

MODULAÇÕES CEREBRAIS CAUSADAS PELO USO DO METILFENIDATO

Júlia Teresa Rolim de Moura¹ Nathalia Serafim dos Santos² Edson Hideaki Yoshida² Mariana Donato Pereira² Vanessa Kitizo Venturelli² Ricardo Silveira Leite²

¹Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP – Itapetininga/SP;

²Docente da Faculdade Sudoeste Paulista – FSP – Itapetininga/SP.

RESUMO

A utilização de substâncias psicoativas ganhou força durante a Segunda Guerra Mundial, sendo amplamente utilizadas por militares que buscavam seu poder estimulante. O metilfenidato (MPH) atua diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC), aumentando o estado de alerta (vigília), contribuindo para redução da sensação de cansaço físico e mental com a provocação de estado de excitação. Tendo em vista os efeitos convenientes causados sobre o rendimento acadêmico e a capacidade de trabalho, fármacos psicoativos são comumente utilizados por estudantes com a intenção de aumentar a *performance* e como uma alternativa de tratamento farmacológico, como em casos do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). O presente artigo tem como objetivo elucidar os principais efeitos causados pelo MPH no cérebro de indivíduos que fazem a sua utilização e contribuir para os debates em relação ao mecanismo de ação da Ritalina®. Para isto foi realizada uma revisão de literatura por meio de consultas a base de dados SciELO, LILACS, Cadernos Brasileiros de Saúde Mental, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca Digital de Periódicos. Os efeitos causados pelo metilfenidato são favoráveis no tocante a melhoria sob o rendimento escolar de pacientes pediátricos diagnosticados com o TDAH, pois permitem que o paciente realize de modo eficaz as tarefas cotidianas e àquelas que exijam maior desempenho cognitivo. Considerando as revisões de literatura feitas para o presente estudo, torna-se viável o princípio da retroalimentação nos casos de TDAH estimulado pelo uso do MPH, cabendo futuras replicações para o assunto.

Palavras – chave: Metilfenidato; Neuromodulação; Estimulantes; Retroalimentação; TDAH.

INTRODUÇÃO

Por se tratar de um transtorno de externalização (sintomas claramente exacerbados de desatenção – hiperatividade – impulsividade com durabilidade mínima de seis meses que se manifestam em mais de um ambiente de convívio do paciente), o Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) se tornou um dos mais preocupantes transtornos do neurodesenvolvimento e seus sintomas são perceptíveis desde a infância (DSM-V, 2014; SANTOS; FRANCKE, 2017).

Dentre os agentes desencadeadores do transtorno destacam-se os aspectos bioquímicos e neurológicos pela depressão na inibição de neurotransmissores. O transtorno denota-se por alteração da função dos neurotransmissores catecolaminérgicos, sendo dopamina, adrenalina e serotonina, nos gânglios basais, regiões estriatais, cerebelar e no lobo frontal, ocorrendo uma diminuição da inibição destes na fenda sináptica. Nesta última, a região não consegue suprir todos os estímulos recebidos pelos neurotransmissores devido à sua baixa capacidade de depleção. Isto posto, indivíduos portadores do transtorno apresentam dificuldade em manter a concentração em um estímulo específico por um longo período de tempo, o chamado déficit de atenção (ANDRADE; JÚNIOR, 2007; MURER, 2007; SANTOS; FRANCKE, 2017).

Estímulos dopaminérgicos estão envolvidos nas atividades motoras, cognitivas, fala, atenção, modulação do comportamento e na sensação de recompensa. Tais estímulos predominam nas regiões mesolímbica e mesocortical. A disfunção neuronal correlaciona-se ao comportamento hiperativo observado clinicamente no TDAH, dividindo-se em diferentes fases, desde a manifestação de movimentos corporais excessivos e a incapacidade de permanecer sentado até a agitação interior ou ansiedade constante (CALIMAN, 2008).

Transtornos cognitivos em função do sistema adrenérgico ocorrem pela desregulação do metabolismo de adrenalina no *locus ceruleus*, estando intimamente ligados à modulação de funções corticais elevadas, incluindo a manutenção da atenção (estado de alerta) e funções executivas, como a realização de tarefas (ANDRADE; JÚNIOR, 2007; SANTOS; FRANCKE, 2017).

As vias serotoninérgicas apresentam diversos receptores difusos no cérebro. O baixo estímulo destes receptores provocam alterações comportamentais e consequente contribuição para impulsividade e agressão (ANDRADE; JÚNIOR, 2007).

As substâncias existentes para o tratamento farmacológico do TDAH envolvem as moléculas estruturalmente modificadas da anfetamina, como Dextroanfetamina (Adderall®), Lisdexanfetamina (Venvanse®), D-anfetamina (Dexedrina®), Pemolina (Cylert®) e Modafinil (Provigil®). No Brasil, a substância permitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), fármaco de destaque e de principal escolha pelos clínicos para o tratamento do transtorno é o metilfenidato, comercialmente conhecido como Ritalina®, Ritalina® LA e Concerta® (ANDRADE; JÚNIOR, 2007; ANDRADE *et al*, 2011).

Tal substância é capaz de atuar no SNC, estimulando as regiões corticais do cérebro onde promove aumento da atuação de neurotransmissores envolvidos no processo do TDAH. (BRZOZOWSKI; CAPONI, 2009; FONTES, 2018).

Quando uma droga simpaticomimética, ou seja, que atua no SNC, é administrada, a nível neuronal ocorre o fenômeno sináptico, transmitindo sinal dos neurônios pré-sinápticos aos neurônios pós – sinápticos, que por sua vez expressam um “comando”, denominado neuromodulação, responsável por ocasionar um efeito secundário. Este, é a resposta de um efeito primário (sinapse) que leva ao benefício clínico. Este fenômeno é capaz de causar excitação ou inibição neuronal (RANG; DALE, 2011).

Respostas neuronais sucedidas por um efeito primário são: (i) o aumento da liberação de um transmissor; (ii) interferência na captação de um neurotransmissor. Estes efeitos podem ser contrabalanceados pelos fármacos (RANG; DALE, 2011).

Segundo Rang e Dale (2011), autores do livro de Farmacologia, *“o termo neuromodulador frequentemente relaciona-se com a plasticidade sináptica, incluindo os efeitos fisiológicos de curto prazo, tais como a regulação da liberação de transmissor pré – sináptico ou da excitabilidade pós – sináptica”*.

A compreensão de como os fármacos afetam o cérebro ainda é um desafio multifatorial: (i) pela alta complexidade das interconexões neuronais no cérebro; (ii) a incerteza do mecanismo de ação do fármaco (BRZOZOWSKI; CAPONI, 2009); (iii) a toxicidade comportamental da droga a curto e longo prazo (RANG; DALE, 2011).

Com os avanços da biotecnologia, podemos saber com maior clareza o que a droga é capaz de promover no organismo humano, por meio dos estudos de mapeamento cerebral, entretanto, os resultados de estudos existentes ainda não são satisfatórios, cabendo a realização de novos estudos e exames detalhados sobre a ação do metilfenidato, a fim de obter esclarecimento total sobre sua farmacocinética e consequente efeito no organismo. O mapeamento é responsável por demonstrar as relações entre a atividade cerebral em regiões específicas do cérebro e a função mental, portanto, esta ferramenta é fundamental para os experimentos referentes aos efeitos da droga. Sabe-se que durante sua farmacocinética no organismo, os efeitos que um fármaco deve causar para que ocorra a neuromodulação incluem: (i) a inibição da síntese do neurotransmissor; (ii) reforçar a expressão de um transportador; (iii) diminuir a expressão do receptor. Estes efeitos em situação clínica causados pelos fármacos psicotrópicos levam semanas para desenvolverem-se (RANG; DALE, 2011).

Como supracitado, a droga age estimulando várias regiões do SNC, com destaque no circuito pré-frontal, isto posto, o córtex cerebral é ativado e há promoção do estado de alerta. Durante a estimulação proporcionada pelo metilfenidato, há aumento da liberação de neurotransmissores catecolaminérgicos concentrados na fenda sináptica. Também, o fármaco induz o bloqueio da ação da MAO, enzima responsável pela inibição da receptação e degradação de dopamina e noradrenalina (BRZOZOWSKI; CAPONI, 2009; FONTES, 2018).

Apesar de seu efeito estimulante, a Ritalina® promove estado moderador sobre o comportamento de crianças com TDAH (FDA, 2016; SANTOS; FRANCKE, 2017). Tal consequência calmante pode ser explicada pelo mecanismo de retroalimentação, comumente conhecido como feedback negativo (RANG; DALE, 2011), desencadeado por meio de níveis variáveis de cortisol no sangue (RANG; DALE, 2011; KORTMANN; BAU, 2011), sendo este o principal responsável pela regulação de hormônios esteroides: glicocorticoides (GR) e mineralocorticoides (MR), que agem como ligantes e são reconhecidos pelos receptores nucleares (RN) presentes no citoplasma e em complexos proteicos. Também, os hormônios GR e MR influem diretamente nas respostas cerebrais via modulação do eixo hipotalâmico-pituitário-

adrenal (HPA). Quando ocorre união entre ligante com RN, há formação de homodímeros, capazes de transreprimir¹ genes. (RANG; DALE, 2011).

Estudos recentes tornaram passíveis de compreensão que os níveis desbalanceados dos neurotransmissores do SNC são regulados através da retroalimentação sobre o eixo HPA, portanto, numa situação de estresse causada pelo metilfenidato (superestimulação), níveis de cortisol são aumentados, conseqüentemente há aumento de sua disponibilidade no plasma, que são reconhecidos pelos RN e por mecanismo de feedback negativo, as taxas neuronais são retomadas ao normal, amenizando os comportamentos excessivos do TDAH (RANG; DALE, 2011; KORTMANN; BAU, 2011).

A despeito dos avanços tecnológicos e sua conseqüente utilização na área da saúde, ainda não são conclusivos os resultados relativos à farmacocinética e no que diz respeito ao mecanismo de ação da droga (RANG; DALE, 2011, NOVARTIS, 2015). Considerando-se a idade dos pacientes quando do início do tratamento medicamentoso, por volta dos cinco anos, a participação de um profissional farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico em pediatria se torna relevante, uma vez que estes profissionais são autoridade em medicação (JÚNIOR, 2009; MAGALHÃES; FERRARI; DAVID, 2013; COSTA; *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016; LIMA; JÚNIOR, 2017; SILVA; LIMA, 2017).

METODO

Foi realizada uma revisão de literatura por meio de consultas à base de dados *Scientific Eletronic Library Online* - SciELO, Google Acadêmico, LILACS, Cadernos Brasileiros de Saúde Mental, Revista Educação em Saúde, Biblioteca Virtual em Saúde (BSV) e Biblioteca Digital de Periódicos. Os artigos foram selecionados de acordo com critérios farmacológicos e neurobiológicos requerentes ao artigo. Posteriormente, foram adicionados artigos com base na restrição da data de publicação entre o ano de 2017 e 2018.

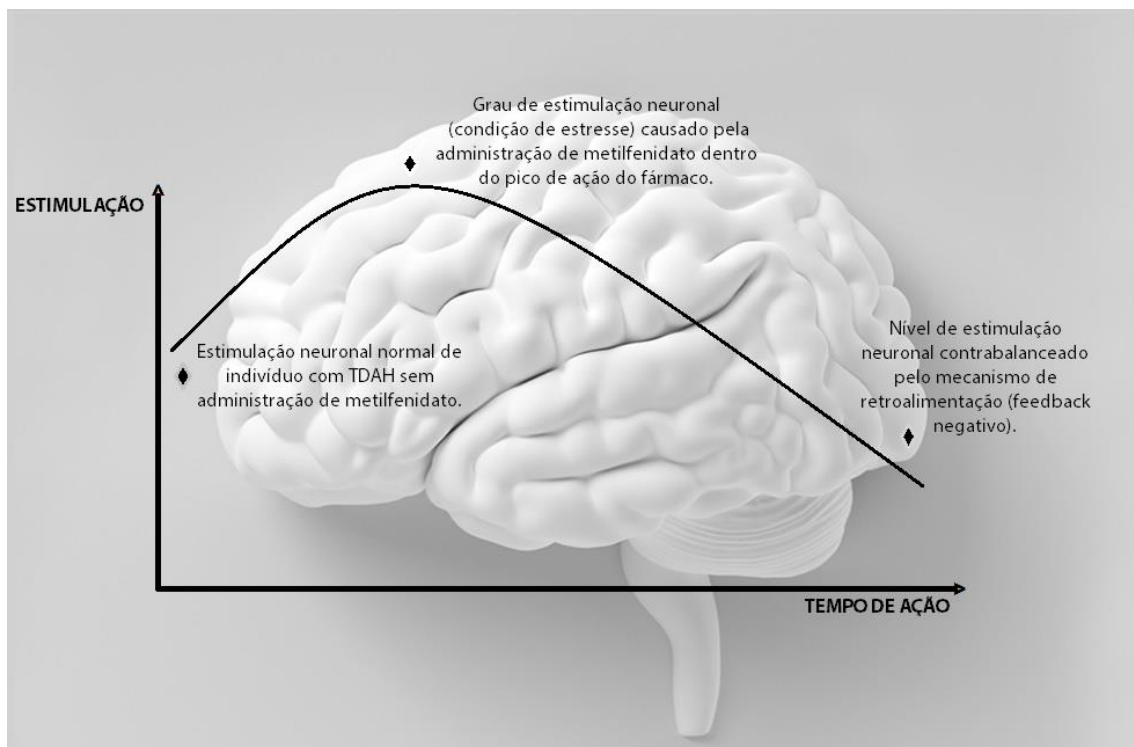
RESULTADOS

¹ A transrepressão ocorre quando há inativação ou diminuição da expressão de um gene (RANG; DALE, 2011).

Os efeitos causados pelo metilfenidato (Gráfico 1) são favoráveis no tocante a melhoria sob o rendimento escolar de pacientes pediátricos diagnosticados com o TDAH. Ao serem contrabalanceados pela droga, os níveis dopaminérgicos, adrenérgicos e serotoninérgicos adequados permitem que o paciente realize de modo eficaz as tarefas cotidianas e àquelas que exijam maior desempenho cognitivo, estratégia, tomadas de decisão, planejamento a longo prazo, o autocontrole e suas relações interpessoais. (ANDRADE; JÚNIOR, 2007; ORTEGA, 2010).

Os efeitos devidos à neuromodulação, sendo estes a redução dos comportamentos exacerbados do transtorno, persistem conforme o tempo de meia vida do fármaco, portanto, a descontinuação do MPH pode ser realizada se observado a melhora comportamental da criança e seu rendimento acadêmico apresentar constância (NOVARTIS, 2015).

Gráfico 1 - Neuromodulação causada pelo uso de metilfenidato.



Fonte: RANG; DALE, 2011; KORTMANN; BAU, 2011.

DISCUSSÃO

De fato, a utilização da substância MPH tem contribuído para o aprimoramento da *performance* de pacientes que o necessitam, a plasticidade das respostas oriundas dos estímulos do tratamento são favoráveis ao que se refere ao ajustamento comportamental e o alcance do ritmo acadêmico desejável. Sendo que, seu mecanismo de ação não esteja claramente estabelecido, a procura pelos benefícios promovidos pelo fármaco sofre substancial aumento proporcional a sua divulgação por meio das mídias sociais. Ainda assim, o tratamento apresenta potencial para o abuso e conseqüente dependência da droga, já que o uso de psicomotores (comumente conhecidos por estimulantes) a base de sais de anfetamina possam favorecer o aparecimento de reações adversas e idiosincrasias, sendo o aumento da pressão arterial e desenvolvimento de estados de insônia, irritabilidade e paranoia, respectivamente (RANG; DALE, 2011; BRATS, 2014; BOLFER, *et al.*, 2017; ESHER; COUTINHO, 2017). A criação de estratégias para a educação em Saúde e conscientização medicamentosa aumentam os debates positivos em relação a Farmácia Clínica, na busca pela elaboração de protocolos, criação e validação de métodos de atenção farmacêutica com destaque sobre a utilização do metilfenidato a fim de promover o uso racional do medicamentos e a redução do uso não médico do MPH (SANTOS, *et al.*, 2016; ESHER; COUTINHO, 2017).

CONCLUSÃO

Considerando as revisões de literatura feitas para o presente estudo, torna-se viável o princípio da retroalimentação nos casos de TDAH estimulado pelo uso do MPH, cabendo futuras replicações para o assunto. Há muitas vertentes sobre as questões farmacológicas do metilfenidato a serem estudadas com maior profundidade para contemplar a gama de novas informações acerca do transtorno e seu tratamento que, com o auxílio das novas atualizações biotecnológicas, tornam passíveis de conhecimento público as novas evidências científicas. Atendendo às massas cujo uso inapropriado do fármaco se torna preocupante, a prática farmacêutica emerge positivamente com resultados bem definidos na redução dos problemas preveníveis quanto a medicação, aumento da educação em Saúde e conseqüente adesão ao tratamento farmacológico, tornando-se cada vez mais uma alternativa de escolha benéfica pelos usuários de todas as proporções medicamentosas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, André Luiz Monézi; JÚNIOR, Alfredo Lohr. Questões atuais acerca do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Psicologia argumento**. v. 25, n. 48. 2007. p. 73-83.

ANDRADE, Cristiane Ruth Mendonça de, et al. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **Revista de Medicina**: Minas Gerais 2011. p. 455-464.

APA. American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed. 2014.

BOLFER, Cristiana, et al. Transtorno do déficit de atenção / hiperatividade: o impacto do metilfenidato na memória de trabalho, na capacidade de inibição e na flexibilidade mental. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. v. 75. 2017. 5 p. ISSN 1678-4227.

BRZOZOWSKI, F. S., CAPONI, S. **Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade**: Medicalização, classificação e controle dos desvios. 2009. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Humanas e Políticas Públicas em Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

CALIMAN, Luciana Vieira. O TDAH: entre as funções, disfunções e otimização da atenção. **Psicologia em estudo**. v. 13, n. 3, 2008. 9 p.

COSTA, Raphael Raniere de Oliveira, et al. As rodas de conversa como espaço de cuidado e promoção da saúde mental. **Revista de Atenção à Saúde**. v. 13. n. 43. 2015. Trimestral. ISSN: 2359-4330.

ESHER, Angela; COUTINHO, Tiago. Uso racional de medicamentos, farmacêuticalização e usos do metilfenidato. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 22. 2017. 10 p.

FDA. Food and Drug Administration. **Dealing with ADHD: What You Need to Know**. Última atualização em Outubro de 2016. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm269188.htm>>. Acesso em: Agosto de 2018.

FONTES, Maria Alice. **O que é a Dependência Química? Tipos de drogas, efeitos e tratamentos**. Centro de Estudos em Psicologia – CEMP. Acesso em: Maio de 2018.

JÚNIOR, Augusto Afonso Guerra, et al. **Linha Guia do Cuidado Farmacêutico**: Uma estratégia para promover o uso racional de medicamentos e a farmacovigilância no SUS. Belo Horizonte: Rede Farmácia de Minas. 2009. 94 p.

KORTMANN, Gustavo Lucena; BAU, Claiton Henrique Dotto. **O polimorfismo MRI180V no gene do receptor mineralocorticoide e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em adultos.** 2011. 64 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

LIMA, Roseli Alves de; JÚNIOR, Clóvis Cardoso. **Inserção do profissional farmacêutico na atenção domiciliar dentro da estratégia saúde da família.** 2017. 32 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes.

MAGALHÃES, Tainá Carvalho; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen; DAVID, Flavia Lucia. Aspectos críticos da prescrição de medicamentos em pediatria. **Evidência:** Joaçaba v. 13 n. 1. 2013. p. 5-18.

ORTEGA, Francisco, et al. Ritalin in Brazil: production, discourse and practices. **Interface – Comunicação, Saúde, Educação.** v. 14. n. 34. 2010. p. 499-510.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; et al. **Farmacologia.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. v. 2. 2011. p. 446, 464, 465, 584, 585.

RITALINA® E RITALINA® LA: cloridrato de metilfenidato. Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150. São Paulo, SP: Novartis Biociências S.A., 2015. Bula de remédio. Disponível em:
<<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima, et al. **Atenção Farmacêutica: Contexto atual, exames laboratoriais e acompanhamento farmacoterapêutico.** São Paulo: Atheneu. 2016. p. 3-28, 227-262.

SANTOS, Priscila Teixeira; FRANCKE, Ingrid d'Avila. O transtorno déficit de atenção e os seus aspectos comportamentais e neuro-anatomo-fisiológicos: uma narrativa para auxiliar o entendimento ampliado do TDAH. **Psicologia.pt, o portal dos psicólogos.** 2017. 23 p. ISSN: 1646-6977.

SILVA, Sarah Nascimento; LIMA, Marina Guimarães. Assistência Farmacêutica na Saúde Mental: um diagnóstico dos Centros de Atenção Psicossocial. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 22. 2017. 13 p.