Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

EFEITOS DO METILFENIDATO NA FUNCIONALIDADE CEREBRAL DE HUMANOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTS OF METHYLPHENIDATE ON HUMAN CEREBRAL FUNCTIONALITY: A SYSTEMATIC REVIEW

Elen Bruna Pereira Vicente[1]
Lucas Pelisson Daroque[2]
Rogério Thomé Junior[3]
Marcelo Picinin Bernuci[4]

RESUMO - Introdução: O metilfenidato é reconhecido como principal psicoestimulante usado para tratamentos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) bem como para fins de melhores desempenhos cognitivos. Apesar dos vários estudos relacionados ao uso do metilfenidato, não há um consenso quanto às alterações funcionais no cérebro humano. **Objetivo:** Descrever os efeitos da utilização de diferentes dosagens e formas de administração do metilfenidato na funcionalidade cerebral de humanos. **Metodologia:** Revisão exploratória da literatura conduzida de acordo com a metodologia de revisão sistemática PRISMA. A pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed, Bireme e Cochrane com termos de pesquisa relevantes (metilfenidato e córtex pré-frontal, metilfenidato e neurofuncional, metilfenidato e neuroimagem). **Resultados:** Apenas 18 ensaios clínicos randomizados foram identificados. Independente da metodologia de análise da funcionalidade cerebral

[1] Mestranda do Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde. Centro Universitário de Maringá - UniCesumar, Maringá, Paraná, Brasil; elen_bruna92@hotmail.com;
[2] Departamento de Medicina, Centro Universitário de Maringá - UniCesumar, Maringá, Paraná, Brasil;
[3] Departamento de Promoção da Saúde, Centro Universitário Maringá - UniCesumar, Maringá, Paraná, Brasil;
[4] Professor Doutor do Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde.Centro Universitário de Maringá - Unicesumar, Maringá-PR, Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação, ICETI, Maringá, Paraná. Autor correspondente: Marcelo Picinin Bernuci, email: marcelo.bernuci@unicesumar.edu.br, Fone: +55 (44) 3027.6360, Av. Guedner, 1610, Cep. 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

utilizada e forma de administração da droga, 20% dos estudos identificaram atuação do metilfenidato no córtex pré-frontal e na área dorsolateral do córtex pré-frontal; 12% no cerebelo; 8% na região ventromedial do córtex pré-frontal, área ventro-lateral do córtex pré-frontal, lobo da insula, putâmen, tálamo; e córtex pré-motor. 15,4% dos estudos identificaram aprimoramento no controle da impulsividade, melhora na memória e na atenção; 11,5% aprimoramento da função executiva; 7,7% controle da hiperatividade; e 3,8% melhora no aprendizado. **Conclusão:** Há uma predominancia de estudos que indicam que as regiões dorso-lateral e ventro-medial do córtex pré-frontal sejam as mais afetadas pelo metilfenidato, no entanto, a diversidade de desenhos experimentais entre os estudos dificulta a análise dos efeitos de diferentes dosagens e formas de administração do fármaco na funcionalidade cerebral.

Palavras-chave: Ritalina; Déficit de atenção e hiperatividade; Neuroimagem.

ABSTRACT - Introduction: Methylphenidate is recognized as the main psychostimulant used for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) treatments as well as better cognitive performance purposes. Despite several studies related to the use of methylphenidate, there is no consensus about the functional changes in the human brain. **Objective:** In the present study, we describe the effects of using various dosages and administration of methylphenidate in the human brain functionality. **Methodology:** An exploratory literature review was conducted in accordance with the methodology of PRISMA systematic review. The literature search was conducted in PubMed, Cochrane and Bireme with relevant search terms (methylphenidate and prefrontal cortex, methylphenidate and neurofuncionnal, methylphenidate and neuroimaging). **Results:** Only 18 randomized controlled trials were identified. Regardless of the methodology used to analyze brain functionality and form of the drug administration, 20% of the studies identified the activity of methylphenidate in the prefrontal cortex and dorsolateral area of the prefrontal cortex; 12% in the cerebellum; 8% in the ventromedial region of the prefrontal cortex, ventrolateral area of the prefrontal cortex, insular cortex, putamen, thalamus; and premotor cortex. 15.4% of the studies identified improvement in impulse control, improved memory and attention; 11.5% improvement in executive function; 7.7% control of hyperactivity; and 3.8% improvement in learning. **Conclusion:** Many studies indicate that the dorsolateral regions and ventro-medial prefrontal cortex are most affected by methylphenidate,

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

however, the diversity of the experimental design among the analised studies impair the evaluation of the effects of different dosages and drug administration on brain function.

Keywords: Ritalin; Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; neuroimaging.

INTRODUÇÃO

Na vigência do aumento da produção e facilidade de acesso ao metilfenidato, evidencia-se que os limites de indicação clínica vêm sendo ultrapassados, pois, indivíduos saudáveis têm utilizado essa droga como forma de aprimorar o desempenho cognitivo, implicando num processo de banalização do fármaco. Neste sentido, fármacos direcionados ao aprimoramento destas características têm sido cada vez mais utilizados (BATISTELA; BUENO; GALDURÓZ, 2016). Destaca-se o metilfenidato como o psicoestimulante mais prescrito na atualidade para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), uma disfunção neuropsiquiátrica que se inicia na infância e prolonga-se até a idade adulta com diferentes sintomatologias (LOUZÃ; MATTOS, 2007).

A produção brasileira de metilfenidato tem aumentado expressivamente ao longo das últimas décadas. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 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, apenas 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 no período (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.

Reconhecidamente, o metilfenidato regulariza a atividade de regiões corticais e subcorticais relacionadas com a atenção, impulsividade e função executiva (DEL CAMPO et al., 2011; SCHWEREN; DE ZEEW; DURSTON, 2013; SPENCER et al.; SKOKAUSKAS et al., 2013) o que tem sido relacionado à maior afinidade do fármaco com as áreas do corpo estriado, córtex pré-frontal e núcleo accumbens (FREESE et al., 2012; VOLKOW et al., 2005; RAMAEKERS et al., 2013). Os efeitos estão diretamente

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

relacionados à biodisponibilidade dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina nas regiões corticais envolvidas na modulação das respostas comportamentais[12]. Embora estudos tenham sugerido que a utilização indiscriminada do metilfenidato no tratamento do TDAH gera consequências relevantes na funcionalidade cerebral, principalmente no córtex pré-frontal, há incertezas quanto às consequências destas alterações funcionais, visto a infinidade de conexões nervosas existentes entre o córtex pré-frontal e demais regiões do sistema nervoso central (SCHWEREN; DE ZEEW; DURSTON, 2013; URBAN; GAO, 2014; WOOD et al., 2013).

Nessa perpectiva do aumento da produção e consumo do metilfenidato bem como aumento do uso dessa droga como forma de aprimoramento cognitivo, revisamos sistematicamente os resultados de estudos publicados durante os últimos 10 anos quanto aos efeitos do metilfenidato no funcionamento do cérebro humano a fim de esclarecer as possíveis consequências da utilização desta droga no tratamento do TDHA.

METODOLOGIA

Para elaboração desta revisão sistemática foi utilizada a metodologia recomendada pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para o desenvolvimento de revisões sistemáticas e metanálises (MOHER et al., 2009).

A pesquisa bibliográfica foi conduzida 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 utilizando os descritores: [(methylphenidate) e (prefrontal cortex) ou (methylphenidate) e (neurofuncionnal) ou (methylphenidate) e (neuroimaging)]. Artigos publicados em Inglês durante o período de janeiro de 2000 a janeiro de 2017 foram identificados usando termos de pesquisa relevantes da nomenclatura de assuntos médicos (MeSH). Após a fase de identificação dos estudos, foi realizada a fase de triagem no qual os estudos pré-selecionados passaram por leitura do título, resumo e conclusão. Na fase de elegibilidade foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos que abordavam a utilização do metilfenidato e avaliação por exames de imagem ou avaliação de alterações na funcionalidade cerebral. Estudos de revisões sistematicas, relatos de casos,

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

ensaios clínicos não envolvendo humanos ou em outro idioma a não ser o inglês foram considerados critérios de exclusão.

Um total de 202 estudos foram identificados na pesquisa bibliográfica. Destes, 83 na base de dados PubMed, 92 na base de dados BIREME e 27 na base de dados da Cochrane (Figura 1). Após exclusão de artigos duplicados e aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 7 artigos na base de dados Cochrane, 14 artigos da base de dados Bireme e 15 artigos da base de dados PubMed, totalizando 19 artigos. Somente 1 artigo foi excluído do presente estudo por estar indisponível.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

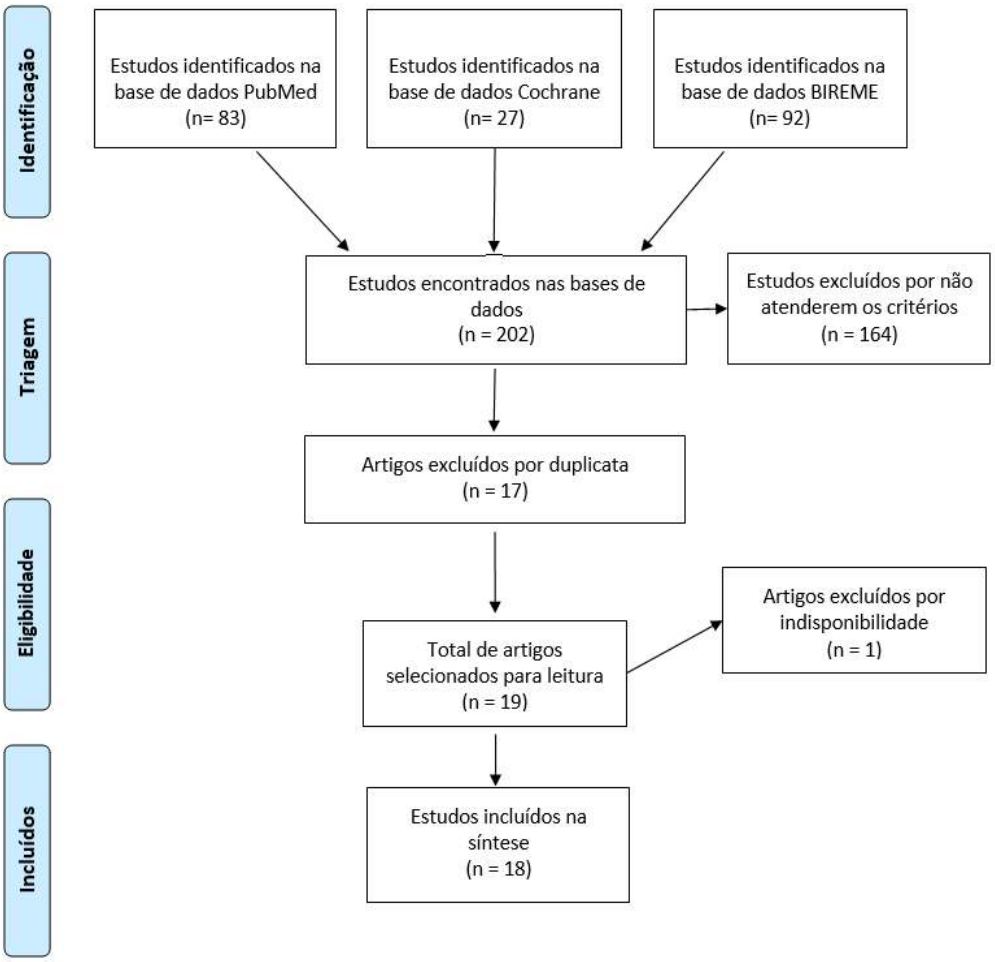

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e inclusão dos estudos (MOHER, 2009).

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

RESULTADOS

Efeito de metilfenidato na funcionalidade cerebral analisado por ressonância magnética

Na Tabela 1 estão listados os métodos (número de participantes, gênero, faixa etária e doses do medicamento), principais resultados, e resumo dos efeitos da medicação dos 9 estudos que utilizaram a ressonância magnética para avaliar a funcionalidade cerebral. Os artigos revisados incluíram tanto pacientes do sexo masculino quanto feminino, tendo apenas 22,2% deles realizados exclusivamente em pacientes do sexo masculino. A população investigada variou entre 10 a 17 anos (44,4% dos estudos) e entre 18 e 60 anos (44,4% dos estudos). Em apenas um estudo foi abordado o tempo de administração de metilfenidato, os quais foram realizadas durante um período de 6 semanas. 22,2% dos estudos utilizaram a dose entre 5mg e 20mg, 22,2% usaram a dose fixa de 20 mg, 22,2% seguiu a posologia de 0,3mg/kg/dia, 11,1% usou 60mg e 11,1% iniciou com doses de 36mg e atingiu a dose máxima de 1,3mg/kg. Diversas áreas foram evidenciadas com atuação do metilfenidato, entre as mais abordadas nos estudos temos a área dorsolateral em 44,4% dos estudos, área ventro-lateral do córtex e putâmen em 33,3% e núcleo caudado, cerebelo e tálamo em 22,2% dos estudos.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

Tabela 1 - Efeito de metilfenidato na funcionalidade cerebral analisado por ressonância magnética

Referências	População de estudo	Gênero	Doses de Metilfenidato	Faixa etária	Principais regiões de atuação do MPH
SMITH, 2013	20 adolescentes	M/F	NR	10 a 17 anos	Córtex pré-frontal, área ventro-lateral
CUBILLO, 2013	20 homens saudáveis e 20 homens com TDAH	M	5mg a 20mg	10 a 17 anos	Córtex pré-frontal dorsolateral, putâmen e insula anterior
RUBIA, 2011	20 pacientes com TDAH e 13 saudáveis	M/F	0,3mg/kg/dia	10 a 16 anos	Córtex pré-frontal região ventromedial, insula, núcleo caudado e putâmen
MOELLER, 2012	15 pacientes saudáveis e 16 adictos em cocaína	M/F	20mg	Média para saudáveis 38,9 e adictos 46,3	Córtex pré-frontal área dorsolateral
CUBILLO, 2012	48 crianças	M/F	5mg a 20mg ou 0,3mg/kg/dia	10 a 17 anos	Córtex pré-frontal área ventro-lateral, putâmen, tálamo e cerebelo
DODDS, 2008	20 pacientes saudáveis	M/F	60mg	19 a 33 anos	Córtex pré-frontal área ventro-lateral e dorsolateral
BUSH, 2008	21 adultos	M/F	36mg inicial	18 a 51	Córtex

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

	com TDAH		atingindo dose máxima de 1,3mg/kg/dia	anos	parietal, pré-motor, tálamo, cerebelo e núcleo caudado
SHAFRITZ, 2004	19 paciente com TDAH e 19 saudáveis	M/F	15mg < 30kg; 20mg entre 30kg e 60kg; 25mg > 60kg	NR	Córtex pré-frontal área dorsolateral, córtex cingulado anterior e córtex pré-motor
TOMASI, 2010	33 homens saudáveis	M	20mg	Média de idade 36 anos	Córtex pré-frontal e parietal

Abreviações: TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; M: Masculino; F: feminino; NR: Não relatado; MPH: metilfenidato.

Efeito de metilfenidato na funcionalidade cerebral analisado por espectrografia funcional de infravermelho

Na Tabela 2 estão listados os métodos (número de participantes, gênero, faixa etária e doses do medicamento), principais resultados, e resumo dos efeitos da medicação dos 6 estudos que utilizaram a Espectrografia Funcional Infravermelho Próximo (fNIRS) para avaliar a funcionalidade cerebral. Os estudos incluíram tanto pacientes do sexo masculino quanto feminino, tendo apenas 33,3% deles realizados exclusivamente em pacientes do sexo masculino. A idade da população investigada variou entre 7 a 19 anos (66,6% dos estudos); e entre 28 e 40 anos (33,3% dos estudos). Nenhum dos estudos analisados neste quesito apresentaram tempo de administração do metilfenidato. 50% dos estudos utilizaram a dose de 5mg a 20mg, 16,6% dos estudos utilizaram dose fixa de 40 mg, 16,6% seguiu a posologia de 0,72mg/kg/dia e 16,6% não abordaram a dose utilizada. A funcionalidade de diversas regiões foram avaliadas nos estudos, entre as mais citadas temos o aumento de fluxo sanguíneo córtex pré-frontal em 66,6% dos estudos e a área dorsolateral e orbitofrontal em 33,3%. Quanto à concentração de oxi-hemoglobina, 33,3% dos estudos evidenciaram aumento no córtex pré-frontal e 16,6% tiveram aumento no giro frontal superior e medial e giro angular.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Entretanto, apenas um dos estudos evidenciou diminuição de oxi-hemoglobina no córtex pré-frontal. Avaliando-se o fluxo sanguíneo cerebral 33,3% dos estudos mostraram aumento do fluxo no cerebelo e 16,6% no giro frontal superior e medial, lobo parietal e orbitofrontal. Em contrapartida, 16,6% dos estudos evidenciaram redução do fluxo nas regiões occiptotemporal, parietal e gânglios da base.

Tabela 2 - Efeito de metilfenidato no fluxo sanguíneo cerebral e concentração de oxi-hemoglinina avaliados por espectrografia funcional de infravermelho proximo.

Referências	População de estudo	Gênero	Doses de MPH	Faixa etária	Regiões avaliadas	Principais achados
RAMASUBBU, 2012	13 pacientes saudáveis	M/F	20mg	28 anos	Córtex pré-frontal e área dorso lateral	Redução das concentrações de oxi-hemoglobina no córtex pré-frontal
MONDEN, 2011	20 crianças com TDAH	M/F	NR	7 a 14 anos	Giro frontal superior e medial, giro angular e córtex pré-frontal lateral	Aumento de oxi-hemoglobina no giro frontal superior e medial, giro angular e córtex pré-frontal
LEE, 2005	40 crianças	M/F	0,72mg/kg/dia	Média de 9,7 anos	Córtex pré-frontal, orbitofrontal, cingulado anterior, occiptotemporal e gânglio basal.	Aumento do fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal, orbitofrontal, cingulado anterior bilateralmente. Diminuição do fluxo no córtex occiptotemporal, gânglio basal direito e região parietal superior esquerda.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

MEHTA, 2000	10 homens saudáveis	M	40mg	Média de 34,8.	Córtex pré-frontal, dorsolateral e cerebelo.	Aumento do fluxo sanguíneo no cerebelo.
AN, 2009	23 pacientes com TDAH e 32 saudáveis	M/F	10mg	Com TDAH 15 a 19 anos. Saudáveis 8 a 14 anos.	Córtex frontal, orbitofrontal, parietal e cerebelo.	Aumento do fluxo sanguíneo nos giros frontais superior e medial, lobo parietal e cerebelo.
WEBER[33], 2007	10 meninos com TDAH	M	5mg-20mg	8,6 a 11,8 anos.	Córtex pré-frontal	Aumento da concentração de oxi-hemoglobina no córtex pré frontal.

Abreviações: TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; M: Masculino; F: feminino; NR: Não relatado;

Efeito de metilfenidato na funcionalidade cerebral analisado por espectroscopia de prótons

Na Tabela 3 estão listados os métodos (número de participantes, gênero, faixa etária e doses do medicamento), principais resultados, e resumo dos efeitos da medicação dos 3 estudos que utilizaram a espectroscopia de prótons por ressonância magnética para avaliar a funcionalidade cerebral. A maioria dos artigos revisados tratam de estudos clínicos randomizados que incluíram tanto pacientes do sexo masculino quanto feminino. A idade da população investigada variou entre 7 a 10 anos (33,3% dos estudos); entre 6 e 16 anos (33,3% dos estudos) e entre 18 e 60 anos (33,3% dos estudos). Em 33,3% dos estudos as administrações de metilfenidato foram realizadas durante período compreendido de 12 semanas e 66,6% apenas uma única administração. 33,3% dos estudos utilizaram a dose de 10mg, 33,3% a dose de 20 mg, 33,3% doses progressivas de 18/36/54mg de metilfenidato. Em todos os estudos foram avaliados as concentrações de NAA/Cr, Glu/Cr e Cho/Cr, sendo que 33,3% dos estudos houve aumento do NAA/Cr e decréscimo de Glu/Cr e Cho/Cr. Em 33,3 % dos estudos não foi evidenciado alterações de NAA/Cr e Cho/Cr, porém com aumento de Glu/Cr, por fim, 33,3% dos estudos não evidenciaram quaisquer alterações nos metabólitos.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

Tabela 3 - Efeito do metilfenidato nos metabolitos cerebrais analisados pela espectroscopia de prótons

Referências	*População de estudo*	*Gênero*	*Doses de MPH*	*Faixa etária*	*Regiões avaliadas*	*Fatores avaliados*	*Principais achados*
WIGUNA, 2012.	21 crianças com TDAH	M/F	20mg	7 a 10 anos	Córtex pré-frontal	NAA/Cr; Glu/Cr; Cho/Cr.	Aumento de NAA/Cr; Decréscimo em Glu/Cr e Cho/Cr.
HUSAROVA, 2013.	21 crianças com TDAH	M/F	Doses progressivas com 18/36/54mg	6 a 16 anos	Córtex pré-frontal e área dorsolateral.	NAA/Cr; Glu/Cr; Cho/Cr	Sem alteração de NAA/Cr e Cho/Cr; Aumento de Glu/Cr.
UNAL, 2015.	60 pacientes com TDAH	M/F	10mg	18 a 60 anos	Córtex pré-frontal, cerebelo e corpo estriado.	NAA/Cr; Glu/Cr; Cho/Cr.	Não há evidencias significativas de aumento de NAA/Cr;

Abreviações: TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; M: Masculino; F: feminino; NR: Não relatado; NAA: N-acetilaspartato; Cho: colina; Cr: creatinina; Glu: glutamato; fMRI: espectroscopia de ressonância magnética

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

Perfil de ativação das áreas cerebrais induzido pelo metilfenidato

A figura 2 demonstra o perfil de ativação das áreas cerebrais em decorrência da administração de metilfenidato. Independente da metodologia de análise da funcionalidade cerebral utilizada, 20% dos estudos apontaram o córtex pré-frontal, 20% área dorsolateral do córtex pré-frontal; 12% cerebelo; 8% da região ventromedial do córtex pré-frontal; 8% da área ventro-lateral do córtex pré-frontal; 8% lobo da insula; 8% putâmen; 8% tálamo; 8% córtex pré-motor.

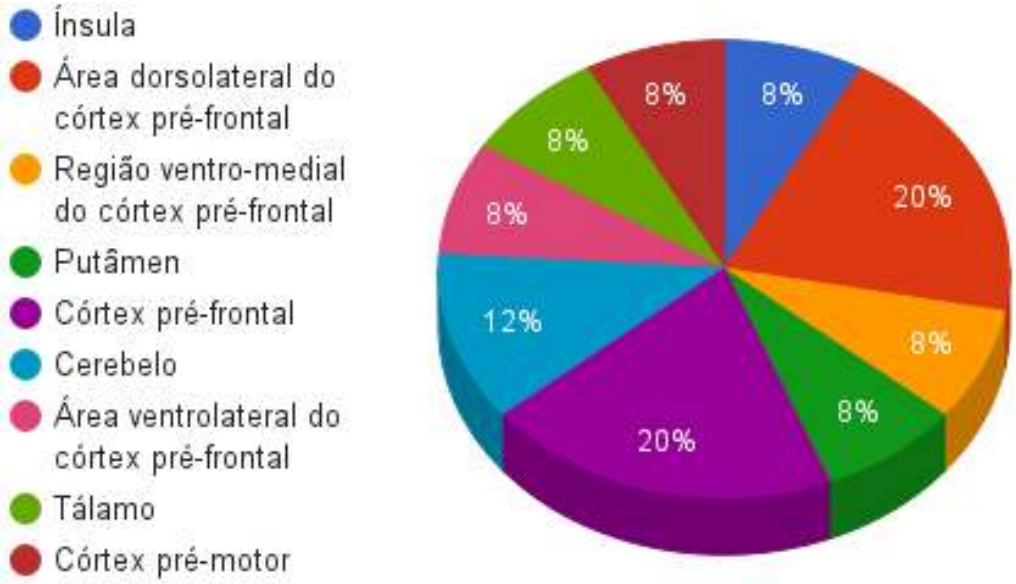

Figura 01. Perfil da ativação das áreas cerebrais induzido pela administração de metilfenidato.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

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, os estudos que utilizaram a ressonância magnética como instrumento de medida da atividade cerebral após administração de metilfenidato evidenciaram predomínio da atuação deste fármaco no cortex pré-frontal, com aumento mais expressivo da atividade nas áreas ventro-lateral (SMITH et al., 2013, CUBILLO et al., 2013, DODDS et al., 2008) e dorso-lateral (DODDS et al,. 2008; CUBILLO et al., 2013; MOELLER et al., 2012; SHAFRITZ et al., 2004). Áreas como putâmen (CUBILLO et al., 2012; RUBIA et al., 2011) tálamo e cerebelo (CUBILLO et al., 2012; BUSH et al. 2008) embora em menor intensidade, também apresentaram incrementos de atividade. Adicionalmente, a administração de metilfenidato em adolescentes com TDAH induz ativação da 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 (CUBILLO et al., 2013). Em consonância com essas ideias a administração de uma única dose de metilfenidato já é suficiente para aumentar a atividade do 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 comparado ao grupo placebo (RUBIA et al., 2011). 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 de áreas inferiores e ventro-medial do córtex pré-frontal, determinando uma melhor resposta inibitória da impulsividade.

Avaliando pacientes com TDAH sob uso de placebo, evidenciou-se em comparação com grupo controle, redução na ativação do córtex pré-frontal na área ventro-lateral direita, lobo da ínsula e córtex frontal direito (SMITH et al., 2013). Essas informações foram confirmadas em um outro estudo que concluiu o efeito inverso quando os pacientes estão fazendo uso do metilfenidato, proporcionando uma ativação das áreas citadas (CUBILLO et al., 2013). Ainda há evidência de que mesmo mediante a correção da atividade da área ventro-lateral, metilfenidato não proporciona alteração de atividade funcional do córtex frontal direito (SMITH et al., 2013). O metilfenidato quando utilizado a longo prazo induz aumento da atividade cortical de maneira

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

progressiva, atingindo seu pico de estimulação em 6 semanas, principalmente na área dorso-lateral do córtex pré frontal (BUSH et al., 2008).

Na perspectiva da análise por espectrografia funcional de infravermelho próximo foi evidenciado aprimoramento do fluxo sanguíneo e concentração de oxi-hemoglobina nos giros frontal medial, giro frontal inferior e giro angular[24,25] além de redução no fluxo sanguíneo no lobo parietal, frontal e temporal (LEE et al., 2005; MEHTA et al., 2000). Por fim, utilizando-se da espectroscopia de ressonância magnética como exame de imagem evidenciou-se aumento nas relações de NAA/Cr (WIGUNA et al., 2012) e Glu/Cr (HUSAROVA et al., 2014). Tais achados são indicativos indiretos que o metilfenidato pode promover tanto hipoativação quanto hiperativação de áreas disfuncionais em paciente com TDAH, além de atuar em vias corticais relacionadas com tálamo, insula e putâmen, desempenhando um papel compensatório nas áreas disfuncionais.

Vários estudos avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com TDAH e que fazem uso de metilfenidato, dentre eles destaca-se a evidência de que o medicamento diminui a homogeneidade regional dos giros lingual e pós-central e aumenta no córtex frontal inferior esquerdo e frontal orbital direito, sugerindo que as reduções das homogeneidades estão relacionadas com alteração da ativação neuronal nestas áreas (AN et al., 2013). Em contrapartida o metilfenidato atuou de forma distinta em diferentes áreas cerebrais, não alterando o fluxo sanguíneo no putâmen e em pequenas regiões do giro pré-central direito, mas induzindo aumento no fluxo na área ventro-lateral e dorso-lateral do córtex pré-frontal, bem como córtex singular anterior, giro pré-central direito e lobo parietal inferior (DODDS et al., 2008). De acordo com este último estudo, o metilfenidato não causou modulação da atividade do córtex pré-frontal pois era uma tarefa de probabilidade reversa e haviam momentos de acerto, troca de opinião e erros.

Interessantemente, doses únicas de metilfenidato mostraram aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral e ativação neuronal com regulação positiva das regiões bilaterais dorso-ventral do córtex pre-frontal além de haver inibição de processamento de estímulos irrelevantes, mantendo, portanto, a atenção por mais tempo (AN et al., 2013). Em outra perspectiva, após tratamento de um mês com metilfenidato os exames de imagens demonstraram um aumento bilateral na perfusão do córtex pré-frontal, córtex orbito frontal e córtex cingulado anterior bilateralmente, entretanto, foi visto também uma diminuição do fluxo no córtex occiptotemporal, gânglio basal direito e região parietal superior esquerda (LEE et al., 2005). Logo, estabelece-se a ideia de que

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

apesar de o metilfenidato ter a característica de aprimorar a perfusão cerebral do córtex pré-frontal em uma única dose, seu uso em longo prazo também vem demostrando evidencias de atuação não só no córtex pré-frontal mas também em outras regiões cerebrais, propiciando assim um aprimoramento nas vias corticais com o córtex pré-frontal e relacionadas a sintomatologia do TDAH.

Em estudo de avaliação do fluxo sanguíneo e concentração de hemoglobina, evidenciou que mediante a administração de metilfenidato desenvolve-se decréscimo de oxi-hemoglobina nas regiões frontal direita e pré-frontal bilateral com redução mais evidente ao lado direito (RAMASUBBU et al., 2012). Entretanto, as concentrações de desoxi-hemoglobina e hemoglobina total não apresentaram alteração significante. A análise de atividade cerebral por RM associada à hemodinâmica das partes lateral, pré-frontal e cortical em crianças com TDAH mostrou um aumento dos sinais de hemoglobina oxigenada na parte direita lateral do córtex pré-frontal havendo uma melhora no desempenho das realizações das tarefas de *go/no-go* (MONDEN et al., 2012). Além disso, foi mostrado neste mesmo estudo que após o uso de metilfenidato houve um aumento dos níveis de oxi-hemoglobina na região do giro frontal inferior direito, giro frontal medial e no giro angular sendo que de 12 pacientes 10 apresentavam essa alteração. Com base nestes achados, sugere-se que o aumento de oxi-hemoglobina no lado direito do córtex pré-frontal traz uma melhora no comportamento do TDAH por ser o local de substrato neuronal para melhora desta enfermidade, lembrando-se que o aumento de oxi-hemoglobina no giro frontal medial e giro angular pode estar relacionado com aumento da atividade na area motora associativa e aprimoramento na capacidade de planejamento motor.

A administração de metilfenidato por 12 semanas causa alterações significativas nas taxas neuroquímicas com aumento da taxa NAA/Cr no córtex pré-frontal, principalmente no lado direito, e decréscimo nas taxas de Glu/Cr e Cho/Cr em ambos os hemisférios porem com mais evidencia no lado esquerdo do córtex pré-frontal (WIGUNA et al., 2012). As evidências clinicas deste estudo determinam que o aumento das taxas de NAA/Cr é um marcador da redução da disfunção neuronal e neurotransmissores dopaminérgicos nas áreas pré-frontais, estando relacionados com melhorias na atenção seletiva, memória, função executiva e aprendizado. Em contrapartida, segundo estes mesmos autores, o decréscimo dos neuromoduladores Glu/Cr são evidências da hiperpolarização dos neurônios excitatórios, em decorrência da resistência das membranas neuronais, proporcionando uma melhora clinica dos sintomas de hiperatividade. Por outro lado, doses únicas de metilfenidato não

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

apresentaram decréscimo da atividade do neuromudulador Glu nas proximidades dos corpos celulares dos neurônios do córtex pré-frontal dorso-lateral, nem alterações nas taxas de NAA/Cr e Cho/Cr (HUSAROVA et al., 2014). Porém, foi confirmado neste mesmo estudo que o metilfenidato proporciona incremento dos neurometabólitos Glu e taxa Glu/Cr, principalmente no lado esquerdo, evidenciando a presença de vias aferentes glutamatérgicas com córtex pré-frontal. Esse conflito de dados pode ser explicado pela diferença no modo de aplicação do fármaco, mostrando que a aplicação do metilfenidato a longo prazo pode estar relacionada ao processo de neuroplasticidade, alterando os níveis de neurometabólitos.

Não há evidencias de alterações nas concentrações de neurometabólitos como o NAA, creatina e colina no córtex pré-frontal quando o metilfenidato é utilizado em única dose (UNAL et al., 2015). Pacientes em uso de metilfenidato há aumento na função dos receptores noradrenérgicos e dopaminérgicos D1, mostrando maior sinalização neuronal na área dorso-lateral do córtex pré-frontal, melhorando, significativamente, a atenção seletiva e memória operacional nesses pacientes, na qual o efeito da medicação mostra influência direta nos receptores glutamatérgicos NMDA além de inibição da recaptação de dopamina, proporcionando um efeito indireto nas vias glutamatérgicas no córtex pré-frontal, incrementando a secreção tônica de dopamina (HUSAROVA et al., 2014). Outro estudo identificou uma supra-regulação dos receptores dopaminérgicos principalmente na área ventro-lateral direita, corrigindo os déficits de dopamina e contribuindo, portanto, para a normalização da via dopaminérgica nesta área cortical (SMITH et al., 2013). O Metilfenidato também mostrou aumento da atividade dos neurotransmissores norepinefrina e dopamina. A função do córtex pré-frontal dorsal é especialmente dependente dos níveis de DA e NE de maneira dose-dependente. Isso pode explicar em parte por que uma dose baixa de metilfenidato não provocou alteração funcional significativa em áreas do corpo estriado em crianças (AN et al., 2013).

O metilfenidato faz ativação tanto do cortex pre-frontal direito quanto do esquerdo (TOMASI et al., 2011). A diferença está entre as habilidades que são mais ativadas, visto que a atenção visual é maior quando o cortex pre-frontal direito é ativado em detrimento da memoria operacional e isto se inverte quando se avalia a ativação do cortex pre-frontal esquerdo. Segundo ainda estes autores, a ativação do talamo, cerebelo e desativação da insula é importante para aprimoramento da atenção visual (WEBER; LUTSCHG; FAHNENSTICH, 2007). Pacientes em uso de metilfenidato tiveram redução do erro relacionado à realização de tarefas o que foi associado à redução da

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

atividade da área dorso-lateral do córtex pré-frontal (MOELLER et al., 2012). Adicionalmente, estudos afirmam que o metilfenidato tem efeito droga-específico sobre a capacidade de memória operacional, supra regulando a atividade do córtex frontal inferior esquerdo por um mecanismo compensatório criado pela hipoatividade do córtex pré-frontal, mais especificamente na área dorsolateral, porém, não foi observada qualquer modulação da atividade do cortex pré-frontal por metilfenidato durante a alteração de resposta na tarefa, havendo necessidade de mais estudos que comprovem este fato (CUBILLO et al., 2013).

As divergências entre os achados nos diferentes estudos analisados podem estar relacionados à heterogeneidade do design experimental e método de análise da funcionalidade cerebral bem como do limitado número de pacientes avaliados. Dessa forma novos estudos devem ser desenvolvidos como o intuito de evidenciar com maior precisão os efeitos do metilfenidato no sistema nervoso central de pacientes com TDH, procurando não só entender as bases patológicas da doença, mas também formas de tratamentos alternativos 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.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se que o metilfenidato apesar de atuar em diversas areas do cérebro, tem predileção por atuar no cortex pre-frontal, principalmente em subregiões como a área dorso-lateral e ventro-medial, regularizando a atividade deficiente nessas regiões e proporcionando aprimoramento da atenção, impulsividade, memória e aprendizado. Mais estudos que utilizem design expertimentais padronizados precisam ser realizados para garantir melhor análise dos efeitos de diferentes dosagens de metilfenidato bem como de diferentes formas de adminstração na funcionalidade cerebral em humanos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)**. **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**, Ano

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

VIII nº 23| março de 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+(BRATS)+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187.
(Acesso em 28/01/2019).

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).

AN, L. et al**. Methylphenidate Normalizes Resting-State Brain Dysfunction in Boys With Attention Deficit Hyperactivity Disorder**. Neuropsychopharmacology, v. 38, n. 7, p. 1287-1295, 2013.

BATISTELA S, BUENO O, Vaz L, Galduróz J. **Methylphenidate as a cognitive enhancer in healthy young people**. Dementia & Neuropsychologia. 2016;10(2):134-142.

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.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

DEL CAMPO, N. et al. **The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder**. Biological Psychiatry, v. 69, n. 12, p. e145-e157, 2011.

DODDS, C.M. 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

FREESE L. et al. **Non-medical use of methylphenidate: a review**. Trends in Psychiatry and Psychotherapy, v. 34, n. 2, p. 110-115, 2012.

HUSAROVA, V. et al.**Prefrontal grey and white matter neurometabolite changes after atomoxetine and methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder: A 1H magnetic resonance spectroscopy study**. Psychiatry Research: Neuroimaging, v. 222, n. 1-2, p. 75-83, 2014.

INGLIS, S.K. et al. **Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study**. BMJ Open, v. 6, n. 4, p. e010433, 2016.

LEE, J.S. et al. **Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment**. Human Brain Mapping, v. 24, n. 3, p. 157-164, 2005.

LOUZÃ, Mario R.; MATTOS, Paulo. **Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria [Internet]. 2007 [cited 15 November 2016];56:53-56.

MEHTA, M.. et al.,**Methylphenidate Enhances Working Memory by Modulating Discrete Frontal and Parietal Lobe Regions in the Human Brain**. The Journal of Neuroscience, Vol. 20 RC65, 2000.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

MOELLER, SJ, 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.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J., ALTMAN, D.G.; Grupo PRISMA. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** Annals of Internal Medicine, v. 151, n. 4, p. 264, 2009.

MONDEN, Y.et al. **Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS**. Clinical Neurophysiology, v. 123, n. 6, p. 1147-1157, 2012.

RAMAEKERS, J.G. et al. **Methylphenidate reduces functional connectivity of nucleus accumbens in brain reward circuit**. Psychopharmacology, v. 229, n. 2, p. 219-226, 2013.

RAMASUBBU, R. et al.**Methylphenidate-mediated reduction in prefrontal hemodynamic responses to working memory task: a functional near-infrared spectroscopy study**. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, v. 27, n. 6, p. 615-621, 2012.

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.

SCHWEREN, L.J.; DE ZEEUW, P, DURSTON, S. **MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder**. European Neuropsychopharmacology, v. 23, n. 10, p. 1151-1164, 2013.

SHAFRITZ, K.M. et al.**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.

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

SKOKAUSKAS, N et al. **Neuroimaging markers for the prediction of treatment response to Methylphenidate in ADHD**. European Journal of Paediatric Neurology, v. 17, n. 6, p. 543-551, 2013.

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.

SPENCER, T. J. ,et al. **Effect of Psychostimulants on Brain Structure and Function in ADHD**. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 74, n. 09, p. 902-917, 2013.

TOMASI, D. et al. **Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls**. NeuroImage, v. 54, n. 4, p. 3101-3110, 2011.

URBAN, K.R.; GAO, W. **Methylphenidate and the Juvenile Brain: Enchance of Attention at the Expense of Cortical Plasticity?** 2013. 15 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicine, Department Of Neurobiology And Anatomy, Drexel University College Of Medicine, Philadelphia, 2014.

UNAL, G.A. et al. **Association of adult attention deficit hyperactivity disorder subtypes and response to methylphenidate HCL treatment: A magnetic resonance spectroscopy study**. Neuroscience Letters, v. 604, p. 188-192, 2015.

VOLKOW, N.D. et al. **Activation of Orbital and Medial Prefrontal Cortex by Methylphenidate in Cocaine-Addicted Subjects But Not in Controls: Relevance to Addiction**. Journal of Neuroscience, v. 25, n. 15, p. 3932-3939, 2005.

WEBER, P.; LÜTSCHG, J.; FAHNENSTICH , H. **Methylphenidate-Induced Changes in Cerebral Hemodynamics Measured by Functional Near-Infrared Spectroscopy**. Journal of Child Neurology, v. 22, n. 7, p. 812-817, 2007.

WIGUNA, T. etal. **Effect of 12-Week Administration of 20-mg Long-Acting Methylphenidate on Glu/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, and mI/Cr Ratios in the Prefrontal**

Temas em Saúde
Volume 19, Número 5
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2019

Artigo

Cortices of School-Age Children in Indonesia. Clinical Neuropharmacology, v. 35, n. 2, p. 81-85, 2012.

WOOD, S. et al. **Psychostimulants and Cognition: A Continuum of Behavioral and Cognitive Activation**. Pharmacological Reviews, v. 66, n. 1, p. 193-221, 2013.