

Exposição repetida à cafeína aumenta a atividade locomotora induzida pelo femproporex em ratos adolescentes e adultos

Ana Helena Paro¹, Moacyr Luiz Aizenstein², Roberto DeLucia², Cleópatra Silva Planeta^{1*}

¹Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho",

²Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

A cafeína e o femproporex são substâncias psicoestimulantes. O femproporex é muito utilizado no Brasil como anorexígeno enquanto a cafeína é amplamente consumida como constituinte regular da dieta. A administração repetida de psicoestimulantes induz sensibilização comportamental que se caracteriza pelo aumento progressivo dos seus efeitos locomotores. Pode ocorrer ainda sensibilização cruzada entre essas substâncias. Investigamos se a administração repetida de cafeína aumenta a locomoção induzida pelo femproporex em ratos adolescentes e adultos. Quarenta e oito ratos adolescentes (dia pós-natal 27) e 32 adultos (dia pós-natal 60) foram distribuídos em dois grupos que receberam injeção intraperitoneal de 10,0 mg/kg de cafeína (CAF) (adolescentes N = 24; adultos N = 16) ou salina (SAL) (adolescentes N = 24; adultos N = 16) diariamente durante 10 dias. Três dias após a última injeção, cada grupo CAF ou SAL foi subdividido em dois subgrupos que receberam injeção i.p. de salina (SAL) (1 mL/kg) ou femproporex (FEM) (2,0 mg/kg). Após as injeções, a atividade locomotora foi avaliada automaticamente em intervalos de 5 minutos durante 1 hora. Nossos resultados demonstraram que em ratos adolescentes e adultos o pré-tratamento com CAF aumenta a atividade locomotora induzida pela administração aguda de FEM, sugerindo que a cafeína causa sensibilização aos efeitos locomotores desse derivado anfetamínico.

Unitermos

- Cafeína
- Femproporex
- Atividade locomotora/ estudo experimental
- Psicoestimulantes

*Correspondência:

C. S. Planeta

Departamento de Princípios Ativos
Naturais e Toxicologia

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
– UNESP

Rodovia Araraquara – Jaú km 01

14801-902 – Araraquara - SP, Brasil.

E-mail: cplaneta@fcar.unesp.br

INTRODUÇÃO

A cafeína e os compostos anfetamínicos são classificados como substâncias psicoestimulantes. A cafeína atua bloqueando os receptores da adenosina (Fredholm *et*

al., 1999), enquanto os anfetamínicos são agentes dopaminérgicos de ação indireta. Doses baixas e intermediárias de cafeína ou anfetamínicos aumentam a atividade locomotora de roedores (Nehlig, Daval, Debry, 1992; Alcantara, Planeta, DeLucia, 2002; Marin *et al.*, 2005).

O femproporex é um derivado anfetamínico muito utilizado no Brasil como anorexígeno no tratamento auxiliar da obesidade (Nappo, 1996; Nappo *et al.*, 2002). A biotransformação do femproporex origina ambas as formas enantiomórficas da anfetamina (Cody, Valtier, Stillman, 1999; Kraemer *et al.*, 2000). Apesar do femproporex, assim como outros derivados anfetamínicos, ser uma substância com alto potencial de abuso e dependência, ela está entre os fármacos mais prescritos no Brasil, o que torna seu consumo muito elevado quando comparado a outros países (Nappo, 1996; Nappo *et al.*, 2002).

A cafeína é consumida por uma grande porcentagem da população como um constituinte regular da dieta e está presente no café, em refrigerantes e em outros alimentos. Além disso, a cafeína também é amplamente utilizada em alguns medicamentos, como por exemplo, em associação com analgésicos. Devido à diversidade de produtos que contêm cafeína, ela é considerada a substância psicoativa mais utilizada no mundo (Bundney *et al.*, 1993).

A despeito das controvérsias quanto ao potencial de dependência da cafeína existem evidências de que a sua utilização pode aumentar o uso de outras substâncias de abuso. Por exemplo, foi demonstrada correlação positiva entre a utilização de cafeína, tabaco e álcool (Istvan, Matarazzo, 1984; Swanson, Lee, Hopp, 1994). O uso de cafeína parece influenciar, também, o padrão de consumo de cocaína e anfetamina, podendo aumentar a vulnerabilidade ao abuso destes psicoestimulantes (Budney, 1993; Kozlowski *et al.*, 1993).

A sensibilização comportamental é um fenômeno que se caracteriza pelo aumento progressivo dos efeitos locomotores dos psicoestimulantes decorrente da administração repetida dessas substâncias (Robinson, Becker, 1986; Robinson, Berridge, 1993). Esse fenômeno é duradouro e reflete processos neuroadaptativos, principalmente no sistema dopaminérgico mesolímbico, que são associados ao desenvolvimento de farmacodependência (Robinson, Berridge, 1993; Covington, Miczek, 2001; Nestler, Aghajanian, 2001) e da psicose anfetamínica (Robinson, Becker, 1986). A sensibilização comportamental foi descrita para a cocaína (Miserendino, Nestler, 1995; Planeta, Marin, 2002), anfetamina (Robinson, Becker, 1986; Aizenstein, Segal, Kuczensky, 1990; Vezina, Queen, 2000), morfina (Powel, Holtzman, 2001), etanol (Phillips, Roberbs, Lessov, 1997), nicotina (Domino, 2001; Cruz, DeLucia, Planeta, 2005), delta-9-THC (Cadoni *et al.*, 2001), fencanfamina (Aizenstein, Segal, Kuczensky, 1990) e femproporex (Alcantara, Planeta, DeLucia, 2002).

Vários trabalhos demonstram que a administração repetida de substâncias de abuso causa sensibilização a ela mesma e sensibilização cruzada com outras substâncias

(Akimoto *et al.*, 1990; Horger *et al.*, 1991; 1992; Robinson, Berridge, 1993; Lessov, Phillips, 2003; McDaid *et al.*, 2005). Por exemplo, a exposição repetida a baixas doses de cafeína aumenta a locomoção induzida pela anfetamina, nicotina e cocaína (Celik, Uzbay, Karakas, 2006; Horger *et al.*, 1991).

Embora o consumo de cafeína e de derivados anfetamínicos seja altamente significativo entre a população jovem, as investigações sobre os efeitos comportamentais dessas substâncias concentram-se na idade adulta. Considerando ainda que possa ocorrer interação entre cafeína e femproporex e que essa interação pode resultar no aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento de dependência a psicoestimulantes, investigamos se a administração repetida de cafeína aumenta a locomoção induzida pelo femproporex em ratos adolescentes e adultos.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 80 ratos Wistar machos adultos com idade de 60 dias pós-natal (DPN) 60 e adolescentes (DPN 27) (Spear, 2000) no início dos experimentos, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista - UNESP. Os animais foram transferidos para o biotério do laboratório de Farmacologia do Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia do *Campus* de Araraquara – UNESP. Grupos de 3 a 4 animais foram mantidos em caixas plásticas de 32 x 40 x 16 cm (largura x comprimento x altura) em condições controladas de temperatura (23 ± 1 °C), umidade ($55 \pm 5\%$) e luz (ciclo 12/12 horas, luzes acesas às 7 horas) com livre acesso a alimento e água. Os experimentos foram realizados durante a fase de claro. Os animais controles e experimentais foram testados aleatoriamente entre 8 e 17 horas.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP (CEP/FCF/Car nº 38/2006) e conduzido de acordo com os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Avaliação da atividade locomotora

O registro da atividade locomotora foi realizado em caixa de medida automática (Columbus Instruments, CA), medindo 51,1 x 9,5 x 69,2 cm (largura x altura x comprimento). A caixa de atividade possui 10 emissores de luz infravermelha, distantes 2,5 cm entre si e a 3 cm do piso da caixa, que são utilizados para a medida da atividade locomotora. A interrupção de dois feixes de luz consecutivos corresponde a uma unidade de locomoção.

Os animais permaneceram por um período de adaptação de 20 minutos na caixa de atividade antes das injeções. A locomoção, acumulada em intervalos de 5 minutos, foi registrada durante sessões de 60 minutos, após as injeções de salina ou femproporex.

Delineamento Experimental

Foram distribuídos 48 ratos adolescentes (DPN 27) e 32 ratos adultos (DPN 60) em dois grupos e cada grupo recebeu injeção i.p. de 10,0 mg/kg de cafeína (CAF) (adolescentes: N = 24; adultos: N = 16) ou salina (SAL) (adolescentes: N = 24; adultos: N = 16) diariamente durante 10 dias. Três dias após a última injeção cada grupo CAF ou SAL foi subdividido em dois subgrupos que receberam injeção i.p. de salina (SAL) (1 mL/kg) ou femproporex (FEM) (2,0 mg/kg). Após as injeções, a atividade locomotora foi avaliada como descrito acima. Dessa forma, tivemos quatro grupos experimentais em cada idade (N = 12 adolescentes e N = 8 adultos por grupo): SAL + SAL; SAL + FEM; CAF + SAL; CAF + FEM.

A cafeína produz efeito bifásico sobre a locomoção. No rato, o aumento da atividade locomotora após a administração de cafeína é observado com doses entre 15 e 30 mg/kg, enquanto doses mais elevadas (acima de 100 mg/kg) não produzem efeito ou diminuem a atividade locomotora (Solina *et al.*, 2002). Assim, utilizamos a dose de 10,0 mg/kg com base em resultados anteriores do nosso laboratório (Marin *et al.*, 2005). A dose de femproporex utilizada produz aumento da atividade locomotora na ausência de comportamentos estereotipados (Alcantara *et al.*, 2002).

Análise Estatística

Os dados foram expressos como média \pm EPM. A atividade locomotora foi analisada utilizando-se ANOVA bifatorial considerando os fatores tempo após a injeção e tratamento. Quando ANOVA revelou significância estatística ($p < 0,05$), análises adicionais foram realizadas com o teste de Newman-Keuls ($p < 0,05$).

RESULTADOS

As Figuras 1 A e 2 A mostram, respectivamente, os resultados da avaliação da atividade locomotora em intervalos de 5 minutos induzida pela administração de femproporex (2,0 mg/kg; i.p.) a ratos adolescentes ou adultos 72 horas após a interrupção do tratamento prolongado com cafeína (10,0 mg/kg; i.p.). ANOVA revelou diferença significativa na locomoção para o fator tratamento em ambas as idades: adolescentes [$F(3, 44) = 18,71$; $p < 0,001$] e adultos

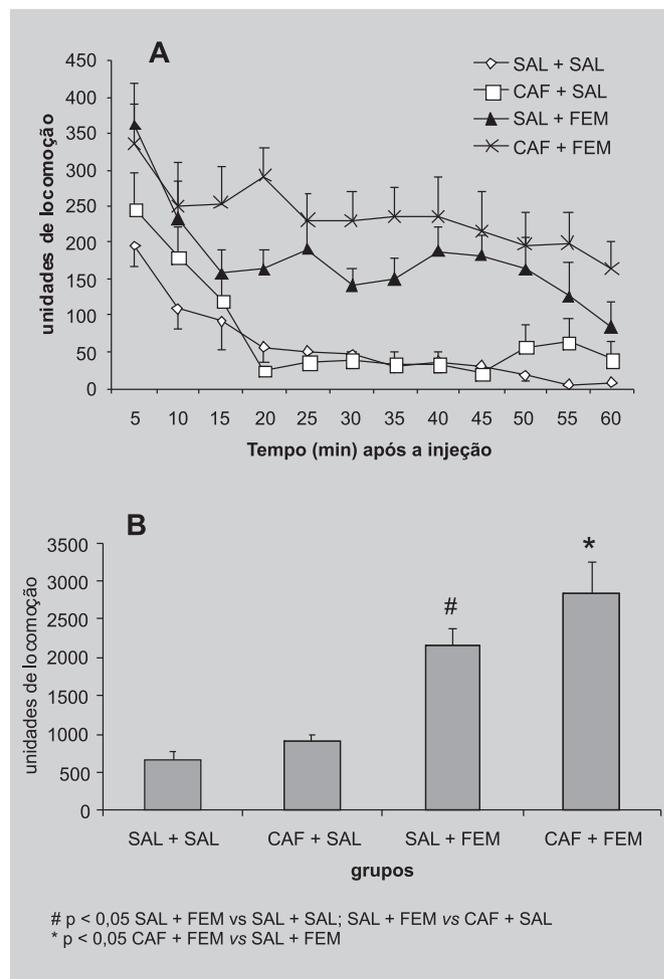


FIGURA 1 – Atividade locomotora após a administração de femproporex (2,0 mg/kg, i.p.) ou salina a ratos adolescentes 72 horas após o término do pré-tratamento com cafeína (10,0 mg/kg, i.p.) ou salina. (A) Os pontos representam a média \pm EPM (N = 12 animais por grupo) da locomoção acumulada em intervalos de 5 minutos. (B) Os histogramas representam a média \pm EPM (N = 12 animais por grupo) da locomoção acumulada na sessão de 60 minutos.

[$F(3,28) = 6,95$; $p = 0,001$]. Diferenças significativas foram detectadas também para o fator tempo após injeção nos adolescentes [$F(11, 484) = 13,8$; $p < 0,001$] e adultos [$F(11,308) = 17,17$; $p = 0,001$]. Entretanto, não houve interação entre os dois fatores: adolescentes [$F(33, 484) = 0,92$; $p = 0,59$] e adultos [$F(33,308) = 1,45$; $p = 0,056$].

Utilizamos o teste de Newman Keuls para comparar os diferentes tratamentos independentemente do fator tempo. Essa análise revelou que tanto em adolescentes quanto nos adultos a locomoção foi significativamente maior no grupo CAF + FEM quando comparado aos grupos SAL + SAL, CAF + SAL e SAL + FEM. Além disso, a atividade locomotora foi significativamente maior no grupo

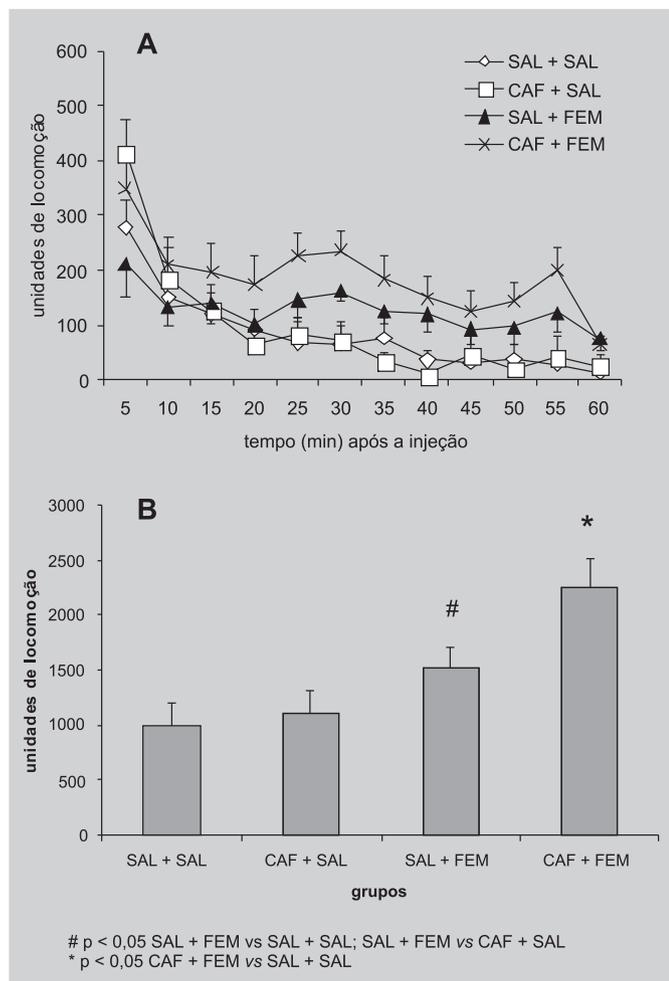


FIGURA 2 – Atividade locomotora após a administração de femproporex (2,0 mg/kg, i.p.) ou salina a ratos adultos 72 horas após o término do pré-tratamento com cafeína (10,0 mg/kg, i.p.) ou salina. (A) Os pontos representam a média \pm EPM (N = 8 animais por grupo) da locomoção acumulada em intervalos de 5 minutos. (B) Os histogramas representam a média \pm EPM (N = 8 animais por grupo) da locomoção acumulada na sessão de 60 minutos.

SAL + FEM quando comparado a SAL + SAL e CAF + SAL. ANOVA revelou ainda que, em ambas as idades, o pré-tratamento com cafeína não modificou a atividade locomotora induzida pela injeção de salina no dia do teste (SAL + SAL \times CAF + SAL). Como o fator tempo após a injeção não foi considerado nessa análise, para facilitar a visualização, os dados foram expressos como a média \pm EPM da locomoção acumulada nos 60 minutos de observação do comportamento (Figura 1B e 2B).

DISCUSSÃO

Embora o consumo de cafeína e dos derivados

anfetamínicos seja altamente significativo entre a população jovem, as investigações sobre os efeitos comportamentais dessas substâncias concentram-se na idade adulta. Poucos estudos comparativos foram realizados em modelos animais de adolescência. Assim, investigamos se a exposição repetida a CAF modifica a atividade locomotora induzida pela injeção aguda de FEM em ratos adultos e adolescentes.

Nossos resultados demonstraram que, em ratos adolescentes e adultos o pré-tratamento com CAF aumenta a atividade locomotora induzida pela administração aguda de FEM, sugerindo que a cafeína causa sensibilização aos efeitos locomotores desse derivado anfetamínico. Esses resultados corroboram estudos anteriores mostrando que a exposição prévia à cafeína causa aumento dos efeitos comportamentais de outros psicoestimulantes como cocaína e anfetamina. Neste sentido, Gasior *et al.* (2000) demonstraram que o consumo crônico *ad libitum* de cafeína dissolvida na água de beber na concentração de 0,25 mg/mL aumenta a locomoção induzida pela administração aguda de cocaína e anfetamina. Recentemente, Simola, Cauli, Morelli (2006) evidenciaram que ratos adultos pré-tratados com 15 mg/kg de cafeína i.p. por 14 dias apresentavam aumento da locomoção induzida por 0,5 mg/kg de anfetamina, quando esta foi administrada três dias após o término do tratamento com cafeína.

Poucos estudos investigaram a sensibilização cruzada entre substâncias de abuso em modelos experimentais de adolescência. Demonstramos, anteriormente, a ocorrência de sensibilização cruzada entre nicotina e femproporex em ratos adolescentes (Santos *et al.*, 2005). No mesmo sentido, Collins, Izenwasser (2004) observaram que ratos adolescentes pré-tratados com nicotina apresentaram sensibilização comportamental a cocaína. Do nosso conhecimento nenhum estudo anterior investigou a sensibilização cruzada entre agentes dopaminérgicos de ação indireta e a cafeína em animais adolescentes.

A sensibilização comportamental é uma característica comum das substâncias que causam dependência (Post, Contel, 1983; Robinson, Becker, 1986) e resulta de adaptações neuroquímicas e moleculares do sistema dopaminérgico (Robinson, Becker, 1986). Contudo, segundo Robinson e Berridge (1993), a sensibilização não resultaria no aumento do efeito reforçador das substâncias psicoativas, mas da relevância motivacional do estímulo o que levaria ao uso compulsivo característico da dependência. Assim, a presença de sensibilização cruzada entre femproporex e cafeína observada no presente trabalho indica que a exposição à cafeína pode aumentar a vulnerabilidade ao abuso de femproporex. A observação de que a administração intra-peritoneal de cafeína aumenta a auto-administração de cocaína (Schenk *et al.*, 1994) corrobora essa hipótese.

O mecanismo pelo qual a administração prévia de cafeína causa sensibilização comportamental ao femproporex pode estar relacionado às ações dessas substâncias no sistema dopaminérgico. Assim, os compostos anfetamínicos, incluindo o femproporex, são classificados como agentes dopaminérgicos de ação indireta. Esses compostos têm ações complexas sobre o terminal dopaminérgico pré-sináptico, mas sua ação mais significativa é a ligação à proteína transportadora (DAT) e a indução do transporte reverso de dopamina. O resultado final das ações dos anfetamínicos nos terminais dopaminérgicos é o aumento da concentração de dopamina na fenda sináptica. A dopamina acumulada na fenda interage com os receptores dopaminérgicos D1 e D2 iniciando uma seqüência de eventos que modifica a atividade neural e finalmente a expressão do comportamento (Hyman, 1996).

Na dose utilizada, nesse trabalho, a cafeína atua no sistema nervoso central principalmente como antagonista dos receptores de adenosina A₁ e A_{2A}. Os receptores A₁ localizam-se principalmente nos terminais pré-sinápticos, onde eles inibem a liberação de vários neurotransmissores incluindo a dopamina (Okada, Mizuno, Kaneko, 1996; Okada *et al.*, 1999). Neste sentido, Solinas *et al.* (2002) demonstraram que tanto a administração sistêmica de doses moderadas de cafeína (10 - 30 mg/kg i.p.) quanto a administração sistêmica de antagonistas seletivos dos receptores de adenosina A₁ aumentam, *in vivo*, a concentração extracelular de dopamina no núcleo acumbens. Recentemente, De Luca *et al.* (2007) relataram que doses de 10 e 30 mg/kg i.p. de cafeína aumentam a concentração de dopamina principalmente no córtex pré-frontal medial.

A distribuição dos receptores A_{2A} no SNC é bastante restrita e limitada a regiões altamente inervadas por neurônios dopaminérgicos, como por exemplo, o corpo estriado e o tubérculo olfativo (Fredholm *et al.*, 1999). No corpo estriado, esses receptores estão presentes principalmente na região pós-sináptica (Schiffman *et al.*, 1991; Fink *et al.*, 1992; Schiffman, Vanderhaeghen, 1993). Essas células exercem papel crucial no funcionamento dos gânglios da base, um grupo de núcleos envolvidos no controle de movimentos voluntários e dos aspectos motivacionais e cognitivos do comportamento motor. Além disso, foi demonstrada a interação dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 com os de adenosina A1 e A2A localizados nos neurônios das vias estriado-nigral e estriado palidal, respectivamente (Fink *et al.*, 1992; Fuxe, Ferre, Zoli, Agnati, 1998; Franco *et al.*, 2000).

Recentemente, Tronci *et al.* (2006) demonstraram que a liberação de dopamina tanto no núcleo acumbens como no corpo estriado após a administração de anfetamina não foi modificada pelo pré-tratamento com cafeína. Por outro lado, a expressão do fator de transcrição zif-269 foi significativamente maior no corpo estriado, mas

não no núcleo acumbens, após a administração de anfetamina aos animais pré-tratados com cafeína. Dessa forma, a sensibilização cruzada entre cafeína e compostos anfetamínicos pode estar relacionada a neuroadaptações pós-sinápticas no corpo estriado.

A presença de sensibilização cruzada entre femproporex e cafeína observada, no presente trabalho, indica que a exposição à cafeína pode aumentar a vulnerabilidade ao abuso de femproporex. Considerando-se o grande número de prescrições de femproporex para o tratamento da obesidade em nosso país (Nappo *et al.*, 2002) e que o fato de que a dose de 10 mg/kg de cafeína em ratos corresponde a cerca de 2 a 3 xícaras de café para uma pessoa de 70 kg (Fredholm *et al.*, 1999), nossos resultados indicam que a interação entre cafeína e femproporex deve ser considerada quando da prescrição deste composto anfetamínico.

ABSTRACT

Repeated administration of caffeine increases femproporex-induced locomotor activity in adolescent and adult rats

Caffeine and femproporex are psychostimulants drugs widely consumed in Brazil. Behavioral sensitization is defined as an augmentation in the behavioral effect of a psychostimulant upon re-administration. Repeated administration of a psychostimulant produces behavioral sensitization to that drug and cross-sensitization to other drugs. We investigated whether repeated administration of caffeine increases femproporex-induced locomotor activity in adolescent and adult rats. Forty-eight adolescent (postnatal day 27) and 32 adult (postnatal day 60) received i.p. injections of caffeine (CAF) (10.0 mg/kg) (adolescent N = 24; adult N = 16) or saline (adolescent N = 24; adult N = 16) once daily for ten days. Three days following the last injection each group was subdivided and received a challenge injection of femproporex (2.0 mg/kg, i.p.) or saline. Locomotor activity was recorded for 1 hour in 5 - minute intervals. Our results showed that repeated injections of caffeine increased femproporex - induced locomotor activity in adult and adolescent rats.

UNITERMS: Caffeine. Femproporex. Locomotor activity/experimental study. Psychostimulants.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Elizabete Z.P. Lepera e Rosana F.P. Silva pelo excelente suporte técnico. Esse trabalho recebeu apoio financeiro da FAPESP (05/02122-7).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIZENSTEIN, M.L.; SEGAL, D.S.; KUCZENSKY, R. Repeated amphetamine and fencamfamine: sensitization and reciprocal cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology*, Oxford, v.3, p.283-290, 1990.
- ALCANTARA, L.M.A.; PLANETA, C.S.; DELUCIA, R. Envolvimento do sistema dopaminérgico na sensibilização comportamental ao fenproporex. *Rev. Cienc. Farm.*, Araraquara, v.23, p.59-70, 2002.
- BUDNEY, A.J.; HIGGINS, S.T.; HUGHES, J.R.; BICKEL, W.K. Nicotine and caffeine use in cocaine-dependent individuals. *J. Subst. Abuse*, Norwood, v.5, p.117-130, 1993.
- CADONI, C.; PISANU, A.; SOLINAS, M.; ACQUAS, E.; DI CHIARA, G. Behavioral sensitization after exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 158, p. 259-266, 2001.
- CELIK, E.; UZBAY, I.T.; KARAKAS, S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine induced locomotor activity in mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, Oxford, v.30, p.50-55, 2006.
- CODY, J.T.; VALTIER, S.; STILLMAN, S. Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.23, p.187-194, 1999.
- COLLINS, S.L.; IZENWASSER, S. Chronic nicotine differentially alters cocaine-induced locomotor activity in adolescent vs. adult male and female rats. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 46, p. 349-362, 2004.
- COVINGTON, H.E.; MICZEK KA. Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine. Effects on behavioral sensitization and intravenous cocaine self-administration "binges". *Psychopharmacology*, Berlin, v. 158, n.4, p. 388-398, 2001.
- CRUZ, F.C.; DELUCIA, R.; PLANETA, C.S. Differential behavioral and neuroendocrine effects of repeated nicotine in adolescent and adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Oxford, v. 80, p. 411-417, 2005.
- DE LUCA, M.A.; BASSAREO, V.; BAUER, A.; DI CHIARA, G. Caffeine and accumbens shell dopamine. *J. Neurochem.*, Oxford, v.103, p.157-163, 2007.
- DOMINO, E.F. Nicotine-induced behavioral locomotor sensitization. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, Oxford, v.25, p.59-71, 2001.
- FINK, J.S.; WEAVER, D.R.; RIVKEES, S.A.; PETERFREUND, R.A.; POLLACK, A.E.; ADLER, E.M.; REPERT, S.M. Molecular cloning of the rat A2 adenosine receptor: selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, Amsterdam, v.14, p.186-195, 1992.
- FRANCO, R.; FERRÉ, S.; AGNATI, L.; TORVINEN, M.; GINÉS, S.; HILLION, J.; CASADÓ, V.; LLEDÓ, P.; ZOLI, M.; LLUIS, C.; FUXE, K. Evidence for adenosine/dopamine receptor interactions: indications for heteromerization. *Neuropsychopharmacology*, Washington, v. 23, suppl. 4, p.S50- S59, 2000.
- FREDHOLM, B. B.; BATTIG, K.; HOLMEN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.*, Bethesda, v.51, p.83-133, 1999.
- FUXE, K.; FERRÉ, S.; ZOLI, M.; AGNATI, L.F. Integrated events in central dopamine transmission as analyzed at multiple levels. Evidence for intramembrane adenosine A2A/dopamine D2 and adenosine A1/dopamine D1 receptor interactions in the basal ganglia. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v.26, p.258-273, 1998.
- GASIOR, M.; JASZYNA, M.; PETERS, J.; GOLDBERG, S. R. Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v.295, p.1101-1111, 2000.
- HORGER, B.A.; GILES, M.K.; SCHENK, S. Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology*, Berlin, v.107, p.271-276, 1992.
- HORGER, B.A.; WELLMAN, P.J.; MORIEN, A.; DAVIES, B.T.; SCHENK, S. Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Neuroreport*, Philadelphia, v.2, p.53-56, 1991.

- HYMAN, S.E. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron*, Cambridge, v. 16, p. 901-904, 1996.
- ISTVAN, J.; MATARAZZO, J.D. Tobacco, alcohol, and caffeine use: a review of their interrelationships. *Psychol. Bull.*, Washington, v.95, p.301-326, 1984.
- KOZLOWSKI, L.T.; HENNINGFIELD, J.E.; KEENAN, R.M.; LEI, H.; LEIGH, G.; JELINEK, L.C.; POPE, M.A.; HAERTZEN, C.A. Patterns of alcohol, cigarette, and caffeine and other drug use in two drug abusing populations. *J. Subst. Abuse Treat.*, New York, v.10, p.171-179, 1993.
- KRAEMER, T.; THEIS, G.A.; WEBER, A.A.; MAURER, H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the amphetamine-like anorectic fenproporex in human urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. *J. Chromatogr. B*, Amsterdam, v.738, p.107-118, 2000.
- LESSOV, C.N.; PHILLIPS, T.J. Cross-sensitization between the locomotor stimulant effects of ethanol and those of morphine and cocaine in mice. *Alcohol Clin Exp Res.*, v. 27, p.616-627, 2003.
- MARIN, M. T.; PARO, A. H.; ZANCHETA, R.; PLANETA, C. S.; Comparação da estimulação da atividade locomotora induzida pela cafeína em ratos adultos e adolescentes. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL. 19., Águas de Lindóia, 2005. (CDROM).
- MCDALD, J.; DALLIMORE, J.E.; MACKIE, A.R.; MICKIEWICZ, A.L.; NAPIER, T.C. Cross-sensitization to morphine in cocaine-sensitized rats: behavioral assessments correlate with enhanced responding of ventral pallidal neurons to morphine and glutamate, with diminished effects of GABA. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v.313, p.1182-1193, 2005.
- MISERENDINO, M.J.; NESTLER, E.J. Behavioral sensitization to cocaine: modulation by the cyclic AMP system in the nucleus accumbens. *Brain Res.*, Amsterdam, v.674, p.299-306, 1995.
- NAPPO, S. A. Consumption of anorexigenic amphetamine-like drugs (diethylpropion, fenproporex and mazindol) and of d,l-fenfluramine in Brazil during the years of 1988 and 1989. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, Sussex, v.5, p.19-25, 1996.
- NAPPO, S. A.; TABACH, R.; NOTO, A. R.; GALDUROZ, J. C.; CARLINI, E. A. Use of anorectic amphetamine-like drugs by Brazilian women. *Eat Behav.*, New York, v.3, p.153-165, 2002.
- NEHLIG, A.; DAVAL, J.L.; DEBRY, G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v. 17, p. 139-170, 1992.
- NESTLER, E. J.; AGHAJANIAN, G. K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, Washington, v. 278, p. 58-63, 1997.
- OKADA, M.; KAWATA, Y.; MURAKAMI, T.; WADA, K.; MIZUNO, K.; KANEKO, S. Interaction between purinoceptor subtypes on hippocampal serotonergic transmission using in vivo microdialysis. *Neuropharmacology*, Oxford, v.38, p.707-715, 1999.
- OKADA, M.; MIZUNO, K.; KANEKO, S. Adenosine A1 and A2 receptors modulate extracellular dopamine levels in rat striatum. *Neurosci. Lett.*, Dublin, v.212, p.53-56, 1996.
- PHILLIPS, T.J.; ROBERBS, A.J.; LESSOV, C.N. Behavioral sensitization to ethanol: genetics and the effects of stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Oxford, v.57, p.487-493, 1997.
- PLANETA, C.S., MARIN, M.T. Effect of cocaine on periadolescent rats with or without early maternal separation. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v.35, p. 1367-1371, 2002.
- POST, R.M.; CONTEL, N.R. Human and animal studies of cocaine: implications of development of behavioral pathology. In: CREESE, I. (Ed.). *Stimulants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven, 1983. p.169-203.
- POWEL, K.R.; HOLTZMAN, S.G. Parametric evaluation of the development of sensitization to the effects of morphine on locomotor activity. *Drug Alcohol. Depend.*, Limerick, v.62, p.83-90, 2001.
- ROBINSON, T. E.; BECKER, J. B. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v.396, p.157-198, 1986.

- ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v.18, n.3, p.247-291, 1993.
- SANTOS, G. C.; JUSTO, C. C.; DELUCIA, R.; PLANETA, C. S. Sensibilização cruzada entre femproporex e nicotina em ratos adolescentes e adultos. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DAS SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 20., Águas de Lindóia, 2005. CDROM.
- SCHENK, S.; VALADEZ, A.; HORGER, B.A.; SNOW, S.; WELLMAN, P.J. Interactions between caffeine and cocaine in tests of self-administration. *Behav. Pharmacol.*, Philadelphia, v.5, p. 153-158, 1994.
- SIMOLA, N.; CAULI, O.; MORELLI, M. Sensitization to caffeine and cross-sensitization to amphetamine: Influence of individual response to caffeine. *Behav. Brain Res.*, Amsterdam, v.172, p.72-79, 2006.
- SOLINAS, M.; FERRÉ, S.; YOU, Z.B.; KARCZ-KUBICHA, M.; POPOLI, P.; GOLDBERG, S.R. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. *J. Neurosci.*, Washington, v.22, p. 6321-6324, 2002.
- SPEAR, L. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Oxford, v. 24, p. 417-463, 2000.
- SWANSON, J.A.; LEE, J.W.; HOPP, J.W. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav.*, Oxford, v.19, p.229-256, 1994.
- TORRES-REVERON, A.; DOW-EDWARDS D.L. Repeated administration of methylphenidate in young, adolescent, and mature rats affects the response to cocaine later in adulthood. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 181, p. 38-47, 2005
- TRONCI, E.; SIMOLA, N.; CARTA, A.R.; DE LUCA, M.A.; MORELLI, M. Potentiation of amphetamine-mediated responses in caffeine-sensitized rats involves modifications in A2A receptors and zif-268 mRNAs in striatal neurons. *J. Neurochem.*, Oxford, v.98, p.1078-1089, 2006.
- VEZINA, P.; QUEEN, A.L. Induction of locomotor sensitization by amphetamine requires the activation of NMDA receptors in the rat ventral tegmental area. *Psychopharmacology*, Berlin, v.151, p.184-191, 2000.

Recebido para publicação em 05 de julho de 2007

Aceito para publicação em 25 de março de 2008