

USO NÃO TERAPÊUTICO DO CLORIDRATO DE METILFENIDATO EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Ana Beatriz Soares, Alice da Cunha Morales Álvares, Haline Gerica Alvim, Clézio Rodrigues de Carvalho Abreu

RESUMO: O cloridrato de metilfenidato é um fármaco utilizado em indivíduos que apresentam transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Estudos recentes mostram o uso deste fármaco por estudantes e profissionais com a finalidade de aumentar a atenção e induzir melhora cognitiva. O objetivo deste trabalho foi analisar o uso não terapêutico do cloridrato de metilfenidato em pessoas saudáveis. Para isto, foi realizada revisão bibliográfica em busca de informações que relacionam o mecanismo de ação do medicamento com o aprimoramento cognitivo farmacológico e os riscos farmacológicos quando administrado em indivíduos saudáveis. Não existem dados na literatura que comprovem a eficácia deste medicamento em pacientes que não apresentam transtorno embora a mídia tenha divulgado o efeito de aprimoramento cognitivo. Por meio desta revisão, foi possível observar que, por este medicamento atuar no SNC, pode causar dependência química e outras complicações, manifestações que podem ser evitadas caso não seja utilizado de forma desnecessária.

Palavras-chave: Metilfenidato, aprimoramento cognitivo, uso não terapêutico.

ABSTRACT: Methylphenidate hydrochloride is a drug used in individuals presenting disorder, attention deficit hyperactivity disorder. Recent studies show the use of this drug by students and professionals in order to increase attention and induce cognitive improvement. The aim of this study was to analyze the non-therapeutic use of methylphenidate hydrochloride in healthy people. For this review was performed in search of information relating the mechanism of action of the drug with pharmacological cognitive enhancement and pharmacological risk when administered in healthy individuals. There are no data in the literature

showing the efficacy of this drug in patients without disorder although has been reported the effect of cognitive enhancement. Through this study, we observed that for this drug act in the CNS, may cause addiction and other complications, manifestations that can be avoided if not used unnecessarily.

Keywords: Methylphenidate, cognitive enhancement, non-therapeutic use.

INTRODUÇÃO

O aprimoramento cognitivo voltado à capacitação profissional e acadêmica ganha suporte a partir do uso de drogas por indivíduos saudáveis, iniciando-se a prática do Aprimoramento Cognitivo Farmacológico. A farmacologia disponibiliza substâncias anfetamínicas com ação psicoestimulante que induz aumento no estado de vigília, melhor desempenho motor e aumento da concentração.

Anfetaminas são substâncias químicas que apresentam efeitos sobre a liberação de catecolaminas nas terminações nervosas. Estas substâncias induzem à dependência química e consequente uso abusivo por agirem sobre o sistema de recompensa nas vias dopaminérgicas mesolímbicas. O composto anfetamínico que está sendo empregado para este fim é o cloridrato de metilfenidato.

A utilização do cloridrato de metilfenidato vem sendo divulgada no Brasil por meio de revistas e blogs na internet onde se propaga a ideia de que o fármaco pode promover o aumento da concentração e foco de atenção em pessoas saudáveis. Estas reportagens, que de modo geral não apresentam embasamento científico confiável, proliferaram a ideia de que esta droga seria “milagrosa”, que tornaria um indivíduo mais ativo, focado e com potencial cognitivo maior, além de melhorar consideravelmente a memória. Desta forma, o fármaco se tornou popular principalmente no meio acadêmico, entre universitários e estudantes de cursinhos preparatórios, que na busca de um melhor desempenho em provas e concursos, buscam no metilfenidato a solução dos problemas, que os tornariam melhores estudantes, com maior capacidade de aprendizado e uma memória maior que pudesse captar muito mais informações que normalmente captaria.

Lateralmente a estes efeitos benéficos, o cloridrato de metilfenidato apresenta uma longa lista de diversos efeitos adversos que devem ser considerados e avaliados durante sua utilização clínica. Este artigo teve o objetivo de apresentar e discutir as ações farmacológicas do cloridrato de metilfenidato e os riscos do uso não terapêutico por indivíduos saudáveis. Para isto, foi realizada revisão bibliográfica sobre a farmacologia do medicamento em literaturas como livros sobre farmacologia, química farmacêutica, artigos das bases de dados SCIELO, BIREME, LILACS e MEDLINE. Em seguida, realizado um refinamento das informações previamente coletadas, onde o critério utilizado foi o de exclusão de estudos realizados em Estados brasileiros de modo específico (regionalizado).

Cloridrato de Metilfenidato: Um Composto Anfetamínico

Em 1937, Charles Bradley, psiquiatra americano, realizou um estudo com sulfato de benzedrina, um derivado anfetamínico, em um grupo de crianças hiperativas em Rhode Island (EUA). Com resultados clínicos positivos em seu estudo controlado com um grupo de 100 crianças entre 5 e 14 anos, sendo em sua maioria meninos, diagnosticadas com transtornos de comportamento; Bradley pode observar que não houve cura durante o tratamento com benzedrina, entretanto o que mais lhe chamou atenção foram as melhoras no comportamento. Metade das crianças apresentou melhora na concentração durante o desenvolvimento de atividades diárias e acadêmicas, já outra parte das crianças demonstraram sentir um bem estar e mais interesse no meio em que viviam. Além disso, foi notado que, os efeitos da benzedrina iniciavam-se já quase imediatamente após a administração da droga e também desapareciam logo no primeiro dia em a droga era descontinuada, provando assim, que a droga não poderia curar, nem poderia mudar fundamentalmente o comportamento, apenas modifica-lo durante o período de tratamento (STHROL, 2011).

Bradley sintetizou, por meio de variações químicas da anfetamina, a molécula de metilfenidato em 1944, que possuía menos efeitos colaterais que a benzedrina. Em 1955, o cloridrato de metilfenidato foi lançado no mercado com

o nome de *Ritalina* pelo laboratório precursor da atual Novartis®, e permanece no mercado mundial até os dias atuais.

O cloridrato de metilfenidato é caracterizado por ser um pó branco, bastante solúvel em água, estruturalmente semelhante à anfetamina, é um derivado fenilalquilamínico, que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, gerando assim, efeitos a níveis centrais, por meio da estimulação do eixo cérebro-espinhal e dos centros respiratórios medulares, ou seja, exerce ação no sistema cardiovascular também.

O uso deste fármaco é autorizado em tratamentos de transtornos e doenças como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). O TDAH é comumente caracterizado pela redução da concentração, aumento da distração, da hiperatividade e da impulsividade, bem como no tratamento da narcolepsia.

Dentre os efeitos adversos mais comuns do cloridrato de metilfenidato, temos a ansiedade, inquietação, redução de peso e insônia. Além disso, em curto prazo, podemos destacar também a dor abdominal e cefaleia. Já em longo prazo, os efeitos colaterais de maior importância estão listados em três: dependência química, efeitos cardiovasculares e possível redução da estatura. No caso da dependência química, pode-se dizer que é um risco mais teórico, devido ao seu mecanismo de ação que envolve os circuitos dopaminérgicos; já que para o paciente os efeitos são mais benéficos para seu bem-estar, fazendo com que aumente assim, a aderência do paciente ao tratamento medicamentoso (PASTURA, 2004). Os efeitos cardiovasculares tais como elevação da pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, são considerados pontuais e transitórios, já que ocorre uma elevação pouco tempo após o uso do metilfenidato e não se mantem a longo prazo.

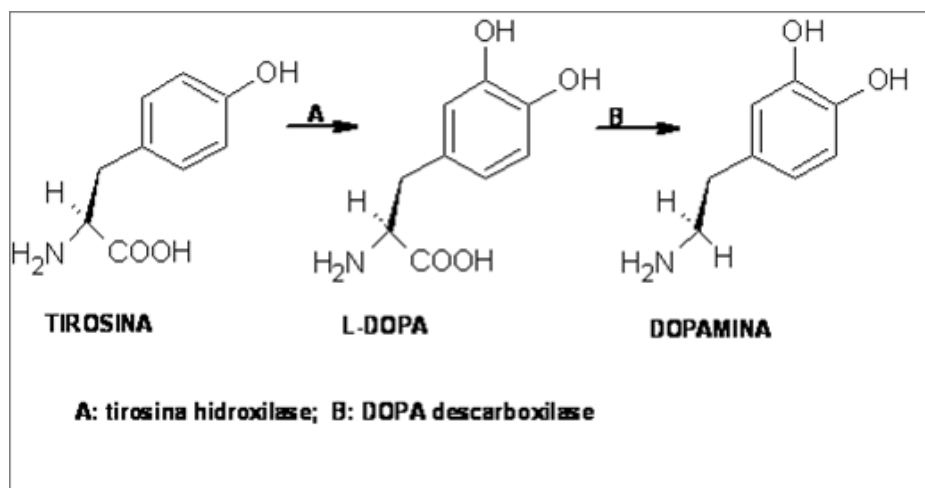
Em doses elevadas, podem gerar pânico e paranoia. É também uma substância neurotóxica, ou seja, levam a degeneração das terminações nervosas relacionadas com a captura de aminas neurais. Sendo causados provavelmente pelo acúmulo de metabólitos reativos (BENNETT, 1999; FINDLING, 2001; ZEINER, 1995).

Mecanismo de Ação

A tirosina é o aminoácido precursor de todas as catecolaminas, podendo ser sintetizada no fígado a partir da *fenilalanina*. A biossíntese da dopamina começa com a oxidação da posição 3 no anel benzênico da tirosina por intermédio da enzima *tirosina hidroxilase* gerando a L-DOPA. A próxima etapa consiste na conversão da L-DOPA em dopamina, por meio da enzima *aminoácido aromático descarboxilase*, que cliva o grupamento carboxila do carbono α da cadeia lateral da etilamina, liberando dióxido de carbono (Figura 3).

Figura 3 – Síntese da Dopamina (metil 2-fenil-2- (2-piperidil) acetato ou éster metílico do ácido α -fenil-2-piperidinacético).

Adaptado de Rang, (2007).



Em seguida, a dopamina é transportada pelo transportador de monoaminas vesicular para o interior de vesículas secretoras para armazenamento e posteriormente, liberação, processo que é estimulado por

potenciais de ação onde as vesículas se fundem à membrana plasmática dependentemente do íon de cálcio, liberando a dopamina na fenda sináptica quando, então, torna-se disponível para se ligar a receptores pré ou pós-sinápticos. Tanto a anfetamina (Figura 4) quanto o metilfenidato (Figura 5), deslocam a dopamina endógena das vesículas de armazenamento. (MANCINI, 2006; GOLAN, 2009).

Korolkovas descreve quimicamente os derivados fenalquilamínicos como sendo substâncias que possuem anel β -feniletilamínico com um grupamento α -metílico, que seria a estrutura responsável por evitar a oxidação do grupo amino pela monoamino-oxidase (MAO), enzima que degrada as catecolaminas, e seria auxiliar nos mecanismos de transporte do fármaco (KOROLKOVAS, 2008).

Figura 4 – Estrutura química da Anfetamina
(α -metilbenzenetamina ou 2-fenil-1-metil-etanoamina).
Adaptado de Korolkovas, (1988)

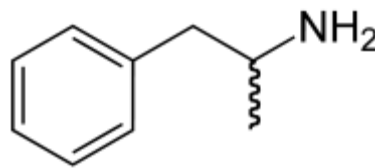
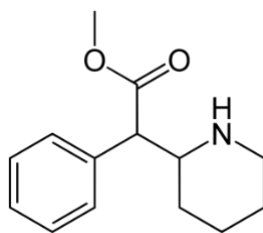


Figura 5 - Estrutura química do Cloridrato de Metilfenidato (metil 2-fenil-2- (2-piperidil) acetato ou éster metílico do ácido α -fenil-2-piperidinacético).
Adaptado de Korolkovas, (1988).



O metilfenidato atua como substrato para transportadores das monoaminas, ou seja, aumentam a liberação dos mediadores químicos dopamina e noradrenalina nas terminações nervosas, sendo diretamente por meio de estímulo nos receptores alfa e beta-adrenérgicos, ou indiretamente pela liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos. Devido a estrutura (piperidil) no carbono- α , inibe fracamente a MAO e bloqueiam a recepção de catecolaminas mediadas pela transportadora de dopamina.

USO NÃO TERAPÊUTICO

Neural Enhancement é o termo utilizado para descrever o aprimoramento das funções cognitivas, emocionais e motivacionais. Quando essa melhoria é obtida por meio de fármacos psicoestimulantes, é chamado de “aprimoramento cognitivo farmacológico” ou “neuro aprimoramento farmacológico”, sendo este, um tema polêmico e cheio de controversas, principalmente por envolver aspectos sociais.

No Brasil, o metilfenidato ganhou espaço na mídia em 2009, por meio de reportagens que alegavam que este fármaco era a “droga da inteligência”, evidenciando supostas melhoras cognitivas, em indivíduos saudáveis, ou seja, não portadores de TDAH ou narcolepsia, para as quais o metilfenidato é indicado a tratamento. As publicações foram trazidas por revistas como a *Época*, *IstoÉ*, *Superinteressante*, além de debates em blogs, fóruns e redes sociais, contudo, o enfoque no assunto aumentou por causa do artigo publicado em dezembro de 2008 pela *Nature*, com o título “Towards responsible use of cognitive-enhancing

drugs by the healthy” (GREELY, 2008), onde os autores sugerem métodos para que a sociedade passe a aceitar os benefícios do aprimoramento cognitivo, propondo que pesquisas e testes sejam realizados com mais rigor, e sugerem também, que a regulamentação sobre as drogas utilizadas nesse procedimento deve ocorrer de modo a garantir a segurança, como por exemplo, capacitando os prescritores, a fim de evitar consumo abusivo desses medicamentos. Além dos psicoestimulantes, os autores propõem o uso de outras intervenções biotecnológicas que poderiam promover modificações neurais, em indivíduos saudáveis, para melhorar humor e atenção e memória.

Apesar do cloridrato de metilfenidato ser um fármaco que necessita de um controle especial, já que foi, em 1971, incluído na *Convenção de Substâncias Psicotrópicas* da ONU e no Brasil, restringido pela *Portaria 344/98* publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo um fármaco legalizado para o tratamento de TDAH e narcolepsia, existem também, 3 tipos de usos não terapêuticos e ilícitos para esse medicamento:

- Recreativo: por ser um derivado anfetamínico, o metilfenidato altera o ciclo sono/vigília, aumentando mais tempo de vigília, disposição e diminuindo a fadiga.

- Estético: apesar de não atuar diretamente no hipotálamo, ou seja, no centro de saciedade, essa substância pode ter como efeito colateral o emagrecimento, sendo também, utilizada pela essa finalidade.

- Aprimoramento cognitivo: bastante comum no meio acadêmico, tornou-se popular entre universitários e concurseiros, que acreditam que o metilfenidato pode melhorar o desempenho nos estudos por meio de um aumento na concentração, memória e disposição e assim, obter uma performance intelectual maior. Segundo Finger (2013), dentre os indivíduos que usam metilfenidato de forma ilícita, 65,2% usam para melhorar a concentração, e que 59,8% desses, para obter maior desempenho acadêmico. Além disso, apenas 34,8% já utilizavam a substância antes de ingressar em uma universidade e a maioria dos estudantes, afirmam ter iniciado o uso durante a faculdade com o propósito de melhorar o foco e atenção durante os estudos, principalmente em períodos de provas e finais de semestre.

O uso não terapêutico de um fármaco psicoestimulante é baseado na utilização com prescrição médica, em uma diferente dosagem da usualmente recomendada, ou o uso abusivo do metilfenidato, como no caso da maioria dos estudantes universitários que usam a substância de forma ilícita com o propósito de aumentar o desempenho escolar, melhorando a atenção e concentração para estudar.

DISCUSSÃO

No Brasil, no ano 2000, o consumo anual de metilfenidato estava em torno de 23 kg, já em 2006, a produção chegou à faixa de 226kg. Com o aumento da popularidade do metilfenidato entre estudantes e universitários, devido às várias reportagens e publicações não científicas em meios de comunicação, o consumo da substância aumentou tanto que o Brasil passou a ocupar o 2ª lugar no ranking de prescrições médicas de metilfenidato no mundo (FINGER, 2013). Por existirem poucas publicações e estudos científicos no Brasil sobre o assunto, o uso não terapêutico do metilfenidato para fins de aprimoramento cognitivo, passa a ser um assunto polêmico no meio social.

É comum encontrar revistas e meios de comunicações, publicando notícias e informativos, sem quase nenhuma base científica ou apenas se baseando em um único estudo, e de certa forma, até incentivando o público leigo a utilizar, em muitos casos, de forma ilícita, uma substância derivada da anfetamina, que possui sérias restrições e precauções, além do risco de tolerância e dependência química, como se fosse um medicamento comum, de uso seguro, de fácil acesso e sem efeitos colaterais, com apenas efeitos benéficos, o que não condiz com a realidade. Psicoestimulantes já possuem ação variada em cada indivíduo com TDAH ou narcolepsia, devido à sua farmacocinética e farmacodinâmica, entretanto, os efeitos tidos como benéficos (aumento da concentração e foco) para estes indivíduos é erroneamente comparado a indivíduos saudáveis, ou seja, existe uma crença popular atualmente que acredita que indivíduos saudáveis vão experimentar os mesmos efeitos benéficos e apenas os benéficos que os indivíduos que possuem o transtorno de atenção obtêm em seu tratamento.

Para tanto, é importante também compreender o contexto social atual, que mostra o aprimoramento cognitivo como uma solução, de certa forma simples, para os problemas rotineiros da realidade de muitos estudantes brasileiros. A pressão social para obter um excelente desempenho nas atividades acadêmicas é tida como principal motivo. Realizar múltiplas tarefas em um curto período de tempo e permanecer em estado de alerta por mais horas do que o próprio limite do corpo aguentaria, seria como um diferencial no meio social, tornando o indivíduo mais apto que a maioria, distinguindo-o assim, acadêmica e profissionalmente. Isso se deve, muito provavelmente, à necessidade de um reconhecimento social que seria obtido por meio de uma *performance* profissional e cognitiva maior, justificando então, todo esforço em superar suas limitações e ser um destaque entre o restante. E todo esforço tem um denominador comum, o de garantir a inserção em um determinado grupo. Isso está muito ligado à competição e consumismo, bem como, a importância que a sociedade agrega aos feitos e realizações pessoais e individuais.

Não há estudos que evidenciam que o metilfenidato aumenta atenção em indivíduos saudáveis. A literatura atual não é conclusiva em definir os benefícios do aprimoramento cognitivo farmacológico.

CONCLUSÃO

O metilfenidato atua no SNC, aumentando os níveis de neurotransmissores, como a dopamina na fenda sináptica por meio da estimulação da liberação desse neurotransmissor, bem como, inibindo sua recaptação neuronal. É usualmente prescrito para TDAH e narcolepsia, mas atualmente também é prescrito ou ilicitamente utilizado como uma substância que promoveria o aprimoramento cognitivo.

Contudo, não há evidências suficientes na literatura atual que comprovariam os efeitos tidos como benéficos para melhora do aprendizado e memória em indivíduos saudáveis. No Brasil, com a propagação em meios de comunicação do uso não terapêutico do metilfenidato, por meio de reportagens, de modo geral, sem embasamentos científicos, deu-se o aumento do uso principalmente entre estudantes e universitários.

REFERÊNCIAS

- BARROS, D e ORTEGA, F. Metilfenidato e Aprimoramento Cognitivo Farmacológico: representações sociais de Universitários. **Saúde Soc. São Paulo**, v.20, n.2, p.350-362, 2011.
- BENNETT, F.C.; BROWN, R.T.; CRAVER, J.; ANDERSON, D. – Stimulant Medication for the Child with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. **Pediatr Clin North Am**, v. 46, p.929-44, 1999.
- CHASIN, A; SILVA, E. Estimulantes do sistema nervoso central. In: Olga S. (org.). **Fundamentos de toxicologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003.
- FINDLING, R.L.; SHORT, E.J.; MANOS, M.J. - Short-term Cardiovascular Effects of Methylphenidate and Adderall. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v.40, n.5, p. 525-9, 2001.
- FINGER, G et al. Use of methylphenidate among medical students: a systematic review. **Rev assoc med bras**. 2013;59(3):285–289
- GOLAN, David et al. **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- GREELY, H. et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. **Nature**. London, v. 456, p. 702-705, 2008.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1988.
- MANCINI, Marcio; HALPERN, Alfredo. Tratamento medicamentoso atual. **Einstein**. Volume 4, Suplemento 1, 2006. S53-S65
- NEWCORN, J. et al. - Alfa-2 Adrenergic Agonists. **Pediatr Clin North Am**, v. 45, n. 5, p. 1099-22, 1998.
- PASTURA, G. e MATTOS, P. Efeitos colaterais do metilfenidato. **Rev. Psiquiatr. clín.**, vol.31, no.2, p.100-104, 2004.
- RANG,H. P.; DALE, M. M. e RITTER, J. M. **Farmacologia**. 6ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2007
- STAHL, Stephen M. Psicofarmacologia: **Bases neurocientíficas e aplicações práticas**. Supervisão da ed. Brasileira: REIS, Irismar; SENA, Eduardo. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

STHROL, M. Bradley's Bensedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. **Yale Journal of Biology and Medicine**, 84 (2011), pp.27-33.

ZEINER, P. - Body Growth and Cardiovascular Function after Extended (1,75) years with Methylphenidate in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 5, p.129, 1995.