

REVISÃO SOBRE OS EFEITOS DO METILFENIDATO SOBRE A PERFORMANCE DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS NO TESTE GO/NO-GO

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

¹ Universidade Federal de Pelotas - romaciel.rg@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – rayanegoliveira42@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – cbortolatto@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

O metilfenidato (MPH) é um psicoestimulante que atua inibindo a recaptação de noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central, amplamente utilizado no tratamento de transtornos do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (VOLKOW *et al.*, 1998). Apesar do fármaco ter se mostrado eficaz em otimizar as funções cognitivas de indivíduos com déficit funcionais - como a memória de trabalho -, seu impacto sobre essas mesmas funções ainda é um tema de discussão na literatura científica (ELLIOTT *et al.*, 1997).

A memória de trabalho é um componente essencial do sistema de memória, a qual está intimamente relacionado ao processamento de informações em tempo real e à autorregulação comportamental, funções utilizadas na compreensão linguística, na escrita e na tomada de decisão (BERNARD *et al.*, 2007). Desse modo, o teste go/no-go tem sido frequentemente empregado para avaliar a memória de trabalho em ensaios clínicos, medindo a capacidade de inibição de respostas automáticas a estímulos específicos. Nesse teste, os participantes são apresentados a uma série de estímulos, geralmente letras ou símbolos, e são instruídos a responder (go) apenas quando um estímulo específico aparece, enquanto devem se abster de responder (no-go) quando outros estímulos são apresentados.

Esta revisão integrativa é um recorte de um estudo mais abrangente, sobre os efeitos comportamentais do MPH em indivíduos saudáveis, e tem como objetivo examinar seus efeitos sobre o desempenho no teste go-no/go em pessoas sem déficit cognitivo. Assim, espera-se contribuir para uma compreensão mais aprofundada dos efeitos desse psicoestimulante sobre a memória de trabalho em uma amostra que não apresenta condições patológicas.

Essa revisão integrativa é de suma importância para a prática clínica, visto que o uso do MPH para incremento cognitivo tem se tornado cada vez mais frequente, apesar das evidências científicas ainda serem controversas quanto aos efeitos terapêuticos e adversos nessa população (CANDIDO *et al.*, 2020). Espera-se que os resultados dessa pesquisa contribuam para o avanço da compreensão científica sobre a influência do MPH na memória de trabalho, fornecendo alicerce para futuras pesquisas e intervenções clínicas mais informadas e eficazes.

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 da triagem, os artigos foram fichados, e suas informações foram extraídas em uma tabela, constando as informações chave previstas no protocolo. Assim, para compor esse manuscrito, foram selecionados e analisados aqueles estudos que utilizaram em sua metodologia o teste go/no-go. A partir disso, registrou-se os resultados encontrados quanto à performance no teste go/no-go, observando-se o desfecho acurácia, isto é, a razão da soma entre as respostas frente aos sinais go e de inibições frente ao sinal no-go pelo total de sinais.

Ainda, salienta-se que a análise de viés e qualidade da amostra ainda não foi realizada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final analisada é composta por nove artigos que investigam os efeitos do MPH sobre a performance de indivíduos adultos saudáveis no teste go/no-go, a partir da amostra inicial de 1426 artigos triados, e da análise de 45 artigos, conforme o fluxograma da FIGURA 1. Todos os artigos analisados são ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, exceto pelo trabalho de Buchmann que não utilizou grupo controle, abordando uma amostragem entre 12 e 116 participantes. Para a intervenção, foram utilizadas doses únicas de MPH entre 20mg e 60mg por via oral, dosagem segura capaz de alcançar efeitos terapêuticos (HUSS *et al.*, 2017). Nesse sentido, uma metanálise sobre os efeitos dose dependentes do MPH na função neurocognitiva de crianças com TDAH ratifica a carência de pesquisas primárias em sobre os efeitos do MPH em altas doses (VERTESEN *et al.*, 2022).

Na TABELA 1 é possível conhecer as especificações de cada publicação, bem como a performance do grupo MPH frente ao placebo no teste go/no-go. Conforme demonstrado, somente o estudo de Berger demonstrou aumento significativo da acurácia no grupo exposto ao MPH comparado ao grupo placebo, utilizando uma dosagem de medicação conforme o peso corporal, observando-se a dose máxima de 60mg. Assim, o único trabalho a utilizar o mesmo tipo de intervenção, Buchmann, não permitiu a observação desse parâmetro por ausência de controle. Dessa forma, ainda são necessários mais estudos para corroborar que o efeito observado só pode ser alcançado com doses maiores de MPH.

Por outro lado, os demais estudos não evidenciaram melhora na performance no teste go/no-go por indivíduos saudáveis utilizando MPH. Cabe ressaltar que outros parâmetros não avaliados nessa revisão variaram entre os estudos, como o tempo de reação e a resposta inibitória. A despeito da acurácia isoladamente não ser capaz de comparar a memória de trabalho diretamente, a ausência de variação na performance entre os grupos de intervenção e controle sugerem que o MPH, nas doses entre 20 mg e 45 mg, não é capaz de potencializar a memória de trabalho suficientemente para que haja impacto na tarefa (MCVAY *et al.*, 2009). A fim de esclarecer o impacto do MPH sobre as funções cognitivas no teste go/no-go, é interessante que pesquisas futuras avaliem outros parâmetros da tarefa além da acurácia.

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.

4. CONCLUSÕES

Portanto, infere-se que o MPH em doses baixas e moderadas não foi capaz de potencializar suficientemente a memória de trabalho dos participantes dos estudos a ponto de melhorar sua performance no teste go/no-go. Ainda, a literatura científica apresenta uma carência de estudos controlados por placebo que investigam os efeitos do fármaco em altas doses. Por fim, a síntese de informação elencada nesse trabalho pode ser utilizada como ferramenta para elaboração de novos estudos na área.

FIGURA 1 - Fluxograma PRISMA

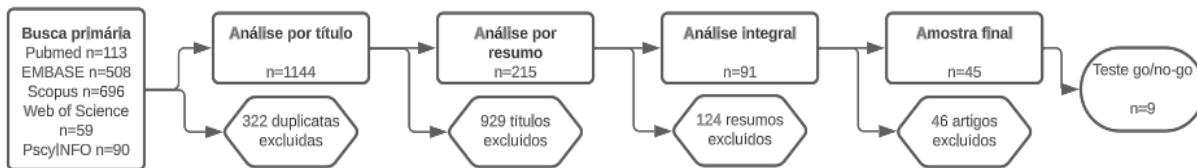


TABELA 1 - Relação dos artigos

| Autor (ano) | Amostra | Resultado do MPH sobre performance no teste go/no-go | Dosagem |
|-----------------------------|---------|---|--------------------|
| BERGER et al. (2020) | n=34 | Melhora da performance comparando grupo tratado e controle. | 1 mg/kg (máx 60mg) |
| BUCHMANN et al. (2019) | n=49 | Não houve controle para comparação | 1 mg/kg (máx 60mg) |
| COSTA et al. (2013) | n=50 | Não houve melhora da performance. | 40 mg |
| FARR et al. (2014) | n=116 | Não houve melhora da performance. | 45 mg |
| HODZHEV et al. (2020) | n=12 | Não houve melhora da performance. | 20 mg |
| MANZA et al. (2016) | n=24 | Não houve melhora da performance. | 45 mg |
| MOMMAERTS et al. (2013) | n=21 | Não houve melhora da performance. | 20 mg |
| ROSENBERG et al. | n=116 | Não houve melhora da performance. | 45 mg |
| ZHU et al. (2013) | n=18 | Não houve melhora da performance. | 20 mg |

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERGER, C.; MÜLLER-GODEFFROY, J.; MARX, I.; REIS, O.; BUCHMANN, J.; DÜCK, A. Methylphenidate promotes the interaction between motor cortex facilitation and attention in healthy adults: A combined study using event-related potentials and transcranial magnetic stimulation. *Brain Behav.* 8(12):e01155. 2018.
- BERDARD, A.C.; JAIN, U.; JOHNSON, S.H.; TANNOCK, R. Effects of methylphenidate on working memory components: influence of measurement. *J Child Psychol Psychiatry.* v. 48, n. 9, p. 872-80. 2007.



- BUCHMANN, J.; DUECK, A.; GIEROW, W. *et al.* Modulation of motorcortical excitability by methylphenidate in adult voluntary test persons performing a go/nogo task. **Journal of Neural Transmission**. 117, 249–258. 2010.
- 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.
- COSTA, A.; RIEDEL, M.; POGARELL, O.; MENZEL-ZELNITSCHEK, F.; SCHWARZ, M.; REISER, M.; MÖLLER, H.-J.; RUBIA, K.; MEINDL, T.; ETTINGER, U. Methylphenidate Effects on Neural Activity During Response Inhibition in Healthy Humans. **Cerebral Cortex**. 23:1179–1189. 2013.
- ELLIOTT, R.; SAHAKIAN, B. J.; MATTHEWS, K.; BANNERIEA, A.; RIMMER, A.; ROBBINS, T. W. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. **Psychopharmacology**. v. 131, p. 196-206. 1997.
- FARR, O. M.; HU, S.; MATUSKEY, D.; ZHANG, S.; ABDELGHANY, O.; LI, C.-S. R. The effects of methylphenidate on cerebral activations to salient stimuli in healthy adults. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**. 22(2):154-65. 2014.
- HODZHEV, Y.; YORDANOVA, J.; DIRUF, M.; KRATZ, O.; MOLL, G. H.; KOLEV, V.; HEINRICH, H. Methylphenidate (MPH) promotes visual cortical activation in healthy adults in a cued visuomotor task. **J of Neural Transmission**. 119:1455–1464. 2020
- HUSS, M.; DUHAN, P.; GANDHI, P.; CHEN, C. W.; SPANNHUTH, C.; KUMAR, V. Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: review of safety, efficacy, and clinical necessity. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. 13:1741-1751. 2017.
- MANZA, P.; HU, S.; IDE, J. S.; *et al.* The effects of methylphenidate on cerebral responses to conflict anticipation and unsigned prediction error in a stop-signal task. **Journal of Psychopharmacology**. 30(3):283-293. 2016.
- MCVAY, J. C.; KANE, M. J. Conducting the train of thought: working memory capacity, goal neglect, and mind wandering in an executive-control task. **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**. 35(1):196-204. 2009.
- MOMMAERTS, J.-L.; BEERENS, G.; VAN DEN BLOCK, L.; SOETENS, E.; SCHOL, S.; VAN DE VIJVER, E.; DEVROEY, D. Influence of methylphenidate treatment assumptions on cognitive function in healthy young adults in a double-blind, placebo-controlled trial. **Psychology Research and Behavior Management**. 6: 65–74. 2013.
- 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.
- ROSENBERG, M. D.; ZHANG, S.; HSU, W.-T.; SCHEINOST, D.; FINN, E. S.; SHEN, X.; CONSTABLE, R. T.; LI, C.-S. R.; CHU, M. M. Methylphenidate Modulates Functional Network Connectivity to Enhance Attention. **The Journal of Neuroscience**. 36(37):9547-57. 2016.
- VERTESEN, K.; LUMAN, M.; STAFF, A.; BET, P.; DE VRIES, R.; TWISK, J.; OOSTERLAAN, J. Meta-analysis: Dose-Dependent Effects of Methylphenidate on Neurocognitive Functioning in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. 61(5):626-646. 2022.
- 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.
- ZHU, Y.; GAO, B.; HUA, J.; LIU, W.; DENG, Y.; ZHANG, L.; JIANG, B.; ZANG, Y. Effects of methylphenidate on resting-state brain activity in normal adults: an fMRI study. **Neuroscience Bullet**. 29(1): 16–27. 2013.