



EFEITO DO TRATAMENTO COM DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA (VENVANSE®) NA ADOLESCÊNCIA SOBRE PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS DE RATOS MACHOS WISTAR ADULTOS

Kenedy Miloch Ferreira¹, Hideky Ikeda Dolci², Isabela Peixoto Martins³

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. kenedy.milochferreira@gmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. hidekyikedadolci@gmail.com

³Orientadora, Doutora, Docente no Curso de Medicina, UNICESUMAR. isabela.martins@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

Considerando a incidência crescente de consumo de fármacos psicoestimulantes, muitas vezes com fins de melhoria de desempenho cognitivo, mostra-se relevante a análise do impacto desses medicamentos nos tecidos, como o tecido hepático. Apesar disso, poucos são os dados sobre a associação entre o consumo do dimesilato de lisdexanfetamina (LDX ou Venvanse®), um fármaco psicoestimulante, e o fígado. Além disso, considerando que a adolescência é uma janela crítica do desenvolvimento e que um elevado número de adolescentes utiliza psicoestimulantes, justifica-se a investigação dos possíveis efeitos a longo prazo nesse órgão. Para tanto, ratos Wistar machos adolescentes foram divididos em três grupos experimentais, dois com intervenção farmacológica crônica de diferentes doses de LDX, e um grupo controle tratado com salina. Após 30 dias de tratamento, os animais foram mantidos por mais 60 dias no biotério, sem nenhuma intervenção. Após análise biométrica e bioquímica, constatou-se que não houve diferença significativa estatisticamente entre os grupos que sofreram intervenção e o controle no que tange ao peso relativo do fígado e às aminotransferases séricas. No entanto, os resultados são parciais, e ainda serão investigadas as possíveis alterações microscópicas, como as relacionadas à arquitetura histológica.

PALAVRAS-CHAVE: Consumo crônico; Dimesilato de Lisdexanfetamina; Efeitos hepáticos; Programação metabólica.

1 INTRODUÇÃO

O Venvanse® é um fármaco psicoestimulante que possui o dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) como seu principal produto ativo, e é uma alternativa eficaz para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (NETA *et al.*, 2020). O consumo de psicoestimulantes apresenta uma incidência crescente considerando a relação com um maior número de casos de TDAH diagnosticados, mas também usos para outros fins como o aumento na atenção e na concentração, sobretudo nas populações com interesse em aumentar a performance acadêmica e a capacidade produtiva (BARBOSA *et al.*, 2021).

Sobre as características dessa substância, a lisdexanfetamina age no bloqueio dos transportadores de dopamina (DA) e de noradrenalina (NA), se ligando no mesmo sítio que as monoaminas, impedindo, assim, a receptação delas na fenda sináptica, e pode também bloquear os transportadores vesiculares de dopamina, que armazenam esse neurotransmissor depois que ele foi transportado novamente para dentro do neurônio, o que pode predispor uma liberação muito acentuada da DA e auxiliar na regulação da atividade do córtex pré-frontal do paciente com TDAH (STAHL, 2014).

Ademais, sendo o fígado um órgão relacionado à metabolização de compostos, o curso da LDX nesse órgão envolve potenciais toxicidades. Isso ajudaria a explicar um achado de hepatite eosinofílica durante tratamento para TDAH com LDX, descrito em um relato de caso considerando um adolescente de 14 anos, situação com achados



histopatológicos como edema difuso, degeneração balonizante de hepatócitos com corpos acidofílicos intra sinusoidais espalhados e inflamação portal mista (HOOD; NOWICKI, 2010). Além disso, outros sais de anfetamina usados para o TDAH, como os que constituem o Adderall®, estão associados à hepatite aguda, assim como os que constituem drogas recreativas como ecstasy (MDMA) (VANGA; BAL; OLDEN, 2013). Nesse sentido, para avaliar danos ao fígado, é comum que a atividade de certas enzimas no soro seja analisada, como as enzimas alanina-aminotransferase (ALT) e a aspartato-aminotransferase (AST), particularmente na monitorização da exposição à substâncias químicas (NELSON e COX, 2014).

A literatura aponta que condições de saúde como diabetes, obesidade, dislipidemias, problemas cardiovasculares e hipertensão, podem ter sua gênese no início da vida (LESAGE, J. *et al.*, 2006), sendo as fases iniciais do desenvolvimento janelas sensíveis para a programação cardiometabólica do indivíduo. A adolescência, assim como a gestação e lactação, é uma dessas janelas, já que nela ocorrem grandes alterações hormonais e nervosas. Assim, insultos nutricionais e/ou medicamentosos na adolescência podem levar ao aparecimento de doenças na vida adulta (MARTINS *et al.*, 2018). Dados não publicados de nosso grupo de pesquisa demonstraram que o uso de Metilfenidato (Ritalina®) durante a adolescência programou ratos Wistar machos para obesidade, hiperinsulinemia e disfunções comportamentais.

Assim, com base nesses aspectos, justifica-se a investigação dos possíveis efeitos do Venvanse® no fígado do adulto, partindo do seu uso crônico durante a adolescência. O objetivo desta pesquisa é avaliar aspectos relacionados ao fígado dos ratos Wistar machos adultos tratados com o Venvanse® na adolescência, como: histologia, níveis séricos de AST e ALT e peso do fígado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse projeto obteve consentimento do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá, protocolo de aprovação nº 8632061222 e os, experimentos foram conduzidos sob as normas do Comitê de Ética supracitado. Foram utilizados trinta ratos Wistar machos, os quais foram obtidos com 21 dias de vida no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e, desde então, mantidos alojados no Biotério Setorial do Laboratório de Biologia Celular da Secreção (LBCS – UEM), em condições controladas.

Os animais foram tratados com Venvanse® ou salina entre os 30 e 60 dias de vida, divididos em três grupos experimentais (n=10/grupo) os quais receberam, via gavagem: o medicamento Venvanse® dissolvido em salina 0,9% na dose de 1mg/kg/dia (D1), 2mg/kg/dia (D2) ou somente salina 0,9% (CTL). Os animais foram mantidos até os 120 dias de vida, quando passaram pela eutanásia (após 12h de jejum) e os materiais biológicos foram coletados. O fígado foi retirado após laparotomia, com posterior medição de seu peso e conservação em paraformaldeído 4% (para posterior análise histológica). O plasma proveniente das amostras centrifugadas de sangue dos animais foi armazenado em freezer -20°C e utilizado para dosagem dos níveis plasmáticos de AST e ALT, por método colorimétrico cinético, utilizando kit comercial. Os resultados foram apresentados como média \pm o erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos ao teste t de Student e um $P < 0.05$ foi considerado o limiar de significância. As análises foram realizadas através do programa GraphPad Prism versão 8.0, por Windows (GraphPad Prism Software, San Diego California USA).



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando $p < 0.05$ como diferença estatística significativa, os dados do peso corporal e do peso relativo do fígado (g/100g) dos três grupos não mostraram diferença significativa (Gráfico 1).

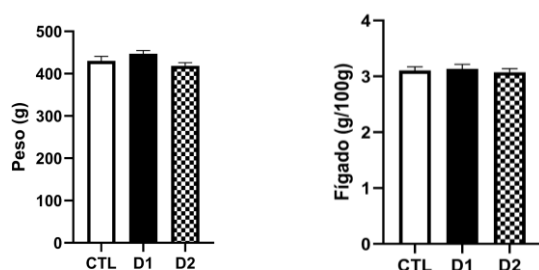


Gráfico 1: Peso corporal e peso relativo do fígado
Fonte: Dados da pesquisa

A respeito dos dados de AST e ALT, os resultados dos três grupos não tiveram diferença significativa (Gráfico 2). Sobre essas enzimas, os intervalos considerados como referência são variados: 16-48 UI/L (ALT) e 65-203 UI/L (AST) (MIGUEL *et al.* 2016), ou 10-40 UI/L (ALT) e 50-150 UI/L (AST) (HASAN; TAMANNA; HAQUE, 2018). Nos animais do experimento, os níveis da AST foram mais próximos aos valores de referência, e os de ALT acima desses valores. Mesmo assim, por conta da ausência de diferença significativa entre os grupos CTL, D1 e D2, não é possível atribuir o aumento sérico de alguma aminotransferase ao medicamento. Aliás, os resultados do experimento contrastam com os casos clínicos descritos por Hood e Nowicki (2010) e Vanga, Bal e Olden (2013), nos quais medicamentos psicoestimulantes, respectivamente o Venvanse® e o Adderall®, causaram dano hepático com relevante aumento das enzimas. Contudo, uma consideração importante é que as doenças hepáticas nem sempre acarretam alterações nos níveis das enzimas. Segundo Lominadze e Kallwitz (2018), em seres humanos, não foram encontradas diferenças significativas comparando a inflamação, balonamento hepatocelular e fibrose na biópsia de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou esteatohepatite não alcoólica com e sem níveis de ALT elevados, isto é, as alterações histopatológicas são possíveis mesmo sem alterações importantes das aminotransferases. Ademais, pacientes com infecção crônica por hepatite B e níveis de ALT normais podem ter atividade histológica da doença detectável, e pacientes com cirrose podem também apresentar valores de ALT dentro de faixas rigorosas de referência.

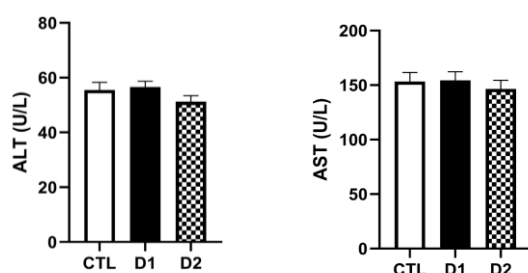


Gráfico 2: AST e ALT



Fonte: Dados da pesquisa

Nesse sentido, dados não publicados do nosso grupo de pesquisa, utilizando as mesmas amostras, evidenciaram alterações em níveis séricos de triglicerídeos e colesterol VLDL, suscitando a hipótese de possíveis resultados estatísticos significativos em futuras análises de lâminas histológicas hepáticas dos animais a serem publicadas pelos autores, uma vez que, ainda segundo Lominadze e Kallwitz, os aspectos enzimáticos do fígado não devem ser usados como marcadores absolutos para detectar ou excluir doenças nesse órgão.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, para o peso hepático relativo e níveis de AST e ALT, o uso crônico de LDX durante a adolescência de ratos machos Wistar mostrou-se indiferente. No entanto, carecem dados a serem examinados no que tange a análise microscópica das amostras de fígado coletadas, por, apesar de escasso, não ser nulo o número de relatos de interferência na arquitetura histológica ao utilizar-se o medicamento (HOOD et al., 2010).

Até o momento, concluímos que ratos Wistar machos tratados com Venvanse na adolescência não apresentaram alterações de peso corporal, peso do fígado e níveis séricos de AST e ALT na vida adulta.

Entretanto, considerando os resultados como um todo, hipotetizamos que será possível fundamentar a ideia das potencialidades patológicas do fármaco para o fígado, tendo em vista o consumo na adolescência, fase sensível do desenvolvimento, e as consequências na vida adulta.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, L.A.O. *et al.* Prevalência e características do uso de fármacos psicoestimulantes para fins de neuroaprimoramento cognitivo entre estudantes de Medicina. **J. of Multiprofessional Health Research**, Salvador, v. 2, n. 1, p. 85-97, 2021. Disponível em: <https://journalmhr.com/index.php/jmhr/article/view/22/21>. Acesso em: 05 abr. 2023.
- HASAN, K.M.M.; TAMANNA, N.; HAQUE, M.A. Biochemical and histopathological profiling of Wistar rat treated with *Brassica napus* as a supplementary feed. **Food Science and Human Wellness**, [s.l.], vol. 7, n. 1, p. 77-82, mar. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453017301234#bib0100>. Acesso em: 18 ago. 2023.
- HOOD, B. NOWICKI, M.J. Eosinophilic Hepatitis in an Adolescent During Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment for ADHD. **Pediatrics**, [s.l.], v. 125, n.6, p. 1510-1513, jun. 2010. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/125/6/e1510/72480/Eosinophilic-Hepatitis-in-an-Adolescent-During?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 05 abr. 2023.
- LESAGE, J. *et al.* Perinatal maternal undernutrition programs the offspring hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Stress**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 183-98, Dec 2006. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10253890601056192>. Acesso em: 05 abr. 2023.



LOMINADZE, Z.; KALLWITZ, M.D. Misconception: you can't have liver disease with normal liver chemistries. **Clinical Liver Disease**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 96-99, nov. 2018. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.742>. Acesso em: 18 ago. 2023.

MARTINS, I. P. *et al.* Protein-restriction diet during the suckling phase programs rat metabolism against obesity and insulin resistance exacerbation induced by a high-fat diet in adulthood. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 57, p. 153-161, jul. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286317310793?via%3Dihub>. Acesso em: 05 abr. 2023.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MIGUEL, N.A. *et al.* Efeitos do resveratrol na função hepática de ratas wistar obesas. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 17, n. 3, p. 402-410, jul./set. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/h6Ls9zZMq3kKmmc4G8Ptkzf/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 18 ago. 2023.

BASTOS NETA, B.R. *et al.* Histórico de desenvolvimento e indicação terapêutica do Venvanse. **FacUnicamps**, [s.l.], p. 1-18, ago. 2020. Disponível em: https://facunicamps.edu.br/cms/upload/repositorio_documentos/185_HIST%C3%93RICO%20DE%20DESENVOLVIMENTO%20E%20INDICA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20DO%20VENVANSE%C2%AE.pdf. Acesso em: 06 abr. 2023.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2014.

VANGA, R.R.; BAL, B.; OLDEN, K.W. Adderall Induced Acute Liver Injury: A Rare Case and Review of the Literature. **Case Rep Gastrointest. Med.**, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706063/>. Acesso em: 05 abr. 2023.