

Comorbidade entre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e o abuso e dependência de álcool e outras drogas: evidências por meio de modelos animais

Comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: evidence from animal models

Leandro F. Vendruscolo¹, Reinaldo N. Takahashi²

¹ Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, EUA

² Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Resumo

Objetivo: Descrever algumas teorias recentes sobre a comorbidade entre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e os transtornos relacionados ao abuso e dependência de álcool e outras drogas, e discutir a utilidade de um modelo animal de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, os ratos espontaneamente hipertensos, para o estudo da comorbidade entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e abuso e dependência de álcool e outras drogas. **Método:** Compilação dos principais estudos comportamentais investigando o efeito de drogas de abuso em ratos espontaneamente hipertensos. **Resultados e Discussão:** Os ratos espontaneamente hipertensos, além de apresentarem as principais características do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (impulsividade, hiperatividade e déficit de atenção), parecem ser mais sensíveis a psicoestimulantes, canabinoides e opioides e bebem grandes quantidades de álcool. Além disso, o tratamento repetido destes ratos com metilfenidato (droga psicoestimulante de escolha para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade) ou a exposição contínua a ambientes lúdicos durante a adolescência resultou, respectivamente, em aumento ou diminuição no consumo de álcool na idade adulta, enfatizando que fatores ambientais podem tanto favorecer como conferir resistência à comorbidade transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e abuso e dependência de álcool e outras drogas. Apesar dos estudos estarem em fase inicial nesta área, a linhagem de ratos espontaneamente hipertensos parece ser um modelo promissor para o estudo da comorbidade frequentemente observada entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e abuso e dependência de álcool e outras drogas.

Descritores: Transtornos relacionados ao uso de substâncias; Alcoolismo; Diagnóstico duplo (psiquiatria); Dopamina; Modelos animais

Abstract

Objective: To describe some recent theories regarding the comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders and discuss the utility of using spontaneously hypertensive rats (an animal model of attention deficit/hyperactivity disorder) for the study of attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders comorbidity. **Method:** We compiled the main results of studies investigating the behavioral effects of drugs of abuse in spontaneously hypertensive rats. **Results and Discussion:** Spontaneously hypertensive rats, in addition to expressing the main features of attention deficit/hyperactivity disorder (impulsivity, hyperactivity, and attention deficit), appear to be more sensitive to psychostimulants, cannabinoids, and opioids and drink large amounts of alcohol. Repeated treatment of spontaneously hypertensive rats with methylphenidate (a first-choice drug for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder) or exposure to an enriched environment during adolescence resulted in an increase or decrease, respectively, in alcohol consumption in adulthood. These results suggest that environmental factors can either favor or confer resistance to attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders comorbidity. Although research is at the very early stage in this field, spontaneously hypertensive rats appear to be a useful animal model for the study of attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders comorbidity.

Descriptors: Substance-related disorders; Alcoholism; Diagnosis, dual (psychiatry); Dopamine; Models, animal

Introdução

A comorbidade entre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e outros transtornos psiquiátricos é muito comum e dentre elas, a comorbidade do TDAH com os transtornos relacionados ao abuso e dependência de álcool e outras drogas (ADAD)

é uma das mais prevalentes. Em comparação com indivíduos normais controles, pacientes com o TDAH parecem apresentar um consumo mais precoce de álcool e outras drogas, inclusive em termos de quantidades e dependência¹. Por isso, a identificação de mecanismos

Submetido: 25 Março, 2010

Aceito: 29 Março 2010

Correspondência

Reinaldo N. Takahashi

Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina 88049-900, Florianópolis, SC, Brasil

Tel.: (+55 48) 3721-9764; Fax: (+55 48) 3337-5479

E-mail: takahashi@farmaco.ufsc.br

neurobiológicos subjacentes à associação TDAH e ADAD pode contribuir com o desenvolvimento de estratégias mais efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento destas patologias.

O TDAH e o ADAD apresentam similaridades em termos de sistemas de neurotransmissão e estruturas anatômicas, por exemplo, o sistema dopaminérgico mesolímbico. Além disso, a noradrenalina, que é um neurotransmissor conhecido por exercer um papel integral em diferentes aspectos do comportamento, como a atenção e o alerta, também tem sido implicada na neurobiologia do TDAH. Teorias atuais do TDAH relacionam o desenvolvimento de alguns sintomas com fatores que afetam processos cognitivos. As implicações deste padrão comum nas alterações neurofisiológicas e no controle da inibição de respostas comportamentais em ambos os transtornos constituem foco de vários estudos e suas possíveis relações podem ser observadas na hipótese apresentada em recente publicação² (Figura 1).

O TDAH é geralmente tratado com psicoestimulantes como o metilfenidato (MFD) ou anfetamina (ANF). O potencial de abuso destas drogas é bem documentado, mas permanece controversa

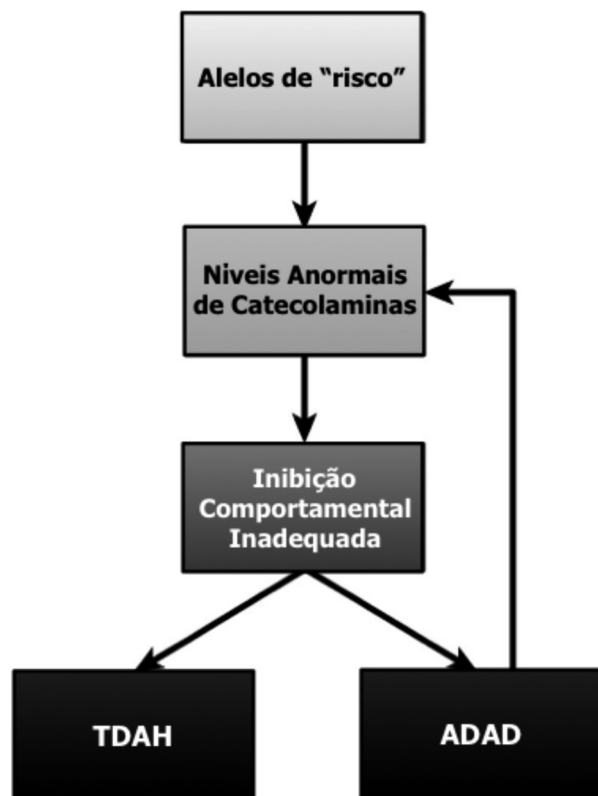


Figura 1 - O modelo hipotético representa o conceito de que a limitada inibição de respostas comportamentais (e.g., impulsividade), mediada por influências genéticas na transmissão catecolaminérgica (dopamina e noradrenalina) cerebral constitui fator de risco para ambos, TDAH e ADAD. O abuso de drogas constitui também um fator ambiental de risco, que por sua vez causa adaptações no sistema catecolaminérgico, aumentando os prejuízos na inibição de respostas comportamentais.
Adaptado com permissão de Groman et al., 2009².

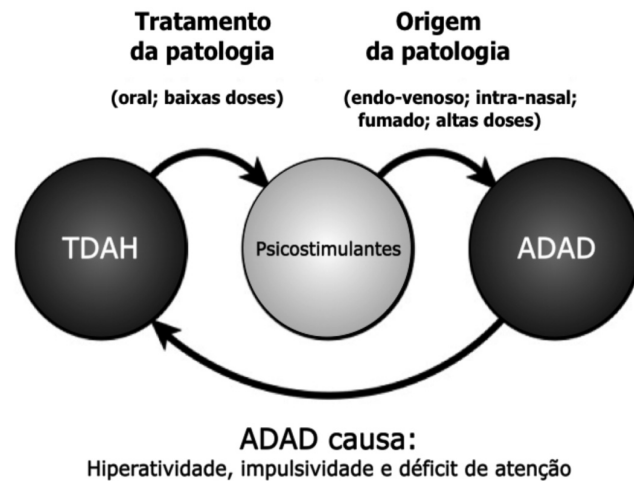


Figura 2 - As relações entre o TDAH e ADAD são múltiplas. Inicialmente, impulsividade e outros traços comportamentais no TDAH são geralmente tratados com baixas doses orais de psicoestimulantes. Em doses maiores, ou após vias alternativas de administração, pode ocorrer euforia e efeito recompensador. Drogas psicoestimulantes nestas circunstâncias podem induzir o comportamento de abuso de drogas, que conduzem a adaptações moleculares cerebrais, que por sua vez podem agravar os sintomas comportamentais do TDAH (para os quais as drogas psicoestimulantes foram primordialmente prescritas).

Adaptado com permissão de Groman et al., 2009².

a questão de se a farmacoterapia dos pacientes com TDAH contribui para os altos índices de abuso destas substâncias (Figura 2). Da mesma forma que existem evidências de que o tratamento farmacológico do TDAH aumenta o risco de dependência, outros estudos sugerem que este tratamento atenua o risco de dependência às drogas. Entretanto, o tratamento farmacológico do TDAH é especialmente arriscado em pacientes com transtornos relacionados ao uso de drogas, pois é conhecido que cerca de 1/3 dos pacientes com TDAH medicados relatam abuso de sua medicação psicoestimulante³.

Apesar do reconhecimento da expressiva relação entre TDAH e ADAD por parte da comunidade médica e científica, as pesquisas e a etiologia desta comorbidade psiquiátrica permanecem inconclusivas, em grande parte devido à escassez de modelos animais. Em recente revisão de nosso grupo sobre este tópico⁴, foi destacado que vários modelos animais de TDAH tem sido propostos e, embora criticados, estes modelos têm propiciado avanços importantes para o conhecimento na área. Dentre estes, o modelo animal de TDAH mais validado e utilizado é constituído pelos ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Uma revisão extensiva das características, utilidade e limitações desta linhagem como modelo de TDAH foge dos objetivos deste texto, mas pode ser encontrada em literatura recente^{5,6}.

Método

A revisão consiste da compilação dos principais resultados de estudos comportamentais investigando os efeitos de drogas de abuso em ratos SHR. A busca por artigos consistiu basicamente em pesquisa no banco de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Tabela 1- Efeitos de algumas drogas de abuso nos ratos espontaneamente hipertensos, SHR, um modelo animal do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, TDAH

Droga - Tratamento	Medida comportamental	Linhagens de ratos/Sensibilidade	Referências
Cocaína, MFD, ANF, SKF - agudo	Motor; analgesia	SHR > WKY, SD, WIS, LEW	8-12
MFD, ANF, GBR - agudo	Motor	SHR = WKY, SD	13-15
MFD, ANF - agudo	Motor	SHR < WKY, SD	8, 16-17
Cocaína - repetido	Motor	SHR > LEW, WKHA	18-19
Cocaína - repetido	Motor	SHR = WKY, WKHA	20
MFD - repetido	Motor	SHR < SD	8
Etanol - agudo	Motor; ansiolítico	SHR > LEW	21
Etanol	Consumo oral	SHR > WKY, LEW, BN	21-26
Etanol	Consumo oral	SHR = WKY	27-28
Etanol	Consumo oral	SHR < LEW, WKHA, WKY	27-30
AM, WIN - agudo	Motor	SHR > WKY, WIS	31-32
WIN - repetido	Comportamento de busca pela droga	SHR > WIS	33
Morfina - agudo	Analgesia	SHR > WKY	34-36
MFD durante adolescência - repetido	Comportamento de busca pela cocaína	SHR adultos: pré-expostos MFD < pré-expostos ao veículo	37
MFD durante adolescência - repetido	Consumo oral de etanol	SHR adultos: pré-expostos ao MFD > pré-expostos ao veículo	38
MFD durante adolescência - repetido	Consumo oral de etanol	SHR adultos: pré-expostos MFD = pré-expostos ao veículo	30,38
Ambiente enriquecido	Comportamento de busca e consumo de etanol	SHR adultos: criados em ambiente enriquecido < criados em condições normais	39

Tratamento agudo: administração sistêmica única da droga (intraperitoneal ou subcutânea). Tratamento repetido: duas ou mais administrações sistêmicas da droga (variando entre duas vezes por dia a duas vezes por semana). Abreviações: MFD, metilfenidato; ANF, anfetamina; SKF, SKF-81297 (agonista do receptor D1 da dopamina); GBR, GBR-12909 (inibidor de recaptura de dopamina); AM, AM404 (inibidor de recaptura de anandamida, um endocanabinoide); WIN, WIN 55,212 (agonista do receptor canabinoide do tipo CB1). WKY, Wistar-Kyoto; WKHA, Wistar-Kyoto Hiperativo; SD, Sprague-Dawley; WIS, Wistar; LEW, Lewis; BN, Brown Norway.

Resultados e discussão

A linhagem SHR foi desenvolvida na Universidade de Kyoto, Japão, cerca de 45 anos atrás, derivada da linhagem Wistar-Kyoto (WKY), por meio de cruzamentos seletivos para a hipertensão arterial. A linhagem isogênica SHR e os ratos WKY (como controles normotensos) tornaram-se modelos amplamente utilizados para o estudo da hipertensão. Além dos estudos fisiológicos, um grande número de estudos se concentrou na caracterização comportamental destas linhagens. Fundamentados em algumas destas características, como déficit de atenção, hiperatividade sob certas condições e impulsividade motora, alguns autores propuseram a linhagem SHR como modelo genético de TDAH⁵. Além disso, estes ratos são ávidos por novidade e assumem comportamentos de risco, cujas características são frequentemente observadas em pacientes com TDAH. Dentre algumas anormalidades genéticas e neuroquímicas potencialmente associadas com o perfil comportamental dos SHR, vale ressaltar as variações no gene transportador da dopamina (DAT1). Alterações no DAT1 podem afetar a recaptura (reciclagem) e o metabolismo de dopamina (DA), mecanismos consistentes com a hipótese dopaminérgica do TDAH⁷.

Embora a pesquisa nesta área esteja em estágio bem inicial, os resultados abordados a seguir foram resumidos em nossa recente revisão⁴ e sugerem que os ratos SHR sejam mais sensíveis aos efeitos comportamentais de psicoestimulantes (conforme citado anteriormente, substâncias desta classe constituem farmacoterapia de primeira escolha no tratamento do TDAH), canabinoides e opioides, do que outras linhagens de ratos (Tabela 1). Diferentes linhagens (“raças”) de ratos podem apresentar diferentes níveis de sensibilidade e consumo de drogas, refletindo, possivelmente, diferenças neurobiológicas entre os indivíduos. Os resultados sugerem que os ratos SHR podem estar dentre as populações de maior sensibilidade e consumo de drogas. Considerando o papel chave do sistema de DA na etiologia de ambos, TDAH e ADAD, alterações no sistema dopaminérgico podem explicar, ainda que parcialmente, o perfil comportamental dos ratos SHR.

Parte dos resultados apresentados na Tabela 1 foram obtidos em testes comportamentais de locomoção, analgesia e preferência de lugar. Em modelos de locomoção, os animais são avaliados em caixas de atividade equipadas com células fotoelétricas que registram a movimentação do animal após administração de diferentes doses de uma droga. Alternativamente, locomoção pode

ser medida em um campo aberto onde o número de quadrantes percorridos pelo animal é registrado. Analgesia é tipicamente avaliada por meio da exposição a estímulos nociceptivos (i.e., dor) como, por exemplo, aplicação de calor nas patas (teste da placa quente) ou na cauda (teste da retirada da cauda). Efeito analgésico é evidenciado quando um animal leva mais tempo para reagir ao estímulo nociceptivo sob efeito da droga em comparação ao próprio tempo de reação sem droga ou quando comparado a um grupo controle que recebe placebo. Um fato interessante é que praticamente todas as drogas de abuso têm efeito analgésico e afetam a locomoção, supostamente refletindo a ativação de sistemas cerebrais de recompensa. Outro teste comum nesta área é o teste de preferência de lugar, que consiste em um processo de condicionamento no qual o animal aprende a associar um determinado ambiente com o efeito da droga e um ambiente distinto com placebo. Quando dada a oportunidade de livre escolha entre os compartimentos, o animal frequentemente mostra preferência pelo ambiente previamente pareado com a droga. Este efeito comum às drogas de abuso é interpretado como desejo/busca da droga ou “fissura”.

Os ratos SHR também bebem grandes quantidades de álcool comparados a ratos de outras linhagens, além de serem mais sensíveis aos efeitos ansiolíticos do álcool no teste do labirinto em cruz elevado. Este labirinto em forma de cruz consiste em dois braços fechados por paredes e, perpendicularmente, dois braços abertos elevados do chão. Uma plataforma central dá livre acesso a qualquer um dos quatro braços. Drogas com propriedades ansiolíticas aumentam seletivamente o tempo de exploração nos braços abertos. Neste modelo, ratos SHR apresentaram elevada sensibilidade aos efeitos ansiolíticos do álcool, um efeito interessante, pois se acredita que o efeito ansiolítico/relaxante do álcool seja um fator motivacional importante na iniciação e consumo excessivo de álcool em humanos.

É oportuno lembrar que o fenótipo TDAH-símile dos ratos SHR é determinado pela interação dos genes com o ambiente. Por exemplo, manipulações ambientais (estresse, atividade física, tratamento farmacológico), que sabidamente influenciam a maturação e a função cerebral durante os estágios críticos de desenvolvimento (e.g., adolescência), podem causar alterações comportamentais persistentes e, concomitantemente, alterar a sensibilidade e o consumo de drogas por esta linhagem. Desnecessário enfatizar que as intervenções ambientais e os estudos em ratos adolescentes SHR são particularmente importantes, tendo em vista que alterações no sistema dopaminérgico ocorrem durante este período de intenso amadurecimento físico e emocional e porque muitas pessoas iniciam o abuso de drogas neste período da vida.

Neste sentido, vale destacar que o tratamento crônico de ratos SHR adolescentes com baixas doses de MFD pode aumentar o consumo de álcool na idade adulta³⁸. Considerando que estes efeitos comportamentais foram observados na idade adulta, após um longo período sem tratamento com MFD, é coerente sugerir que o tratamento farmacológico do TDAH em algumas circunstâncias

pode produzir alterações neurobiológicas e comportamentais persistentes e favorecer a associação TDAH e ADAD. Por outro lado, ratos SHR criados em condições ambientais lúdicas (ambiente enriquecido), que incluem brinquedos, túneis e rodas, consumiram menores quantidades de álcool em comparação com ratos criados em condições normais³⁹. Estes resultados enfatizam que estímulos ambientais precoces podem ter tanto um impacto positivo como negativo no desenvolvimento cerebral, conferindo resistência ou vulnerabilidade à comorbidade TDAH e ADAD. Existem estudos em humanos mostrando que o tratamento farmacológico do TDAH pode aumentar o risco de ADAD⁴⁰, mas este assunto ainda é controverso e motivo de debate⁴¹. Mais estudos investigando o efeito de fármacos e outros fatores ambientais na comorbidade TDAH e ADAD são necessários.

Os resultados comportamentais aqui descritos e obtidos por meio de diferentes procedimentos experimentais em ratos SHR fornecem importantes informações sobre a farmacologia de drogas de abuso; entretanto, deve ser ressaltado que, ao menos no nosso conhecimento, não existem estudos usando a técnica de autoadministração em esquema operante em ratos SHR, modelo experimental de dependência de drogas mais aceito pela comunidade científica. Neste modelo, os animais aprendem a acionar uma alavanca presente numa gaiola de condicionamento para receber uma dose da droga (oral, intravenosa ou intracerebral). As condições experimentais podem ser manipuladas de forma a controlar a quantidade de trabalho que o animal deve fornecer para obter a droga, por exemplo, elevando o número de pressões na alavanca necessárias para a obtenção de uma dose (aumento do “preço” da droga). Os testes de consumo oral de etanol descritos na Tabela 1 envolvem a apresentação de dois bebedouros na gaiola do animal, um contendo água e outro contendo uma solução de álcool. A obtenção da droga neste modelo é fácil e praticamente não envolve esforço. Uma diferença crucial entre o procedimento operante e o consumo voluntário no modelo de dois bebedouros é que o comportamento operante envolve maior motivação para obtenção da droga e portanto apresenta mais semelhança com a condição humana. Como os ratos SHR possuem altos níveis de procura por novidade (e.g., preferência por um ambiente novo comparado a um ambiente familiar) e impulsividade, fatores considerados de risco para a dependência na situação humana, acreditamos que estes animais também podem apresentar altos índices de autoadministração de drogas em modelo operante e que este comportamento pode se tornar compulsivo.

Em conclusão, a prevalência e a gravidade da comorbidade entre o TDAH e ADAD revelam a importância de se investigar a natureza da relação entre os dois fenômenos. O TDAH é um transtorno heterogêneo e o seu diagnóstico depende de critérios comportamentais, de modo que os modelos animais deste transtorno devem mimetizar a maioria dos sintomas, como hiperatividade, impulsividade e desatenção. A linhagem de ratos SHR tem sido extensivamente utilizada nas pesquisas como modelo validado de TDAH, mas outros modelos animais ainda não foram totalmente caracterizados com este propósito. Apesar

destas limitações e do estágio inicial das pesquisas com ratos SHR nesta área, a presente revisão de literatura sugere que esta linhagem de ratos constitui um modelo promissor para o estudo de dependência de drogas e possivelmente sua relação com o TDAH.

Agradecimentos

RNT recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil. Parte destes resultados foram apresentados no II Seminário Internacional da Rede de Pesquisa sobre Drogas/SENAD, realizado em Salvador, Bahia, 25/11/2009.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Leandro F. Vendruscolo	-	-	-	-	-	-	-
Reinaldo N. Takahashi	UFSC*	CNPq* CAPES*	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UFSC = Universidade Federal de Santa Catarina; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

Referências

- Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol*. 2008;43(3):300-4.
- Groman SM, James AS, Jentsch JD. Poor response inhibition: At the nexus between substance abuse and attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(5):690-8.
- Gordon SM, Tulak F, Troncale J. Prevalence and characteristics of adolescents patients with co-occurring ADHD and substance dependence. *J Addict Dis*. 2004;23(4):31-40.
- Vendruscolo LF, Izídio GS, Takahashi RN. Drug reinforcement in a rat model of attention deficit/hyperactivity disorder--the Spontaneously Hypertensive Rat (SHR). *Curr Drug Abuse Rev*. 2009;2(2):177-83.
- Sagvolden T, Russel VA, Aese H, Johansen EB, Farshbaf M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1239-47.
- Russell VA. Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods*. 2007;161(2):185-98.
- Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):579-89.
- Yang PB, Amini B, Swann AC, Dafny N. Strain differences in the behavioral responses of male rats to chronically administered methylphenidate. *Brain Res*. 2003;971(2):139-52.
- Amini B, Yang PB, Swann AC, Dafny N. Differential locomotor responses in male rats from three strains to acute methylphenidate. *Int J Neurosci*. 2004;114(9):1063-84.
- Tsai CF, Lin MT. Locomotor hyperactivity in hypertensive rats. *Pharmacology*. 1988;36(1):27-34.
- Diaz Hejtz R, Castellanos FX. Differential effects of a selective dopamine D1-like receptor agonist on motor activity and c-fos expression in the frontal-striatal circuitry of SHR and Wistar-Kyoto rats. *Behav Brain Funct*. 2006;2:18.
- Pamplona FA, Vendruscolo LF, Takahashi RN. Increased sensitivity to cocaine-induced analgesia in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *Behav Brain Funct*. 2007;3:9.
- van den Buuse M, de Jong W. Differential effects of dopaminergic drugs on open-field behavior of spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;248(3):1189-96.
- Yang PB, Swann AC, Dafny N. Acute and chronic methylphenidate dose-response assessment on three adolescent male rat strains. *Brain Res Bull*. 2006;71(1-3):301-10.
- Thanos PK, Ivanov I, Robinson JK, Michaelides M, Wang GJ, Swanson JM, Newcorn JH, Volkow ND. Dissociation between spontaneously hypertensive (SHR) and Wistar-Kyoto (WKY) rats in baseline performance and methylphenidate response on measures of attention, impulsivity and hyperactivity in a Visual Stimulus Position Discrimination Task. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;94(3):374-9.
- Wultz B, Sagvolden T, Moser EI, Moser MB. The spontaneously hypertensive rat as an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate on exploratory behavior. *Behav Neural Biol*. 1990;53(1):88-102.
- Hynes MD, Langer DH, Hymson DL, Pearson DV, Fuller RW. Differential effects of selected dopaminergic agents on locomotor activity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;23(3):445-8.
- Vendruscolo LF, Vendruscolo JC, Terenina E, Ramos A, Takahashi RN, Mormède P. Marker-assisted dissection of genetic influences on motor and neuroendocrine sensitization to cocaine in rats. *Genes Brain Behav*. 2009;8(3):267-74.
- Cailhol S, Mormède P. Strain and sex differences in the locomotor response and behavioral sensitization to cocaine in hyperactive rats. *Brain Res*. 1999;842(1):200-5.
- Cailhol S, Mormède P. Effects of cocaine-induced sensitization on ethanol drinking: sex and strain differences. *Behav Pharmacol*. 2000;11(5):387-94.
- Da Silva GE, Vendruscolo LF, Takahashi RN. Effects of ethanol on locomotor and anxiety-like behaviors and the acquisition of ethanol intake in Lewis and spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2005;77(6):693-706.
- Khanna JM, Kalant H, Chau AK, Sharma H. Initial sensitivity, acute tolerance and alcohol consumption in four inbred strains of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;101(3):390-5.

23. Da Silva GE, Ramos A, Takahashi RN. Comparison of voluntary ethanol intake by two pairs of rat lines used as genetic models of anxiety. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(10):1511-7.
24. Vendruscolo LF, Terenina-Rigaldie E, Raba F, Ramos A, Takahashi RN, Mormède P. Evidence for a female-specific effect of a chromosome 4 locus on anxiety-related behaviors and ethanol drinking in rats. *Genes Brain Behav.* 2006;5(6):441-50.
25. Tordoff MG, Alarcon LK, Lawler MP. Preferences of 14 rat strains for 17 taste compounds. *Physiol Behav.* 2008;95(3):308-32.
26. Malanjum J, Di Nicolantonio R. Absence of correlation between the spontaneously hypertensive rat's exaggerated preference for sweet and alcohol drinking solutions. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(4):287-97.
27. Cailhol S, Mormède P. Sex and strain differences in ethanol drinking: effects of gonadectomy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(4):594-9.
28. Cailhol S, Mormède P. Conditioned taste aversion and alcohol drinking: strain and gender differences. *J Stud Alcohol* 2002;63(1):91-9.
29. Chiavegatto S, Izidio GS, Mendes-Lana A, Aneas I, Freitas TA, Torráo AS, Conceição IM, Britto LR, Ramos A. Expression of alpha-synuclein is increased in the hippocampus of rats with high levels of innate anxiety. *Mol Psychiatry.* 2009;14(9):894-905.
30. Soeters HS, Howells FM, Russell VA. Methylphenidate does not increase ethanol consumption in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Metab Brain Dis.* 2008;23(3):303-14.
31. Beltramo M, de Fonseca FR, Navarro M, Calignano A, Gorriti MA, Grammatikopoulos G, Sadile AG, Giuffrida A, Piomelli D. Reversal of dopamine D(2) receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci.* 2000;20(9):3401-7.
32. Pandolfo P, Pamplona FA, Prediger RD, Takahashi RN. Increased sensitivity of adolescent spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention deficit hyperactivity disorder, to the locomotor stimulation induced by the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Eur J Pharmacol.* 2007;563(1-3):141-8.
33. Pandolfo P, Vendruscolo LF, Sordi R, Takahashi RN. Cannabinoid-induced conditioned place preference in the spontaneously hypertensive rat-an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205(2):319-26.
34. Bhargava HN, Gulati A. Kappa opioid receptor activity in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;245(2):460-5.
35. Bhargava HN, Villar VM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously administered morphine in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(1):290-6.
36. Hoffmann O, Plesan A, Wiesenfeld-Hallin Z. Genetic differences in morphine sensitivity, tolerance and withdrawal in rats. *Brain Res.* 1998;806(2):232-7.
37. Augustyniak PN, Kourrich S, Rezazadeh SM, Stewart J, Arvanitogiannis A. Differential behavioral and neurochemical effects of cocaine after early exposure to methylphenidate in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 2006;167(2):379-82.
38. Vendruscolo LF, Izidio GS, Takahashi RN, Ramos A. Chronic methylphenidate treatment during adolescence increases anxiety-related behaviors and ethanol drinking in adult spontaneously hypertensive rats. *Behav Pharmacol.* 2008;19(1):21-7.
39. de Carvalho CR, Pandolfo P, Pamplona FA, Takahashi RN. Environmental enrichment reduces the impact of novelty and motivational properties of ethanol in spontaneously hypertensive rats. *Behav Brain Res.* 2010;208(1):231-6.
40. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil.* 1998;31(6):533-44.
41. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104(2):e20.