EFEITO A CURTO PRAZO DO TRATAMENTO COM METILFENIDATO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA SOBRE PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E A ATIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO DE RATOS WISTAR MACHOS

Matheus Yugo Inoue e Letícia Yuka Gonçalves Pereira (PIC/CNPq/FA/UEM), Silvana Regina de Melo (Orientador), e-mail: ra122229@uem.br e ra122238@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas
Departamento de Ciências Morfológicas / Maringá, PR.

Fisiologia - Fisiologia Geral

Palavras-chave: metilfenidato; sistema nervoso autônomo; infância; adolescência; janela de programação.

Resumo:

Metilfenidato (MPH) é uma droga psicoestimulante utilizada mundialmente para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Estudos sugerem que o TDAH tem origem multifatorial, as quais envolvem alterações genéticas, modificações ambientais, alterações neuroquímicas, além de possuir relação com neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina. O crescente uso e abuso de MPH, especialmente durante janelas críticas do desenvolvimento, como infância e adolescência, traz preocupações acerca das consequências no desenvolvimento do indivíduo e em sua saúde a curto e a longo prazo. Neste trabalho identificamos redução de peso corporal e consumo alimentar em animais jovens tratados com MPH. Além disso, demonstramos uma redução da atividade simpática, enquanto o parassimpático não teve alteração em relação aos ratos controles. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nessas alterações biométricas e nervosas.

Introdução

O metilfenidato (MPH) é uma droga psicoestimulante utilizada mundialmente para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) devido ao seu potencial inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal [1] e no núcleo estriado [2] por seus transportadores, aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica nessas regiões. Os neurotransmissores dopamina e noradrenalina são essenciais para a regulação das funções do córtex pré-frontal, de forma que a perturbação do equilíbrio da excitação/inibição de suas funções foi relacionada com doenças psiquiátricas, como o TDAH.

Relatos de caso têm mostrado uma associação entre o uso crônico de anfetaminas, como o MPH, e a redução do peso corporal e do apetite [3]. Embora os mecanismos exatos envolvidos na perda de peso com o uso de MPH não sejam conhecidos, a literatura mostra que drogas semelhantes a anfetaminas são agentes simpatomiméticos com propriedades estimulantes centrais e periféricas. [4] Diante do exposto, hipotetizamos que o tratamento com MPH na infância e adolescência pode promover alterações biométricas, metabólicas e na atividade do Sistema Nervoso Autônomo a curto prazo em ratos Wistar machos.

Materiais e Métodos

Ratos Wistar machos (n= 8) de 80 dias e fêmeas (n= 16) de 70 dias passaram pelo processo de adaptação e posteriormente cruzamento na proporção de 2 fêmeas para 1 macho. Ao nascimento, as ninhadas foram padronizadas para nove filhotes por mãe. Aos 21 dias de vida, os animais foram desmamados, mantidos com quatro machos por caixa e divididos em dois grupos experimentais: animais que receberam MPH (grupo MPH), (n= 32) e animais que receberam Salina 0.9% (grupo SAL), (n= 32). O tratamento consistiu na administração via gavagem de MPH na dose 1 mg/kg/dia para grupo MPH e gavagem de salina 0.9% no mesmo volume para grupo SAL, entre 21 e 51 dias de vida. Durante o período a evolução ponderal foi registrada todos os dias e o consumo alimentar a cada dois dias. Aos 52 dias de vida foram realizados os procedimentos experimentais de registro da atividade elétrica de nervos (parassimpático e simpático). A atividade elétrica foi contabilizada pela taxa de despolarização dos nervos. Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média. Os dados foram submetidos ao teste t de Student. $P<0.05$ foi considerado o limiar de significância. As análises foram realizadas através do programa GraphPad Prism®, versão 7.0, por Windows (GraphPad Prism® Software, San Diego California USA)

Resultados e Discussão

De acordo com a Figura 1, os resultados encontrados apontam um aumento gradativo de peso corporal de animais do grupo SAL e MPH, porém, a curva do peso corporal nos mostra que o grupo MPH teve um menor ganho de peso corporal (5%) comparado ao grupo salina ($P<0.05$), de acordo com a área sob a curva (ASC).

A **B**

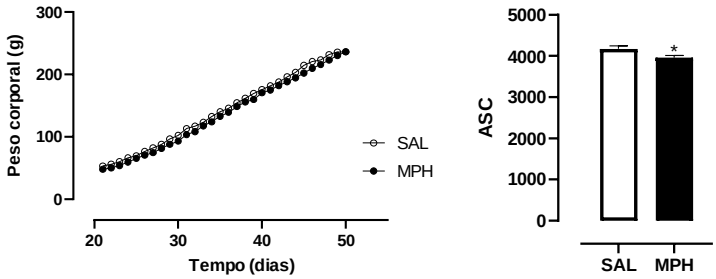

Figura 1 – (A) Peso corporal de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida. (B) Área sob a curva do peso corporal. *p<0.05.

Além do peso corporal, podemos observar que os animais tratados com MPH na infância e adolescência apresentaram redução de 21% no consumo alimentar em relação ao grupo SAL (P<0.01), conforme demonstrado na Figura 2.

A **B**

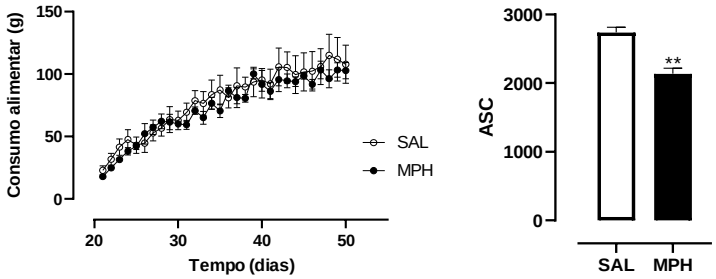

Figura 2 – (A) Consumo alimentar de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida. (B) Área sob a curva do consumo alimentar. **p<0.01.

Na figura 3, podemos observar as atividades elétricas do nervo parassimpático e simpático, na qual, é mostrado que, em ambas as atividades o grupo MPH apresentou menor despolarização dos nervos. No entanto, somente o simpático apresentou diferença estatística em relação ao grupo SAL (P<0.01), com uma redução de 42%.

A **B**

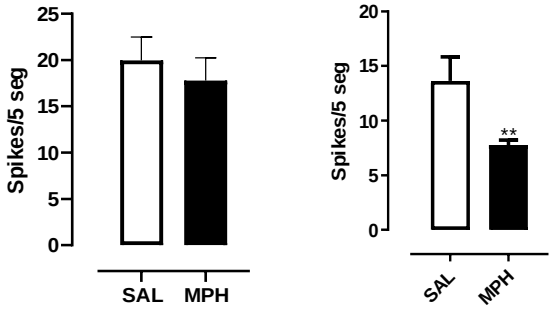

Figura 3 – (A) Atividade elétrica do nervo vago (parassimpático) em animais de 52 dias. (B) Atividade elétrica do nervo simpático em animais de 52 dias.

A redução de peso corporal durante o tratamento com MPH já foi descrita previamente na literatura, em animais e humanos, bem como a inibição da fome e redução da ingestão alimentar. Trabalho anterior de nosso laboratório (não publicado) mostrou que na vida adulta esses animais se tornam obesos, por um efeito rebote. Portanto, a diminuição da atividade simpática pode indicar um início do efeito de programação metabólica, bem estabelecido na vida adulta.

Conclusões

O tratamento a curto prazo com MPH em ratos Wistar machos provocou menor ingestão alimentar, associada à redução de peso corporal. Além disso, verificamos menor atividade simpática nos animais tratados aos 52 dias de vida.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Biologia Celular da Secreção - LBCS e às agências de fomento CNPq-FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA-UEM.

Referências

1. Jaboinski, 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.
2. Wilens, T.E., Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol, 2008. 28(3 Suppl 2): p. S46-53.
3. Benard, V., et al., The impact of discontinuing methylphenidate on weight and eating behavior. Int J Eat Disord, 2015. 48(3): p. 345-8.
4. Mariotti, K.C., et al., Amphetamine-type medicines: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicological aspects. Curr Clin Pharmacol, 2013. 8(4): p. 350-7.