

Leonardo Chaves Machado

Aluno de Graduação do Curso de Ciências Médicas do
Centro Universitário Lusiada - UNILUS.

Marizia do Amaral Toma

Professora Doutora do Curso de Ciências Médicas do
Centro Universitário Lusiada - UNILUS.

*Ensaio Bibliográfico recebido em fevereiro de 2016 e
aprovado em março de 2016.*

QUAL A VERDADEIRA FUNÇÃO DO METILFENIDATO NA MEMÓRIA DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS?

RESUMO

O Metilfenidato (MPH) é usado para tratamento de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Nos últimos anos, o MPH tem sido consumido indiscriminadamente por universitários com o intuito de potencializar a capacidade intelectual. Assim, cresce a necessidade de avaliar as consequências do uso do medicamento quando utilizado por indivíduos jovens saudáveis. Objetivo: Verificar se realmente existe uma melhora na atenção e na memória operacional em jovens adultos saudáveis após o uso do MPH. Método: Revisão bibliográfica nas bases de dados eletrônicas sobre a ação do MPH na atenção e memória em humanos e ratos saudáveis entre 2000 a 2015. Conclusão: Os trabalhos analisados verificaram que o MPH em indivíduos saudáveis não contribui para a consolidação da memória operacional, ele apenas potencializa a atenção.

Palavras-Chave: Metilfenidato. Memória operacional. Jovens adultos saudáveis.

WHAT IS THE REAL FUNCTION OF METHYLPHENIDATE IN HEALTHY PEOPLE MEMORY?

ABSTRACT

Introduction: Methylphenitade (MPD) is used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In the last years, MPD has been used indiscriminately by university students in order to improve intellectual capacity. Therefore it's necessary increase the studies about the consequences of MPD in healthy people. Objective: Analyse if there is a real improvement in attention and working memory in young healthy adults after the use of MPD. Method: Literature review, using electronic data base, to search about the activity of MPD in attention and memory in healthy humans and rats, between 2000 and 2015. Conclusion: The articles revealed that MPD in healthy individuals do not contribute for the consolidation of working memory, the drug just potencializes the attention.

Keywords: Methylphenitade. Working memory. Healthy young adults.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos muitos estudos têm sido realizados para avaliar o estresse entre os estudantes universitários principalmente das áreas médicas. Uma das possíveis causas que levam ao estresse e, conseqüentemente, a prejuízos na saúde física e mental são: o tempo excessivo dedicado aos estudos, pouco tempo para dormir, pressão nos exames finais, períodos de transição entre o treinamento pré-clínico e clínico e pouco tempo para o convívio social¹.

Para melhorar o desempenho educacional frente as pressões descritas acima, os estudantes universitários têm feito, nos últimos anos, uso indiscriminado de medicamentos conhecidos como "pílulas de estudo"². Dentre os vários medicamentos estimulantes existentes no mercado, o mais utilizado pelos universitários é o Metilfenidato (MPH)³⁻⁷.

O MPH é indicado para o tratamento de crianças e adultos que sofrem de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A função deste medicamento é aumentar os níveis de catecolaminas no córtex pré-frontal, melhorando a atenção, diminuindo a hiperatividade em crianças e adultos com TDHA e, conseqüentemente, melhorando a aprendizagem e memória⁸.

Na literatura há uma ampla abordagem sobre a ação do MPH em jovens e adultos com TDAH e seus efeitos colaterais. Contudo, poucos trabalhos avaliam a atenção e a memória em indivíduos saudáveis após o uso do medicamento. Este estudo teve como objetivo verificar se realmente existe uma melhora na atenção e na memória operacional em jovens adultos saudáveis após o uso do MPH.

MEMÓRIA OPERACIONAL

A memória operacional (MO) é um dos subtipos de memória que serve de base para as atividades cognitivas que vão desde a atenção à estímulos específicos, ou seja atenção seletiva, até a tomada de decisões complexas⁹. Ela é responsável pelo armazenamento temporário de informações que serão utilizadas na realização de uma tarefa a curto ou a longo prazo⁹.

A memória operacional é formada por três estruturas. A primeira é a alça fonológica, que é utilizada a partir das aferências auditivas responsáveis pela compreensão da linguagem. A segunda é a alça visuo-espacial, que promove o raciocínio das informações visuais e espacial. Essas duas vias são controladas pela terceira estrutura, que é o componente executivo central, localizado no córtex pré-frontal, cuja função é selecionar os estímulos auditivos e visuais para manutenção e manipulação das informações por um curto período de tempo. Esse componente executivo central não é um sistema de memória, mas um controlador da atenção e um local de arquivo temporário das informações para execução de determinadas tarefas¹⁰.

ATENÇÃO

A atenção é uma das funções cognitivas cerebrais considerada como um pré-requisito para a memória operacional. Em algumas desordens neurais, tais como o TDAH, as funções executivas podem estar prejudicadas, causando desatenção, hiperatividade, impulsividade e, como conseqüência, prejuízos na aprendizagem e memória¹¹.

Prestar atenção é concentrar os processos mentais em uma única tarefa principal colocando as demais em segundo plano, mas alguns fatores podem influenciar na falta de atenção prejudicando a memória operacional¹². Esses fatores são: a falta de vontade ou ânimo para algum assunto, o sono, o estresse, excesso de preocupações, turnos alternados de plantão.

CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

O córtex Pré-frontal (CPF) é definido como o componente executivo da memória operacional. Consiste em uma rede interconectada de sub-regiões, que enviam e recebem projeções dos sistemas motores e sensoriais corticais, e de estruturas sub-corticais. O CPF recebe aferências de várias regiões, dentre elas: os núcleos accumbens, os núcleos amigdaloides, hipotálamo, hipocampo e núcleo dorsomedial do tálamo, os quais enviam aferências glutamatérgicas para esta região. Além das vias glutamatérgicas, o CPF recebe aferências dopaminérgicas da área

tegmental ventral; serotoninérgicas dos núcleos da rafe; noradrenérgicas do locus ceruleus e colinérgicas dos núcleos basais e dorsolateral mesopontino¹³.

Os neurônios glutamatérgicos piramidais desta região também se conectam com as regiões que recebem aferências. Estes neurônios piramidais são modulados por todos os sistemas de neurotransmissores acima citados. Mudanças na interação entre esses vários sistemas de neurotransmissores no CPF podem acarretar graves alterações nas sinapses envolvidas com a atenção e a memória operacional¹³.

MECANISMO DE AÇÃO DO METILFENIDATO

Em 2014, Carmack et. al realizaram uma revisão da literatura para mostrar como as diferentes dosagens de MPH podem agir de formas variadas nas regiões corticais e sub-corticais. Nas doses de 0,25; 0,5; e 1,0 mg/kg ocorre um aumento dos níveis de dopamina (DA) e norepinefrina (NE) no córtex pré-frontal. Nas doses de 1,0; 2,5 e 5,0 mg/kg além de aumentar os níveis de DA no córtex pré-frontal ocorre também um aumento significativo de NE no hipocampo. E nas dosagens de 10 e 20 mg/kg os níveis de DA também aumentam no estriado¹⁴.

O desempenho em tarefas espaciais também foi analisado e verificou-se que nas doses de 1,0–2,0 mg/kg ocorre uma melhora do desempenho e nas doses de 2,0–3,0 mg/kg ocorre um prejuízo de desempenho das mesmas tarefas. Esse trabalho sugere que o MPH em baixas doses melhora o desempenho nas tarefas de atenção por aumentar a NE e a DA através do bloqueio dos transportadores desses neurotransmissores e a estimulação dos receptores $\alpha 1$ e D1, respectivamente, apenas no córtex pré-frontal¹⁵.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a ação do MPH na atenção e memória em humanos e ratos saudáveis, por meio das bases de dados eletrônicas Lilacs, Medline, Scielo, Bireme, PubMed. Foram analisados artigos científicos do ano de 2000 a 2015, em português e inglês, com os seguintes descritores: "methylphenidate", "working memory", "healthy young adults".

Os artigos foram selecionados, de forma independente e aos pares, através da leitura dos respectivos títulos e resumos dos estudos elegíveis. Qualquer divergência foi resolvida através de consenso.

Foram inclusos neste trabalho artigos que abordavam informações sobre o uso de metilfenidato em jovens adultos saudáveis e ratos com relação aos prejuízos e benefícios na memória operacional. Os critérios de exclusão foram os artigos que avaliaram a memória em adultos jovens com Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

DISCUSSÃO

Com o crescente consumo do MPH por universitários saudáveis, tornou-se cada vez mais importante avaliar o efeito dessa droga sob o ponto de vista da atenção e memória. Por isso, vários pesquisadores estão testando nos últimos anos a resposta do medicamento em animais e humanos saudáveis.

Dois trabalhos avaliaram a atenção após o uso do metilfenidato¹⁶⁻¹⁷. Franke et.al, (2014), entrevistaram 18 universitários sem TDAH após o uso do MPH¹⁶. Os universitários acreditam que o desempenho acadêmico e a cognição melhoram com o uso do estimulante, principalmente aumentando a motivação para estudar e diminuindo o cansaço¹⁶. Apesar dos universitários afirmarem essa melhora, quando se compara as entrevistas com os resultados acadêmicos, verifica-se que ocorreu uma considerável discrepância entre os dados¹⁶.

Looby e Earleywine (2011) avaliaram o efeito placebo no desempenho cognitivo de estudantes¹⁷. Para isso foram realizados um questionário e testes cognitivos, cujo objetivo era avaliar o estado de humor dos mesmos em duas ocasiões, uma com uso de placebo, pensando ser MPH, e outra sem uso do placebo¹⁷. No primeiro caso, com uso do placebo, eles relataram estar mais estimulados se comparado à ocasião sem uso do placebo¹⁷. Entretanto, nos testes cognitivos não se verificou diferenças entre os grupos após os testes¹⁷.

Esses dois trabalhos sugerem um efeito subjetivo mostrado pelos estudantes após o uso do MPH e do placebo¹⁶⁻¹⁷. Essa melhora sugestiva na atenção pode causar um aumento indiscriminado do consumo do medicamento, apesar de não ocorrer melhora na atenção como sugerido pelos dois estudos¹⁶⁻¹⁷.

Outros trabalhos estudaram os diferentes tipos de memória em animais e humanos¹⁸⁻¹⁹. Rostron et. al (2013) avaliaram a memória operacional de ratos após o uso de MPH em duas tarefas realizadas no labirinto radial de 8 braços com as dosagens de 3 e 5mg/kg. Uma das tarefas é a “delay-matching-to-sample” (DMTS) e a outra é a “delay-nonmatching-to-sample” (DNMTS) que correspondem a tarefas de forrageamento com e sem atraso, respectivamente¹⁸. Este estudo mostrou um melhor desempenho nas tarefas sem atraso (DMST) apenas nas doses de 5mg/kg¹⁸. Já nos testes com atraso (DNMTS) não ocorreu melhora no desempenho dos animais após o uso do MPH se comparado com os controles¹⁸. Os autores comparam essa situação com os estudantes que teriam um melhor desempenho com o uso do MPH apenas durante a fase dos estudos e nenhuma melhora de desempenho durante a realização das provas¹⁸.

Linssen et. al (2011) analisaram o desempenho cognitivo de 19 voluntários saudáveis após o uso de MPH nas doses de 10, 20 ou 40 mg e placebo¹⁹. Vários testes de desempenho cognitivo foram utilizados para avaliar a memória declarativa, a memória operacional, a atenção e as respostas inibitórias¹⁹. Os autores concluíram que o uso de MPH melhorou a recuperação de uma lista de palavras com atraso somente nas dosagens de 40 mg, mas teve pouco efeito na tarefa da torre de Londres, cujo objetivo é avaliar as funções executivas¹⁹. Além disso não foi observado qualquer efeito nos testes de memória operacional¹⁹. Os autores acreditam que o prejuízo da memória operacional esteja relacionado a um super alerta provocado pelo aumento dos níveis de dopamina após o uso MPH ou um prejuízo no alerta relacionado às informações auditivas¹⁹.

Os dois trabalhos encontrados sobre memória operacional em animais e humanos mostraram que não há melhora da memória operacional em nenhuma das dosagens utilizadas de MPH¹⁸⁻¹⁹. Sugere-se que a melhora cognitiva que os jovens relatam só está relacionada a um aumento da atenção, mas isso não contribui no momento da recuperação dessas informações para realização dos exames¹⁸⁻¹⁹.

Urban e Gao (2013), investigando o córtex pré-frontal de ratos, verificaram que eles são muito sensíveis a modificações em seu ambiente químicos²⁰. Pequenas mudanças nos níveis das catecolaminas nessa região podem ter profundos efeitos na habilidade de conduzir um comportamento, principalmente no período de maturação do sistema nervoso que só termina depois da segunda década de vida, mas pode chegar até os 30 anos²⁰. Como os indivíduos saudáveis não possuem déficits na quantidade de dopamina nessa região, com o uso excessivo de MPH utilizados de forma indiscriminada, eles podem estar prejudicando a maturação dessa região cortical e afetando de forma definitiva o centro de controle de julgamentos, inibição de comportamentos e emoções, que é o local executivo da memória operacional²⁰.

CONCLUSÃO

Baseando-se nos dados acima conclui-se que o uso de MPH não melhora o processo de aprendizagem e memória, ele apenas melhora a atenção na hora de estudar. O uso indiscriminado antes dos 30 anos pode afetar a maturação do córtex pré-frontal, além de causar vários problemas de saúde devido aos efeitos colaterais e ainda causar dependência química.

REFERÊNCIAS

1. RADCLIFFE, C.; LESTER, H. Perceived stress during undergraduate medical training: a qualitative study. *Med Educ*, [s.l.]: Wiley-Blackwell. v.37, n.1, p.32-38, 2003. Disponível em: <<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1046/j.1365-2923.2003.01405.x>>. Acesso em: 30 nov. 2015.
2. PARTRIDGE, B.J. et al. Smart Drugs “As Common As Coffee”: Media Hype about Neuroenhancement. *Plos One*, [s.l.]: Public Library of Science (PLOS). v.6, n.11, p.1-8, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227668/pdf/pone.0028416.pdf>>. Acesso em: 06 nov. 2011.
3. ROCHA CESAR, E.L. et al. Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. *Revista de Psiquiatria Clínica: Rev Psiq Clín.* São Paulo: [s.n.]. v.6, n.39, p.183-188, 2012.
4. EMANUEL, R.M. et al. Cognitive Enhancement Drug Use Among Future Physicians: Findings from a Multi-Institutional Census of Medical Students. *J Gen Intern Med.* [s.l.]: Springer Science + Business Media. v.28, n.8, p.1028-1034, 2013.
5. SILVEIRA, R.R. et al. Patterns of non-medical use of methylphenidate among 5th and 6th year students in a medical school in southern Brazil. *Trends In Psychiatry And Psychotherapy*, [s.l.]:FapUNIFESP (SciELO). v.36, n.2, p.101-106, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2013-0065>>. Acesso em: 16 dez. 2013.

6. MOTA, J.S. et al. Prevalence of methylphenidate use by university students in Campos dos Goytacazes. *Revista Vértices*, [s.l.]: GN1 Genesis Network. v.16, n.1, p.101-106, 2014.
7. HILDT, E.; LIEB, K.; BAGUSAT, C. Reflections on Addiction in Students Using Stimulants for Neuroenhancement: A Preliminary Interview Study. *Biomed Research International*. [s.l.]:Hindawi Publishing Corporation. v.2015, p.1-7, 2015. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/621075.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2015.
8. FOND, G. et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Research*, [s.l.]:Elsevier BV. v. 229, n.1-2, p.12-20, 2015. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0165178115004515?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 30 nov. 2015.
9. BADDELEY, A. Working Memory. *Science*, Boston: [s.n.]. v. 255, p.556-559, 1992. Disponível em: <<http://www.cs.indiana.edu/~port/HDphonol/Baddely.wkg.mem.Science.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2015.
10. KIROVA, A.; BAYS, R.B.; LAGALWAR, S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. [s.l.]:Hindawi Publishing Corporation. v.2015, p.1-9, 2015. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/748212.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2015.
11. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. *Pediatrics*. [s.l.]: American Academy of Pediatrics (AAP). v. 128, n. 5, p.1007-1022, 16 out. 2011.
12. IZQUIERDO, I. Memória. Porto Alegre: Artmed, 2002.
13. STEKETEE, J. Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex: potential role in sensitization to psychostimulants. *Brain Research Reviews*, [s.l.]: Elsevier BV. v.41, n.2-3, p.203-228, 2003. Disponível em: <[http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0165-0173\(02\)00233-3?httpAccept=text/xml](http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0165-0173(02)00233-3?httpAccept=text/xml)>. Acesso em: 30 nov. 2015.
14. CARMACK, S.A. et al. Animal model of methylphenidate's long-term memory-enhancing effects. *Learn Mem*. v.16, n.21(2), p.82-9, 2014
15. WOOD, S. et al. Psychostimulants and Cognition: A Continuum of Behavioral and Cognitive Activation. *Pharmacological Reviews*, [s.l.]:American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). v.66, n.1, p.193-221, 2013.
16. FRANKE, A.G. et al. Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. [s.l.]: Springer Science + Business Media. v.264, n.1, p.83-90, 2014.
17. LOOBY, A.; EARLEYWINE, M. Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. Washington:[s.n.]. v.6, n.19, p.1-21, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590067/>>. Acesso em: 16 dez. 2011.
18. ROSTRON, C.L. et al. The effects of methylphenidate on cognitive performance of healthy male rats. *Front. Neurosci*. [s.l.]: Frontiers Media SA. v.7, p.1-15, 2013.
19. LINSSEN, A.M.W. et al. Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. [s.l.]: Springer Science + Business Media. v.221, n.4, p.611-619, 2011.
20. URBAN, K.R.; GAO, W. Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. *Front. Syst. Neurosci*. [s.l.]:Frontiers Media SA. v.8, p.1-10, 2014.