

REVISÃO INTEGRATIVA DOS EFEITOS TALÂMICOS DO METILFENIDATO

RÔMULO DAS NEVES MACIEL¹; RAYANE GONÇALVES DE OLIVEIRA²;
CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO³; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING⁴.

¹ Universidade Federal de Pelotas - romacielsrg@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - rayanegoliveira42@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas - cbortolatto@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas - cabruning@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O metilfenidato (MPH) é um fármaco estimulante capaz de inibir a recaptação de noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central, cujo mecanismo de ação ainda não é completamente elucidado (Volkow *et al.*, 1998). Por conta disso, sua ação terapêutica é explorada no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hipertividade e da Narcolepsia, principalmente. No entanto, seu potencial efeito nootrópico tem levado principalmente estudantes e trabalhadores ao seu consumo e abuso, com objetivo de aumentar a performance em atividades intelectuais, não obstante a carência de evidências sólidas para seu uso por indivíduos saudáveis, bem como seus efeitos nessa população não serem bem compreendidos (Cândido *et al.*, 2020; Finger *et al.*, 2013).

Em consonância, pesquisas primárias e revisões sistemáticas têm buscado elucidar esse campo. Porém, nem todos estudos que comparam os efeitos do MPH em indivíduos saudáveis apresentam características que permitam sua comparação estatística - como diferentes doses, vias de administração e desenho da pesquisa -, de modo que não existem evidências conclusivas (Roberts *et al.*, 2020). Assim, há uma importante lacuna de pesquisa em compreender e integrar trabalhos que evidenciam efeitos cognitivos e comportamentais do MPH em populações saudáveis.

Atualmente, já foram evidenciadas possíveis áreas chave para a ação do fármaco, das quais salientam-se aquelas envolvidas no circuito mesolímbico e circuito estriado-cortical, responsáveis pelo sistema de recompensa e motivação (Volkow *et al.*, 1998). Apesar disso, os efeitos do MPH sobre o tálamo também são de grande importância, já que este conecta o corpo estriado e o córtex cerebral, além de receber densas projeções dopaminérgicas do *locus caeruleus* (Schwarz e Luo, 2015).

Em conformidade, o tálamo é uma região diencefálica heterogênea, com relevantes projeções catecolaminérgicas, que está envolvida em diversos processos cognitivos como memória, aprendizado e comportamento, bem como processos motores e sensitivos, dos quais exclui-se somente a olfação (O'Donnell *et al.*, 1997; Steriade e Llianás, 1988). Por conta do efeito do MPH sobre os neurotransmissores dopamina e noradrenalina, diversos estudos têm demonstrado o impacto do uso da droga em diferentes posologias sobre o tálamo. Nesse sentido, esta revisão integrativa pretende analisar e sistematizar as informações divulgadas pela ciência sobre os efeitos do MPH sobre o tálamo e suas conexões em indivíduos saudáveis.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sistemática de artigos científicos conforme o protocolo “*Molecular and behavioral effects of methylphenidate use by healthy people*” previamente publicado na plataforma Prospero (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=304249). Seguindo os passos do protocolo, foram extraídos artigos das bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science e PsycINFO, conforme a estratégia de busca preestabelecida. Em sequência, a amostra

foi triada através dos critérios de elegibilidade, de forma independente entre dois autores, seguindo o fluxograma do tipo PRISMA (Page *et al.*, 2021).

A partir do conjunto de trabalhos obtidos, foram selecionados para esse resumo aqueles que investigam os efeitos do MPH sobre o tálamo de indivíduos saudáveis em seu desenho de pesquisa. Em sequência, os artigos foram fichados, e suas informações foram extraídas em uma tabela, constando as informações chave previstas no protocolo. Entretanto, ainda não foi realizada a análise de viés e qualidade dos estudos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final analisada é composta por cinco artigos que investigam os efeitos talâmicos do MPH em indivíduos adultos saudáveis, a partir da amostra inicial de 1426 artigos triados, e da leitura completa de 93 artigos, conforme o fluxograma da Figura 1. Em conformidade, percebe-se a escassez de estudos com essa temática. Na Tabela 1 é possível conhecer as especificações de cada publicação.

Além do assunto em comum, os estudos compartilharam características metodológicas, como o uso de dose aguda de MPH - não obstante em diferentes dosagens terapêuticas -, uso de ressonância magnética para coleta de dados -, coleta de dados entre 1h e 3h após a intervenção em estado de repouso e outras. Ainda, os critérios de exclusão da amostra foram semelhantes entre todos os desenhos de pesquisa, apesar de haver pequena variação entre os critérios de elegibilidade.

Paralelamente, a pesquisa de Marquand e colaboradores buscou evidenciar os efeitos do MPH sobre o fluxo sanguíneo regional do cérebro - através da rotulação de spin arterial -, enquanto os demais estudos investigaram os efeitos do fármaco na conectividade funcional (CF) de diversas regiões do cérebro - incluindo o tálamo - ou das áreas intratalâmicas propriamente ditas. Ainda, foram investigados, concomitantemente, o consumo glicêmico do tecido nervoso, a memória de trabalho e a ansiedade dos participantes em alguns dos estudos.

Em suma, o tratamento agudo com MPH em adultos saudáveis foi capaz de reduzir a CF intratalâmica nos dois estudos que a avaliaram, além de reverter a CF negativa entre o tálamo e uma gama de regiões encefálicas - *i.e.* regiões bilaterais dos córtices pré-central, pós-central e occipital, bem como os giros parahipocampal, temporal superior e pré-cúneo -, reverter a CF positiva entre o tálamo e o cerebelo, giros frontal superior e médio e córtex parietal inferior -, aumentar a CF negativa entre a área pré-motora do tálamo com o núcleo accumbens, as áreas somatossensorial e motora do tálamo com o córtex pré-frontal lateral. Além disso, também foram observados efeitos no aumento do fluxo sanguíneo e do consumo de glicose de forma homogênea no tálamo. Em oposição, o tratamento não foi capaz de alterar significativamente a CF do núcleo medial dorsal e das áreas pré-motora, temporal e parietal do tálamo, nem de aumentar a memória de trabalho.

A CF é um conceito que mensura a integração de áreas funcionais especializadas do sistema nervoso, através da visualização de eventos neurofisiológicos coincidentes em um intervalo temporal comum (Friston, 1994). Assim, compreender as alterações da CF causadas pelo uso agudo de MPH permite associar efeitos somáticos da medicação com circuitos específicos afetados pela droga. Portanto, os resultados apresentados podem ser utilizados para avaliar e relacionar possíveis efeitos do MPH sobre a memória, semântica, motricidade e sensorialidade conforme as alterações na CF do tálamo com o núcleo accumbens, córtex pré-frontal, cerebelo e suas conexões nervosas em futuras pesquisas (Mueller *et al.*, 2014; Konova *et al.*, 2015).

Conforme a amostra analisada, é importante salientar que nenhum estudo investigou as alterações funcionais no tálamo durante a execução de tarefas pelos participantes. Ainda, são escassos os estudos que investigam os efeitos talâmicos crônicos do MPH. Além do uso crônico de estimulantes causar sensibilização comportamental e sensibilização cruzada em modelos animais (Kalivas *et al.*, 1998), ele também pode afetar o eixo pituitário-adrenal e causar alterações estruturais relevantes (Dafny e Yang, 2006; Van der Marel *et al.*, 2015). Assim, é importante investigar o efeito crônico da droga sobre a CF, bem como de pesquisar alterações talâmicas durante a execução de atividades cognitiva após dose aguda de MPH.

Essa revisão não é isenta de limitações. Assim, a ausência de metanálise não permite a comparação quantitativa dos diferentes estudos analisados. Também, os critérios de exclusão e inclusão previstos podem ter reduzido a amostra analisada, e, consequentemente, comprometido alguns resultados. Em compensação, são pontos fortes do referido manuscrito a análise qualitativa da amostra, que permite a comparação de estudos com diferentes metodologias e a compreensão abrangente e integrativa da temática. Ademais, a utilização de um protocolo publicado previamente confere legitimidade ao trabalho e reduz o risco de viés.

4. CONCLUSÕES

Portanto, infere-se que o MPH é capaz de modular a CF do tálamo, tanto entre suas sub-regiões, como de seus circuitos com diversas estruturas corticais. Ademais, a literatura científica apresenta uma carência de estudos que investiguem os efeitos crônicos do MPH sobre o tálamo, bem como em avaliar as alterações na CF em indivíduos durante a execução de tarefas cognitivas. Por fim, a síntese de informação elencada nesse trabalho pode ser utilizada como ferramenta para elaboração de novos estudos que relacionem os efeitos somáticos do MPH em indivíduos saudáveis e as alterações na CF observadas nas pesquisas analizadas.

Figura 1 - Fluxograma

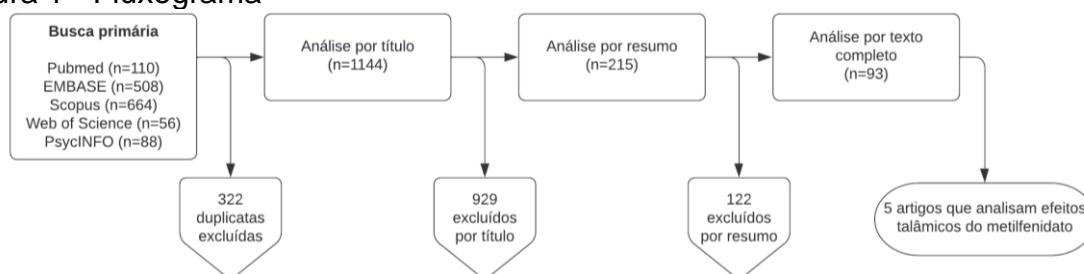


Tabela 1 - Relação dos artigos

Autor (ano)	Amostra	Desenho de pesquisa	Posologia (MPH)
Gorka <i>et al.</i> (2020)	n=60	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	20 mg por via oral
Demiral <i>et al.</i> (2019)	n=16	Ensaio clínico, randomizado, cego para os participantes, controlado por placebo.	0,5 mg/kg via intravenosa
Farr <i>et al.</i> (2014)	n=48	Ensaio clínico controlado por dados de coorte.	45 mg por via oral
Ramaekers <i>et al.</i> (2014)	n=20	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	30 mg por via oral
Marquand <i>et al.</i> (2012)	n=15	Ensaio clínico duplo cego, controlado por placebo.	40 mg por via oral

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CÂNDIDO, R. S. F.; PERINI, E.; PÁDUA, C. F.; JUNQUEIRA, D. R. Prevalence of and Factors associated with the use of methylphenidate for cognitive enhancement among university students. **Einstein (São Paulo)** [online]. 2020, v. 18.

- DAFNY, N.; YANG, P. B. The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. **Brain Research Bulletin**. v. 68, n. 6, p. 393-405, 2006.
- DEMIRAL, S.B., et al. Methylphenidate's effects on thalamic metabolism and functional connectivity in cannabis abusers and healthy controls. **Neuropsychopharmacology**. v. 44, n. 8, p. 1389-1397, 2019.
- FARR, O. M.; ZHANG, S.; HU, S.; MATUSKEY, D.; ABDELGHANYO.; MALISON, R. T.; LI, C. S. R. The effects of methylphenidate on resting-state striatal., thalamic and global functional connectivity in healthy adults. **IJNP**. v. 17, n. 8, p. 1177 – 1191, 2014.
- FINGER, G.; SILVA, E. R.; FALAVIGNA, A. Uso de metilfenidato entre estudantes de medicina: revisão sistemática. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 59, n. 3, p. 285-289, 2013.
- FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. **Human Brain Mapping**, v. 2, p. 56-78, 1994.
- GORKA, A. X.; LAGO, T. R.; BALDERSTON, N; TORRISSI, S.; FUNCHS, B.; GRILLON, C.; ERNST, M. Intrinsic connections between thalamic sub-regions and the lateral pre-frontal cortex are differentially impacted by acute methylphenidate. **Psychopharmacology** (Berl). v. 237, n. 6, p. 1873-1883, 2020.
- KALIVAS, P. W.; DUFFY, P.; DUMARS, L. A.; SKINNER, C. Behavioral and neurochemical effects of acute and daily cocaine administration in rats, **J Pharmacol and Ther**. v. 245, p. 485-492, 1998.
- KONOVA, A. B.; MOELLER, S. J.; GOLDSTEIN, R. Z. Effects of chronic and acute stimulants on brain functional connectivity hubs. **Brain Res**, 1628. p. 147-156, 2015.
- MARQUAND, A. F.; O'DALY, O. G.; SIMONI, S.; ALSOP, D. C.; MAGUIRE, R. P.; WILLIAMS, S. C. R.; ZELAYA, F. O.; MEHTA, M. A. Dissociable effects of methylphenidate, atomoxetine and placebo on regional cerebral blood flow in healthy volunteers at rest. **Neuroimage**. v. 60, n. 2, p. 1015-1024, 2012.
- MUELLER, S.; COSTA, A.; KEESER, D.; POGARELL, O.; BERMAN, A.; COATES, U.; RIEDEL, M.; ETTINGER, U. The effects of methylphenidate on whole brain intrinsic functional connectivity. **Human Brain Mapping**. v. 35, n.11, p. 5379-5388, 2014.
- ODONELL, P.; LAVIN, A.; ENQUIST, L. W.; GRACE, A. A.; CARD, J. P. Interconnected parallel circuits between rat N.C. and thalamus revealed by retrograde transsynaptic transport of pseudorabies virus. **J of Neurosci**. v. 17, p. 2143-2167, 1997.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D., et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. v. 372, n. 71, 2021.
- RAMAEKERS, J. G.; EVERE, E. A.; THEUNISSEN, E. L.; KUYPERS, K. P. C.; STIERS, P. Methylphenidate reduces functional connectivity of nucleus accumbens in brain reward circuit. **Psychopharmacology** (Berl). v. 219, n. 2, p. 219-226, 2013.
- ROBERTS, C. A.; JONES, A.; SUMNALL, H.; GAGE, S. H.; MONTGOMERY, C. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine. **Eur Neuropsychophar**. v. 38, p. 40-62, 2020.
- SCHWARZ, L. A.; LUO, L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. **Current Biology**, v. 25, p. 1051-1056, 2015.
- STERIADE, M.; LLINÁS, R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. **Physiology review**. v. 68, p. 649-742, 1988.
- VAN DER MAREL, K.; BOUET, V.; MEERHOFF, G. F.; FRERET, T.; BOULOUARD, M.; HOMBERG, J. R., DIJKHUIZEN, R. M.; RENEMAN, L. Effects of long-term methylphenidate treatment in adolescent and adult rats on hippocampal shape, functional connectivity and adult neurogenesis. **Neuroscience**. v. 309, p. 243-258, 2015.
- VOLKOW, N. D.; WANG, G-J.; FOWLER, J. S.; GATLEY, S. J.; LOGAN, J.; DING, Y-S.; HITZEMANN, R.; PAPPAS, N. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. **Am J Psychiatry**. v. 155, n.10, p. 1325-1331, 1998.