



RITALINA E TRATAMENTO DE TDH: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A FUNCIONALIDADE CEREBRAL

Lucas Pelisson Daroque¹, Rogério Aparecido Thomé Junior², Marcelo Picinin Bernuci³,
Felipe Pinheiro de Figueiredo⁴

^{1,2} Acadêmicos do Curso de Medicina, Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR, Maringá-PR. Programa de Iniciação Científica da UniCesumar (PIC). lucas_daroque_p@hotmail.com

³ Orientador, Doutor, Docente do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde, UNICESUMAR

⁴ Coorientador, Mestre, Docente do Curso de Medicina, UNICESUMAR

RESUMO

A Ritalina, também conhecida comercialmente como Metilfenidato, é hoje o principal psicoestimulante usado para tratamentos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e também para fins de melhores desempenhos cognitivos. Apesar dos vários estudos relacionados ao uso da ritalina, não há um consenso quanto às alterações funcionais no cérebro relacionadas ao uso deste fármaco. Com isso, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática de artigos que analisaram alterações cerebrais causadas pelo uso de metilfenidato no período de 2006 a 2016. A metodologia seguida para a realização dessa revisão sistemática foi seguindo o *guideline* do PRISMA. Através dos estudos foi possível concluir que diversas áreas do cérebro são afetadas pelo ritalina, entretanto, em diversos estudos foi visto que há uma predileção pela atuação do fármaco na região do córtex pré-frontal, principalmente em sub-regiões dorso-lateral e ventro-medial. Nossos resultados mostraram que vários estudos possuem limitações com baixo número de pacientes, heterogeneidade de tarefas e resultados. Conclui-se através dessa revisão sistemática que é importante a discussão sobre o efeito do metilfenidato (ritalina) no cérebro, sendo necessário mais pesquisas que esclareçam de forma mais concisa as alterações funcionais que este fármaco pode causar no cérebro humano.

PALAVRAS-CHAVE: Metilfenidato; Córtex pré-frontal; TDAH; Neuroimagem funcional.

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 (YEOM, 2016). Desta forma há necessidade de fármacos que possam aprimorar tais características. Atualmente, destaca-se o metilfenidato como o psicoestimulante mais prescrito na atualidade para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (NICE, 2016) uma disfunção neuropsiquiátrica que se inicia na infância e prolonga-se até a idade adulta com diferentes sintomatologias (MÜCKE, 2016).

A produção brasileira de metilfenidato 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 de metilfenidato (ANVISA, 2014). Aliado ao aumento da produção evidencia-se também um progressivo aumento no consumo da droga. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entre os anos de 2009 a 2011 foram consumidos mais de 835 Kg de metilfenidato, o que correspondeu a um incremento de 74% do consumo do metilfenidato desde 2006 (ANVISA, 2012). Este fato gera certa preocupação quanto à



utilização terapêutica do metilfenidato no país, principalmente no que tange a efetividade do diagnóstico do TDHA, da automedicação e do uso em longo prazo.

Diante disso, revisamos sistematicamente os resultados de estudos publicados durante os últimos 10 anos relacionados aos efeitos do metilfenidato no funcionamento do córtex pré-frontal a fim de esclarecer as possíveis consequências da utilização em longo prazo desta droga no tratamento do TDHA.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho é composto por uma revisão sistemática da literatura internacional, apresentando-se com o tema: A influência do metilfenidato na funcionalidade do córtex pré-frontal. O objetivo é avaliar as publicações científicas no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2016, nos bancos de dados da Biblioteca Cochrane (COCHRANE), Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME) e National Library of Medicine (PubMed), disponíveis nos respectivos endereços eletrônicos: <http://www.cochrane.org>, <http://bvsalud.org> e <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Esta pesquisa foi desenvolvida de acordo com a metodologia recomendada pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para o desenvolvimento de revisões sistemáticas e metanálises.

A busca de estudos foi realizada em janeiro de 2016 e para isso foram utilizados os seguintes descritores e suas respectivas traduções em inglês: “Metilfenidato córtex pré-frontal /methylphenidate prefrontal cortex”, “metilfenidato neurofuncional/methylphenidate neurofunctional” e “metilfenidato neuroimagem/methylphenidate neuroimaging”. Nas bases de dados analisadas foram utilizados filtros de pesquisas em humanos, artigos somente em inglês e publicações entre os anos de 2006 e 2016.

Primeiramente, o processo de busca permitiu selecionar 202 estudos. Destes, 83 na base de dados PubMed, 92 na base de dados BIREME e 27 na base de dados da Cochrane. Em seguida, as pesquisas pré-selecionadas passaram por uma nova avaliação, na qual 2 pesquisadores, independentemente, fizeram a leitura do título e resumo e em seguida excluíram estudos que não atendiam aos seguintes critérios de inclusão: estudos que abordaram o efeito da utilização do metilfenidato aliados a exames de imagem; estudos que avaliaram a influência do metilfenidato na funcionalidade do córtex pré-frontal; estudos que avaliaram alterações de neurometabólitos ou fluxo sanguíneo mediante uso de metilfenidato; estudos que não foram publicados em inglês e estudos cuja a população estudada não incluísse humanos. Além disso, estudos de revisões sistemáticas e relatos de casos também foram excluídos.

Após a leitura de título e resumo, exclusão de artigos duplicados e aplicação de critério de inclusão, foram selecionados 7 artigos na base de dados da Cochrane, 14 artigos na base de dados da Bireme e 15 artigos na base de dados da PubMed, totalizando 19 artigos. Somente 1 artigo foi excluído do presente estudo por estar indisponível.

Por fim, mediante uma leitura completa e crítica dos estudos selecionados nesta revisão sistemática, permitiu-se identificar e avaliar as seguintes informações: principais áreas corticais influenciadas pelo uso de metilfenidato em estudos de ressonância magnética; principais regiões de alterações de fluxo sanguíneo mediante uso de metilfenidato e alterações nos neurometabólitos em decorrência do uso de metilfenidato. Os resultados obtidos são abordados na próxima sessão.



3 RESULTADOS

Durante a triagem inicial foram encontrados 83 artigos na base de dados PubMed, 92 na base de dados BIREME e 27 na base de dados Cochrane logo em seguida foram aplicados os critérios de inclusão levando a seleção de 7 artigos da base de dados Cochrane, 15 da base de dados Bireme e 15 da base de dados PubMed, totalizando 37 artigos. Os artigos em duplicatas foram excluídos, restando apenas 18 artigos para a análise integral. Mediante a análise completa dos artigos selecionados, foi evidenciado por exames de imagem de ressonância magnética um predomínio da atuação do metilfenidato no córtex pré-frontal, destacando-se o aumento da funcionalidade nas áreas ventro-lateral (SMITH, 2013; CUBILLO, 2012; DODDS, 2008) e dorso-lateral (CUBILLO, 2013; MOELLER, 2012; DODDS, 2008; SHAFRITZ, 2004). Outras áreas também apresentaram melhora na funcionalidade, como putâmen (RUBIA, 2011; CUBILLO, 2012), tálamo e cerebelo (BUSH, 2008; CUBILLO, 2012) (Tabela 1).

Referências	Áreas corticais influenciadas	Mudanças cognitivas e comportamentais
Smith 2013	Córtex pré-frontal, área ventro-lateral	Aprimoramento na discriminação temporal
Cubillo 2013	Córtex pré-frontal, área dorso-lateral, putâmen e ínsula anterior.	Aprimoramento da atenção e função executiva
Rubia 2011	Córtex pré-frontal, região ventro-medial frontal, ínsula, lobo caudado e putâmen.	Aprimoramento da memória, atenção e capacidade de decisão
Moeller 2012	Córtex pré-frontal, área dorso-lateral.	Aprimoramento da impulsividade e testes cognitivos
Cubillo 2012	Córtex pré-frontal, área ventro-lateral, putâmen, tálamo, giro posterior e medial, cerebelo	Aprimoramento da impulsividade e atividade motora
Dodds 2008	Córtex pré-frontal áreas ventro-lateral e dorso-lateral, giro pré-central o e lobo parietal inferior	N.A.
Bush 2008	Córtex parietal, córtex pré-motor, tálamo, cerebelo e caudado.	N.A.
Shafritz 2004	Córtex pré-frontal, área dorso-lateral, cíngulo do córtex anterior e região pré-motora do córtex	N.A.
Tomasi 2010	Região posterior do córtex pré-frontal e córtex parietal	Não evidencia aprimoramentos cognitivos

N.A. = Não avaliado

Tabela 1- Correlação das regiões corticais e mudanças cognitivas desencadeadas pelo uso de metilfenidato

4 DISCUSSÃO

Na vigência do aumento do consumo do metilfenidato, tanto para tratamento de TDAH quanto para aprimoramento cognitivo, destaca-se a importância de discussões científicas sobre quais funções corticais são alteradas e quais áreas são mais influenciadas pelo seu uso. Visto isso, evidenciou-se que o córtex pré-frontal é a principal área afetada pelo uso da medicação, destacando-se a área ventro-lateral e dorso-lateral do córtex.

Como abordado na tabela 1, existem vários estudos demonstrando as áreas corticais que são influenciadas pelo uso de metilfenidato. Dentre eles, destaca-se RUBIA,



que mostrou maior ativação no córtex pré-frontal inferior direito, córtex pré-motor, área ventro-lateral do córtex pré-frontal e conexões com as regiões do lobo da insula, núcleo caudado e córtex frontal medial quando em comparação com o grupo sobre uso de placebo. Esses achados corroboram a ideia de que uma única dose de metilfenidato tem a capacidade de regularizar hipoativações de áreas corticais nos pacientes com TDAH, regularizando a atividade das áreas inferiores e ventro-medial do córtex pré-frontal, determinando uma melhor resposta inibitória da impulsividade.

Complementando as ideias de RUBIA e CUBILLO, concluiu-se em seus estudos que o grupo de adolescentes com TDAH e sob o uso de metilfenidato apresentou uma ativação na área ventro-lateral do córtex pré-frontal, regiões pré-motoras, giro do cíngulo posterior, núcleos talâmicos, córtex temporal, córtex occipital, lobos parietais e cerebelo, destacando, portanto, a regularização das anormalidades da área ventro-lateral que proporcionam melhora na resposta inibitória da impulsividade.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrados nesta pesquisa, é de suma importância incentivar pesquisas científicas com o intuito de esclarecer as principais áreas de atuação de medicamentos como o metilfenidato, procurando não só entender as bases patológicas de doenças como o TDAH, mas também formas de tratamentos que busquem atuar predominantemente nas áreas disfuncionais, minimizando os efeitos adversos e proporcionando melhora da qualidade de vida de pacientes com esse tipo de transtorno. Apesar da importância de discussões que abordam o efeito do metilfenidato no córtex pré-frontal, o presente estudo apresenta como limitação a pequena quantidade de pesquisas que abordam o mesmo tema, e mesmo tendo uma temática semelhante apresentam-se com baixo número de pacientes avaliados, heterogenicidade de metodologia e ausência de um consenso nos dados apresentados, ressaltando assim a necessidade de novas pesquisas que abordem a mesma problemática.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. **Boletim de farmacoepidemiologia**, Ano 2, nº 2 | jul./dez. de 2012. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf (acesso em 28/08/2016).

BUSH, G. et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Methylphenidate and Placebo in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During the Multi-Source Interference Task. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 102, 2008.

CUBILLO, A. et al. Shared and Drug-Specific Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Inhibitory Brain Dysfunction in Medication-Naive ADHD Boys. **Cerebral Cortex**, v. 24, n. 1, p. 174-185, 2012.



- CUBILLO, A. et al. Drug-specific laterality effects on frontal lobe activation of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder boys during working memory. **Psychological Medicine**, v. 44, n. 03, p. 633-646, 2013.
- DODDS, C. et al. Methylphenidate Has Differential Effects on Blood Oxygenation Level-Dependent Signal Related to Cognitive Subprocesses of Reversal Learning. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 23, p. 5976-5982, 2008.
- MOELLER, S. et al. Methylphenidate Enhances Executive Function and Optimizes Prefrontal Function in Both Health and Cocaine Addiction. **Cerebral Cortex**, v. 24, n. 3, p. 643-653, 2012.
- MÜCKE, M. et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 1, p. 23-27, 2016.
- RUBIA, K. et al. Methylphenidate Normalizes Fronto-Striatal Underactivation During Interference Inhibition in Medication-Naïve Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 8, p. 1575-1586, 2011.
- SHAFRITZ, K. The Effects of Methylphenidate on Neural Systems of Attention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 11, p. 1990-1997, 2004.
- SMITH, A. et al. Neurofunctional Effects of Methylphenidate and Atomoxetine in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Time Discrimination. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 615-622, 2013.
- YEOM, C. et al. Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. **Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health**, v. 10, n. 1, 2016.