



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE CAMPUS UNIVERSITÁRIO

PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LARYSSA CARVALHO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE METILFENIDATO NO
DESENVOLVIMENTO NEURONAL DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

LAGARTO

2025

LARYSSA CARVALHO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE METILFENIDATO NO
DESENVOLVIMENTO NEURONAL DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado
ao Departamento de Medicina do campus Professor
Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. José Milton Alves dos Santos
Júnior.

LAGARTO

2025

LARYSSA CARVALHO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE METILFENIDATO NO
DESENVOLVIMENTO NEURONAL DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado
ao Departamento de Medicina do campus Professor
Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. José Milton Alves dos Santos
Júnior.

Aprovado em: 17/03/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. José Milton Alves dos Santos Júnior
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Makson Gleydson Brito de Oliveira
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Izabel Cristina Costa Bastos Carvalho
Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH

RESUMO

Introdução: O cérebro do recém-nascido é imaturo e necessita de estímulos para o seu desenvolvimento. Esse desenvolvimento é avaliado por meio de marcos que acompanham cada fase/faixa etária. No entanto, algumas crianças por fatores genéticos, sociais e ambientais acabam desenvolvendo transtornos do neurodesenvolvimento. Um dos principais é o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que sugerem que seja causado por uma desregulação do sistema dopaminérgico no sistema nervoso central. E, com isso, seu principal tratamento é com o uso de Metilfenidato, um medicamento estimulante que age na fenda sináptica impedindo a recaptção, principalmente, da dopamina. **Objetivos:** Compreender o quanto o uso do Metilfenidato afeta o desenvolvimento neuronal de crianças com TDAH. **Métodos:** Este estudo foi conduzido seguindo a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guideline e diretrizes da Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Realizou-se busca sem restrição de idioma nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane Library para ensaios clínicos randomizados que investigaram o impacto do uso de Metilfenidato no desenvolvimento neuronal de crianças com TDAH. **Resultados:** Foram incluídos 8 estudos que se encaixaram nos critérios de inclusão desta revisão sistemática. Todos os artigos incluídos tiveram como metodologia o ensaio clínico randomizado duplo-cego e os participantes foram crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico, em que foi ofertado a algumas crianças o metilfenidato de liberação curta e a outras o placebo e posteriormente avaliado os efeitos que o metilfenidato traz ou não para o cérebro dessas crianças. A maioria dos estudos indicou que o metilfenidato modulou as atividades neurais espontâneas no núcleo accumbens, na rede de saliência, na rede de modo padrão e na rede frontoparietal em crianças com TDAH. **Discussão:** O metilfenidato, frequentemente empregado no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), gera mudanças significativas no funcionamento neural, especialmente no cérebro em desenvolvimento infantil. Sua principal função é regular os níveis dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina, intensificando a atividade nas regiões cerebrais responsáveis pela atenção, pelo controle de impulsos e pelas funções executivas. **Conclusão:** Sendo assim, como podemos relatar, o metilfenidato está relacionado com transformações neuronais no cérebro de uma criança com TDAH, regulando as áreas neurais e deixando próximo ao cérebro de uma criança com desenvolvimento típico. No entanto, ainda são necessários mais estudos que avaliem o uso a longo prazo em crianças com tal transtorno, sem restrição de gênero, com o objetivo de ampliar o conhecimento científico sobre o tema.

Descritores: Metilfenidato, Cloridrato de Metilfenidato, Transtornos do Desenvolvimento Neural, TDAH.

ABSTRACT

Introduction: The newborn's brain is immature and needs stimulation for its development. This development is assessed through milestones that accompany each phase/age group. However, some children due to genetic, social and environmental factors end up developing neurodevelopmental disorders. One of the main ones is Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), which suggests that it is caused by a dysregulation of the dopaminergic system in the central nervous system. And, therefore, its main treatment is the use of Methylphenidate, a stimulant medication that acts on the synaptic cleft, preventing the reuptake, mainly of dopamine. **Objectives:** Understanding how the use of Methylphenidate affects the neuronal development of children with ADHD. **Methods:** This study will be conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and the Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. An unrestricted language search will be performed in the PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases for randomized clinical trials that investigated the impact of the use of Methylphenidate on the neuronal development of children with ADHD. **Results:** We included 8 studies that met the inclusion criteria of this systematic review. All the articles included had the methodology of the double-blind randomized clinical trial and the participants were children with ADHD and children with typical development, in which some children were offered short-release methylphenidate and others placebo and later evaluated the effects that methylphenidate brings or does not bring to the brains of these children. Most studies indicated that methylphenidate modulated spontaneous neural activities in the nucleus accumbens, salience network, default mode network, and frontoparietal network in children with ADHD. **Discussion:** Methylphenidate, often used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), generates significant changes in neural functioning, especially in the developing brain. Its main function is to regulate the levels of the neurotransmitters dopamine and noradrenaline, intensifying activity in the brain regions responsible for attention, impulse control, and executive functions. **Conclusion:** Thus, as we can report, methylphenidate is related to neuronal transformations in the brain of a child with ADHD, regulating neural areas and leaving it close to the brain of a child with typical development. However, more studies are still needed to evaluate long-term use in children with this disorder, without gender restriction, with the aim of expanding scientific knowledge on the subject.

Keywords: Methylphenidate, Neurodevelopmental Disorders, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Desenvolvimento cerebral na primeira infância	12
Fluxograma 1. Fluxograma PRISMA	22
Figura 2. Risco de viés	34

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1. Critérios diagnósticos para o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade – DSM-V	16
Tabela 2. Características prévias dos estudos selecionados	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Desenvolvimento infantil	12
3.1.1 Desenvolvimento neuronal	13
3.1.2 Desenvolvimento cognitivo infantil	14
3.2 Transtornos do neurodesenvolvimento	15
3.2.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	15
3.3 Metilfenidato	17
4 MÉTODOS	19
4.1 Critérios de Elegibilidade	19
4.2 Critérios de Exclusão	19
4.3 Estratégia de Busca	19
4.4 Extração de Dados	20
4.5 Qualidade do Estudo	20
4.6 Síntese dos Resultados	21
5 RESULTADOS	22
5.1 Diagrama de Fluxo	22
5.2 Descrição e características dos estudos incluídos	22
5.3 Resultados individuais dos estudos	29
5.4 Risco de viés dos estudos	34
5.5 Efeitos das intervenções	35
6 DISCUSSÃO	38
6.1 Principais achados	38
6.2 Limitações da revisão	40
7 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O cérebro humano, anatomicamente, é dividido em áreas. E cada área é responsável pela execução de alguma função, seja ela motora, cognitiva (MACHADO, 2022). O bebê nasce com um cérebro imaturo, que necessita de estímulos para o seu amadurecimento e desenvolvimento (BRASIL, 2023).

Durante a evolução do encéfalo, ocorrem diversas alterações neurais que ocorrem juntamente com o processo de maturação do sistema nervoso, definidas como alterações neuroplásticas que levam a sua maturação. Para esse fenômeno ocorrer, é necessário que haja migração dos neurônios responsáveis pela neuroplastia cerebral, que são responsáveis pelas suas funções (CHAN, 2024).

A criança nasce com todos os neurônios e várias mudanças ocorrem devido as sinapses. No primeiro ano de vida, essas sinapses são intensas e inicia o desenvolvimento cognitivo infantil (CHAN, 2024).

O desenvolvimento infantil é avaliado por meio de marcos que acompanham cada faixa etária. Assim também acontece com o desenvolvimento cognitivo, em que a criança passa por alguns estágios (sensório-motor, pré-operatório, operatório concreto e operatório formal) até estar com a cognição em perfeito funcionamento (MOURÃO-JÚNIOR, OLIVEIRA, FARIA, 2017; BRASIL, 2023).

Algumas crianças, no entanto, por motivos genéticos ou até mesmo acometimentos que ocorrem durante o parto ou durante a primeira infância, têm seu desenvolvimento atrasado ou até mesmo limitado. A exemplo disso, são os transtornos do neurodesenvolvimento, que, de certa forma, limita e até mesmo dificulta o pleno desenvolvimento da criança, necessitando de terapias, sejam elas farmacológicas ou não farmacológicas (BRASIL, 2023).

Um dos principais transtornos do neurodesenvolvimento que acomete as crianças é o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Ele acomete cerca de 8% da população mundial e seu diagnóstico costuma ser confirmado entre 4 e 12 anos de idade (BRASIL, 2022). Vários estudos indicam que há componente genético no desenvolvimento do TDAH, além de fatores ambientais e sociais. Os principais sintomas são: desatenção, inquietação e impulsividade (SANTOS, VASCONCELOS, 2010; BRASIL, 2023). Sua fisiopatologia não é bem elucidada, mas estudos sugerem que haja desregulação, principalmente, do sistema dopaminérgico (CAMPOS, MELO-JUNIOR, GOMES, 2010). Com relação ao tratamento, esse transtorno possui tratamento não farmacológico e farmacológico.

O tratamento farmacológico do TDAH é feito com um estimulante que age no sistema nervoso central, impedindo a recaptação de neurotransmissores na fenda sináptica, o Metilfenidato. Ele tem efeito semelhante às anfetaminas, mas de forma mais leve. Além disso, é um medicamento que é utilizado em crianças nas doses de 5mg a 10mg, sendo a dose máxima diária de 60mg (PEGORER, 2022; PINHEIRO, 2022; RUFINO, 2022).

Sendo assim, esse estudo pretende avaliar o impacto que o uso do Metilfenidato traz para o desenvolvimento neuronal de crianças com TDAH.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Compreender se o uso de Metilfenidato afeta o desenvolvimento neuronal de crianças com TDAH.

2.2 Objetivos específicos

- Observar se existe associação entre o uso de Metilfenidato e transformações neuronais no cérebro de uma criança com TDAH;
- Avaliar a segurança do uso de Metilfenidato em crianças;
- Identificar benefícios e possíveis prejuízos do uso do Metilfenidato na infância.

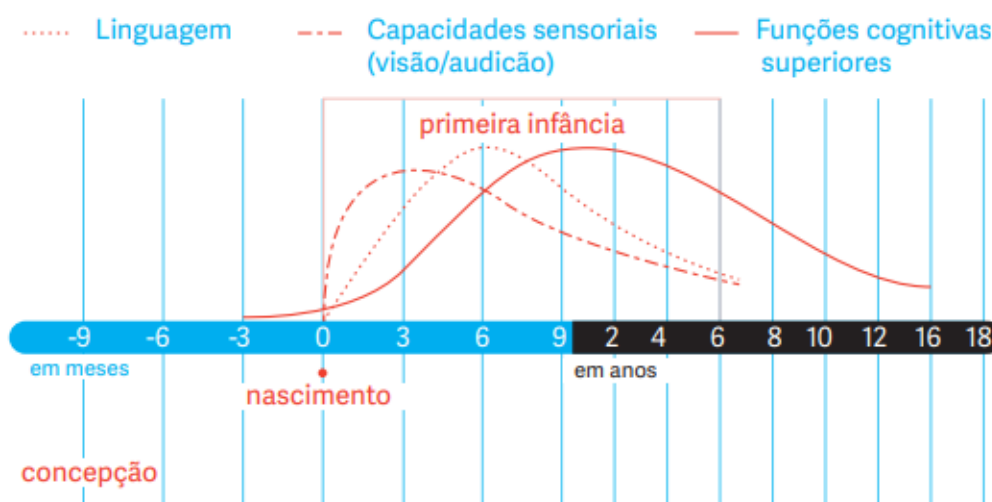
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Desenvolvimento infantil

O desenvolvimento infantil se dá pelos marcos do desenvolvimento, que são uma série de mudanças que ocorrem de forma sucessivas e prolongadas. Essas mudanças acometem estruturas físicas e neurológicas, moldando os pensamentos, as emoções, o comportamento e, também, a interação que o indivíduo tem em sociedade (BEE, BOYD, 2011; HALPNER, 2014; CAMPOS, DENNIS, LOPEZ, 2017).

Esse processo se dá na primeira infância e corresponde ao período desde a concepção até os 6 anos de idade. Com isso, essa fase é importante, pois é nela que há a formação de estruturas emocionais e afetivas, como também é quando há um amadurecimento de áreas fundamentais do cérebro (Figura 1) (BRASIL, 2023).

Figura 1: Desenvolvimento cerebral na primeira infância



Fonte: Brasil, 2023.

De acordo com CYPEL, REED, DIAMENT, 2010:

O desenvolvimento infantil pode ser dividido em quatro grandes áreas: motora, cognitiva, linguagem e emocional, as quais acontecem de forma simultânea e interligadas entre si, porém, em determinados momentos, uma área pode ter mais protagonismo do que as outras e, em cada uma delas, os pais, a criança e a genética têm o seu papel (BRASIL, 2023).

Dessa forma, com relação à fisiopatologia do desenvolvimento infantil há algumas teorias sobre ele. A mais atual é a teoria do sistema epigenético em que afirma que há interação entre os genes e o meio em que a criança está inserida. Ou seja, qualquer tipo de influência que o indivíduo sofra pelo meio vai afetar o seu desenvolvimento. Sendo assim, qualquer tipo de

interação, seja ela nociva (estrutural, funcional) ou saudável, junto com os processos epigenéticos, pode trazer benefícios ou prejuízos para o desenvolvimento infantil (BEE, BOYD, 2011; HALPNER, 2014; CAMPOS, DENNIS, LOPEZ, 2017).

Sendo assim, o desenvolvimento infantil é notado/acompanhado de acordo com marcos que são esperados para cada fase do desenvolvimento. Por exemplo, do nascimento aos 2 meses, o bebê reconhece a voz, principalmente dos pais, enxerga a uma distância de 20 cm e consegue elevar o pescoço; dos 2 aos 4 meses, o bebê começa a balbuciar, a sorrir espontaneamente, consegue elevar e sustentar a cabeça; a partir dos 4 meses, ele começa a segurar objetos com as mãos, além de observá-lo e levá-lo à boca; aos 6 meses, já consegue sentar sem apoio, rolar em seu próprio eixo, troca objetos de uma mão para outra; aos 9 meses, começa a engatinhar; aos 10, fica de pé sem apoio e começa a pronunciar algumas palavras; a partir dos 12 meses, começa a andar sozinho, em relação a cognição, a criança já começa a entregar objetos, a dar risadas com brincadeiras, sua acuidade visual se assemelha a de um adulto; A partir de 1 ano e 6 meses, ela já realiza atividades mais complexas, como comer sozinha, subir escadas, correr, com relação a cognição, já pronuncia mais de 10 palavras; entre 2 e 3 anos, ela já consegue responder o próprio nome, a se reconhecer no espelho e começa a brincar de faz de conta, o que auxilia no desenvolvimento cognitivo da criança (BRASIL, 2022).

3.1.1 Desenvolvimento neuronal

Durante o desenvolvimento do encéfalo, ainda intra-útero, ocorrem várias alterações neurais que ocorrem juntamente com o processo de maturação do sistema nervoso, descritas por modificações neuroplásticas que levam a evolução do sistema nervoso central. Dessa forma, a migração dos neurônios é o responsável pela neuroplastia cerebral, que é responsável pelas suas diversas funções (GILMORE, 2024).

Esse processo de migração dos neurônios se inicia na vida uterina, desde a oitava a vigésima semana de gestação, em que se encontram as maiores divisões do córtex cerebral e que suas estruturas se desenvolvem até sua totalidade até próximo do nascimento (GILMORE, 2024).

O bebê já nasce com todos os neurônios e nenhum novo é formado após o nascimento. No entanto, várias mudanças ocorrem no cérebro devido às sinapses, que perduram em todas as células do sistema nervoso. No primeiro ano de vida da criança, essas sinapses são tão intensas e rápidas que se dá o início do desenvolvimento cognitivo infantil (GILMORE, 2024).

3.1.2 Desenvolvimento cognitivo infantil

O desenvolvimento cognitivo infantil se dá pelo aprimoramento intelectual. E ele é avaliado por meio da capacidade adquirida ao longo da primeira infância (GRABER, 2023).

É um período sensível e de grande aquisição e neuroplasticidade do sistema nervoso central. É um processo complexo, variável, pois o cérebro ainda está em formação, e, como todo desenvolvimento infantil, tem interação da genética e do meio em que está inserido (BRASIL, 2023).

Com isso, a depender de como a criança é estimulada, ela pode ter o seu desenvolvimento dentro dos padrões de normalidade ou ter alguma alteração/deficiência no seu desenvolvimento (BRASIL, 2023).

Os cinco sentidos (tato, olfato, paladar, visão e audição) são importantes para o desenvolvimento cognitivo. Os bebês já nascem com os cinco sentidos desenvolvidos, mas precisam de estimulação para aperfeiçoar e permitir com que ele reconheça o ambiente, interaja com ele, além de experimentar novas sensações/emoções e entender o que acontece ao seu redor (BRASIL, 2023).

O desenvolvimento perceptivo e cognitivo da criança, segundo Piaget, passa por quatro estágios: o sensório-motor, o pré-operatório, o operatório concreto e o operatório formal. O sensório-motor vai do nascimento até os 2 anos e é nesse estágio que as crianças começam a se movimentar e a reagir a estímulos externos. No pré-operatório, que vai dos 2 aos 7 anos, a criança vai ter pensamentos mais lógicos. No operatório concreto, que vai dos 7 aos 11 anos, o raciocínio das crianças fica mais lógico. E, por fim, no estágio operatório formal, a partir dos 11 anos, a criança já consegue ter conclusões com base nas informações que recebe, sem necessariamente ter vivenciado elas (MOURÃO-JÚNIOR, OLIVEIRA, FARIA, 2017).

O cérebro humano é dividido em 2 dois hemisférios por uma fissura longitudinal e cada hemisfério contém 6 lobos (frontal, parietal, temporal, occipital, límbico e a ínsula). Cada lobo é responsável por uma função específica, mas muitas atividades requerem a utilização de mais áreas. Por exemplo, os lobos frontais são responsáveis pelo planejamento e realização de comportamentos assimilados e/ou intencionais. A área pré-frontal medial é essencial na atenção (HUANG, 2021; MACHADO, 2022).

Desse modo, a atenção é um resultado do funcionamento conjunto de inúmeras estruturas corticais e subcorticais. A atenção inicia-se com a percepção de estímulos vindos de órgãos sensoriais. Além disso, a habilidade de distinguir estímulos relevantes e distratores é importante para a cognição. Assim, três estruturas estão relacionadas com a atenção seletiva:

córtex parietal superior, córtex pré-motor lateral e o giro do cíngulo anterior. Já a atenção sustentada está relacionada ao tálamo e ao córtex frontal anterior. E a atenção dividida que é ativada pelo córtex parietal anterior, córtex pré-frontal e pelo tálamo (HUANG, 2021; MACHADO, 2022).

O lobo límbico recebe informações de diversas partes do cérebro e é responsável, principalmente, pela memória, pelo aprendizado e pelas emoções (HUANG, 2021; MACHADO, 2022).

3.2 Transtorno do neurodesenvolvimento

Os transtornos do neurodesenvolvimento podem ser causados antes do nascimento, durante a vida uterina, em que o bebê sofre algumas alterações ainda dentro do útero, ou algumas alterações congênitas/genéticas. Também podem ser causados durante o parto, causas perinatais. Como também, podem ter causas pós-natais, que são fatores biológicos e/ou ambientais que possam interferir no sistema nervoso central da criança que ainda está imaturo (BRASIL, 2023).

Esses transtornos podem levar a déficits no desenvolvimento, provocando problemas no comportamento social, pessoal, estudantil e profissional (BRASIL, 2023).

Os principais transtornos do neurodesenvolvimento são: paralisia cerebral, síndrome do vírus zika, epilepsia, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a mais constante entre as síndromes genéticas (Síndrome de Down) (BRASIL, 2023).

3.2.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade é uma síndrome neurobiológica do desenvolvimento e tem sua etiologia em causas genéticas, biológicas, mas também ambientais e sociais. Vários estudos indicam que o componente genético é de fundamental importância para o desenvolvimento do TDAH (SANTOS, VASCONCELOS, 2010; BRASIL, 2023).

Ainda não é bem elucidada quanto a fisiopatologia do TDAH. No entanto, estudos sugerem que genes que codificam os componentes do sistema dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico estejam relacionados com a fisiopatologia. Ou seja, sugere-se que haja uma desregulação desses sistemas, principalmente o sistema dopaminérgico, mas com a interação

dos outros sistemas, alterando o funcionamento cerebral (CAMPOS, MELO-JUNIOR, GOMES, 2010).

Existem diferenças estruturais e funcionais nos cérebros de crianças com TDAH e sem TDAH. Crianças que são portadoras do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade possuem “assimetria reversa ou ausente do núcleo caudado, menor volume cerebral e cerebelar e menores regiões posteriores do corpo caloso”. Além disso, os cérebros dessas crianças apresentam redução da ativação global e diminuição da ativação local dos gânglios da base e do lobo frontal anterior (CHAN, 2024).

Existem diferenças estruturais e funcionais nos cérebros de crianças com TDAH e sem TDAH. Crianças que são portadoras do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade possuem “assimetria reversa ou ausente do núcleo caudado, menor volume cerebral e cerebelar e menores regiões posteriores do corpo caloso”. Além disso, os cérebros dessas crianças apresentam redução da ativação global e diminuição da ativação local dos gânglios da base e do lobo frontal anterior (CHAN, 2024).

O TDAH apresenta a tríade de sintomas, que o caracteriza, como: desatenção, inquietude e impulsividade. Além disso, pode causar dano à memória, ao entendimento, à concentração, à interação social (SANTOS, VASCONCELOS, 2010; BRASIL, 2023).

A nível mundial, o TDAH atinge em média 5 a 8% da população. Em média, os sintomas aparecem entre 4 e 12 anos de idade. O diagnóstico é clínico, não necessitando de exames complementares para se chegar ao veredito. No entanto, pode-se lançar mão de algumas escalas e testes para auxiliar no diagnóstico (BRASIL, 2022).

De acordo com os critérios diagnósticos do DSM-5 (Tabela 1) (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a criança para ser diagnosticada com TDAH deve ter todos os critérios, divididos de A a E. O critério A vai falar quanto aos sintomas (desatenção, hiperatividade e impulsividade) que persistem por mais de 6 meses, em grau mal-adaptativo e incoerentes com o grau de desenvolvimento da criança. O critério B vai avaliar os sintomas e o quanto de prejuízo eles causaram para a criança antes dos 12 anos de idade. O C, se os prejuízos causados pelos sintomas estão presentes em dois ou mais ambientes/contextos em que a criança está inserida. O D avalia se há prejuízo significativo clinicamente no desempenho escolar, social ou laboral. E o critério E avalia se esses sintomas não ocorrem por conta de um outro transtorno (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Tabela 1: Critérios diagnósticos para o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade - DSM-V

A	1. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de <i>desatenção</i> (duração mínima de 6 meses):
----------	--

	a. Frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outros; b. com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; c. com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra; d. com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais; e. com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades; f. com frequência evita, antipatiza ou reluta em envolver-se em tarefas que exigem esforços mental constante; g. com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades; h. é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa; i. com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias. 2. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de <i>hiperatividade</i> (duração mínima de 6 meses): a. Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira; b. frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; c. frequentemente corre ou escala em demasia em situações nas quais isto é inapropriado; d. com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer; e. está frequentemente “a mil” ou muitas vezes age como se estivesse “a todo vapor”; f. frequentemente fala em demasia. <i>Impulsividade</i> (duração mínima de 6 meses): g. Frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas; g. com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez; g. frequentemente interrompe ou se mete em assuntos dos outros.
B	Alguns sintomas de hiperatividade - impulsividade ou desatenção que causam prejuízo devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.
C	Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (escola, trabalho e em casa, por exemplo).
D	Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
E	Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhores explicados por outro transtorno mental.

Fonte: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5, 2014.

Com relação a abordagem terapêutica, ela consiste em terapia cognitivo-comportamental e até mesmo de uso de fármacos estimulantes, sendo o mais utilizado o Metilfenidato (Ritalina) (BRASIL, 2023).

3.3 Metilfenidato

O metilfenidato ou Cloridrato de Metilfenidato ou, simplesmente, Ritalina ou Concerta, como é conhecido comercialmente, é um medicamento estimulante que age no sistema nervoso central (SNC) e é o principal fármaco utilizado no tratamento do TDAH (PEGORER, 2022; PINHEIRO, 2022; RUFINO, 2022).

O mecanismo de ação dos estimulantes, de uma forma geral, para o tratamento do TDAH não é muito bem elucidado (CHAN, 2024). No entanto, sabe-se que o Metilfenidato age no SNC impedindo a recaptação de neurotransmissores, dopamina e noradrenalina, na abertura sináptica. Isso faz com que esses neurotransmissores continuem ativos por um período de tempo maior. Quando isso ocorre, há aumento do estado de alerta, melhora a capacidade de concentração e o comportamento (PEGORER, 2022; PINHEIRO, 2022; RUFINO, 2022).

O Cloridrato de Metilfenidato age de forma semelhante às anfetaminas, diferindo delas por ter efeitos mais leves (PINHEIRO, 2022).

Nas crianças, a dose inicial recomendada costuma ser de 5mg a 10mg. Sendo a dose máxima diária de 60mg para essa faixa etária. A apresentação de liberação imediata costuma agir de 20 a 60 minutos após a ingestão e tem efeito até 5 horas após. Já a apresentação de liberação estendida, costuma iniciar seu efeito entre 60 a 120 minutos após a ingestão e ter duração superior a 12 horas (PEGORER, 2022; PINHEIRO, 2022; RUFINO, 2022).

4. MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática que seguirá o protocolo do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline e diretrizes da Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Esse projeto não necessitou de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos ou Animais.

4.1 Critérios de Elegibilidade

Utilizou-se a estratégia PICOT (população, intervenção, controle, outcomes e tipo de estudo) para estabelecer os critérios de elegibilidade:

- (1) população: crianças com TDAH
- (2) intervenção: crianças que fazem uso de Metilfenidato
- (3) controle: crianças que não fazem uso de Metilfenidato ou fazem uso de qualquer outra medicação que não sendo o Metilfenidato
- (4) desfechos: Transformações neuronais das crianças que fazem uso do Metilfenidato
- (5) tipo de estudo: ECRs

Sendo assim, incluímos apenas Ensaios Clínicos Randomizados, que tenham como população de pesquisa crianças com TDAH e que pesquisaram o impacto deste tratamento nas vias neurais.

4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste trabalho os estudos com base nos critérios: comentários, cartas, resumos de congressos e opiniões de especialistas. Adicionalmente, excluímos estudos que não tenham detalhado em sua metodologia a população e/ou os métodos validados para confirmar o diagnóstico de TDAH nesta população.

4.3 Estratégia de Busca

Realizamos uma busca sistemática para identificar estudos potencialmente elegíveis nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL Cochrane). A busca foi realizada entre janeiro e abril de 2024, sem restrição de idioma, usando os seguintes termos:

Methylphenidate and Neurodevelopmental Disorder and Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

A busca na literatura cinza inclui o Google Scholar e OpenThesis. Analisamos os primeiros 100 resultados do Google Scholar. Também realizamos uma pesquisa manual de referências cruzadas para identificar estudos adicionais.

4.4 Extração de Dados

Os artigos foram escolhidos por meio de um processo em duas etapas. Na primeira fase, os revisores analisaram independentemente os títulos e resumos de todas as referências identificadas. Nesta etapa, foram excluídos os artigos que não atenderem aos critérios de inclusão. Na segunda fase, os mesmos pesquisadores aplicaram os critérios de inclusão ao texto completo dos artigos. Em ambas as fases, os dois autores resolveram qualquer discordância por meio de discussão até chegarem a um consenso mútuo. Quando necessário apoio para tomar uma decisão final, um terceiro revisor foi envolvido no processo de revisão. A seleção final dos artigos foi baseada exclusivamente na avaliação do texto completo dos estudos.

Dois revisores extraíram, de forma independente, os dados dos estudos publicados, utilizando formulários de extração de dados padronizados.

Para cada um dos estudos incluídos, os revisores extraíram características-chave, tais como autor, ano de publicação, origem e tamanho da amostra, características demográficas, resultados e conclusões relacionados, como: a dose utilizada do metilfenidato, o impacto do uso nas vias neuronais e alterações no desenvolvimento.

4.5 Qualidade do Estudo

A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi avaliada por dois pesquisadores de acordo com as diretrizes da Cochrane para ECRs que é baseada em sete domínios denominados como: geração da sequência e ocultação da alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de desempenho), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relatórios) e outras fontes de vieses.

O risco de viés foi classificado como baixo, incerto ou alto de acordo com os critérios estabelecidos. A avaliação do risco de viés foi realizada usando a ferramenta de risco de viés Cochrane (ROB 2.0). A certeza das evidências foi avaliada pelo GRADE.

4.6 Síntese dos resultados

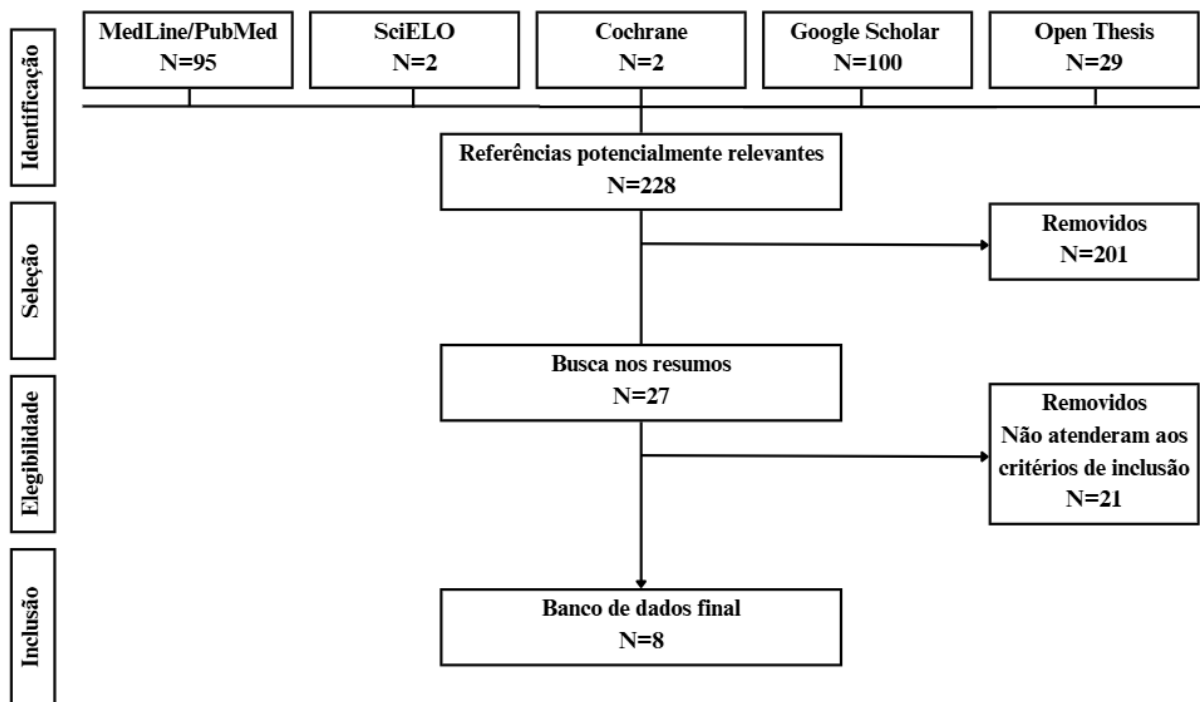
Para diminuir a heterogeneidade entre os estudos, coletou-se os resultados de acordo com a dose do medicamento, o método diagnóstico utilizado para o TDAH e para avaliar o impacto nas vias neuronais e o impacto encontrado. Além disso, definimos como nível de significância em 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Diagrama de fluxo

Foi realizada uma busca sistemática nas principais bases de dados em que foi obtido um total de 228 referências potencialmente relevantes. Após aplicar os critérios de inclusão ao título e ao resumo desses estudos, foram excluídos 201 estudos. Após aplicação dos critérios de inclusão ao texto completo, obteve-se um banco de dados final com 8 artigos.

Fluxograma 1. Fluxograma PRISMA. Resultado da busca sistemática nas bases de dados, aplicando os critérios de inclusão, resultando em um banco de dados final com 8 artigos.



Fonte: elaborada pela autora (2024).

5.2 Descrição e características dos estudos incluídos

Todos os artigos incluídos tiveram como metodologia o ensaio clínico randomizado duplo-cego e que tiveram como participantes crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico, em que se foi ofertado a algumas crianças o metilfenidato de liberação curta e a outras o placebo e posteriormente avaliado os efeitos que o metilfenidato traz ou não para o cérebro dessas crianças.

Tabela 2. Características prévias dos estudos selecionados.

Autor/ano	Título	Origem	Amostra	Objetivo do estudo
Mizuno et al. (2023)	<i>Methylphenidate Enhances Spontaneous Fluctuations in Reward and Cognitive Control Networks in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	Japão	34 crianças com TDAH e 65 crianças com desenvolvimento típico foram recrutadas.	Avaliar se o uso de Metilfenidato aumenta as flutuações espontâneas nas redes de recompensa e controle cognitivo em crianças com TDAH
Cai et al. (2023)	<i>Bayesian dynamical system analysis of the effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized trial</i>	Japão	34 crianças com TDAH e 65 crianças com desenvolvimento típico.	Investigar o impacto do metilfenidato na dinâmica dos estados cerebrais latentes e sua relação com as alterações da IIRV em crianças com TDAH.
Rosenau et al. (2021)	<i>Effects of methylphenidate on executive functioning in children and adolescents with ADHD after long-term use: a randomized, placebo-controlled discontinuation study</i>	Países Baixos	94 crianças com idades entre 8 e 18 anos.	Investigar os efeitos agudos do metilfenidato após uso prolongado (>2 anos) em uma bateria de testes de tarefas neuropsicológicas, medindo o funcionamento executivo e velocidade psicomotora em comparação com crianças e adolescentes que se retiraram para o placebo durante um período de sete semanas.
Mizuno et al. (2022)	<i>Methylphenidate remediates aberrant brain network dynamics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial</i>	Japão	34 crianças com TDAH foram recrutadas no Hospital da Universidade de Fukui, Japão, e 65 crianças com desenvolvimento	Determinar se a administração de metilfenidato melhora o desempenho cognitivo em uma tarefa de desempenho contínuo de atenção sustentada; determinar se o metilfenidato corrige aberrâncias em redes funcionais associadas ao controle

			típico foram recrutadas na comunidade.	cognitivo em crianças com TDAH.
Levi-Shachar et al. (2019)	<i>The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder</i>	Israel	50 crianças (28 homens, 22 mulheres) com idades entre 6 e 12 anos diagnosticadas com TDAH e 40 saudáveis (22 homens, 18 mulheres).	Comparar as habilidades de ToM e os níveis de ocitocina salivar entre crianças com TDAH e controles saudáveis e examinar o efeito de uma dose única de metilfenidato nos níveis de ToM e ocitocina salivar em crianças com TDAH após uma interação interpessoal.
Henry et al. (2022)	<i>Effect of methylphenidate on functional controllability: a preliminary study in medication-naïve children with ADHD</i>	EUA	37 crianças virgens de medicação com TDAH e 32 crianças com desenvolvimento típico entre as idades de 8 e 12 anos.	Avaliar as diferenças em crianças com TDAH e desenvolvimento típico, bem como os efeitos do metilfenidato, na dinâmica funcional de todo o cérebro em três contextos cognitivos (repouso e duas tarefas de inibição de resposta).
Mazzetti et al. (2022)	<i>Dorsal-to-ventral imbalance in the superior longitudinal fasciculus mediates methylphenidate's effect on beta oscillations in ADHD</i>	Suíça	27 crianças diagnosticadas com TDAH e 27 crianças do sexo masculino com desenvolvimento típico.	Investigar a associação entre características oscilatórias e estruturais em relação aos prejuízos atencionais em crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico.
Ramos-Quiroga et al. (2012)	<i>Alteraciones neuroanatómicas en los núcleos caudado y accumbens como marcador neurobiológico de mala respuesta al metilfenidato en el tdah infantil</i>	Espanha	40 pacientes com TDAH (25 meninos e 15 meninas).	Identificar, por meio de técnicas de ressonância magnética e variáveis clínicas e neuropsicológicas, se existem diferenças cerebrais e/ou clínico-cognitivas entre pacientes que apresentam resposta favorável ou desfavorável ao metilfenidato.

Fonte: elaborada pela autora (2024)

O primeiro estudo selecionado foi o “Methylphenidate Enhances Spontaneous Fluctuations in Reward and Cognitive Control Networks in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”, realizado no Japão, no ano de 2023, que consiste em um estudo cruzado randomizado, controlado por placebo e duplo-cego. Inicialmente foram selecionadas 34 crianças com TDAH e 65 crianças com desenvolvimento típico, após aplicar os critérios de inclusão, foram selecionadas 27 crianças com TDAH e 49 crianças para o grupo controle com desenvolvimento típico, na faixa etária de 7 a 15 anos e todos do sexo masculino. Nesse estudo, as crianças com TDAH foram examinadas duas vezes por meio de ressonância magnética em estado de repouso sob o uso do metilfenidato ou do placebo, além de ser avaliado a atenção sustentada por meio da tarefa Go/NoGo, que consiste na apresentação de estímulos alvo ou não-alvo em uma tela, por 100ms, uma vez a cada 2 segundos por 15 minutos em três blocos de 5 minutos. Elas eram orientadas a pressionar o botão quando o estímulo alvo aparecia na tela (um triângulo) e a reter a informação quando o estímulo não-alvo aparecia (um círculo). Com isso, foi examinada a atividade neural espontânea no núcleo accumbens e nas redes de saliência e frontoparietal, como também o modo padrão e suas ligações com mudanças comportamentais.

O segundo estudo selecionado é uma reanálise de um conjunto de dados publicados anteriormente (“Bayesian dynamical system analysis of the effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized trial”). Também foi publicado no Japão no ano de 2023. Esse artigo é um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Foi realizado com 27 crianças com TDAH e 49 crianças com desenvolvimento típico. Inicialmente, foi formulada a hipótese de que crianças com TDAH apresentavam uma dinâmica cerebral alterada em relação a crianças com desenvolvimento típico. Para investigar isso, foi analisada as taxas de ocupação e o tempo médio de permanência dos estados cerebrais latentes nos dois grupos (controle de intervenção e de controle). A segunda hipótese foi a de que o metilfenidato restauraria a dinâmica normal dos estados cerebrais nas crianças com TDAH, diminuindo a discrepância nas taxas de ocupação dos estados cerebrais afetados entre os grupos. Posteriormente, foi avaliado o efeito do metilfenidato sobre os estados cerebrais latentes, considerando também as modificações na Inabilidade de Regulação da Variabilidade (IIRV) causadas pela medicação. A hipótese era que as mudanças induzidas pelo medicamento na dinâmica cerebral estivessem relacionadas à diminuição da instabilidade comportamental observada. Por fim, foi investigado as diferenças nos padrões de conectividade funcional entre crianças com TDAH e aquelas com desenvolvimento típico, além de analisar o impacto do metilfenidato nesses padrões e sua contribuição para o efeito da medicação na IIRV nas crianças com TDAH. Com isso, a hipótese

sugerida era que os estados cerebrais latentes anormais seriam caracterizados por uma conectividade funcional disfuncional entre as redes cerebrais de saliência, frontal-parietal e de modo padrão, e que as modificações induzidas pelo metilfenidato nessas redes ajudariam a reduzir a IIRV.

O terceiro artigo selecionado (“Effects of methylphenidate on executive functioning in children and adolescents with ADHD after long-term use: a randomized, placebo-controlled discontinuation study”) é estudo duplo-cego de descontinuação do metilfenidato e controlado por placebo. Foi publicado em 2021 nos Países Baixos. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos imediatos do metilfenidato após um uso prolongado (>2 anos) em uma série de testes neuropsicológicos, avaliando funções executivas (como inibição de resposta, memória de trabalho e flexibilidade atencional) e velocidade psicomotora, em comparação com crianças e adolescentes que foram transferidos para o placebo ao longo de um período de sete semanas. Foram incluídas 94 crianças e adolescentes entre 8 e 18 anos tratados com metilfenidato de forma regular. Com isso, as crianças foram avaliadas por meio de uma análise médica, que fez uso de questionários específicos.

O quarto estudo selecionado nesta revisão sistemática foi o “Methylphenidate remediates aberrant brain network dynamics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial”, que é um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para investigar o efeito do metilfenidato no circuito cerebral funcional dinâmico entre as redes cerebrais de saliência, frontal-parietal e de modo padrão em crianças com TDAH. Esse estudo foi publicado em 2021 no Japão. Foram recrutadas 34 crianças com TDAH no Hospital da Universidade de Fukui, no Japão, enquanto 65 crianças com desenvolvimento típico foram recrutadas na comunidade. As medições da dinâmica cerebral foram realizadas sob condições de metilfenidato e placebo em 27 crianças com TDAH e comparadas com os dados basais de 49 crianças com desenvolvimento típico. O objetivo deste estudo é investigar se o uso de metilfenidato aprimora o desempenho cognitivo em uma tarefa de atenção sustentada e contínua e verificar se o metilfenidato corrige disfunções nas redes cerebrais responsáveis pelo controle cognitivo em crianças com TDAH. Sendo assim, as crianças com TDAH foram avaliadas duas vezes. Durante a primeira avaliação, as crianças receberam uma dose da medicação ou do placebo em condições duplo-cego. Depois de 5 a 8 horas da administração da medicação ou do placebo, essas crianças realizaram uma ressonância magnética funcional em repouso. Além de também realizarem uma tarefa para avaliar a atenção sustentada. Já na segunda visita, depois de 1 a 6 semanas da primeira, foram submetidas novamente a uma ressonância magnética em repouso e a execução de uma tarefa para avaliar a

atenção sustentada após receber uma nova dose da medicação ou do placebo. A criança que recebeu o placebo na primeira visita, na segunda recebeu o metilfenidato e vice-versa.

O quinto estudo é o “The effect of methylphenidate on social cognition and oxytocin in children with attention deficit hyperactivity disorder”, um estudo duplo-cego, controlado por placebo para avaliar os efeitos dos estimulantes nas habilidades sociocognitivas de crianças com TDAH e investigar o papel do sistema de ocitocina nesse processo. Esse artigo foi publicado em 2019 por Israel. E tem como objetivo comparar as habilidades de Teoria da Mente (ToM) e os níveis de ocitocina salivar entre crianças com TDAH e controles saudáveis, como também de avaliar o impacto de uma dose única de metilfenidato nos níveis de ToM e ocitocina salivar em crianças com TDAH após uma interação social. Dessa forma, foram recrutadas 50 crianças com TDAH, sendo elas 28 meninos e 22 meninas, e 40 crianças com desenvolvimento típico, 22 meninos e 18 meninas, entre 6 e 12 anos. Com isso, foi avaliado o desempenho em Teoria da Mente utilizando o teste ToM, que inclui vinhetas, histórias e ilustrações, com as quais a criança deve responder a uma série de perguntas. Os resultados são apresentados em três subescalas: ToM1 - precursores da ToM (como reconhecimento de emoções); ToM2 – primeiras manifestações de uma ToM genuína (crença de primeira ordem, compreensão de crença falsa); e ToM3 – aspectos mais avançados da ToM (crença de segunda ordem, compreensão do humor). Outra tarefa de ToM utilizada foi a tarefa de reconhecimento de gafe (FPR). Essa tarefa visa avaliar a capacidade dos participantes de identificar "gafes" sociais – situações em que um falante diz algo sem perceber que pode haver uma diferença entre seu próprio conhecimento e o do ouvinte (ToM "cognitivo"), além de reconhecer o impacto emocional potencial de uma afirmação sobre o ouvinte (ToM "afetivo"). Durante a sessão, os participantes ouviram 10 histórias, cinco das quais apresentavam situações de gafe a serem reconhecidas. Após ouvir as histórias, os participantes responderam a perguntas sobre ToM. O escore final foi o número total de identificações corretas de situações de gafe.

O sexto estudo (“Effect of methylphenidate on functional controllability: a preliminary study in medication-naïve children with ADHD”) foi publicado em 2022 nos Estados Unidos e é um ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego controlado por placebo. Participaram deste estudo 37 crianças isentas de medicação com TDAH e 32 crianças com desenvolvimento típico entre 8 e 12 anos. Foi utilizado a teoria do controle de rede para investigar como a capacidade de controle de conexões neurais funcional varia entre crianças com TDAH não medicadas e crianças com desenvolvimento típico em diferentes contextos cognitivos, e como essas diferenças são alteradas após a administração de metilfenidato em crianças com TDAH. Com isso, este estudo tem como objetivo avaliar as diferenças entre crianças com TDAH e

desenvolvimento típico, bem como os efeitos do metilfenidato, na dinâmica funcional global do cérebro em três contextos cognitivos (repouso e duas tarefas de inibição de resposta). Os participantes realizaram uma sessão comportamental inicial, seguida por duas sessões de neuroimagem com uma média de 10 dias de intervalo. O MPH ou placebo foi administrado aos participantes com TDAH em uma ordem contrabalançada, atribuída aleatoriamente e de forma duplo-cega. Considerando a meia-vida do MPH e o pico de sua eficácia, a administração do MPH (ou placebo) ocorreu 1 hora antes do início de cada exame de ressonância magnética. As crianças com desenvolvimento típico (DT) participaram de duas sessões de ressonância magnética idênticas, sem medicação ou placebo. Para os participantes com TDAH, as métricas cerebrais foram calculadas separadamente para as sessões com MPH e placebo. Para os participantes do grupo DT, as métricas cerebrais de ambas as sessões, quando disponíveis, foram utilizadas nas análises subsequentes. Durante cada sessão de ressonância magnética, os participantes realizaram dois exames de repouso de 5 minutos, dois exames de go/no-go de 6,3 minutos e quatro exames de go/no-go de 6,1 minutos.

O sétimo estudo (“Dorsal-to-ventral imbalance in the superior longitudinal fasciculus mediates methylphenidate's effect on beta oscillations in ADHD”) foi publicado em 2022 na Suíça e é um projeto duplo-cego, cruzado, controlado por placebo. Tem como objetivo investigar a relação entre características oscilatórias e estruturais com os déficits atencionais em crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico. A pesquisa envolveu 27 meninos diagnosticadas com TDAH e 27 meninos com desenvolvimento típico. Os participantes do grupo TDAH e os controles realizaram três e duas visitas ao laboratório, respectivamente. Na primeira visita (dia 1), foi feita a avaliação psiquiátrica, que determinou a elegibilidade dos participantes para o estudo. Nesse mesmo dia, os participantes passaram por uma ressonância magnética fictícia, seguida pela ressonância magnética real. No segundo dia (dia 2), ambos os grupos realizaram uma tarefa de atenção enquanto a atividade eletromagnética era registrada por meio de magnetoencefalografia. O grupo TDAH repetiu a tarefa em dois momentos (dia 2 e dia 3), uma vez após a administração de metilfenidato e outra após a ingestão de uma pílula de placebo. O estudo seguiu um desenho cruzado randomizado, em que metade dos participantes recebeu MPH no dia 2 e a outra metade no dia 3.

O último artigo selecionado foi publicado em 2012 na Espanha (“Alteraciones neuroanatómicas en los núcleos caudado y accumbens como marcador neurobiológico de mala respuesta al metilfenidato en el tdah infantil”) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que foi utilizado para analisar uma amostra de 27 pacientes com TDAH, com idades entre 6 e 15 anos, que nunca haviam recebido tratamento com metilfenidato. O objetivo deste trabalho

foi investigar, utilizando técnicas de ressonância magnética e variáveis clínicas e neuropsicológicas, se há diferenças cerebrais e/ou clínico-cognitivas entre pacientes que respondem positivamente ou negativamente ao metilfenidato.

5.3 Resultados individuais dos estudos

O primeiro estudo apresenta evidências consistentes que mostram que o metilfenidato aumenta a atividade neural espontânea no núcleo accumbens e em redes de controle cognitivo em crianças com TDAH, resultando em uma atenção sustentada mais estável. Seus achados revelaram um novo mecanismo neural associado ao tratamento com metilfenidato no TDAH, contribuindo para o desenvolvimento de biomarcadores clinicamente úteis para avaliar os resultados do tratamento. O metilfenidato causou uma redução significativa nos erros de omissão, no tempo médio de resposta e no IIRV no desenvolvimento contínuo padronizado em crianças com TDAH. A amplitude de flutuação de baixa frequência no núcleo accumbens direito foi consideravelmente maior na condição TDAH-metilfenidato em comparação com a condição TDAH-placebo. Esses resultados indicam que o metilfenidato aumenta a atividade neural espontânea no núcleo accumbens direito. Foi visto também que o metilfenidato alterou a atividade neural espontânea no núcleo accumbens, na rede de saliência, na rede de modo padrão e na rede frontoparietal em crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Além disso, foi investigado se o metilfenidato modula a atividade neural espontânea no sistema dopaminérgico mesolímbico e nas redes de controle cognitivo, e como essas alterações influenciam a flexibilidade cognitiva em crianças com TDAH. Utilizando um desenho cruzado randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com amostras maiores do que os estudos randomizados controlados anteriores, mostrou-se que o MPH afeta a atividade espontânea no núcleo accumbens, bem como nas redes de saliência e na rede de modo padrão, duas redes de controle cognitivo de grande escala associadas a déficits de atenção e controle cognitivo no TDAH. Vale ressaltar que as mudanças induzidas pelo MPH nos padrões de atividade na rede de modo padrão foram correlacionadas com melhorias na IIRV durante uma tarefa de atenção sustentada. Por fim, como avanço em relação a estudos anteriores, descobriu-se que o MPH altera os padrões de atividade neural espontânea no núcleo accumbens, nas redes de saliência e na rede de modo padrão. Esses resultados revelam um novo mecanismo neural subjacente ao efeito do MPH no tratamento do TDAH.

O segundo estudo identificou uma dinâmica anormal dos estados cerebrais, a qual foi corrigida pelo metilfenidato e associada à melhoria da atenção. Foi visto também que o

metilfenidato aprimorou a conectividade funcional relacionada a esses estados cerebrais e corrigiu a hiperconectividade na rede de modo padrão. Além disso, as alterações induzidas pela medicação na conectividade funcional entre a rede de modo padrão e a rede de saliência foram preditivas dos efeitos do medicamento na atenção sustentada. Os resultados indicaram que o metilfenidato melhora a atenção em crianças com TDAH, normalizando padrões dinâmicos cerebrais anormais, e contribuindo para uma compreensão mais profunda dos mecanismos cerebrais subjacentes aos efeitos do metilfenidato na atenção. Além disso, foi observado que as alterações na taxa de ocupação do estado S2 induzidas pelo metilfenidato podem prever o efeito do medicamento na atenção sustentada, conforme medido pelo IIRV em uma tarefa de desempenho contínuo. Os achados sugerem que melhorar a dinâmica dos estados cerebrais, particularmente ao reduzir a taxa de ocupação do estado S2, é crucial para aprimorar a função de atenção sustentada em crianças com TDAH. Esse resultado também está em linha com uma descoberta recente que mostra que as taxas de ocupação de estados cerebrais latentes durante tarefas cognitivas estão associadas ao IIRV. Além disso, essa relação não foi observada em outros estados cerebrais latentes, o que indica que o estado S2 é especificamente influenciado pelo tratamento com uma dose única de metilfenidato. Com isso, os resultados indicam que uma única dose de metilfenidato pode corrigir a dinâmica anormal dos estados cerebrais latentes no sistema de controle cognitivo em crianças com TDAH. Além disso, as alterações na dinâmica cerebral causadas pelo metilfenidato estão relacionadas à melhoria na atenção sustentada.

O terceiro estudo revelou que a interrupção do uso do metilfenidato resultou em um aumento no número de erros relacionados à memória de trabalho, em comparação com a continuidade do uso do medicamento, independentemente do tempo de reação na tarefa de memória de trabalho. O grupo que interrompeu o tratamento apresentou um desempenho menos preciso, cometendo mais erros na tarefa de memória de trabalho após a suspensão do metilfenidato, enquanto o grupo que continuou o tratamento mostrou uma melhoria na precisão, cometendo menos erros na visita de acompanhamento em relação à linha de base. Esses achados sugerem que, mesmo após o uso prolongado, o metilfenidato pode ser benéfico para alcançar melhores resultados educacionais e/ou ocupacionais, dado que a memória de trabalho está associada a um melhor desempenho escolar. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas mudanças no funcionamento executivo ou na velocidade psicomotora, o que indica que as percepções clínicas gerais de melhora ou piora dos sintomas não necessariamente refletem alterações no funcionamento executivo, corroborando com estudos anteriores.

O quarto estudo revelou resultados que indicam que o metilfenidato melhora os padrões de conectividade dinâmica nas redes de saliência, frontoparietal e de modo padrão. O medicamento não apenas aprimorou a atenção sustentada, mas também corrigiu anomalias na dinâmica da rede cerebral, incluindo o tempo de permanência dos estados cerebrais latentes e as interações temporais entre redes, como de saliência, frontoparietal e de modo padrão. Nossas descobertas sugerem que uma única dose de metilfenidato pode corrigir a dinâmica cerebral anormal entre essas três redes centrais de controle cognitivo associadas ao TDAH. De forma mais ampla, nossos achados revelam um mecanismo cerebral subjacente à resposta farmacológica no TDAH infantil e apontam um possível biomarcador para prever a resposta ao tratamento. Especificamente, os resultados indicam que o metilfenidato melhora a desatenção, medida pelos erros de omissão, a velocidade de processamento de informações, medida pela média do tempo de reação, e a consistência, medida pelo desvio padrão do tempo de reação ao longo dos ensaios. Após o tratamento, as crianças com TDAH não apresentaram mais diferenças em relação aos controles com desenvolvimento típico em seus tempos de permanência em todos os estados cerebrais. As análises de classificação reforçam ainda mais a conclusão de que o metilfenidato corrige interações anormais nas redes dinâmicas cerebrais.

O quinto estudo demonstrou que as crianças com TDAH apresentaram pontuações significativamente mais altas nas escalas do SDQ relacionadas ao estresse geral, sofrimento emocional, dificuldades comportamentais e hiperatividade, além de pontuações mais baixas em comportamento pró-social. Elas também obtiveram pontuações um pouco mais baixas no subteste de semelhanças do WISC. Além disso, não foram observadas diferenças nos testes cognitivos entre as crianças com TDAH que tomavam placebo e os controles saudáveis. Contudo, após a administração da medicação, as crianças com TDAH superaram significativamente os controles saudáveis na tarefa. Houve diferenças significativas nas subescalas ToM1 e ToM2 do teste ToM entre as crianças com TDAH e o grupo placebo. Essas diferenças permaneceram significativas mesmo após controlar o QI e a renda dos pais. No entanto, as diferenças no ToM desapareceram após a administração de metilfenidato nas crianças com TDAH. Também foi encontrada uma diferença significativa nas histórias de controle do reconhecimento de gafe entre as crianças com TDAH e os controles saudáveis, que igualmente desapareceram após o uso de metilfenidato. Em relação aos níveis basais de ocitocina salivar, não houve diferenças entre os grupos. Porém, no terceiro momento, 15 minutos após a interação pai-filho, os níveis de ocitocina foram significativamente mais elevados nos controles saudáveis do que nas crianças com TDAH que tomaram placebo. Curiosamente, após a administração da medicação, não houve diferença nos níveis de ocitocina

salivar entre os controles saudáveis e as crianças com TDAH 15 minutos após a interação pai-filho. Esses resultados podem indicar que, embora as crianças com TDAH normalmente apresentem interações sociais relacionadas à diminuição nos níveis de OT, o metilfenidato pode ajudar a preservar a reatividade do sistema de ocitocina após uma interação social.

O sexto estudo trouxe como resultado que em repouso, as crianças com TDAH que tomaram placebo mostraram maior controlabilidade média na rede somatomotora dorsal em comparação com as crianças com desenvolvimento típico. No entanto, essa diferença entre os grupos não foi observada quando as crianças com TDAH estavam em uso de medicação, e houve uma redução significativa na controlabilidade média associada ao uso de metilfenidato. Além disso, as crianças com TDAH que usaram metilfenidato apresentaram um aumento significativo na controlabilidade média na rede de atenção dorsal, em comparação com as crianças com desenvolvimento típico, sendo que essa diferença não foi encontrada no grupo com placebo. Além disso, durante a tarefa go/no-go, as crianças com TDAH que tomaram placebo apresentaram maior controlabilidade média na rede de atenção dorsal em comparação com as crianças com desenvolvimento típico. No entanto, essas diferenças entre os grupos desapareceram quando as crianças com TDAH estavam sob o efeito de metilfenidato. Ademais, foram observadas reduções significativas na controlabilidade média associada ao metilfenidato nas redes visual e de recompensa, dentro dos próprios participantes. Durante a tarefa de go/no-go com recompensa, as crianças com TDAH que tomaram placebo apresentaram um aumento na controlabilidade média na rede somatomotora dorsal em comparação com as crianças com desenvolvimento típico, além de uma diminuição na controlabilidade média na rede somatomotora ventral. No entanto, não houve diferenças significativas entre as crianças com desenvolvimento típico e as crianças com TDAH que usaram o metilfenidato em nenhuma dessas redes. Com isso, essa descoberta de controlabilidade modal reduzida nas mesmas redes sugere que, além de uma maior reatividade, as crianças com TDAH podem enfrentar mais dificuldades para entrar em estados que exigem maior capacidade de manter a atenção ou realizar tarefas cognitivas desafiadoras e que o metilfenidato suprimiu as diferenças na controlabilidade entre os grupos de TDAH e desenvolvimento típico.

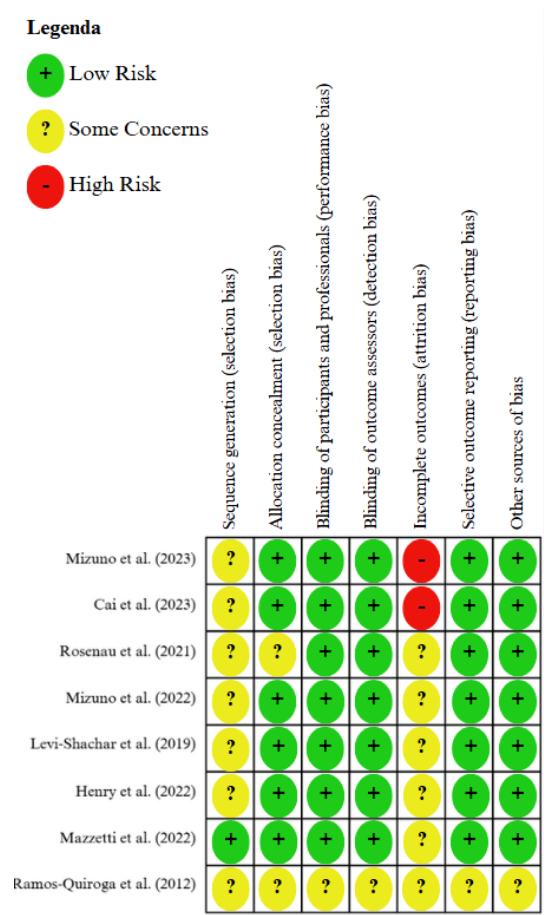
O sétimo estudo demonstrou que o desempenho comportamental no grupo com TDAH apresentou uma melhora significativa após a administração de metilfenidato. O estudo mostrou que, nas condições com placebo, os indivíduos com TDAH apresentaram uma menor depressão beta geral, a qual foi normalizada após a ingestão da medicação. Outro achado relevante e inovador relacionou o desequilíbrio na fração anisotrópica entre as regiões parietal e temporal do feixe longitudinal superior com o desempenho comportamental na tarefa de atenção,

observando-se essa relação em ambos os grupos. Um valor de anisotropia fracionada mais alto no feixe longitudinal superior parietal, em comparação com o feixe longitudinal superior temporal, previu respostas mais rápidas e precisas tanto em pacientes com TDAH quanto nos controles. Além disso, no grupo de pacientes com TDAH, esse mesmo gradiente de anisotropia fracionada foi responsável pelos efeitos do MPH na modulação das oscilações beta: indivíduos com anisotropia fracionada mais alto no feixe longitudinal superior parietal do que no feixe longitudinal superior temporal apresentaram um aumento mais significativo no poder beta durante a preparação da resposta com o uso de MPH. A anisotropia fracionada ao longo do feixe longitudinal superior provavelmente reflete as funções da rede de controle frontoparietal, que é uma das principais estruturas anatômicas responsáveis pelas adaptações atencionais flexíveis às diferentes demandas das tarefas. Embora os resultados que conectam o desequilíbrio de anisotropia fracionada no feixe longitudinal superior com o comportamento e as oscilações beta pareçam inicialmente independentes do achado anterior, que ligava a anisotropia fracionada do feixe arqueado à gravidade dos sintomas, os primeiros não estão dissociados das influências tálamo-frontais. Na realidade, a regulação dopaminérgica no córtex pré-frontal e no estriado tem sido proposta como mediadora da interação entre os diferentes sistemas de atenção, alguns dos quais são estruturalmente dependentes do feixe longitudinal superior.

Por fim, o último artigo selecionado trouxe como resultado que, em um mês após o início do tratamento farmacológico, revelou que 16 indivíduos apresentaram uma resposta positiva ao tratamento, enquanto 11 tiveram uma resposta negativa. Os resultados da ressonância magnética mostraram que os pacientes com boa resposta ao tratamento com metilfenidato apresentaram maior concentração de substância cinzenta na cabeça dos núcleos caudados e no núcleo accumbens direito, em comparação com os pacientes que não responderam adequadamente. Quanto às variáveis clínicas e neuropsicológicas, não foram observadas diferenças entre os dois grupos antes do início do tratamento farmacológico, mas diferenças significativas foram encontradas na avaliação pós-tratamento, especificamente no questionário de Conners para pais e no Teste de Desempenho Contínuo. Da mesma forma, foi identificada uma correlação entre essas duas medidas e os volumes bilaterais dos núcleos caudado e accumbens. Esses achados não apenas corroboram a hipótese do envolvimento dessas estruturas na fisiopatologia do TDAH, mas também evidenciam seu papel na resposta ao tratamento farmacológico, além de sua associação com sintomas cognitivos e comportamentais observados em pacientes com TDAH.

5.4 Risco de viés dos estudos

Figura 2. Risco de viés.



Fonte: elaborada pela autora (2024) por meio do RevMan (Cochrane).

A figura acima apresenta uma tabela que lista oito estudos (com autores e ano de publicação) em linhas e as categorias de risco de viés em colunas. Cada célula da tabela indica o grau de risco de viés atribuído a cada estudo em uma categoria específica, sendo codificado por três cores: verde para baixo risco de viés, amarelo para risco de viés incerto e vermelho para alto risco de viés. As categorias avaliadas incluem geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e equipe, cegamento na avaliação dos desfechos, dados incompletos de desfechos, relato seletivo e outros possíveis vieses. Observa-se uma variação nas cores atribuídas aos estudos, refletindo diferenças na qualidade metodológica entre eles.

A avaliação da “geração de sequência”, que representa o viés de seleção, evidenciou que a maioria dos estudos possui risco incerto (amarelo). Isso sugere que a maioria dos estudos falharam ao relatar ou executar corretamente o processo de aleatorização, o que pode afetar negativamente a validade interna dos resultados.

Outra categoria de viés de seleção avaliada foi “ocultação de alocação”, em que seis dos oito estudos têm risco baixo (verde). Essa distribuição demonstra uma leve melhoria no aspecto da geração de sequência.

Quando avaliada a categoria de “cegamento de participantes e equipe”, que aborda o viés de desempenho, a maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés. Isso indica que os estudos aplicaram o cegamento de forma adequada.

A avaliação do "cegamento na avaliação dos desfechos" revela que a maioria dos estudos apresentam baixo risco de viés. Já na categoria "dados de desfechos incompletos", relacionada ao viés de atrito, observa-se que a maioria apresenta risco incerto e dois estudos demonstraram alto risco (vermelho) de viés.

Por último, na categoria "relato seletivo", a maioria dos estudos foram classificados como de baixo risco de viés. Esse resultado indica que a maioria dos estudos relatou os desfechos de maneira transparente, contribuindo para maior confiabilidade e validade externa dos resultados.

Esses resultados mostram que, embora diversos estudos tenham alcançado êxito em reduzir vieses em aspectos como o manejo de dados e o relato de desfechos, ainda persistem preocupações metodológicas relacionadas ao viés de seleção e desempenho.

5.5 Efeitos das intervenções

Assim, com base na análise dos resultados dos estudos selecionados, é possível concluir que o metilfenidato atua nas alterações neurofisiológicas, nos neurotransmissores e nas funções executivas impactadas pelo TDAH em crianças com essa condição.

Em relação às alterações neurofisiológicas, a maioria dos estudos indicou que o metilfenidato modulou as atividades neurais espontâneas no núcleo accumbens, na rede de saliência, na rede de modo padrão e na rede frontoparietal em crianças com TDAH. Foi observado que essa medicação promove um aumento na atividade cerebral espontânea tanto no sistema de recompensa em nível regional quanto nas redes de saliência e de modo padrão.

Adicionalmente, um dos estudos identificou cinco estados latentes no cérebro, definidos por padrões únicos de conectividade funcional intrínseca entre os principais nós das redes de saliência, frontoparietal e de modo padrão. Dentre esses estados, o estado S2 mostrou uma taxa de ocupação significativamente mais elevada em crianças com TDAH. Com isso, foi identificado que as alterações na taxa de ocupação do estado S2 provocadas pelo metilfenidato podem prever os efeitos da medicação na atenção sustentada, medida pela variabilidade de

resposta intraindividual (IIRV) em uma tarefa de desempenho contínuo. Esses resultados indicam que a melhora na dinâmica dos estados cerebrais, especialmente pela redução da taxa de ocupação do estado S2, desempenha um papel crucial na melhoria da atenção sustentada em crianças com TDAH. Assim, sugere-se que o estado S2 é particularmente influenciado pelo tratamento com uma única dose de metilfenidato. Esses achados reforçam que uma única administração de metilfenidato é capaz de corrigir a dinâmica anômala dos estados cerebrais latentes relacionados ao sistema de controle cognitivo em crianças com TDAH e que as mudanças na dinâmica cerebral induzidas pela medicação estão diretamente associadas à melhora da atenção sustentada.

Outro aspecto analisado por alguns estudos é a modulação de certos neurotransmissores alterada pelo TDAH, com evidências de que o metilfenidato pode corrigir essas alterações. Foi observado que crianças com TDAH apresentam níveis reduzidos de ocitocina salivar, especialmente após situações de interação social. Após a administração do metilfenidato, verificou-se que a medicação pode ajudar a preservar a reatividade do sistema de ocitocina após essas interações. Em outras palavras, a principal contribuição inovadora desses estudos é a identificação de um possível comprometimento na reatividade da ocitocina às interações sociais em crianças com TDAH e o papel do metilfenidato em mitigar esse déficit. Esses achados sugerem o envolvimento do sistema de ocitocina nos déficits sociocognitivos associados ao TDAH e apontam para um possível mecanismo pelo qual os estimulantes contribuem para a melhora das habilidades sociais em crianças com essa condição.

Acrescentando a isso, observou-se que a supressão das ondas beta em preparação para respostas a um estímulo-alvo é reduzida em crianças com TDAH em comparação com crianças com desenvolvimento típico. O metilfenidato foi capaz de restaurar os níveis de supressão beta nessas crianças, normalizando-os. Esse efeito pode ser atribuído à ação dos psicoestimulantes na modulação dos níveis de catecolaminas no mesencéfalo. Em particular, o metilfenidato bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina na fenda sináptica, aumentando sua disponibilidade. Com isso, notou-se que o metilfenidato regula a disponibilidade de dopamina ao bloquear sua recaptação, o que intensifica as interações funcionais nas redes de atenção. Nesse contexto, não é surpreendente que as alterações na difusividade ao longo do fascículo longitudinal superior estejam relacionadas aos efeitos do metilfenidato. Uma conectividade mais robusta, indicada pela anisotropia fracionada ao longo do trato, facilita a comunicação entre as áreas frontoparietais, potencializada pela ação do estimulante. De maneira crucial, identificamos que um desequilíbrio na anisotropia fracionada, favorecendo as regiões parietais

em detrimento das temporais, está associado a um impacto mais significativo da medicação na modulação das ondas beta.

Por fim, observou-se que o metilfenidato mostrou ter a capacidade de modular a organização funcional do cérebro. Em crianças com TDAH, a administração do metilfenidato ajusta a conectividade funcional em diferentes contextos (como o estado de repouso e durante tarefas cognitivas), tornando-a mais semelhante à observada em crianças com desenvolvimento típico. Por exemplo, em estado de repouso, o metilfenidato reduz a hiperconectividade entre as redes de modo padrão, controle executivo e redes visuais, assim como entre regiões envolvidas no controle cognitivo e no processamento de recompensas. Durante tarefas de atenção sustentada, o metilfenidato diminui a hiperconectividade fronto-estriatal, enquanto em tarefas de memória de trabalho, reduz a hiperconectividade nas redes fronto-parietal e auditiva. Com isso, os resultados indicam que a dinâmica funcional em crianças com TDAH é marcada por instabilidade, especialmente em situações que exigem alta demanda cognitiva. Observou-se que essas crianças apresentavam menor probabilidade de alcançar estados cerebrais difíceis de acessar, que podem ser essenciais para uma inibição de resposta bem-sucedida, e eram mais suscetíveis a serem desviadas desses estados por estímulos irrelevantes à tarefa. Além disso, foi identificado um possível mecanismo em nível de rede pelo qual o metilfenidato, um inibidor do transportador de dopamina e noradrenalina, pode aliviar os sintomas do TDAH, promovendo maior estabilidade e facilitando o acesso a estados necessários para o controle cognitivo.

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais achados

Os resultados deste estudo mostraram que o metilfenidato modulou as atividades neurais espontâneas no núcleo accumbens, na rede de saliência, na rede de modo padrão e na rede frontoparietal em crianças com TDAH, contrastando com evidências da literatura sobre a temática.

Este estudo destaca a importância de avaliar o impacto do uso do metilfenidato no desenvolvimento neuronal de crianças com TDAH, uma vez que estudos comprovam que este medicamento modula as atividades neurais.

Segundo Silva *et al.*, o cérebro de indivíduos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade apresenta características peculiares em diversas áreas, impactando habilidades como planejamento, organização, atenção e execução de tarefas. Dentre as regiões mais afetadas está o córtex pré-frontal, que possui duas divisões principais: o dorsolateral, envolvido na memória de trabalho e na execução de tarefas, e o ventromedial, ligado à tomada de decisões e ao planejamento estratégico. Essas funções são fundamentais para a realização eficiente e independente das atividades do dia a dia. Além dessa região do cérebro está afetada, o córtex parietal também. Ele exerce uma função fundamental na regulação da atenção e na habilidade de se concentrar em detalhes. A atenção é essencial para prevenir erros por distração e para sustentar o foco em atividades que demandam esforço cognitivo prolongado. Similar aos achados nos estudos selecionados para esta revisão, em que foi visto que o cérebro de uma criança com TDAH difere de uma criança com desenvolvimento típico, uma vez que esse transtorno afeta áreas importantes de planejamento, execução e concentração.

A análise dos estudos revelou que o TDAH também impacta áreas subcorticais, como o córtex cingulado e os gânglios da base. O córtex cingulado desempenha um papel importante em comportamentos afetivos e cognitivos, influenciando diretamente o controle executivo e a regulação emocional nas atividades cotidianas. Em contraste, por sua vez, Silva *et al.* viu que os gânglios da base, que incluem o núcleo accumbens, uma estrutura central do estriado ventral, atuam como uma interface entre os sistemas límbico e motor. Essa região é fundamental para os circuitos de recompensa cerebral e está envolvida em funções emocionais, motivacionais e psicomotoras. Além disso, o núcleo caudado e o putâmen estão relacionados à regulação do prazer, ao controle motor e à impulsividade, aspectos que frequentemente apresentam alterações em pessoas com TDAH.

Acrescentando a isso, alguns estudos selecionados viram que o TDAH é marcado por uma disfunção na regulação de neurotransmissores, especialmente a dopamina e a noradrenalina. Segundo Silva *et al.* e Ferreira (NEUROPSICOGNITIVO, 2024), a dopamina, conhecida por seu papel no prazer, na atenção e na concentração, apresenta uma modulação anormal no cérebro de indivíduos com TDAH, com um desequilíbrio em sua distribuição entre as áreas pré-frontais e o núcleo accumbens. Já a noradrenalina, que está associada à concentração, atenção e controle da impulsividade, também sofre alterações regulatórias nesse transtorno. Além da dopamina e da noradrenalina, os neurotransmissores glutamato e GABA, responsáveis pelas funções excitatórias e inibitórias do cérebro, respectivamente, também apresentam um desequilíbrio no TDAH. O que confirma o resultado de alguns estudos desta revisão que viram que esse desequilíbrio impacta a habilidade de regular a excitação e a inibição em resposta a estímulos tanto externos quanto internos.

Melo, Carvalho e Andrade afirmam que o metilfenidato, fármaco mais utilizado no tratamento do TDAH, é um medicamento estimulante suave do sistema nervoso central, que atua inibindo a recaptação de dopamina e norepinefrina, isso resulta em uma maior concentração de neurotransmissores na fenda sináptica. Ao longo de seu mecanismo de ação, o metilfenidato bloqueia a recaptura de dopamina e noradrenalina, o que leva a um aumento das catecolaminas no espaço extracelular da fenda sináptica. Com isso, os dados deste estudo mostraram que esse aumento eleva o nível de alerta do sistema nervoso central, intensificando a atividade excitatória do cérebro, resultando em melhorias na concentração e na coordenação motora. Ademais, observou-se que o metilfenidato melhora a atenção sustentada e repara a dinâmica aberrante do circuito cerebral e no controle cognitivo de crianças com TDAH. Como também aumenta a atividade cerebral espontânea no sistema de recompensa em nível local e na rede de saliência, na rede de modo padrão.

A análise revelou que uma das transformações neuronais que estão associadas ao uso do metilfenidato na infância é com relação ao aumento da atividade dopaminérgica e noradrenérgica do cérebro infantil. Com isso, o metilfenidato impede a recaptação de dopamina e noradrenalina nos terminais sinápticos, aumentando a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica. Esse efeito melhora a interação entre as regiões cerebrais responsáveis pela atenção, memória de trabalho e controle comportamental, consistentes com os achados de Nascimento e Assis.

Como foi visto na maioria dos estudos, nos estudos de neuroimagem, indicam que o metilfenidato consegue regular padrões de conectividade neural em redes cerebrais como a rede de modo padrão, que está relacionada ao estado de repouso mental e processos de

autorreferência, sendo comumente hiperativa em crianças com TDAH; a rede de saliência, que encarrega de identificar e reagir a estímulos considerados relevantes, e a rede frontoparietal que atua no controle cognitivo e na manutenção da atenção, como apontado por Storebo *et al.*

Outra alteração está relacionada com a plasticidade neuronal, em que o metilfenidato parece influenciar a plasticidade sináptica, facilitando a reorganização funcional dos circuitos cerebrais, particularmente em regiões como o córtex pré-frontal e os gânglios da base (BRASIL, 2023). Com isso, os estudos analisados viram que essas modificações podem ajudar a melhorar o controle inibitório e as habilidades de planejamento.

Além disso, os estudos mostraram que o metilfenidato impacta na maturação do córtex pré-frontal, visto que, sendo o córtex pré-frontal uma das últimas áreas a completar seu desenvolvimento, essa medicação pode proporcionar uma melhora temporária em sua funcionalidade, contribuindo para o aprimoramento do controle executivo e da regulação emocional, como evidencia Nascimento e Assis.

Por fim, algumas questões ainda precisam ser mais esclarecidas e que necessitam de mais estudos, uma vez que há algumas incertezas quanto ao uso do metilfenidato com relação aos seus efeitos a longo prazo, se essas transformações neuronais influenciam o desenvolvimento cerebral ao longo da vida da criança, como também se essas transformações persistem após seu uso ser interrompido.

6.2 Limitações da revisão

Apesar das contribuições, a literatura revisada apresenta algumas limitações. As limitações identificadas nesta revisão estão relacionadas à quantidade restrita de artigos nas bases de dados que abordaram a questão de pesquisa. Outro fator limitante foi a inclusão exclusiva de crianças do sexo masculino em alguns estudos, o que dificultou uma compreensão abrangente dos efeitos do metilfenidato no cérebro infantil de forma geral. Além disso, o uso de apenas uma dose única da medicação impediu a avaliação dos efeitos a longo prazo do metilfenidato e dos possíveis impactos adversos que o uso contínuo desse medicamento pode ter no desenvolvimento das crianças. Com isso, essas limitações podem influenciar a generalização dos achados e indicam a necessidade de novas investigações para preencher essas lacunas.

Ademais, apesar dos baixos riscos de viés avaliados nos estudos selecionados, esse trabalho pode haver risco de viés.

7 CONCLUSÃO

O metilfenidato influencia a dinâmica dos estados cerebrais latentes e com essa influência acaba impactando a variabilidade comportamental. Observamos que crianças com TDAH apresentavam uma dinâmica anormal desses estados cerebrais latentes em comparação com crianças com desenvolvimento típico, sendo que um estado específico exibia alterações particularmente marcantes. Interessantemente, verificou-se que o metilfenidato normaliza essa dinâmica anormal, caracterizada por uma hiperconectividade na rede de modo padrão. Além disso, esses estudos mostraram que as alterações promovidas pelo metilfenidato nas interações funcionais específicas entre as redes de saliência e modo padrão estavam relacionadas à melhora da atenção sustentada.

Além disso, vimos que o impacto positivo do metilfenidato na cognição social, avaliado por meio dos testes de Teoria da Mente e Reconhecimento Facial de Emoções, pode ser parcialmente atribuído à influência desse estimulante na reatividade do sistema de ocitocina, possivelmente mediada por circuitos dopaminérgicos.

Ademais, nenhum estudo avaliou o impacto negativo, os contras que o uso do metilfenidato traz ou pode trazer para as crianças com TDAH que fazem uso desta medicação.

Sendo assim, como podemos relatar, o metilfenidato está relacionado com transformações neuronais no cérebro de uma criança com TDAH, regulando as áreas neurais e deixando próximo ao cérebro de uma criança com desenvolvimento típico. No entanto, ainda são necessários mais estudos que avaliem o uso a longo prazo em crianças com tal transtorno, sem restrição de gênero, com o objetivo de ampliar o conhecimento científico sobre o tema.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BEE, H., BOYD, D. **A Criança em Desenvolvimento**. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

BRASIL. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS, nº 23**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/produtos-para-a-saude/boletins/boletim-brasileiro-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-brats-no-23.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2025.

BRASIL. **Desenvolvimento neuropsicomotor, sinais de alerta e estimulação precoce**: um guia para pais e cuidadores primários [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Instituto do Câncer Infantil e Pediatria Especializada, Hospital da Criança de Brasília José Alencar. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/desenvolvimento_neuropsicomotor_guia_pais.pdf>. Acesso em 17 jan. 2024.

BRASIL. **Entre 5% e 8% da população mundial apresenta Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade**. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/entre-5-e-8-da-populacao-mundial-apresenta-transtorno-de-deficit-de-atencao-com-hiperatividade>>. Acesso em: 17 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde Materno Infantil. Coordenação-Geral de Saúde Perinatal e Aleitamento Materno. **Caderneta da criança**: menino: passaporte da cidadania. 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. 112 p.

CAMPOS, D., DENNIS, A. R., LOPEZ, F. A. **Tratado de Pediatria**. 4ª ed. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), 2017.

CHAN, E. **Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents**. AUGUSTYN, M., TEHRANI, N., eds. UptoDate. 2024. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-drugs-used-to-treat-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents?csi=8eed8dbe-0c6a-4e65-948c-73d807a67a08&source=contentShare>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

CHAN, E. **Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Epidemiology and pathogenesis**. AUGUSTYN, M., TEHRANI, N., eds. UptoDate. 2024. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-epidemiology-and-pathogenesis?csi=08c13a26-8bdb-4c2c-a4c8-aff92b100dfd&source=contentShare#H6>> Acesso em: 25 jul. 2024.

COUTO, Taciana de Souza; MELO-JUNIOR, Mario Ribeiro de; GOMES, Cláudia Roberta de Araújo. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH):

uma revisão. **Ciênc. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 241-251, abr. 2010. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212010000100019&lng=pt&nrm=iso. acessos em 26 jan. 2024.

CYPEL, S. REED, R. C.; DIAMENT, A. J. **Neurologia infantil**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

GILMORE, E. **Overview of neonatal brain malformations of the cortex**. PATTERSON, M.C., DASHE, J.F., eds. UptoDate. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-brain-malformations-of-the-cortex?csi=c932d2be-5e0f-46da-9594-b73465ab2cd8&source=contentShare> Acesso em: 25 jul. 2024.

GRABER, Evan G. Desenvolvimento infantil. **Manual MSD**: versão para profissionais da saúde, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/pediatria/crescimento-e-desenvolvimento/desenvolvimento-infantil>. Acesso em: 17 jan. 2024.

HALPERN, R. **Manual de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento**. Barueri: Manole, 2014.

HUANG, Juebin. Visão Geral da Função Cerebral. Manual MSD: versão para profissionais de saúde, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/fun%C3%A7%C3%A3o-e-disfun%C3%A7%C3%A3o-dos-lobos-cerebrais/vis%C3%A3o-geral-da-fun%C3%A7%C3%A3o-cerebral>. Acesso em 27 jan. 2024.

MACHADO, Angelo. **Neuroanatomia funcional**. 4ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

MELO, Thaísa Martins. CARVALHO, Alcione Silva. ANDRADE, Leonardo Guimarães. **O uso do Metilfenidato em pacientes com TDAH**. *Revista REASE*, São Paulo. v. 8, n. 4, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/5100/1937>. Acesso em: 6 jan. 2025.

MOURÃO-JÚNIOR, Carlos A., OLIVEIRA, Andréa O., FARIA, Elaine L. B. **Neurociência cognitiva e desenvolvimento humano**. Temas em Educação e Saúde, Minas Gerais, 7(1517-7947), 9-30, março, 2017.

NEUROPSICOGNITIVO. **TDAH: impacto no cérebro**. Neuropsicognitivo, [s.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://neuropsicognitivo.com.br/tdah-impacto-no-cerebro/>. Acesso em: 6 jan. 2025.

NASCIMENTO, M. H. L. ASSIS, J. R. **Efeitos do Cloridrato de metilfenidato em indivíduos portadores de TDAH quando comparados com o grupo controle: uma revisão sistemática**. In: FEPEG – Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão, 2018, Montes Claros. Montes Claros: Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), 2018. Disponível em: <http://www.fepeg2018.unimontes.br/anais/download/bffd3e0b-bf77-4121-affd-39a497437c8a>. Acesso em: 24 jan. 2025.

PEGORER, F. R. **Ritalina (Cloridrato de Metilfenidato)**. Taboão da Serra: Novartis Biociências S.A., 2022. Bula do medicamento.

PINHEIRO, Pedro. Metilfenidato (Ritalina): indicações e como tomar. **MD.Saúde**, 2022. Disponível em <<https://www.mdsaude.com/bulas/metilfenidato/>>. Acesso em 21 jan. 2024.

RUFINO, E. D. **Concerta (Cloridrato de Metilfenidato)**. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA., 2022. Bula do medicamento.

SANTOS, Letícia de F., VASCONCELOS, Laércia A. **Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em crianças: Uma Revisão Interdisciplinar**. *Psic.: Teor. e Pesq.*, Brasília, Out-Dez 2010, Vol. 26 n. 4, pp. 717-724. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ptp/a/xD3ksy5kVHLqFVQyGL5jtzz/?format=pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SILVA, L. L. da; SOUZA, D. S. de; FERREIRA, M. F.; OLIVEIRA, P. R. de; LIMA, R. C.. **Características clínicas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes: associação com qualidade de vida e aspectos comportamentais**. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 40, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/LbWNFccWvXYmnZRJJPZhDZM/?lang=pt>. Acesso em: 6 jan. 2025.

STERNE, J. A. C. *et al.* **RoB 2**: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, [s.l.], v. 366, p. 14898, 2019.

STOREBØ, O.; RAMSTAD, E.; KROGH, H.; NILASEN, T.; SKOOG, M.; HOLMSKOV, M.; ROSENDAL, S.; GROTH, C.; MAGNUSSON, F. L.; MOREIRA-MAIA, C. R.; GILLIES, D.; BUCH RASMUSSEN, K.; GAUCI, D.; ZWI, M.; KIRUBAKARAN, R.; FORSBØL, B.; SIMONSEN, E.; GLUUD, C. **Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11, 2015. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub2.