desenvolvimento da sensibilização.

Observando-se o grupo SVS, no parâmetro distância percorrida (figura 19), onde os animais apresentaram tendência a aumento quando comparados aos animais do grupo VVS, pode-se inferir que a selegilina possivelmente sensibiliza para ela mesma, o que confirma dados prévios de outros autores (THEMANN et al., 2002). Por outro lado, no grupo VVS a locomoção foi significativamente menor que a do grupo VVA (experimento 1, figura 19). Nos níveis de corticosterona houve um aumento estatisticamente significativo nos animais do grupo VVS e os do grupo SVS (figuras 26 e 27), evidenciando que a selegilina cronicamente estimula o eixo HPA e aumenta o ACTH, fazendo com que haja aumento nos níveis de corticosterona. Resultado semelhante pode ser observado no experimento 4 (item 4.5 do delineamento experimental e resultados) onde os animais que receberam selegilina agudamente apresentaram redução na distância percorrida total (figura 28), bem como redução do tempo em

---

movimento (figura 30), redução no levantar (comportamento exploratório) (figura 32) e redução nos níveis de corticosterona (figuras 35 e 36).

A diminuição no efeito comportamental é devido ao efeito da selegilina na pressão arterial e na frequência cardíaca como evidenciado no experimento 7 (item 4.6 do delineamento experimental e resultados, figuras 37C e 38C). Embora dados de literatura demonstrem que a administração de anfetamina promove aumento da pressão arterial, em nossos experimentos, este efeito não foi evidenciado (experimento 7, figuras 37B e 38B). Já a selegilina provoca uma hipotensão de curta duração acompanhado por uma diminuição na frequência cardíaca, provocada por diminuição do tônus simpático, que atua no controle da pressão arterial por três mecanismos diferentes:

1- Vamos primeiramente observar a biossíntese das catecolaminas:

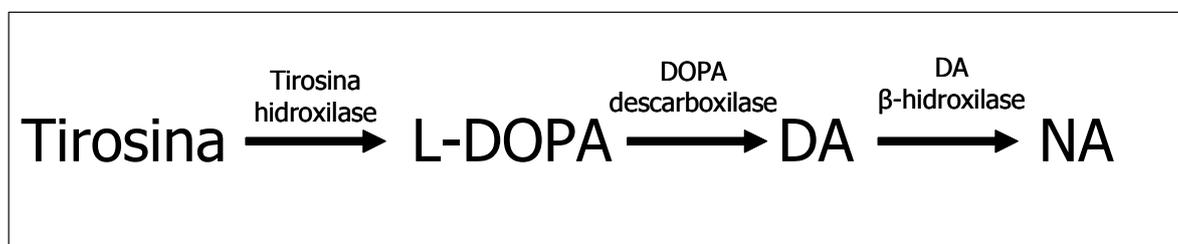


Figura 39: Biossíntese das catecolaminas (adaptado de Goodman e Gilman 2000).

Em uma situação normal, ou seja, sem o uso de substâncias que atuem no SNC, a tirosina por ação da enzima DOPA descarboxilase transforma a tirosina em tiramina que é o principal substrato da MAO. Quando se administra selegilina a um paciente, a MAO é inativada, a tiramina fica livre e através da enzima dopamina β-hidroxilase é transformada num falso neurotransmissor (octopamina) que compete com a NA nas vesículas. Sendo assim, menos NA será liberada para fenda

---

sináptica e menos NA agirá sobre o músculo cardíaco estimulando a frequência cardíaca e a força de contração (como descrito anteriormente no item 1.5.3 da introdução), assim haverá uma diminuição da pressão arterial bem como da frequência cardíaca.

2- A selegilina irá agir deprimindo o centro vasomotor bulbar. Este é estimulado pela NA que faz com que ocorra hipotensão, uma vez que esta está aumentada no SNC devido à inibição da MAO, ocorrerá então diminuição na pressão arterial e na frequência cardíaca.

3- A selegilina irá agir nos gânglios simpáticos fazendo com que haja uma via colinérgica atuando em uma dopaminérgica inibitória sobre o eixo pós-ganglionar. Isto promoveria liberação de menos NA causando uma diminuição na pressão arterial e na frequência cardíaca.

A diminuição nos níveis de corticosterona quando da administração aguda de selegilina, provavelmente se deve a uma sobrestimulação do eixo HPA. Este resultado concorda com o uso clínico desta substância para o tratamento de Cushing em cães e gatos onde ela atua causando uma diminuição nos níveis de corticosterona e uma diminuição na pressão arterial (PETERSON, 1999; PETERSON, 2001; REUSCH et al., 1999). Esta diminuição dos níveis de corticosterona segundo REUSCH et al., (1999) acontece devido ao fenômeno de "*down-regulation*" de ACTH pelo aumento da concentração de DA. Nos animais isto estaria relacionado à parte intermediária e distal da hipófise, sendo que em 70% dos casos em cães isto é causado por adenoma na parte distal. Já em humanos isto é devido a microadenoma no lobo anterior ou parte distal da hipófise.

---

Durante muitos anos a selegilina foi usada como antidepressivo. Sua eficácia clínica para fobia social foi muito investigada e comprovada (LIEBOWITZ et al., 1992; VERSIANI et al., 1992;). Seu efeito ansiolítico também foi evidenciado para estresse pós-traumático, síndrome do pânico e fobia momentânea (VAN VLIET et al., 1993). Entretanto, segundo MAKI (2000) poucos estudos existem evidenciando o efeito ansiolítico dos inibidores da MAO.

FONTANA et al., (1989) demonstraram, em experimento com teste de conflito, que os inibidores da MAO apresentam efeito ansiolítico com tratamento crônico e não agudo. Com o labirinto em cruz elevado existem poucos trabalhos publicados.

No experimento 2 (item 4.4.1 do delineamento experimental e resultados, figura 25), o grupo SVS apresentou uma diminuição na % de tempo de permanência nos braços abertos, evidenciando um possível efeito ansiogênico também observado no grupo VVS (figura 24). No experimento 5 (item 4.5.1 do delineamento experimental e resultados, figuras 33 e 34) isto também é evidenciado, uma vez que o grupo selegilina mostrou tendência à diminuição na % do tempo de permanência nos braços abertos bem como na % do número de entradas nos braços abertos.

O tratamento agudo com anfetamina segundo VANDERSCHUREN et al., (1999) é suficiente para acarretar conseqüências neuroendócrinas, neuroquímicas e comportamentais, o que levaria a um aumento da atividade locomotora e aos seus efeitos ansiogênicos, o que seria devido a uma hiperatividade no núcleo accumbens, no caudato putamem e no

---

estriado. Nos experimentos 4 (distância percorrida, figura 28) e 5 (figuras 33 e 34) pode-se observar o efeito agudo da anfetamina aumentando a atividade locomotora (figura 28), e também que os animais permaneceram mais tempo em movimento na zona periférica, demonstrando o efeito ansiogênico da anfetamina (figuras 30 e 31). No experimento 5 (figura 34) pode-se observar que os animais mostram que a porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos é baixa.

Assim, nossos dados confirmam que fármacos que aumentam a disponibilidade de DA na fenda sináptica, como, por exemplo, anfetamina e selegilina, podem apresentar um efeito ansiogênico.

---

## 6 CONCLUSÃO

Em todos os itens a seguir nos referimos exclusivamente aos efeitos comportamentais, endócrinos e cardíacos dos fármacos.

- a) O tratamento com anfetamina, seguido de um período de abstinência sensibiliza o animal para anfetamina;
- b) Os níveis de corticosterona não estão aumentados nos animais sensibilizados por anfetamina (ver selegilina item g da conclusão);
- c) A sensibilização comportamental e a corticosterona não são processos dependentes;
- d) A administração de selegilina no período de abstinência potencia os efeitos da anfetamina;
- e) A administração da selegilina no período de abstinência do tratamento com anfetamina potencia a sensibilização comportamental para anfetamina;
- f) O tratamento com selegilina, seguido de um período de abstinência aumenta o efeito de uma dose aguda de anfetamina;
- g) O tratamento com selegilina, seguido de um período de abstinência, sensibiliza o animal para selegilina. Bem como aumenta os níveis de corticosterona;

- 
- h) A abstinência não seria necessária para o desenvolvimento da sensibilização comportamental;
  - i) Uma dose de anfetamina mostrou os conhecidos efeitos deste fármaco estimulando a atividade motora;
  - j) Anfetamina agudamente, não teve efeito sobre a pressão arterial e nem sobre a frequência cardíaca;
  - k) Uma dose de selegilina tem efeitos opostos aos da anfetamina na atividade motora;
  - l) Selegilina agudamente causa hipotensão e bradicardia;
  - m) Uma dose aguda de selegilina causa diminuição nos níveis de corticosterona.

---

## REFERÊNCIAS

- BARNETT, S.A. The rat: a study in behavior. **Chicago. IL. Aldie**, 1996.
- BARR, A.M.; HOFMANN, C.E.; WEINBERG, J.; PHILLIPS, A.G.; Exposure to repeated, intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. **Neuropsychopharmacology.**, 26:3, 286-294, 2002.
- BAXTER, J.D.; ROUSSEAU, G.G.; Glucocorticoid hormone action: an overview. **Monograf. Endocrinology.**, 12:1-24, 1979.
- BERMAN, A.L. The brainstem of the rat. In: **A Cytoarchitectonic atlas with stereotaxic Coordinates.**, University of Wisconsin Press, Madison., 1968.
- BUUSE, M.V.D.; MORRIS, M.; CHAVEZ, C.; MARTIN, S.; WANG, J. Effect of adrenalectomy and corticosterone replacement on prepulse inhibition and locomotor activity in mice. **British Journal of Pharmacology**, 142:3, 543-540, 2004.
- CHRISP,P.; MAMMEN. G. J.; SORKIN, E. M. Selegiline. A review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. **Drugs Aging**, 1: 3,228-248, 1991.
- CLARK, D.; WHITE, F.J. D1 dopamine receptor--the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. **Synapse.** 1:4, 347-388, 1987.
- CLAUSTRE, Y.; RIVY, J.P.; DENNIS, T.; SCATTON, B. Pharmacological studies on stress-induced increase in frontal cortical dopamine metabolism in the rat. **The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, 238:2, 693-700,1986.
- COLE, S.O. Brain mechanisms of amphetamine-induced anorexia, locomotion and stereotypy: a review. **Neuroscience Behavior Review.**, 2: 89-100, 1978.

---

CONNEL, P.H. **Amphetamine Psychosis**. Londres: Chapman and Hill, 1958.

COSTA, F. G.; FRUSSA-FILHO, R.; FELICIO, L. F. The neurotensin receptor antagonist, SR48692, attenuates the expression of amphetamine-induced behavioural sensitisation in mice. **European Journal of Pharmacology**, 428: 97-103, 2001.

CREESE, I.; IVERSEN, S.D. The role of forebrain dopamine systems in amphetamine-induced stereotypy in the adult rat following neonatal treatment with 6-hydroxydopamine. **Psychopharmacology**, 39: 345-357, 1974.

DEUTCH, A.Y.; GOLDSTEIN, M.; BALDINO, JR.,F.; ROTH, R.H. In Kalivas, P.W.; NEMEROFF, C.B. The Mesocorticolimbic Dopamine System. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 537: 27-50, 1988.

DOMESICK, V.B. Neuroanatomical organization of dopamine neurons in the ventral tegmental area. In: KALIVAS, P.W. & NEMEROFF, C.B. The Mesocorticolimbic Dopamine System. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 537: 10-26, 1988.

DOWNS, A. EDDY, N.B. The effect of repeated doses of cocaine on the rat. **Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, 46: 199-202, 1932.

FALLON, J.H. Topographic organization of ascending dopaminergic projections. In: KALIVAS, P.W. & NEMEROFF, C.B. The Mesocorticolimbic Dopamine System. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 537: 1-9, 1988.

FELICIO, L. F.; MAZZINI, B. K.; CACHEIRO, R. C.; CRUZ, T. N.; NASELLO, A. G. Stimulation of either cholecystokinin receptor subtype reduces while antagonists potentiate or sensitize a morphine-induced excitatory response. **Peptides**, 22: 8, 1299-1304, 2001.

FONTANA, D.J. SCHEFKE, D.M.; COMMISSARI, S.R.L. Acute versus chronic clonidine treatment effects on conflict behavior in the rat. **Behavior Pharmacology**, 1:3, 201-208, 1989.

GERLACH, M.; YODIM, M.B.; RIEDER, P. Pharmacology of selegiline. **Neurology**, 47: 137-45, 1996.

---

GOODMAN GILMAN, A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, W.R. The pharmacological basis of therapeutics. **Mc Graw-Hill**, 10<sup>ed</sup>, 1671, 2003.

GRAPH PAD INSTAT tm GraphPad software. V2.01©, 1990-1993.

HEINONEN, E. H.; MYLLYLA, V.; SOTANIEMI, K.; LAMINTAUSTA, R.; SALONEN, J. S.; ANTILLA, M.; SAVIJARVI, M.; KOTILA, M.; RINNE, U. K. Pharmacokinetics and metabolism of selegiline. **Acta Neurologica Scandinavica Supplementum**, 126: 93-99, 1989.

HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas, drogas simpaticomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. *In*: GOODMAN GILMAN, A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, W.R. The pharmacological basis of therapeutics. **Mc Graw-Hill**, 10<sup>ed</sup>, 1671, 2003.

HORGER, B. A.; TAYLOR, J. R., ELSWORTH, J. D.; ROTH, R. H. Preexposure to, but not cotreatment with, the neurotensin antagonist SR 48692 delays the development of cocaine sensitization. **Neuropsychopharmacology**, 11: 3, 215-222, 1994.

JACKSON, E.K. Renina e Angiotensina. *In*: GOODMAN GILMAN, A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, W.R. The pharmacological basis of therapeutics. **Mc Graw-Hill**, 10<sup>ed</sup>, 1671, 2003.

KANDEL, R.E.; SCHWARTZ, H.J.; JESSEL, M.T. **Princípios da Neurociência**. Manole, 4<sup>ed</sup>, 1010-1012, 2003.

KEHNE, J.H., SANT, W.W. SORENSON, C.A. The effects of radio-frequency lesions of the nucleus accumbens on *d*-amphetamine-induced locomotor and rearing behavior in rats. **Psychopharmacology**., 75: 363-367, 1981.

KELLY, P.H. Drug-induced motor behavior. *In*: IVERSEN, L.L., SNYDER, S.H. (eds) **Handbook of psychopharmacology**. Raven Press, New York. 295-311, 1977.

- 
- KNOLL, J. "Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action" **Acta Neurological Scandinavica Supply**, 95: 57-80, 1983.
- KNOLL, J. The pharmacology of selegiline ((-)-deprenyl). New aspects. **Acta Neurologica Scandinavica Supplementum**, 126: 83-91, 1989.
- KUCZENSKI, R.; SEGAL, D.S. In vivo measures of monoamines during amphetamine-induced behaviors in rats. **Progress in Neuro-psychopharmacology**, 14: 37-50, 1990.
- KUCZENSKI, R.; SEGAL, D.S.; TODD, P.K. Behavioral sensitization and extracellular dopamine responses to amphetamine after various treatments. **Psychopharmacology**, 134: 221-229, 1997.
- LAMBERT, K.; KINSLEY, C.H. Clinical Neuroscience. The Neurobiological Foundations of Mental Health. **Worth Publishers.**, 2005.
- LIEBOWITZ, M.R. Reversible MAO inhibitors in social phobia bulimia, and other disorders. **Clinical Neuropharmacology**, 15:1, 434A-435A, 1992.
- LINDVALL, O.; BJÖRKLUND, A. The organization of the ascending catecholamines systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. **Acta Physiologica Scandinavica**, 412: 1-48, 1974.
- LISTER, R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, 92:2, 180-185, 1987.
- MAKI, Y.; INOUE, T.; IZUMI, T.; MURAKI, I.; ITOK.; KITARICHI, Y.; LI, X.; KOYAMA, T. Monoamine oxidase inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats. **European Journal of Pharmacology**, 406:3, 411-418, 2000.
- MANSOUR, A.; WATSON, S.J.; AKIL,H. Opioid receptors: past, present and future. **Trends Neuroscience**, 18:2, 69-70, 1995.
- MARSDEN, C. D. Parkinson's disease. **Lancet.**, 335: 8695, 948-952, 1990.
- MILUTINOVIC, S.; MURPHY, D.; JAPUNDZIC-ZIGON, N. Central cholinergic modulation of blood pressure short-term variability. **Neuropharmacology**,14, 2006.

---

MOGENSON, G.J.; YANG, C.R.; YIM, C.Y. Influence of dopamine on limbic inputs to the nucleus accumbens. In: KALIVAS, P.W. & NEMEROFF, C.B. The Mesocorticolimbic Dopamine System. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 86-100, 1988.

MONTANO, N.; PORTA, A.; MALLIANI, A. Evidence for central organization of cardiovascular rhythms. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 940: 299-306, 2001. A

MONTANO, N.; COGLIATI, C.; DIAS DA SILVA, V.J.; GNECCHIRUSCONE, T.; MALLIANI, A. Sympathetic rhythm and cardiovascular oscillations. **Autonomic Neuroscience basic clinical**, 90: 29-34, 2001. B

NATIONAL INSTITUTE ON DRUGS ABUSE; Disponível em <http://www.nida.nih.gov/DrugPages/Treatment.html>

OLIVER, D. The structure and Activity of Selegiline, its Functional Groups, and Congeners. **Bioorganic Chemistry**, 2002.

PELLOW, S.; CHOPEN, P.; FELE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open:closed arms entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, 14:3, 149-167, 1985.

PETERSON, M.E. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: should L-deprenyl (Anipryl) ever be used? **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 13:4, 289-290, 1999.

PETERSON, M.E. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). **The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice**, 31:5, 1005-1014, 2001.

PIAZZA, P. V.; DEMINIÈRE, J.; MOAL, M. L.; SIMON, H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. **Science**, 245: 1511-1513, 1989.

PIAZZA, P. V.; DEMINIÈRE, J.; MOAL, M. L.; SIMON, H. Stress and pharmacologically induced behavioral sensitization increases

- 
- vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. **Brain Research**, 514: 22-26, 1990.
- PIAZZA, P. V.; ROUGE-PONT F.; DEMINIÈRE, J.; KHAROUBY M.; MOAL, M. L.; SIMON, H. Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration. **Brain Research**., 567: 167-174, 1991.
- PIERCE, R. C.; KALIVAS, P. W. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. **Brain Research Review**., 25: 192-216, 1997.
- REUSCH, C.E.; STEFFEN, T.; HOERAUF, A. The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 13: 291-301, 1999.
- RICHARDSON, J. S. On the functions of monoamine oxidase, the emotions, and adaptation to stress. **The International Journal of Neuroscience**, 70: 1-2, 75-84, 1993.
- RINNE, J. O.; ROYOTTA, M.; PALJARVI, L.; RUMMUKAINEN, J.; RINNE, U. K. Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. **Neurology**, 41 :6, 859-861, 1991.
- ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Research Review**., 18: 247-291, 1993.
- ROMPRÉ, P. P.; PERRON, S. Evidence for a role of endogenous neurotensin in the initiation of amphetamine sensitization. **Neuropharmacology**, 39: 1880-1892, 2000.
- SCHMIDT, E.D.; TILDERS, F.J.; BINNEKADE, R.; SCHOFFEL MEER, A.N.; DE VRIES, T.J. Stressor-or drug-induced sensitization of the corticosterone response is not critically involved in the long-term expression of behavioural sensitization to amphetamine. **Neuroscience**, 92:1, 343-352, 1999.
- SCHIMMER, B.P.; PARKER, K.L. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. *In*: GOODMAN GILMAN, A.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.;

- 
- RUDDON, W.R. The pharmacological basis of therapeutics. **Mc Graw-Hill**, 10<sup>ed</sup>, 1671, 2003.
- SESSIONS, G.R.; MEYERHOFF, J.L.; KANT, G.J.; KOOB, G.F. Effects of lesions of the ventral medial tegmentum on locomotor activity, biogenic amines and response to amphetamine in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 12:4, 603-608, 1980.
- SPANAGEL, R. Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid systems. **Behavior Brain Research**, 70: 37-49, 1995.
- SWERDLOW, N.R.; VACCARINO, F.J.; AMALRIC, M.; KOOB, G.F. The neural substrates for the motor-activating properties of psychostimulants: a review of recent findings. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 25:1, 233-248, 1986.
- THEMANN, C.; ALVAREZ FISCHER, D.; GROSS, S.; WISTERMANN, R.; WEIHE, E.; KUSCHENSKY, K.; SCHAFFER, H.; FERGER, B. Effect of repeated treatment with high doses of Selegiline on behaviour, striatal dopaminergic transmission and tyrosine hydroxylase mRNA levels. **Schmiedebergs Arch. Pharmacology**, 365:1, 22-28, 2002.
- THIERRY, A.M.; MANTZ, J.; MILLA, C.; GLOWINSKI, J. Influence of the mesocortical prefrontal dopamine neurons on their target cells. In: KALIVAS, P.W. & NEMEROFF, C.B. The Mesocorticolimbic Dopamine System. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 101-111, 1988.
- TSAI, S.J.; HONG, C.J. Dopamine receptor hetero-oligomerization: a hypothesis for behavioral sensitization to psychostimulants. **Medical Hypotheses**, 61:1, 18-20, 2003.
- TZSCHENTKE, T. M.; SCHMIDT, W. J. Does the noncompetitive NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK801) really block behavioural sensitization associated with repeated drug administration? **Tips**, 19: 447-451, 1998.
- UNGERSTEDT, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. **Acta Physiologica Scandinavica**, 367: 1-48, 1971.
- VALLAR, I.; MELDOLESI, J. Mechanisms of signal transduction at the dopamine D2 receptor. **Trends Pharmacological Sciences**, 10:2, 74-77, 1989.

---

VANDERSCHUREN, L.J.; SCHMIDT, E. D.; DEVRIES, T.J.; VAN MOORSEL, C.A.; TILDERS, F.J.; SCHOFFELMEER, A.N. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine and neurochemical sensitization in rats. **Journal of Neuroscience.**, 19:2, 9579-86, 1999.

VANDERSCHUREN, L.J.M.J.; KALIVAS, P.W.; Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. **Psychopharmacology.**, 151: 99-120, 2000.

VAN VLIET, D.; WESTENBERG, H.G.; DEN BOER, J.A. MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. A double blind placebo controlled study. **Psychopharmacology**, 112:4, 483-489, 1993.

VERSIANI, M.; NARDI, A.E.; MUNDEM, F.D.; ALVES, A.B.; LIEBOURTZ, M.R.; AMREIN, R. Pharmacotherapy of social phobia: A controlled study with moclobemide and phenelzine. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 161: 353-360, 1992.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)