

Da Tolerância à Toxicidade: Avaliação dos Efeitos Biológicos da Lisdexanfetamina Dimesilato em *C. elegans*

Mariana Silva-Carvalho^{1,2*}, Diana Dias da Silva^{1,2,3,4,5}, Ricardo Dinis-Oliveira^{1,2,6,7}, Daniel José Barbosa^{1,2}

¹ Laboratório Associado i4HB – Instituto para a Saúde e Bioeconomia, Instituto Universitário de Ciências da Saúde – IUCS-CESPU, Gandra, Portugal;

² UCIBIO – Unidade de Investigação em Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Investigação em Toxicologia Translacional, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), Gandra, Portugal;

³ REQUIMTE/LAQV, ESS, Politécnico do Porto, Porto, Portugal;

⁴ Laboratório Associado i4HB – Instituto para a Saúde e Bioeconomia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal;

⁵ UCIBIO – Unidade de Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal;

⁶ Departamento de Saúde Pública e Ciências Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal;

⁷ FOREN – Peritos em Ciências Forenses, Lisboa, Portugal

* Autor correspondente

Enquadramento: A lisdexanfetamina dimesilato (LDX) é um pró-fármaco da *d*-anfetamina utilizado no tratamento do transtorno de défice de atenção/hiperatividade (TDAH) [1]. Apesar da sua utilização clínica, ainda persistem diversas lacunas de conhecimento acerca da sua toxicidade. Para colmatar estas lacunas, este estudo utilizou *Caenorhabditis elegans*, um modelo animal com um ciclo de vida curto, corpo transparente e desenvolvimento bem caracterizado, que o tornam um modelo adequado para uma avaliação toxicológica preliminar [2]. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da LDX na sobrevivência, no desenvolvimento e na longevidade de *C. elegans*. **Métodos:** Animais da estirpe DC19 [*bus-5(br19)*], sincronizados no estadio larvar L1 (~200 animais), foram expostos, em meio líquido, a concentrações crescentes de LDX (de 10 µM - 10 mM para o ensaio de sobrevivência; 0,5 e 1 mM para os ensaios de desenvolvimento e longevidade). Após 72 horas de incubação em tampão M9 contendo bactéria OP50 como alimento, os nemátodes foram analisados com recurso a um estereomicroscópio. A sobrevivência foi avaliada pela contagem do número de animais vivos e mortos. O desenvolvimento foi avaliado através da medição do comprimento corporal utilizando o software Fiji. Para o ensaio de longevidade, os animais foram monitorizados a cada dois dias, tendo-se registado a mortalidade ao longo do tempo. **Resultados:** A exposição à LDX não reduziu significativamente a sobrevivência animal para concentrações até 2 mM. Em contraste, a exposição a 3, 4, 5 ou 10 mM de LDX diminuiu significativamente a sobrevivência de uma forma dependente da concentração [percentagem de sobrevivência: 0 mM=96,98±4,1% ($p>0,9999$); 3 mM=47,71±26,2% ($p=0,0157$); 4 mM=42,87±29,1% ($p=0,0138$); 5 mM=40,37±27,2% ($p=0,0003$); e 10 mM=1,663±3,426% ($p<0,0001$)]. Não foram detetadas alterações significativas no desenvolvimento dos animais diretamente expostos a 0,5 ou 1 mM de LDX ao longo do tempo, nem da sua descendência, nem alterações significativas na sua longevidade. **Conclusões:** Estes resultados sugerem que a LDX é relativamente bem tolerada em doses baixas neste modelo experimental.

Palavras-chave: Anfetamina; Estimulante; Pro-fármaco; Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH); Toxicidade

Reconhecimentos

Este trabalho foi financiado por fundos nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., no âmbito da Unidade de Investigação em Biociências Moleculares Aplicadas – UCIBIO (projetos UIDP/04378/2025 e UIDB/04378/2025), do Laboratório Associado Instituto para a Saúde e Bioeconomia – i4HB (projeto LA/P/0140/2025) e do projeto UID/50006/2025 (DOI: 10.54499/UID/50006/2025) – Laboratório Associado para a Química Verde – Tecnologias e Processos Limpos, e pela CESPU, no âmbito do projeto DeTTeCaK-GI2-CESPU-2025

Referências

- [1] Quintero J, Gutiérrez-Casares JR, Álamo C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1489–517. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
- [2] Hope IA. *C. elegans: a practical approach.* Vol. 213. OUP Oxford; 1999.