

TRATAMENTO COM RITALINA EM RATOS DURANTE A ADOLESCÊNCIA PROGRAMA DISFUNÇÕES METABÓLICAS NA VIDA ADULTA

Ana Claudia Zara Couto (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Isabela Peixoto Martins (Coorientador), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: pcfmathias@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área: 2.00.00.00-6 (Ciências biológicas)

Subárea: 2.07.00.00-8 (Fisiologia)

Palavras-chave: ritalina, adolescência, programação metabólica

Resumo:

O medicamento Ritalina, princípio ativo Metilfenidato (MPH), é utilizado mundialmente para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Hipotetizamos que o tratamento com MPH na adolescência, janela crítica do desenvolvimento, pode programar o metabolismo de ratos Wistar machos na vida adulta. O tratamento com uma dose clínica relevante dos 21 aos 51 dias de vida provocou, aos 110 dias, aumento de peso corporal e ingestão alimentar. Além disso, o tratamento programou os animais para alterações no metabolismo da glicose, resistência periférica à insulina, aumento de colesterol total e LDL-C. Conclui-se que o tratamento com MPH na adolescência programou animais adultos para obesidade e disfunções metabólicas.

Introdução

O medicamento Ritalina[®], cujo princípio ativo é o MPH, é considerado o tratamento de primeira linha para o TDAH. O TDAH é um dos distúrbios comportamentais mais comuns na infância, afetando 12% das crianças em idade escolar. O diagnóstico é feito quando há persistente disfunção dos níveis de atenção, impulsividade e hiperatividade motora no paciente. O MPH age inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal e no núcleo estriado, aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores nessas regiões (JABOINSKY, 2015).

Relatos de caso tem mostrado uma associação entre o uso crônico de anfetaminas, como o MPH, e a redução do peso corporal e do apetite. Além disso, há uma redução dos estoques de gordura corporal (BENARD, 2015). Entretanto, após a descontinuidade do tratamento com MPH em doses clínicas, observou-se aumento do peso corporal e de hormônios envolvidos

com a ingestão alimentar, como a grelina. As consequências do tratamento descontínuo a longo prazo sobre o apetite, ganho de peso e metabolismo têm sido pouco estudadas. (SAHIN, 2014).

A adolescência consiste em um período em que conexões neuronais estão sendo formadas no cérebro. Por isso é considerada uma janela de programação metabólica, na qual o aumento na produção dos hormônios sexuais pode causar modificações estruturais e funcionais no hipotálamo e outras áreas cerebrais, permitindo que haja modulação dos parâmetros metabólicos e biométricos na vida adulta quando há um insulto nesta fase do desenvolvimento (MALTA, 2014).

Desse modo, considerando a relevância da adolescência como janela de programação metabólica e comportamental, hipotetizamos que o tratamento com a droga nesta fase é capaz de programar animais para obesidade e disfunções metabólicas na vida adulta.

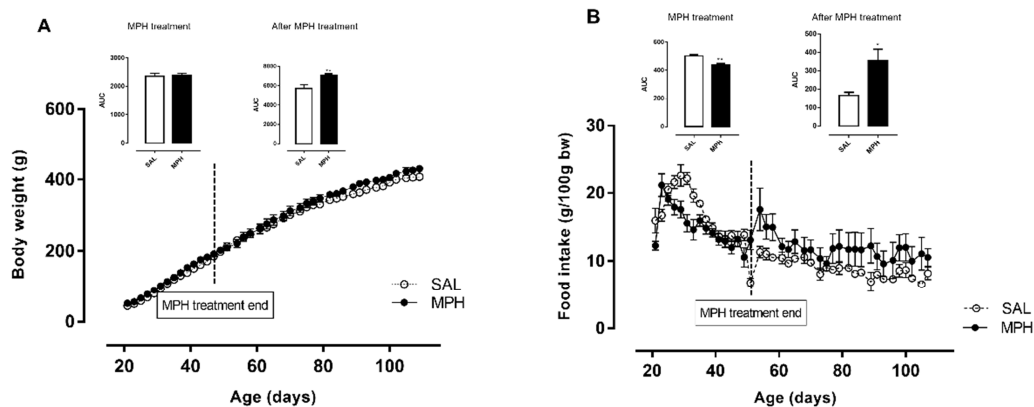
Materiais e métodos

Aos 21 dias, na ocasião do desmame, ratos Wistar machos foram divididos em dois grupos experimentais: MPH, animais que receberam Metilfenidato (princípio ativo da Ritalina®) por gavagem (1mg/kg/dia) por 30 dias e SAL, animais que receberam salina 0,9% no mesmo período. Foram mantidos quatro animais machos por caixa durante o período de tratamento. Dos 52 aos 110 dias de vida os animais não receberam tratamento. Aos 110 dias, os animais foram submetidos aos procedimentos experimentais, de acordo com as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá aprovadas sob o protocolo 8597180117.

Resultados e Discussão

Na evolução do peso corporal (Fig. 1A), verificamos que o grupo MPH apresentou aumento de 23% ($p < 0.01$) quando comparado ao grupo SAL, após o término do tratamento. A figura 1B indica que durante o tratamento, os animais do grupo MPH tiveram redução do consumo alimentar em 12% ($p < 0.01$). Após o período de tratamento, esses animais apresentaram aumento do consumo alimentar (114%, $p < 0.05$).

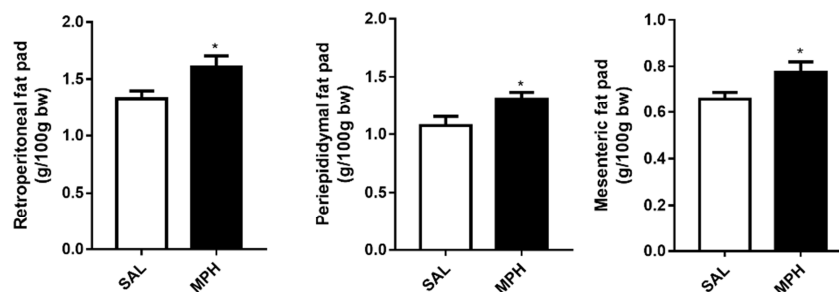
Figura 1



Peso corporal (A) e consumo alimentar (B). Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, com $p < 0.05$ considerado limiar de significância. N= 12 animais, 3 ninhadas por grupo.

A Figura 2 evidencia os principais estoques de gordura corporal aos 110 dias de vida. Observou-se que após o fim do tratamento, aos 110 dias, o grupo MPH apresentou elevação de aproximadamente 20% das gorduras retroperitoneal, periepídimal e mesentérica (Figura 2B, $p < 0.05$).

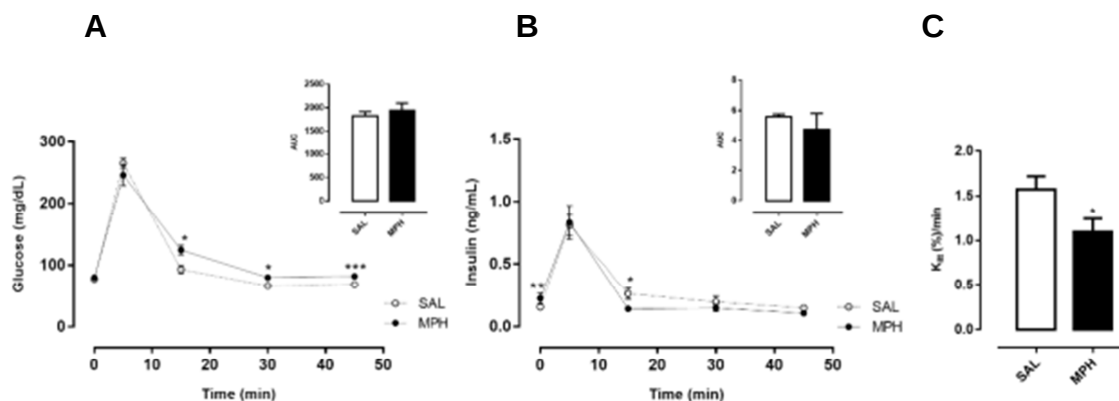
Figura 2



Gorduras retroperitoneal, periepídimal e mesentérica aos 110 dias de vida. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, com $p < 0.05$ considerado limiar de significância. N= 12 animais, 3 ninhadas por grupo.

A Figura 3A mostra que os animais do grupo MPH apresentaram aumento da glicemia durante o ivGTT nos tempos 15, 30 e 45 minutos ($p < 0.05$, $p < 0.05$ e $p < 0.001$, respectivamente). Não houve alteração da AUC da insulinemia durante o teste (Fig. 3B). Além disso, observou-se através do Kitt que os animais tratados são resistentes à insulina na vida adulta (Fig. 3C, $p < 0.05$).

Figura 3



Glicemia (A) e insulinemia (B) durante o ivGTT, Kitt (C). Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, com $p < 0.05$ considerado limiar de significância. N= 12 animais, 3 ninhadas por grupo.

De acordo com a Tabela 1 o tratamento com MPH provocou aumento do colesterol total ($p < 0.05$) e do colesterol LDL ($p < 0.05$) na vida adulta.

Tabela 1– Perfil lipídico aos 110 dias de vida.

Parâmetros	SAL	MPH
Colesterol total (mg/dl)	72.8 $\pm$ 2	82.5 $\pm$ 3.7*
Triglicerídeos (mg/dl)	63.8 $\pm$ 2	59.1 $\pm$ 2.7
HDC-C (mg/dl)	38.1 $\pm$ 2.2	39.2 $\pm$ 1.7
LDL-C (mg/dl)	27.5 $\pm$ 1.9	36.9 $\pm$ 3.2*
VLDL-C (mg/dl)	12.7 $\pm$ 0.4	11.8 $\pm$ 0.5

Conclusões

O tratamento com MPH durante a adolescência, janela crítica do desenvolvimento, provocou obesidade e disfunções metabólicas em ratos Wistar machos adultos.

Agradecimentos

Às agências de fomento CNPq, Fundação Araucária e CAPES.

Referências

JABOINSK, J., et al., **Exposure to methylphenidate during infancy and adolescence in non-human animals and sensitization to abuse of**

psychostimulants later in life: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother, 2015. 37(3): p. 107-17.

BENARD, V., et al., The impact of discontinuing methylphenidate on weight and eating behavior. Int J Eat Disord, 2015. 48(3): p. 345-8.

SAHIN, S., et al., Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. Int J Psychiatry Clin Pract, 2014. 18(4): p. 280-7

MALTA, A., et al., Low-protein diet in adult male rats has long-term effects on metabolism. J Endocrinol, 2014. 221(2): p. 285-95.