



INFLUÊNCIA DO METILFENIDATO (RITALINA) NA ESTRUTURA E FUNCIONALIDADE DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Lucas pelisson Daroque¹, Rogerio Aparecido ToméJunior², Marcelo Picinin Bertuci³, Felipe Pinheiro de Figueiredo⁴

RESUMO: O metilfenidato, também conhecido comercialmente como ritalina, é hoje o principal psicoestimulante usado para tratamentos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e também para fins de melhores desempenhos cognitivos. Sua ação é focada em alterações da funcionalidade do córtex pré-frontal, principalmente nas regiões relacionadas com modulação de comportamento, impulsividade e atenção. Apesar dos vários estudos relacionados ao uso do metilfenidato, não há um consenso quanto às alterações morfofuncionais induzidas no córtex pré-frontal em diferentes condições farmacológicas. Além disso, a dificuldade no diagnóstico preciso do TDAH levando à superprescrições do metilfenidato aliado ao crescente aumento da automedicação gera um cenário de grande preocupação. A realização de um estudo de revisão sistemática direcionado à fisiopatologia do TDAH e ao uso do metilfenidato e suas alterações no córtex pré-frontal pode, portanto, prover informações relevantes sobre a utilização terapêutica desta droga. Neste contexto, objetivamos no presente projeto, organizar sistematicamente os achados científicos sobre a influência das diferentes administrações do metilfenidato na morfologia e funcionamento do córtex pré-frontal. Acreditamos que a organização destes resultados facilitará o entendimento da fisiopatologia do TDAH bem como de seu tratamento, além de garantir a formulação de um consenso quanto à utilização terapêutica do metilfenidato.

PALAVRAS-CHAVE: Metilfenidato; Córtex pré-frontal; Neuroimagens

1 INTRODUÇÃO

Diante da evolução das relações biopsicossociais novos padrões de comportamento têm sido requisitados, levando a necessidade da redução de atitudes impulsivas e focalização da atenção no que tange o desempenho cognitivo e de aprendizagem e proporcionando a necessidade de fármacos que possam aprimorar tais características. Atualmente, destaca-se o metilfenidato, ou ritalina, como o psicoestimulantes mais prescrito na atualidade para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Sintetizado pela primeira vez na década de 40 pelo farmacêutico suíço Leandro Panizzon, e patenteado em 1954, o metilfenidato teve sua venda liberada na Suíça, Alemanha e EUA neste mesmo ano, tornando-se desde então o psicoestimulante mais vendido no mundo (Myres; 2007).

No Brasil, segundo informado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em publicação do boletim de farmacoepidemiologia (SNGPC, Brasil 2012), o início da comercialização teria sido em 1982. Interessantemente, a produção brasileira desta droga tem aumentado expressivamente ao longo das últimas décadas. Apenas entre os anos de 2002 a 2006, a produção aumentou de 40 Kg para 226 Kg, colocando o País na posição de segundo líder no mundo na prescrição deste fármaco (BRATS, Brasil 2014).

Ainda que estes estudos abordem as modificações da funcionalidade na estrutura do córtex pré-frontal em decorrência do uso do metilfenidato, há incertezas sobre a relação das concentrações plasmáticas desse fármaco com os locais e efeitos absolutos do mesmo, trazendo assim a necessidade de estabelecer um resultado sobre as doses farmacológicas mais adequadas às diferentes situações e que irão proporcionar melhor desempenho no córtex pré-frontal com o mínimo de efeitos colaterais. Embora haja evidências experimentais de que doses medianas geram melhorias no desempenho cognitivo e que doses altas geram piores (Arsten & Dudley, 2005), até o momento, não há um consenso quanto à dose ideal a ser utilizada para fins de melhora de desempenho cognitivo.

Assim, o foco primordial do presente estudo é revisar sistematicamente os achados sobre a utilização do metilfenidato no tratamento do TDAH, relacionando os efeitos das diferentes doses da droga no funcionamento do córtex pré-frontal. Esperamos proporcionar informações relevantes para o delineamento futuro de novas abordagens terapêuticas do metilfenidato, considerando a administração de doses capazes de garantir melhor resposta clínica com menores efeitos adversos.

¹ Discente de Medicina do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. lucas_daroque_p@hotmail.com

² Discente de Medicina do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. rogerio530@hotmail.com

³ Professor Doutor do Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá - PR. marcelo.bernuci@unicesumar.edu.br

⁴ Professor Especialista e Mestrando do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá - PR. ffigueiredo82@gmail.com



2 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática será realizada de acordo com o guideline The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies (LIBERATI, A. et al. 2009) exemplificado no diagrama abaixo. De forma geral, a pesquisa terá como enfoque buscar artigos relacionados a influência do metilfenidato no córtex pré-frontal utilizando os seguintes descritivos e suas respectivas traduções ao inglês “Metilfenidato córtex pré-frontal /methylphenidate prefrontal cortex” “metilfenidato neurofuncional/methylphenidate neurofunctional” e “metilfenidato neuroimagem/methylphenidate neuroimaging”. Os artigos serão extraídos das bases de dados da Cochrane, Pubmed e Bireme, tratando-se esta da fase de identificação. Selecionando somente artigos em inglês publicados no período de 2005 a 2015, dado que este período refere a expansão da produção de metilfenidato e apresenta estudos de maior relevância e impacto sobre a comunidade científica.

Como preconizado pelo PRISMA, a princípio será realizada a leitura a leitura do título, resumo e quando necessário a conclusão dos artigos previamente selecionados pelos descritores, período de publicação e idioma, aplicando critérios de inclusão e exclusão selecionando artigos compatíveis com a temática e objetivos da revisão sistemática, além de eliminar artigos duplicados determinado a fase de triagem do projeto. Em um segundo momento, caracterizado como fase de elegibilidade, os artigos pré-selecionados serão lidos integralmente, sendo aplicados novamente os critérios de inclusão e exclusão, restando dessa forma os artigos que deverão ser utilizados para o desenvolvimento da pesquisa. No terceiro momento, caracterizada como de inclusão, os artigos finais deverão ser lidos na íntegra passando por uma criteriosa análise, obtendo dessa forma os dados e resultados para o desenvolvimento para a elaboração e desenvolvimento da pesquisa.

3 RESULTADOS ESPERADOS

A partir da análise de diversos artigos, em uma revisão sistemática, espera-se encontrar um consenso sobre a influência do metilfenidato na atividade do córtex pré-frontal tanto no quesito anatômico quanto funcional. Além disso, almeja-se analisar e levantar dados que consolidem os principais efeitos anatomofuncionais proporcionados pelo uso do metilfenidato em diferentes doses terapêuticas, esperando-se então haver um resultado através das análises de artigos sobre qual a forma mais eficaz de se administrar o metilfenidato em diferentes contextos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

ARNSTEN, Amy Ft; DUDLEY, Anne G. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through $\alpha 2$ adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Behavioral And Brain Functions**. New Haven, p. 1-9. 22 abr. 2005. Acesso em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1143775/>

URBAN, Kimberly R.; LI, Yan-chun; GAO, Wen-jun. **Treatment with a Clinically-Relevant Dose of Methylphenidate Alters NMDA Receptor Composition and Synaptic Plasticity in the Juvenile Rat Prefrontal Cortex**. 2013. 25 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicine, Drexel University College Of Medicine, Philadelphia, 2012. Acesso em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602399/pdf/nihms437168.pdf>

MYERS, Richard L.. **The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide**. Westport, Connecticut: Greenwood Press, 2007. 328 p.
SNGPC, Boletim de farmacopimologia . **Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: Identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário**, Brasil. Acesso em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim_sngpc_2_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES

BRATS 2014, **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção**. Acesso em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/brats23.pdf>

LIBERATI, Alessandro. **The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration**. 2009. 30 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicine, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy, 2009. Acesso em: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>

SCHWEREN, Lizanne J.s.; ZEEUW, Patrick de; DURSTON, Sarah. MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Elsevier B.v.**. The Netherlands, p. 1151-1164. 26 out. 2012. Acesso em: [http://www.europeanepneuropharmacology.com/article/S0924-977X\(12\)00305-7/fulltext](http://www.europeanepneuropharmacology.com/article/S0924-977X(12)00305-7/fulltext)