



REVISÃO SOBRE AS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DO METILFENIDATO

Eduardo Figuerôa¹, Cleverson Antonio Ferreira Martins²

Resumo

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre a capacidade de atuação do metilfenidato em indivíduos com transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e narcolepsia. A revisão de literatura propõe salientar as propriedades farmacológicas do metilfenidato (MPH). O MPH possui a capacidade de bloquear os receptores de dopamina (DA) e norepinefrina (NE), gerando um acréscimo de DA e NE na fenda sináptica. Foi observado nos artigos obtidos que houve uma grande melhora no tratamento de pessoas com TDAH e narcolepsia, submetidos ao uso de MPH, ocasionando inclusive o aumento da matéria cinzenta no cérebro e a sua taxa de ativação, através do aumento da concentração de dopamina e norepinefrina na fenda sináptica. A utilização do MPH é eficaz, contudo como todo fármaco ele pode causar alguns efeitos adversos, tais como: anorexia, insônia, ansiedade, entre outros. A análise inespecífica muita das vezes do TDAH pode causar a trivialização, gerando uma utilização indevida ou desnecessária do medicamento. Através dos artigos selecionados, foi observado a eficácia na utilização do MPH e as indicações dele para alguns tipos de patologias ou distúrbios motores e sociais, contudo o diagnóstico impreciso de algumas disfunções que se é indicado o fármaco pode gerar mediorização do mesmo, ou até mesmo vício por ser uma droga das classes das anfetaminas, é também utilizada em alguns casos como droga de abuso por estudantes de diversas áreas, pois é uma substância que gera um acréscimo na atividade do cognitivo. É de extrema importância que sejam ampliados os estudos em humanos, afim de se obter resultados de maior entendimento nas áreas de atuação, gerando mais fidedignidade para o psicofármaco em questão.

Palavras-chave: Metilfenidato. Ritalina. TDH. Efeitos adversos

Abstract

This article is a literature review on the capacity of methylphenidate activity in individuals with attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD) and narcolepsy. The literature review emphasize the pharmacological properties of methylphenidate (MPH). The MPH has the ability to block the dopamine (DA) and norepinephrine (NE) receptors, generating an addition of DA and NE in the synaptic cleft. It was observed in the articles obtained that there was a great improvement in the treatment of people with ADHD and narcolepsy, subjected to the use of MPH, causing even the increase of gray matter in the brain and its activation rate, by increasing the concentration of Dopamine and norepinephrine in the synaptic cleft. The use of MPH is effective, however as every drug it can cause some adverse effects, such as: anorexia, insomnia, anxiety, among others. The nonspecific analysis of ADHD can cause trivalization, generating improper or unnecessary use of the drug. Through the selected articles, it was observed the efficacy in the use of MPH and indications of it for some types of pathologies or motor and social disorders, however the inaccurate diagnosis of some dysfunctions that if the drug is indicated may generate mediorization of the same, or even addiction because it is a drug of the classes of amphetamines, is also used in some cases as a drug of abuse by students from different areas, because it is a substance that generates an increase in the activity of the cognitive. It is extremely important that human studies be expanded in order to obtain results of greater understanding in the areas of activity, generating more reliability for the psychotropic drug in question.

Keywords: Methylphenidate. Ritalin. ADHD. Adverse effects

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

² Químico, Professor Doutor, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR

1 Introdução

O metilfenidato (MPH), é um psicofármaco administrado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e narcolepsia. Atualmente o diagnóstico de TDAH tem uma sintomatologia tão geral que é fácil de qualquer um se encaixar nela. Infelizmente seu diagnóstico está sendo instigado por outros tipos de profissionais na área da saúde e fora dela, que não são aptos para realizar tal diagnóstico, tais como: professores, fonoaudiólogos, psicólogos, entre outros (SILVA, *et al.*, 2012; OLIVEIRA., 2016).

A fórmula química do metilfenidato é $C_{14}H_{19}NO_2$, ele é um análogo da anfetamina, tem como ação terapêutica voltada para o Sistema Nervoso Central (SNC), impedindo a receptação da dopamina e da norepinefrina, ampliando o tempo de ação, através do bloqueio nas fendas sinápticas. O MPH é um psicotrópico do grupo dos psicoanalépticos que engloba os antidepressivos e estimulantes. Uma das funções dessa anfetamina é colaborar na execução de tarefas estudantis, sendo capaz de aumentar a motivação e o interesse em tarefas de matemática, pois amplia as nossas habilidades cognitivas e ameniza a fadiga. (AGAY *et al.*, 2010; COELHO *et al.*, 2012; COELHO., 2015; SILVA *et al.*, 2012).

O fármaco estudado possui efeitos colaterais de curto e longo prazo em crianças, sendo: ansiedade, desinteresse, diminuição de apetite, dor abdominal, euforia, falar pouco insônia, irritabilidade, “olhar parado”, pesadelos, propensão ao choro, roer unhas, tiques, tonteira, tristeza, efeitos de curto prazo, destacando-se dores abdominais e cefaleias, já os de longo prazo são observados três efeitos colaterais de maior relevância: dependência, efeitos cardiovasculares e possível redução de estatura em crianças (COELHO *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2012).

Tendo como objetivo salientar as propriedades farmacológicas do metilfenidato.

2 Método

Este trabalho é um artigo de revisão literária, que se propõe apresentar revisão sobre as propriedades farmacológicas do metilfenidato, por meio de trabalhos publicados em bases de dados como: Pubmed, Sielo, Google Acadêmico, Portal da Capes, Science Direct. O tempo da pesquisa exercida entre julho de 2018 a novembro de 2018, e a revisão contou com artigos dos últimos 11 anos. Foi utilizado como Palavras-chave: Metilfenidato, Ritalina, TDH, efeitos adversos.

3 Discussão

O TDAH é uma disfunção comportamental que pode promover implicações motoras, comportamentais como falta de atenção, hiperatividade, impulsividade, cognitivas, sociais e até na área estudantil. Essa disfunção transcorre comumente em crianças e adolescentes, mas atualmente tem crescido os casos de adultos e adolescentes diagnosticados com esse transtorno (CALIMAN e RODRIGUES, 2014; SILVA *et al.*, 2012).

Estudos revelaram mudanças anatômicas cerebrais em pacientes com TDAH, evidenciando atividades diminuídas nos sistemas pré-frontais comparado com pacientes saudáveis, direcionando para uma disfunção fronto-estriado-cerebelo que está relacionada em alterações no cognitivo, na atenção e funções emocionais e motoras. Indicando que no TDAH há um distúrbio na neurotransmissão de catecolaminas, como a dopamina (DA) e norepinefrina (NE), que estas são envolvidas no controle de memória motora, cognição, locomoção, excitação e vigiância. Sendo assim se houver uma excessiva ou insuficiente concentração de DA e / ou NE irá afetar o córtex pré-frontal (PFC) gerando hiperatividade, falta de atenção e impulsividade. Esses resultados foram obtidos através de ressonância magnética funcional (fMRI) (ARNSTEN e PLISZKA., 2011; LOUREIRO *et al.*, 2017; MELO e FERMOSELI, 2017).

Sua etiologia é ainda pouco conhecida, a maior parte das pesquisas focam em estudos genéticos, com técnicas e métodos restritos e de difícil identificação dos genes exatos, uma vez que fatores ambientais podem estimular genes suscetíveis a TDAH, sendo que alguns estudos indicam que é uma patologia hereditária (LOUREIRO *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2012).

Para o tratamento é indicado o uso de antidepressivos, psicoestimulantes e atomoxetina, sendo os psicoestimulantes (MPH) mais indicados (CORTESE *et al.*, 2017; LOUZA e MATTOS, 2007).

O acompanhamento clínico do MPH pode ser realizado através de exames como: cromatografia líquida de elevada eficiência, técnicas de eletroforese capilar e cromatografia gasosa, por meio de amostras de saliva, urina, plasma e entre outras (COSTA, 2016; MARCHEI *et al.*, 2010).

Nos exames é procurado a presença e a quantificação de MPH e do seu principal metabólito o ácido ritalínico (MARCHEI *et al.*, 2010).

3.1 Farmacocinética

O MPH é vendido principalmente com o nome comercial de Ritalina® (SILVA *et al.*, 2012).

O mecanismo de ação no ser humano não foi completamente esclarecido, mas tem como principal lugar de efeito o sistema nervoso central, levando a inibição da recaptação de DA e NE no corpo estriado, sem desencadear a liberação de dopamina. O medicamento (Ritalina®) encontra-se nas formas de comprimido e de cápsulas de liberação (COSTA, 2016; YANG *et al.*, 2016; WILWNS, 2008).

A administração do MPH pode ser realizada por meios de comprimido de liberação prolongada ou imediata, sendo que a ação de liberação imediata acontece na maioria das vezes no estômago e o de liberação prolongada no intestino, porém ambos chegam ao enterócito por meio da difusão passiva. O transporte de MPH pode ser direcionado para regiões que são inespecíficas ou para veia porta na sua maior parte, aumentando a sua concentração nos níveis séricos e se ligando principalmente nos tecidos cerebrais (COSTA, 2016; KIMKO *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2016).

O MPH tem dois centros quirais cuja formulação é uma mistura racêmica do par de enantiômeros d-MPH e l-MPH (ALLEN e POND, 2014).

Grande parte do metabolismo do MPH ocorre pela via de desesterificação hepática por carboxilesterase 1A1 (CES1A1) para gerar o ácido ritalínico. Através desse processo enantiosseletivo ocasionado por CES1A1 ocorre a desesterificação do isômero l-MPH em uma eficiência maior comparado ao d-MPH, essa reação ocasiona um aumento da concentração do isômeros d-MPH, que é o principal isômero incumbido da ação farmacológica (ALLEN e POND, 2014; COSTA, 2016; ZHU *et al.*, 2011).

A ingestão de alimentos gordurosos pode alterar a absorção (retardando ou acelerando) do fármaco. Na corrente sanguínea o MPH e seus metabólitos são disseminados no plasma (a maior parte), possui tempo de meia-vida em média de 2 horas, sendo que a maior porção é excretada pela urina como ácido alfa-fenil-2-piperidino acético (COSTA, 2016; WENTHUR, 2016).

3.2 Ação do fármaco

Após a ingestão de MPH ele tem atuação em áreas como: córtex pré-frontal (PFC), núcleo de *accumbens* e corpo estriado, que são áreas importantes para funções executivas, resposta motora e sistema recompensa, se ligando nos receptores de dopamina (DAT) e receptores de norepinefrina (NET), gerando um acréscimo de DA e NE no espaço extraneuronal, amplificando o sinal de DA e NE, sendo assim um agonista catecolaminérgico indireto (WILWNS, 2008; LOUREIRO *et al.*, 2017).

Essas conclusões foram feitas através de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), esse método consegue ver as ações do MPH, resultado obtido após a ingestão do MPH por via oral, foi constatado que o pico de concentração se dá após 1 a 1,5 horas, em pacientes portadores de TDAH, essa técnica mostrou que a ligação de DAT estriatal é elevada, comparada com pacientes saudáveis (WILWNS, 2008).

Para o bloqueio de 50% das DATs acontecer segundo Wilens (2008) é necessário 0,25mg/kg (miligrama/quilograma) de ingestão oral de MPH e a sua concentração no nível plasmático tem que ser de 5,7 ng/ml (nanograma/mililitros), sendo que as doses administradas terapeuticamente inibem mais de 50% das DATs.

O Bloqueio do DAT impossibilita a recaptação de DA, aumentando sua concentração no espaço extraneuronal, pressupondo que o aumento da concentração de DA no estriado em seguida do bloqueio que MPH faz em DAT, eleva a ativação de receptores de D2 pré-sinápticos, que por sua vez reduz os receptores D1 e D2 pós-sinápticos de ativação, reduzindo a hiperatividade (WILWNS, 2008).

A regulação dos neurônios dopaminérgicos do estriado é controlado também por auto receptores D2 que possuem analogia com seus inerentes neurotransmissores, a excitação dos D2 somatodendríticos impede a ação natural, enquanto os estímulos de auto receptores DA axonais inibe a excitabilidade neuronal e a fabricação de DA e sua liberação (WILWNS, 2008).

Evidenciando a atuação do MPH como um agonista da DA, elevando os níveis de DA, através de vários mecanismos, dentre eles o bloqueio de DAT, a ativação dos auto receptores D2

sobre o neurônio dopaminérgico pré-sináptico e ativação de receptores D1 no neurônio, gerando a amplificação de DA estriado reduzindo sua liberação, reduzindo a distração e melhorando a atenção do paciente que possui TDAH (WILENS, 2008).

Foi empregando o PET para ver a ligação de D2 no cérebro de um homem saudável, foi observado que o tratamento com MPH reduziu a rádio ligação no corpo estriado, devido a competição do aumento da DA extra neuronal endógena e a disponibilidade de D2 (WILENS, 2008).

3.3 Efeitos adversos

Pacientes que têm: glaucoma, tiques, epilepsia, menos de 6 anos, distúrbios cardiovasculares, ansiedade, e pacientes grávidas são contraindicados a administração de metilfenidato. Pode apresentar efeitos colaterais tais como: insônia, euforia, hiporexia, irritabilidade, dependência, cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômito, visão turva e vasculopatia periférica, mas podem ser ponderados ou extinguidos através da diminuição da dose ou com a troca do horário da administração. Com a elevação de pacientes diagnosticados com TDAH ocorre o acréscimo de prescrições de MPH, gerando uma atenção para o uso indiscriminado da droga, o MPH e as anfetaminas operam no mesmo transportadores de monoaminas, podendo atenuar delírios, irritabilidade, euforia, alucinações, psicoses, comportamentos temperamentais, convulsões, taquicardia, dor no peito, hipertensão, febre, dor abdominal e vômitos (COELHO *et al.*, 2012; LOUREIRO *et al.*, 2017; LOUZA, 2007; WENTHUR, 2016).

3.4 Toxicidade

Os efeitos agudos da toxicidade do MPH são semelhantes aos das anfetaminas, pois os dois atuam no mesmo transportador, podendo ocasionar: euforia, psicoses, angina, taquicardia, delírios, mudanças comportamentais, convulsões e outros diversos efeitos neurológicos. Foram também associados sintomas como vômito, febre, dor abdominal e quadro de hipertermia, apesar do MPH ter uma atuação no sistema nervoso central e cardiovascular. E os efeitos a longo prazo seria deficiência na função cardíaca, dependência e possível redução da estatura (COELHO *et al.*, 2012; LOUREIRO *et al.*, 2017).

Administrações diárias do medicamento acima de 80 mg não são recomendados. Embora testes com seres humanos são escassos, foram realizados testes nos seguintes animais: coelhos, ratos e hamsters. Nos coelhos foram administrados 200 mg/kg/dia de MPH e foi constatado toxicidade reprodutiva. Já em ratos foi observado toxicidade no desenvolvimento fetal e carcinogenicidade em doses elevadas de MPH. Em hamsters foi constatado anomalias na troca das cromátides-irmãs e cromossômica após a ingestão de doses acima do indicado (LOUREIRO *et al.*, 2017).

3.5 Análises referente ao MPH

Para analisar a neurotoxicidade foram realizados exames de fMRI em adolescentes, adultos e crianças portadoras de TDAH, um grupo foi medicado com MPH e o outro não medicado. Posteriormente foi aferido a atividade cerebral em repouso e durante tarefas, que evidenciou melhoras referente ao processamento de emoção, atenção, memória de trabalho, processamento de recompensa e de processamento de erros. Constatando a atenuação das anormalidades do cérebro após o contato prévio do MPH (LOUREIRO *et al.*, 2017).

Outra análise observou a taxa de respostas do MPH, nessa análise continha 27 crianças diagnosticadas com TDAH sem tratamento. Em seguida foi realizado o tratamento de MPH, depois de 1 mês, médicos psiquiatras chegaram à conclusão que 16 pacientes tiveram uma resposta eficaz ao MPH contra 11 que não tiveram uma resposta muito vantajosa. A ressonância magnética mostrou que os 16 pacientes tiveram um aumento de matéria cinzenta na cabeça (LOUREIRO *et al.*, 2017).

Considerações Finais

A utilização do metilfenidato é eficaz, mas o diagnóstico inespecífico de TDAH torna o seu uso muitas das vezes banalizado, sendo que um acompanhamento psicológico e terapêuticos podem ajudar o paciente não portadores de TDAH a melhorar os seus comportamentos sociais e cognitivos, sem o uso de medicação psicoestimulante, evitando o uso inadequado de metilfenidato. É necessário mais estudos em humanos para ter uma melhor elucidação e credibilidade do medicamento.

Referência

AGAY, N., YECHIAM, E., CARMEL, Z., LEVKOVITZ, Y., Non-specific effects of methylphenidate (Ritalin) on cognitive ability and decision-making of ADHD and healthy adults. *Psychopharmacology*, v.4, n.210, p.511–519, 2010.

ALLEN, S., E. POND, B., Chromatographic and electrophoretic strategies for the chiral separation and quantification of d- and l- threo methylphenidate in biological matrices, *Biomedical Chromatography*, p.1554–1564, 2014.

ARNSTEN A. F., PLISZKA S. R., Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, p.211–216, 2011.

CALIMAN, L. V., RODRIGUES, P. H. P., A experiência do uso de metilfenidato em adultos diagnosticados com TDAH. *Psicol. estud.*, Maringá, v. 19, p. 125-134, 2014.

COELHO, A. C. A. A., Metilfenidato: acesso pela internet, indicações e riscos à saúde. 36 p. Monografia (Bacharelado em Farmácia) Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

COELHO, A. L., FAZZAN, C. A., FERREIRA, I. M. O., FAZZAN, K. C. S. S., SANTOS, R. D. S., Os prós e contras ao uso do metilfenidato no tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em

crianças. Revista Eletronica REUNI Neuropedagogia UNIJALES, p.1-18 2012. Disponível em: www.unijales.edu.br/eiejoufiles/download/id:44. Acesso em: 06 out. 2018.

CORTESE, S., D'ACUNTO, G., KONOFAL, E., MASI, G., VITIELLO, B., New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*, v.2, n.31, p.149–160, 2017.

COSTA, J. S., Metilfenidato: Uso e quantificação. 55 p. Trabalho de conclusão de curso (do curso de Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa Faculdade, Porto, 2016.

KIMKO, H., GIBIANSKY, E., GIBIANSKY, L., STARR, H. L., BERWAERTS, J., MASSARELLA, J., WIEGAND, F., Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v.2, n.39, p.161–176, 2012.

LOUREIRO, V. S., COSTA, V. M., BASTOS, L. M., CARVALHO, F., CAPELA, J. P. Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe? *International Journal of Developmental Neuroscience*, v.60, p.34–47, 2017.

LOUZA, M. R., MATTOS, P., Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. *J. bras. psiquiatr.*, Rio de Janeiro, v. 56, p. 53-56, 2007.

MARCHEI, E., FARRE, M., PARDO, R., G., A., O., PELLEGRINI, M., PACIFICI, R., PICHINI, S., Correlation Between Methylphenidate and Ritalinic Acid Concentrations in Oral Fluid and Plasma. *Clinical Chemistry*, v.4, n.56, p.585–592, 2010.

MELO, F. J., FERMOSELI, A. F. O., TDAH e insônia: aspectos neurofisiológicos e possíveis relações. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit, Aracaju*, v.4, p.169-180, 2017.

OLIVEIRA, D. R. J., Metabolomics of Methylphenidate and Ethylphenidate: Implications in Pharmacological and Toxicological Effects. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, v.1, n.42, p.11–16, 2016.

RODRIGUES, T. R. L. P. G., Narcolepsia: do diagnóstico ao tratamento. 35 p. Monografia (Medicina)- Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2012.

SILVA, A. C. P., LUZIO, C.A., DOS SANTOS, K. Y. P., YASUI, S., DIONÍSIO, G. H., A explosão do consumo de Ritalina. *Revista de Psicologia da UNESP*, v. 11, n. 2, p. 44-57, 2012.

WENTHUR, C. J., Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chemical Neuroscience*, v.8, n.7, p.1-21, 2016.

WILENS, T. E. Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v.28, p.46–53, 2008.

YANG, X., MORRIS, S. M., GEARHART, J. M., RUARK, C. D., PAULE, M. G., SLIKKER, W., FISHER, J. W., Development of a Physiologically Based Model to Describe the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Juvenile and Adult Humans and Nonhuman Primates. *PLoS ONE*, v.9, n.9, p.1-30, 2014.

ZHANG, L., CHANG, S., LI, Z., ZHANG, K., DU, Y., OTT, J., WANG, J., ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder, *Nucleic Acids Research*, v.40, p.1-7, 2011.

ZHU, H. J., PATRICK, K. S., MARKOWITZ, J. S., Enantiospecific determination of dl-methylphenidate and dl-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to human ethanol interactions. *Journal of Chromatography B*, p.783–788, 2011.