

EFEITO DO TRATAMENTO COM METILFENIDATO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA SOBRE PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E METABÓLICOS DE RATOS WISTAR MACHOS JOVENS

Camila Beatriz França de Souza (PIC/CNPq/FA/UEM), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: ra122222@uem.br

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

Fisiologia (20700008) - Fisiologia Geral (20701004)

Palavras-chave: metilfenidato, janela de programação, sistema Dopaminérgico.

Resumo:

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) possui elevada prevalência entre crianças e adolescentes. O tratamento mais utilizado para este transtorno é a administração do psicoestimulante Metilfenidato (MPH), princípio ativo do medicamento Ritalina®, o qual inibe a recaptção de dopamina e noradrenalina principalmente no córtex pré-frontal e núcleo estriado. De acordo com a literatura esse tratamento pode influenciar na secreção de insulina e regulação da taxa de proliferação de células β pancreáticas, porém, as concentrações de insulina e glicose a curto prazo após o tratamento com MPH, são desconhecidos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar, o efeito a curto prazo do tratamento com MPH, nesta janela de programação. Para isso, foram utilizados ratos Wistar machos. Identificamos uma discreta redução das gorduras retroperitoneal e mesentérica em relação ao grupo controle, sem diferença estatística significativa. Além disso, houve diminuição de peso corporal e insulinemia de jejum em comparação ao grupo SAL.

Introdução

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), cujo princípio ativo é o Metilfenidato (MPH), uma droga psicoestimulante, é um distúrbio comportamental muito comum na infância. O mecanismo de ação do MPH consiste na inibição da recaptção 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, sendo este controlado especialmente pela dopamina, a qual se liga aos receptores D1 e D2 e atua na regulação do comportamento do indivíduo, inclusive no comportamento alimentar e regulação da ingestão alimentar [3].

De acordo com a literatura, o Sistema Dopaminérgico, alvo do medicamento Ritalina®, está relacionado ao controle da secreção de insulina e proliferação de

ilhotas pancreáticas via secreção de prolactina pela glândula pituitária [4]. O crescente uso abusivo de MPH, especialmente durante janelas críticas do desenvolvimento, traz preocupações acerca das consequências no desenvolvimento do indivíduo. Sendo assim, fez-se necessário realizar o estudo a curto prazo do status metabólico dos animais tratados, verificando os níveis plasmáticos de insulina, uma vez que ela está diretamente relacionada ao peso corporal e acúmulo de gorduras corporais.

Materiais e Métodos

Ratos Wistar machos ($n=4$) de 80 dias e fêmeas ($n=8$) de 70 dias, pós cinco dias de adaptação, foram colocados para cruzar na proporção de um macho para duas fêmeas. Ao nascimento, as ninhadas foram padronizadas para nove filhotes por mãe. Aos 21 dias de vida, os animais foram desmamados e mantidos com quatro machos por caixa, divididos em dois grupos: animais que receberam MPH (grupo MPH), ($n=20$) e animais que receberam Salina 0.9% (grupo SAL), ($n=20$). O tratamento consistiu na administração via gavagem de MPH na dose 1 mg/kg/dia entre 21 e 51 dias de vida. O grupo SAL recebeu salina 0.9% no mesmo volume. Aos 52 dias de vida, após 12 horas de jejum, foram eutanasiados para a coleta de amostras de sangue, para avaliação dos valores plasmáticos de glicose e insulina. A glicose foi dosada através do método da glicose oxidase por espectrofotometria e a insulinemia dosada por radioimunoensaio (RIA). Os resultados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Os dados foram submetidos ao teste t de Student. $P<0.05$ considerando o limiar de significância. As análises foram realizadas através do programa GraphPad Prism®, versão 7.0.

Resultados e Discussão

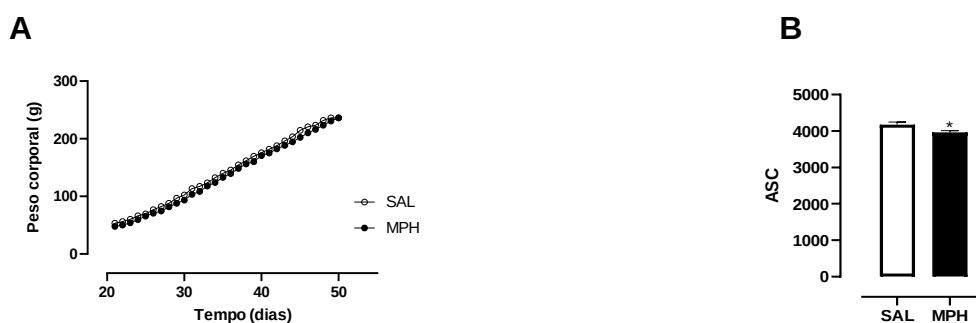
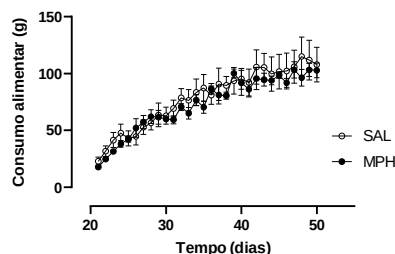


Figura 1 – (A) Peso corporal de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida. (B) Área sob a curva do peso corporal. * $p<0.05$.

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

A



B

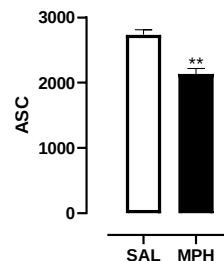
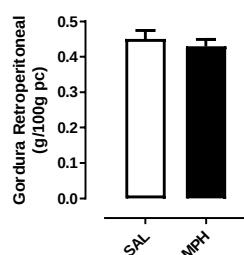


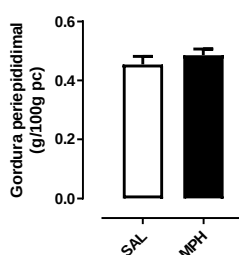
Figura 2 – (A) Consumo alimentar de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida. (B) Área sob a curva do consumo alimentar. ** $p < 0.01$.

Os animais tratados com MPH apresentaram redução de 28% no consumo alimentar em relação ao grupo SAL ($P < 0.01$), conforme demonstrado na Figura 2.

A



B



C

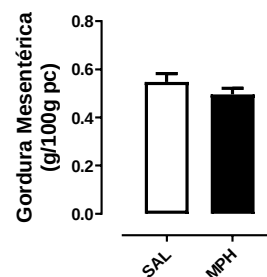


Figura 3 – (A) Gordura retroperitoneal, (B) Gordura periepididimal e (C) Gordura mesentérica de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida.

Na figura 3, o grupo MHP apresentou uma discreta diminuição nas gorduras retroperitoneal e mesentérica em relação ao grupo SAL, porém, sem diferença estatística significativa entre os grupos, indicando que o medicamento não teve efeito a curto prazo nos estoques de gordura corporal.

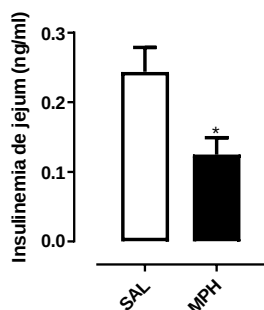


Figura 4 – Insulinemia de jejum (ng/ml) de ratos tratados com salina (SAL) e metilfenidato (MPH) dos 21 aos 51 dias de vida. * $p < 0.05$.

Como já citado anteriormente, o Sistema Dopaminérgico, está relacionado ao controle da secreção de insulina e proliferação de ilhotas pancreáticas. Sabendo que a elevação da dopamina e/ou a estimulação dos receptores D2 impede a síntese de prolactina, a tendência da secreção de insulina seria diminuir, explicando então a concentração de insulina plasmática, demonstrada na Figura 4, onde a Insulinemia de jejum (ng/ml) de ratos tratados com MPH foi reduzida em 50% comparando ao grupo controle (SAL) ($p < 0.05$). Para compreender os mecanismos envolvidos na redução das concentrações plasmáticas de insulina nesses animais, faz-se necessário avaliar a morfologia do pâncreas endócrino.

Conclusões

O tratamento a curto prazo com Metilfenidato em ratos Wistar machos provocou menor ingestão alimentar, associada à redução de peso corporal e gordura (retroperitoneal e mesentérica). Além disso, houve evidente redução da Insulinemia de jejum nos ratos tratados.

Agradecimentos

Agradeço a oportunidade ao Laboratório de Biologia celular da Secreção – LBCS e às agências de fenômeno CNPq - Fundação Araucária – UEM.

Referências

1. Bou Khalil, R., et al., [The effect of methylphenidate on appetite and weight]. *Encephale*, 2017. 43(6): p. 577-581.
2. 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.
3. Lago, T., et al., Striatum on the anxiety map: Small detours into adolescence. *Brain Res*, 2017. 1654(Pt B): p. 177-184.
4. Urban, K.R., B.D. Waterhouse, and W.J. Gao, Distinct age-dependent effects of methylphenidate on developing and adult prefrontal neurons. *Biol Psychiatry*, 2012. 72(10): p. 880-8.