

Cafeína reverte hiperatividade, prejuízos cognitivos e alterações nos ritmos cerebrais e sistema dopaminérgico de maneira dependente do sexo no modelo murino do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Marcus Vinicius Soares de Lara, Lisiane de Oliveira Porciúncula

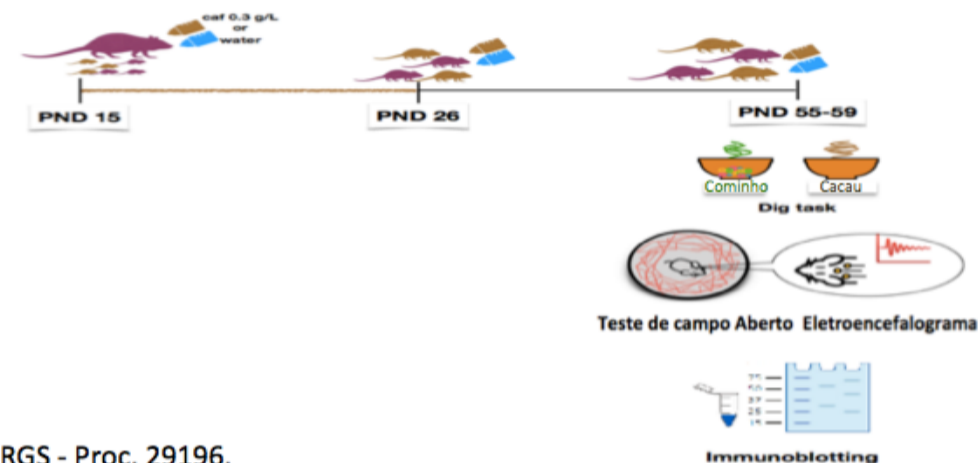
Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma das desordens do neurodesenvolvimento que afeta cerca de 5% das crianças e adolescentes em todo o mundo. O TDAH se caracteriza por desatenção, hiperatividade e impulsividade, cuja sintomatologia difere entre os sexos, as meninas apresentando predominantemente a desatenção, e meninos o subtipo combinado hiperativo e impulsivo. O TDAH é um transtorno complexo e multifatorial de etiologia desconhecida. O sistema dopaminérgico apresenta disfunções e por isso o psicoestimulante metilfenidato é a primeira linha de tratamento para o TDAH, mas cerca de 30% dos pacientes não toleram os efeitos colaterais. A cafeína é o psicoestimulante mais consumido no mundo, e nos últimos anos tem se mostrado efetiva na prevenção de distúrbios cognitivos.

MÉTODOS

Desenho experimental



CEUA/UFRGS - Proc. 29196.

RESULTADOS

Fêmeas SHR apresentaram maior prejuízo em uma tarefa relacionada a tomada de decisão

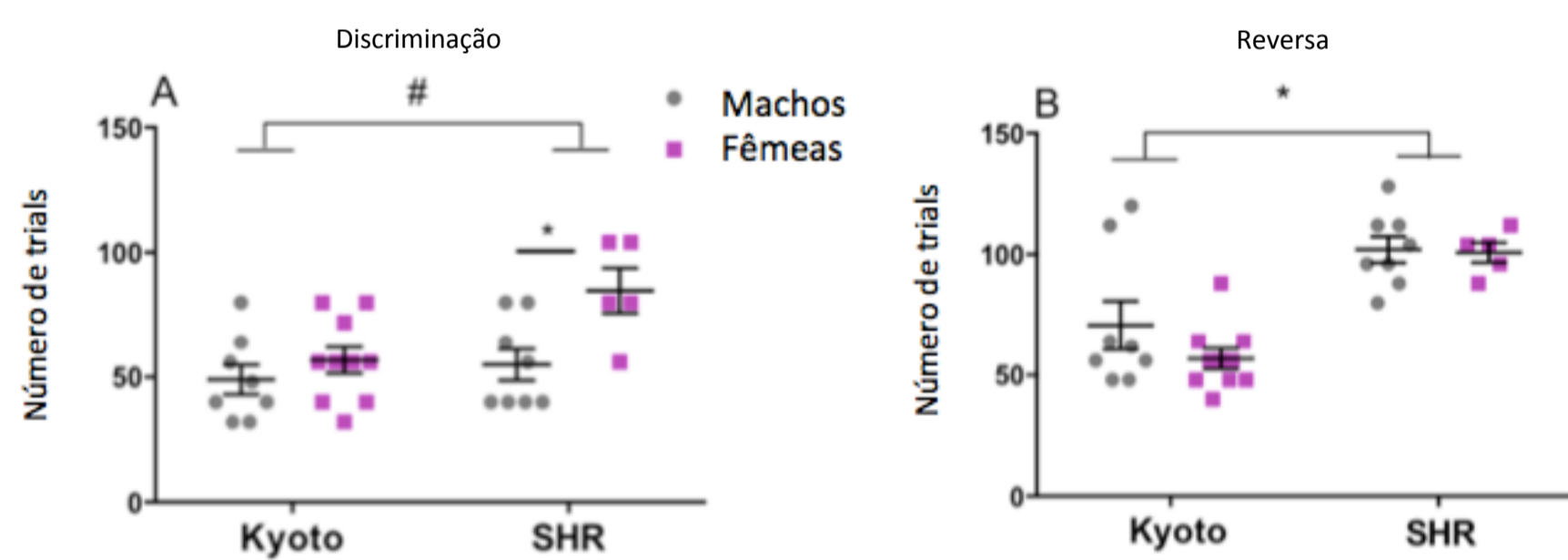


Figura 1 – desempenho de machos e fêmeas Kyoto e SHR no dig task. Dados são média ± EPM (n = 5-8 Kyoto e SHR rats). *P < 0,05; Two-way ANOVA.

A cafeína preveniu o prejuízo relacionado a tarefa cognitiva de maneira dependente do sexo

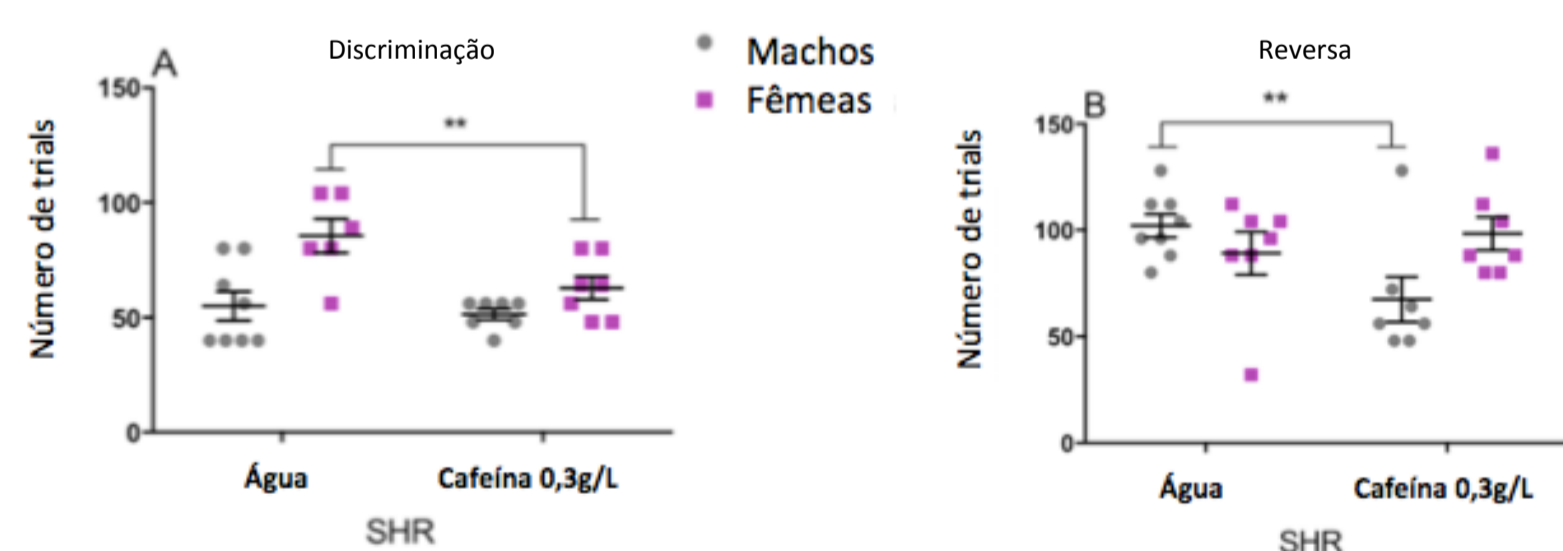


Figura 2 – desempenho de machos e fêmeas SHR tratados e controle no dig task. Dados são média ± EPM (n = 5-8 Kyoto e SHR rats). *P < 0,05; Two-way ANOVA.

Machos SHR apresentaram maior hiperatividade que fêmeas SHR

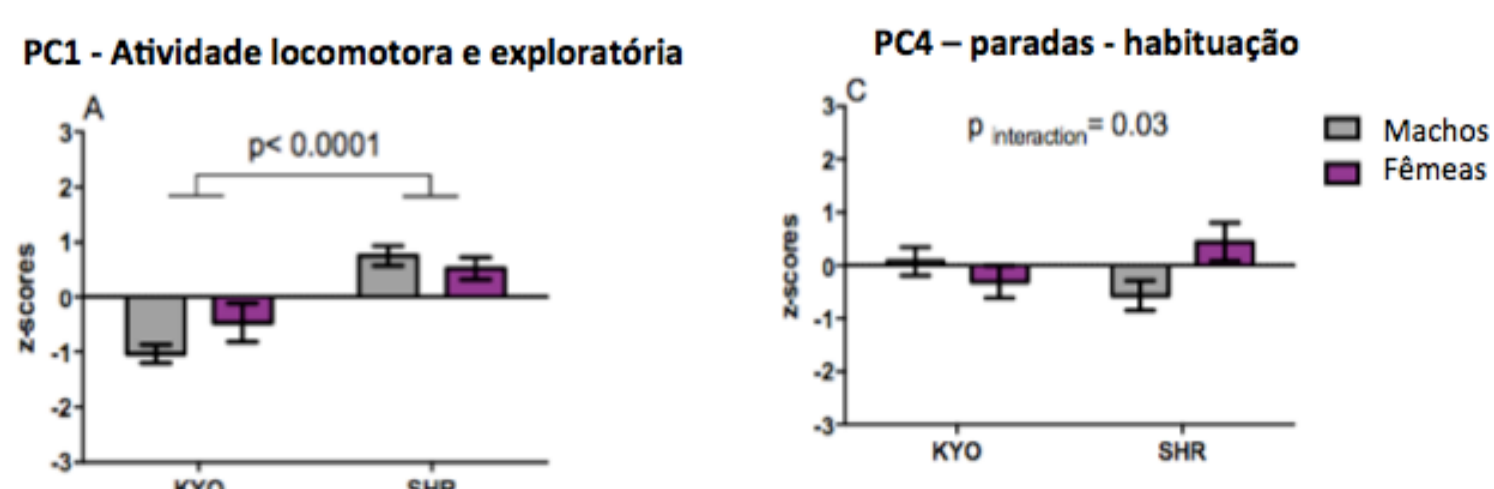


Figura 3 - Análise de componentes principais (PCA) de atividade locomotora e exploratória no campo aberto (1); e habituação (4); Two-way ANOVA, p < diferença de linhagem; P = 0,03, efeito de interação (diferença entre linhagens e sexo).

A cafeína reverteu a hiperatividade apresentada por machos SHR

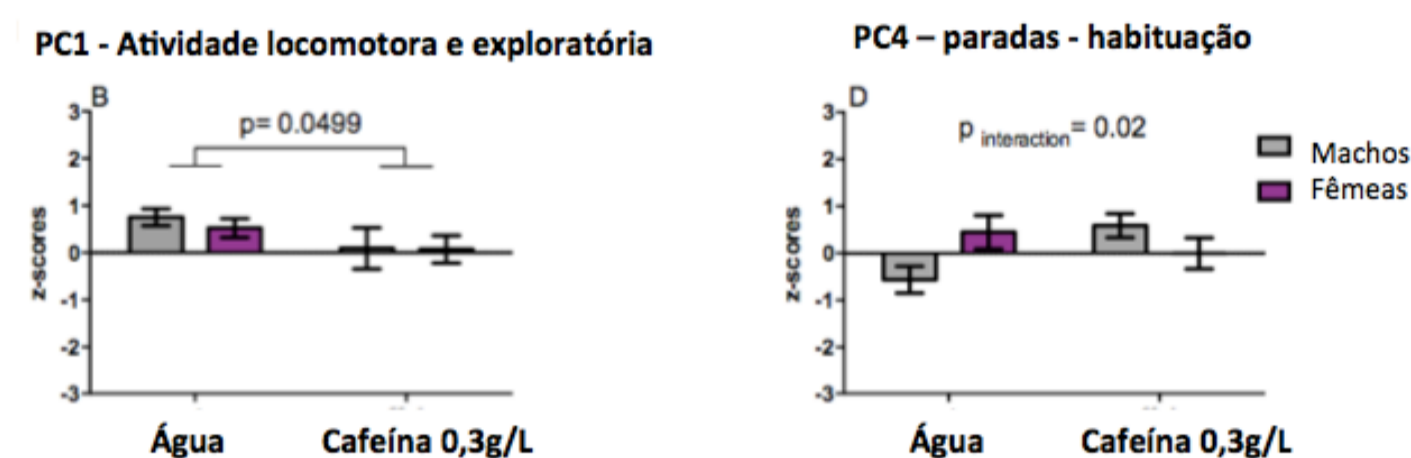


Figura 4 – Análise de componentes principais (PCA) de atividade locomotora e exploratória no campo aberto (1); e habituação (4); Two-way ANOVA, p = 0,0499 diferença de tratamento; P = 0,02, efeito de interação (diferença entre tratamentos e sexo).

A cafeína reverte a diminuição do transportador de dopamina (DAT) no córtex pré-frontal de ambos os sexos nos animais SHR e do receptor de dopamina D4 em machos SHR

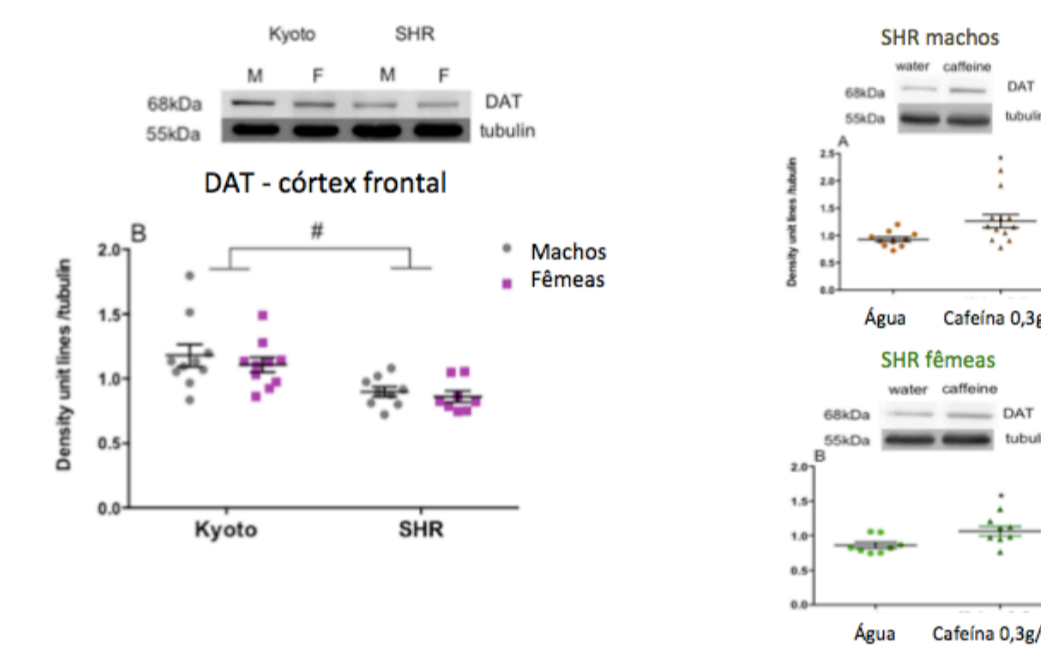


Figura 5 – Imunocoloração do transportador de dopamina (DAT) no córtex pré-frontal de ambos os sexos de animais Kyoto e SHR (A); E SHR tratados com água ou cafeína 0,3g/L machos (B) e fêmeas (C). Os dados são apresentados como média ± EPM (n = 6-8 Kyoto e SHR). *P < 0,05. Two-way ANOVA para (A). Teste t de student para (B) e (C).

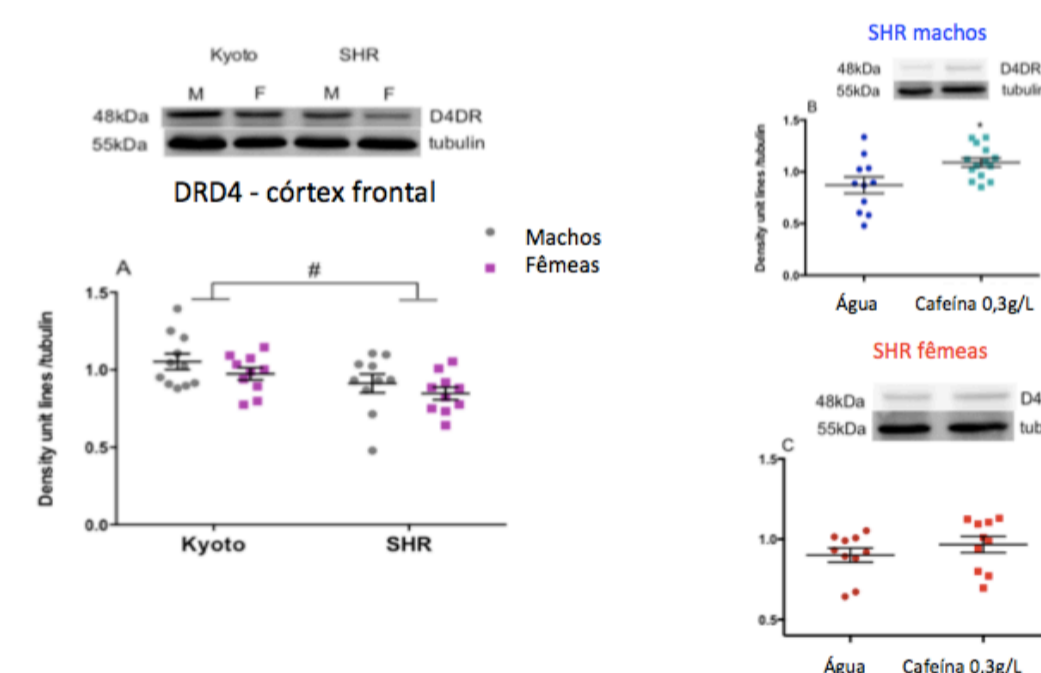


Figura 6 – Imunocoloração do receptor de dopamina D4 (DRD4) no córtex pré-frontal de ambos os sexos de animais Kyoto e SHR (A); E SHR tratados com água ou cafeína 0,3g/L machos (B) e fêmeas (C). Os dados são apresentados como média ± EPM (n = 6-8 Kyoto e SHR). *P < 0,05. Two-way ANOVA para (A). Teste t de student para (B) e (C).

A análise pelo EEG revelou um aumento nas ondas delta no córtex frontal de machos SHR, o qual foi revertido pelo tratamento com cafeína

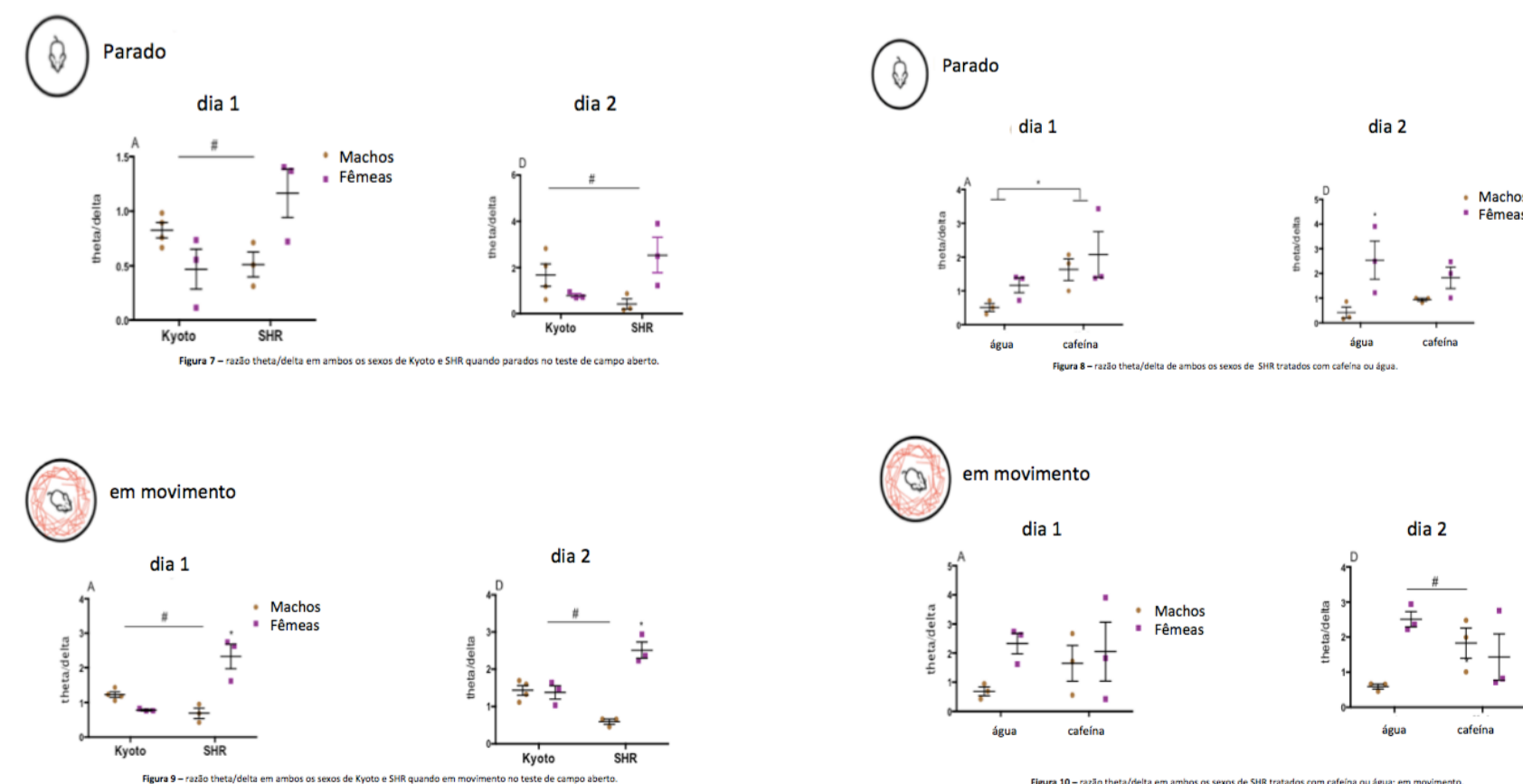


Figura 7 – razão theta/delta em ambos os sexos de Kyoto e SHR quando parados no teste de campo aberto. Figura 8 – razão theta/delta em ambos os sexos de SHR tratados com cafeína ou água.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que as fêmeas SHR apresentam prejuízo em uma tarefa que requer recrutamento do córtex frontal mais exacerbado que os machos, mas a cafeína foi capaz de melhorar o prejuízo no aprendizado, mas não na fase reversa que requer atenção e mudança de estratégia. Este efeito foi associado a capacidade da cafeína em não reverter a diminuição do receptor para a dopamina D4 nas fêmeas SHR. Nosso trabalho sugere que a cafeína pode ser efetiva nos prejuízos cognitivos no modelo de TDAH dependendo do sexo e reforça o seu potencial como uma estratégia profilática ou adjuvante para o tratamento do TDAH.