

USO DO METILFENIDATO PARA O MELHORAMENTO COGNITIVO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RAYANE GONÇALVES DE OLIVEIRA¹; RÔMULO DAS NEVES MACIEL²;
CÉSAR AUGUSTO BRÜNING³; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO⁴.

¹Universidade Federal de Pelotas – rayanegoliveira42@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – romaciel.rg@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – cabruning@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O metilfenidato é um medicamento da classe dos estimulantes do sistema nervoso central, sendo essa categoria considerada a terapia farmacológica de primeira linha do tratamento para o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (SADOCK, B. J. et al., 2017). Esse fármaco está presente em diversas formulações e atua na inibição da recaptação da dopamina e da noradrenalina (STAHL, S. M., 2014).

O efeito geral do metilfenidato no TDAH é uma atuação nos sistemas de atenção frontoparietais e estrias, gerando uma melhora na memória de trabalho, na atenção e na vigilância (HUSAIN, M. & MEHTA, M. A., 2010). Devido aos efeitos conhecidos no tratamento das desordens presentes no TDAH, o metilfenidato tornou-se popular no uso *off-label* como um possível potenciador cognitivo em indivíduos saudáveis (KAPUR, A., 2020). O crescente aumento no uso de medicações para melhoramento cognitivo por pessoas saudáveis é mais comumente observado entre os jovens e estudantes (JANSSEN, E. et al., 2018).

Os tratamentos farmacológicos para melhoria da função cognitiva já são uma prática clínica estabelecida para o tratamento após lesões cerebrais (PARTON, A., 2005). Mas, no que tange a eficácia do uso de substâncias para o melhoramento cognitivo por indivíduos saudáveis, as evidências atuais não são conclusivas. Além disso, há poucos estudos que avaliam a segurança e a eficácia do uso regular por períodos prolongados (HALL, W. D. & LUCKE, J. C., 2010). Atualmente, há alguns obstáculos na avaliação dos estudos sobre aprimoramento cognitivo em pessoas saudáveis, uma vez que não há uma padronização dos testes, e a avaliação quanto aos efeitos podem variar de acordo com método de medição e o nível de dificuldade (HUSAIN, M. & MEHTA, M. A., 2010).

Assim, a fim de esclarecer um pouco essa questão, o objetivo final do trabalho é sistematizar o conhecimento disposto na literatura científica acerca dos efeitos do uso do metilfenidato para o aprimoramento cognitivo em indivíduos saudáveis a partir de uma revisão integrativa da literatura.

2. METODOLOGIA

Para formalizar a pesquisa, elaborou-se o protocolo de pesquisa “Molecular and behavioral effects of methylphenidate use by healthy people” que está publicado na plataforma Prospero (BORTOLATTO, C. F. et al., 2022). Resumidamente, foi realizada uma busca por artigos publicados entre 2010 e 2021 nas plataformas EMBASE, PsycINFO, PubMed, Scopus e Web of Science, seguindo as estratégias de busca definidas previamente. A partir disso, os artigos foram selecionados por título e resumo, respectivamente, de forma independente pelos autores, seguindo os

critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo. Em seguida, os pesquisadores discutiram as discordâncias quanto à inclusão e à exclusão dos artigos, a fim de definir o conjunto final de artigos a ser analisado.

Ao final da busca, obteve-se 1426 artigos (110 via Pubmed; 508 via EMBASE; 664 via Scopus; 56 via Web of Science; 88 via PsycINFO) dos quais foram excluídas 322 duplicatas, restando para a análise por títulos 1104 artigos. Da análise por títulos, foram excluídos 889 artigos, restando 215 para a análise por resumo. Ao final da análise por resumo, foram excluídos 122, restando 93 artigos para a análise por texto completo.

A partir dos artigos obtidos no consenso final (93 artigos), para o presente trabalho, selecionou-se aqueles que relataram os efeitos do metilfenidato sobre a cognição em indivíduos saudáveis. Para isso, considerou-se apenas os artigos que trabalhassem especificamente com a cognição, excluindo artigos que tratavam de forma generalista os efeitos do medicamento sobre a atenção e a memória.

Após a seleção dos artigos segundo a metodologia proposta, obteve-se seis (6) artigos para análise dos resultados. Contudo, ainda não foi realizada uma análise dos trabalhos quanto à qualidade e à presença de viés. Dessa forma, este resumo tem por objetivo apenas uma análise qualitativa dos artigos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o presente trabalho, obteve-se uma amostra final de seis (6) artigos para análise qualitativa. Após a seleção e a análise dos artigos, em primeiro lugar, destaca-se a quantidade restrita de trabalhos que avaliam especificamente os efeitos do metilfenidato sobre a cognição de indivíduos saudáveis. Em segundo lugar, cada artigo trabalhou com um método diferente de análise da cognição e uso de diferentes concentrações do medicamento. Assim sendo, para esse resumo, decidiu-se sistematizar apenas os resultados finais dos artigos, uma vez que a comparação entre as metodologias seria inviável.

O metilfenidato é um medicamento que atua inibindo a recaptação de dopamina e, em algumas vias, de noradrenalina (STAHL, S. M., 2014). Dados obtidos em indivíduos saudáveis mostraram que o metilfenidato reduz a renovação de dopamina em vias nigroestriatais. Essa redução do chamado *turnover* de dopamina foi correlacionado a um melhor desempenho cognitivo a nível individual. Todavia, esse desempenho esteve condicionado ao nível do quociente de inteligência (QI) basal, de forma que participantes com o QI normal ou de maior performance não apresentavam melhora significativa nos testes cognitivos e de atenção (SCHABRAM, I. et al., 2014).

O aprimoramento de performance causado pelo metilfenidato não é exclusivo de pessoas com TDAH, podendo ser observado em pessoas saudáveis (AGAY, N. et al., 2014). Todavia esses efeitos são mais proeminentes em indivíduos com linha de base mais pobre, já que, para um bom desempenho, é necessário um nível ótimo de catecolaminas e o bloqueio farmacológico causado pelo metilfenidato pode elevar sobremaneira esses neurotransmissores de forma a reduzir a performance em indivíduos com linha de base normal ou elevada (AGAY, N. et al., 2014).

Apesar da possível presença de um efeito de aprimoramento cognitivo, AGAY et al. (2014) demonstraram que o efeito não é presente em todas as tarefas executivas, tendo efeito mais descrito na memória de trabalho, mas não na atenção sustentada e nos testes de decisão (AGAY, N. et al., 2014). Os efeitos do metilfenidato também apresentam diferenças a depender das demandas específicas

de cada tarefa, com efeitos diferenciais na aprendizagem de recompensa e punição (VAN DER SCHAAF, M. et al., 2013). Além disso, o metilfenidato aparenta ter mais efeito sobre o aprendizado implícito do que sobre a aprendizagem explícita, ou seja, as medidas farmacológicas, em indivíduos saudáveis, demonstraram-se mais efetivas no aprimoramento do processamento de informações que não são de fácil acesso ao consciente e ao controle (KLINGE, C. et al., 2017).

HOWLETT et al. (2017) relataram que mesmo uma única dose de metilfenidato é capaz de elevar as taxas de desempenho de homens saudáveis em testes de aprendizagem. Ademais, os efeitos se apresentam de forma prolongada, uma vez manutenção dessas taxas em uma sessão seguinte de teste na qual não foi administrada a medicação (HOWLETT, J. R. et al., 2017).

Contudo, a questão do aprimoramento cognitivo promovido pelo metilfenidato não é um consenso entre os trabalhos analisados. Para MIER et al. (2015), o metilfenidato não atua melhorando a cognição diretamente, mas melhora o controle de impulsos, de forma que os usuários conseguem iniciar e manter uma tarefa (MIER, L. J. et al, 2015). Para esses autores, esse seria um dos motivos que levariam grupos específicos de indivíduos a usarem o metilfenidato para o aprimoramento cognitivo, sendo possível traçar um perfil de personalidade (MIER, L. J. et al, 2015).

Os dados obtidos por MIER et al. (2015) demonstraram que os participantes que já eram usuários das “terapias de aprimoramento cognitivo” apresentaram níveis mais altos de impulsividade, maior busca por novidade e maquiavelismo, associados a baixos níveis de dependência de recompensa social e empatia cognitiva. Esses dados de personalidade foram associados a um comportamento direcionado a otimizar a própria adesão ao tratamento (MIER, L. J. et al, 2015).

VAN DER SCHAAF et al. (2013) ressaltam que mais estudos são necessários para prever a segurança e para uma avaliação de segurança do aprimoramento cognitivo com metilfenidato (VAN DER SCHAAF, M. et al., 2013). Além disso, ainda que alguns testes apresentaram efeitos positivos do metilfenidato, KLINGE et al. (2017) destacam que os efeitos são altamente variáveis e avaliados com testes não padronizados, o que torna difícil de estabelecer uma evidência do aprimoramento cognitivo causado por agentes farmacológicos (KLINGE, C. et al., 2017).

4. CONCLUSÕES

A análise feita da literatura acerca dos efeitos do metilfenidato para melhoramento cognitivo em indivíduos saudáveis demonstrou que esse fármaco tem efeitos sobre a performance de indivíduos em testes realizados após a administração de doses de metilfenidato. Contudo, os efeitos são muito variáveis e dependem da tarefa realizada e do nível de aprendizado e de memória de base, sendo que indivíduos com linhas de base mais baixas apresentam melhor aprimoramento.

Além disso, cabe ressaltar que esses efeitos não são um consenso entre os autores e são analisados em amostras pequenas de indivíduos com testes não padronizados. As análises feitas pelos autores também não avaliam os efeitos a longo prazo e a segurança do uso de tais medicações por períodos prolongados. Assim sendo, conclui-se que o metilfenidato pode causar aumento na performance, mas de forma tarefa-dependente e com altas taxas de variabilidade entre os indivíduos, podendo inclusive demonstrar efeitos negativos na performance em pessoas com linha de base normal ou elevada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGAY, N. et al. Non-specific effects of methylphenidate (Ritalin) on cognitive ability and decision-making of ADHD and healthy adults. **Psychopharmacology**, v. 210, p. 511-519, 2010.

BORTOLATTO, C. F. et al. Molecular and behavioral effects of methylphenidate use by healthy people. **Prospero**, 2022. Código: CRD42022304249 Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022304249

HALL, W. D. & LUCKE, J. C. The enhancement use of neuropharmaceuticals: more scepticism and caution needed. *Addiction* (Abingdon, England), v. 105, n. 12, 2010.

HOWLETT, J. R. et al. The effect of single-dose methylphenidate on the rate of error-driven learning in healthy males: a randomized controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 22, p. 3353-3360, 2017.

HUSAIN, M. & MEHTA, M. A. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. **Trends in Cognitive Sciences**, v.15, n. 1, p. 28-36, 2011.

JANSSEN, E. et al. On the question of non-medical cognitive enhancers among in-school adolescents: prevalence, predictors and potential health-related harms. **International Journal of Adolescent Medicine and Health**, v. 32, n.6 , 2018.

KAPUR, A. Is Methylphenidate Beneficial and Safe in Pharmacological Cognitive Enhancement?. **CNS Drugs**, v. 34, p. 1045-1062, 2020.

KLINGE, C. et al. Methylphenidate enhances implicit learning in healthy adults. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 32, n. 1, p. 70-80, 2018.

MAIER, L. J. et al. Pharmacological Cognitive Enhancement in Healthy Individuals: A Compensation for Cognitive Deficits or a Question of Personality?. **PloS one**, v. 10, n. 6, 2015.

PARTON, A. et al. Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after brain damage. **Current Opinion in neurology**, v. 18, n. 6, p. 675-680, 2005.

SADOCK, B. J. et al. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. SADOCK, B. J. et al. *Compêndio de Psiquiatria - Ciência do comportamento e Psiquiatria Clínica*, 2017. Cap. 31.6, p. 1170 - 1182.

SCHABRAM, I. et al. Acute and Sustained Effects of Methylphenidate on Cognition and Presynaptic Dopamine Metabolism: An [18F]FDOPA PET Study. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 44, p. 14769–14776, 2014.

STAHL, S. M. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e seu Tratamento. In: STAHL, S. M. *Stahl Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, 2014. Cap. 12, p. 435-464.

VAN DER SCHAAF, M. et al. Working Memory Capacity Predicts Effects of Methylphenidate on Reversal Learning. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, p. 2011-2018, 2013.