

O uso indiscriminado de psicoestimulantes para melhora do desempenho acadêmico por estudantes saudáveis

The psychostimulant abuse to improve cognitive enhancement in healthy students

El abuso de psicoestimulantes para mejorar el rendimiento académico de estudiantes sanos

Recebido: 06/01/2023 | Revisado: 19/01/2023 | Aceitado: 20/01/2023 | Publicado: 23/01/2023

Rebeca de Araújo Matos Rego

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-4342>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: rebeca.rego06@gmail.com

Maria Eduarda Souza Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-3305>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: dudasouzamendes2000@gmail.com

Yuri de Castro Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2604>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: yuri.castro@fesar.edu.br

Resumo

O aumento do uso de psicoestimulantes por estudantes saudáveis tem gerado questionamentos acerca dos efeitos para o aumento da performance acadêmica. Com isso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a efetividade dessas drogas no aumento da performance acadêmica em pessoas saudáveis. Direcionada com auxílio de descritores verificados no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Headings (MESH) de acordo com cada base de dados. Para a produção do artigo, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED). Foram selecionados como critérios de inclusão: responder à pergunta-alvo e estar escrito em português ou inglês. Como resultado, foram obtidos 13 estudos. Após análise, observou-se um estudo que reuniu dados de pesquisa on-line para documentar o benefício acadêmico percebido do NPS e sua relação com tal prática (*nonmedical use of prescription stimulants*- uso de estimulantes sem prescrição médica), em que 28,6% dos usuários concordaram que o NPS poderia melhorar o desempenho acadêmico, e outros 38,0% não tinham certeza. Notou-se também que padrões de consumo de bebida e *cannabis* estavam mais associados ao NPS. Além disso, associou-se o uso do metilfenidato à melhora da memória de longo prazo, contudo, os resultados mostraram-se conflitantes. Assim, faz-se necessário o seguimento de novas pesquisas, visando intensificar a disseminação de informações acerca dos riscos da automedicação e promover ações com enfoque na saúde mental dos acadêmicos.

Palavras-chave: Psicoestimulantes; Estudantes saudáveis; Aprimoramento cognitivo; Abuso de estimulantes.

Abstract

The increased use of psychostimulants by healthy students has raised questions about their effects on increasing academic performance. With this, the present study aimed to carry out an integrative review on the effectiveness of these drugs in increasing academic performance in healthy people. Directed with the help of descriptors verified in Health Sciences Descriptors (DECS) and Medical Subject Headings (MESH) according to each database. For the production of the article, searches were carried out in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Virtual Health Library (BVS), Web of Science, National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED). The following were selected as inclusion criteria: answering the target question and being written in Portuguese or English. As a result, 13 studies were obtained. After analysis, a study was observed that gathered online research data to document the perceived academic benefit of NPS and its relationship with such practice (*nonmedical use of prescription stimulants*), in which 28.6 % of users agreed that NPS could improve academic performance, and another 38.0% were not sure. It was also noted that drinking and cannabis consumption patterns were more associated with NPS. In addition, the use of methylphenidate was associated with improvement in long-term memory, however, the results were conflicting. Thus, it is necessary to follow up on new research, aiming to intensify the dissemination of information about the risks of self-medication and to promote actions focused on the academic mental health.

Keywords: Psychostimulants; Healthy students; Cognitive enhancement; Stimulant abuse.

Resumen

El mayor uso de psicoestimulantes por parte de estudiantes sanos ha planteado dudas sobre sus efectos en el aumento del rendimiento académico. Con ello, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión integradora sobre la efectividad de estos fármacos en el aumento del rendimiento académico en personas sanas. Dirigido con la ayuda de descriptores verificados en Health Sciences Descriptors (DECS) y Medical Subject Headings (MESH) según cada base de datos. Para la elaboración del artículo se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Virtual Health Library (BVS), Web of Science, National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED). Fueron seleccionados como criterios de inclusión: responder a la pregunta objetivo y estar escrito en portugués o inglés. Como resultado se obtuvieron 13 estudios. Tras el análisis, se observó un estudio que recopiló datos de investigación en línea para documentar el beneficio académico percibido de las NPS y su relación con dicha práctica (uso no médico de estimulantes recetados), en el que el 28,6 % de los usuarios estuvo de acuerdo en que las NPS podrían mejorar el rendimiento académico, y otro El 38,0% no estaba seguro. También se observó que los patrones de consumo de alcohol y cannabis estaban más asociados con las NSP. Además, el uso de metilfenidato se asoció con una mejora en la memoria a largo plazo; sin embargo, los resultados fueron contradictorios. Por lo tanto, es necesario dar seguimiento a nuevas investigaciones, con el objetivo de intensificar la difusión de información sobre los riesgos de la automedicación y promover acciones enfocadas en la salud mental de los académicos.

Palabras clave: Psicoestimulantes; Estudiantes saludables; Mejora cognitiva; Abuso de estimulantes.

1. Introdução

Os psicoestimulantes cerebrais são as drogas de escolha no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), narcolepsia e outras comorbidades que afetam o bom desempenho neurocognitivo e prejudicam a manutenção do foco. O metilfenidato é um psicoestimulante utilizado no tratamento do TDAH, que atua na inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, promovendo aumento da atividade motora, melhora da capacidade concentração e diminuição da necessidade de sono. O modafinil, estimulante não anfetamínico, é utilizado no tratamento da narcolepsia, um raro distúrbio do sono que se define em uma necessidade recorrente de dormir, sendo eficaz no aumento do estado de vigília e diminuição do tempo de reação. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se na hipótese de que ele aumenta os níveis de catecolaminas extracelulares e ativa indiretamente o sistema hipocretinérgico (Repantis *et al.*, 2021; Nasário *et al.*, 2022; American Psychiatric Association [APA], 2014; Franke *et al.*, 2014).

Houve um aumento no comércio mundial de Metilfenidato entre os anos de 2008 e 2017. No Brasil, segundo estudos, o aumento do consumo dessa medicação pode estar relacionado ao aumento do número de casos diagnosticados de TDAH. Contudo, tanto o MPH quanto o Modafinil estão sendo cada vez mais usados para melhora do potencial cognitivo por razões não médicas. Além dessa motivação, destacam-se também o uso recreativo e estético (Nasário *et al.*, 2022; Schmidt *et al.*, 2017; Sahakian *et al.*, 2015; Monteiro *et al.*, 2017).

O meio acadêmico é constituído, majoritariamente, por jovens de diversas realidades, as quais envolvem mudanças de rotina que, muitas vezes, afetam a qualidade de vida desses indivíduos. A partir disso e, diante da demanda por um alto desempenho, o uso de psicoestimulantes por estudantes saudáveis tem crescido. As principais motivações citadas por universitários envolvem o aprimoramento cognitivo e a redução do tempo de sono, a fim de promover uma melhora do desempenho acadêmico. Nos últimos anos, o uso indiscriminado de diversos medicamentos estimulantes aumentou nessa população, sendo menores apenas para a maconha como a forma mais comum de uso de drogas ilícitas entre estudantes universitários (Silva e Heleno, 2012; Silva *et al.*, 2018; Nasário *et al.*, 2022; Looby and Mitch, 2011).

O uso de estimulantes de prescrição não médica é definido como o uso de um medicamento geralmente prescrito para tratar o TDAH sem receita médica ou de forma inconsistente com as ordens do médico. Enquanto estimulantes prescritos, como o metilfenidato, são benéficos para o tratamento do TDAH, o uso não médico dessas drogas está associado com risco de dependência e uso de outras substâncias. Além disso, outros estudos transversais associaram os usuários de estimulantes sem prescrição médica ao etilismo e uso de drogas ilícitas, principalmente *cannabis*. Tem-se questionado o benefício cognitivo

dessa prática, uma vez que o efeito de melhora desse potencial não é estabelecido em indivíduos que não possuem diagnóstico de TDAH (Arria *et al.*, 2017; Arria *et al.*, 2013; Arria *et al.*, 2017; Looby and Mitch., 2011).

O metilfenidato, por ser uma droga dopaminérgica, possui efeitos variáveis em função das demandas da tarefa em adultos saudáveis, de modo que pode haver melhora em determinadas tarefas em detrimento de outras. Enquanto estudos demonstraram que o modafinil foi capaz de produzir efeitos de aprimoramento cognitivo e diminuir o tempo de reação do sinal de parada nessa população. Contudo, esse uso pode estar associado ao aumento de problemas relacionados a substâncias (Nandam *et al.*, 2014; Schmidt *et al.*, 2017; Arria *et al.*, 2017).

Considerando a disseminação do uso de psicoestimulantes dentro do meio acadêmico sem prescrição médica, mais estudos científicos e planejamentos que sintetizem a literatura sobre essa temática devem ser realizados. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a efetividade dessas drogas no aumento da performance acadêmica em pessoas saudáveis.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, a qual é de ampla abordagem metodológica no tocante a revisões e, fundamenta-se em finalidades que envolvem a revisão de teorias e evidências, a definição de conceitos e reúne informações significativas de determinada temática ou área do conhecimento. (Souza, 2010).

O processo de construção da revisão de literatura integrativa foi realizado com base em 6 estágios: (1) elaboração da pergunta norteadora, (2) busca ou amostragem na literatura, (3) coleta de dados, (4) análise crítica dos estudos incluídos, (5) discussão dos resultados e (6) apresentação da revisão integrativa. (Souza, 2010).

A partir da análise da problemática envolvida no projeto de pesquisa, foi elaborada a questão norteadora: “O uso de psicoestimulantes por estudantes saudáveis promove aumento da performance acadêmica?”. Tal questão envolveu uma seleção de palavras que foram necessárias para a pesquisa e para a localização de estudos primários encontrados nas bases de dados (Stillwell *et al.*, 2010).

Para a produção do projeto de pesquisa, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED).

Ao realizar uma consulta no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Headings (MESH), foram definidos os descritores e palavras-chave. Para a pesquisa nas plataformas foi utilizado o operador booleano “and” e utilizou-se o filtro (Ensaio Clínico Randomizado) em todas as buscas. Devido à maioria da relação das revistas disponíveis nas bases de dados e artigos apresentarem língua inglesa, foram inseridos descritores em inglês. O Quadro 1 apresenta os descritores e as palavras-chave aplicados nesse projeto de pesquisa, a fim de sintetizar o formato da busca (Pellizon, 2004).

Quadro 1 - Descritores e palavras-chave.

| Descritores | Palavras-Chave |
|--------------------|-----------------------|
| Students | Psychostimulants |
| University | Healthy students |
| Cognition | Cognitive enhancement |
| Methylphenidate | Stimulant abuse |
| Off-label use | |

Fonte: Autores (2022).

A partir da seleção dos descritores, foi realizado um cruzamento entre eles, conforme o Quadro 2, após essa etapa, foram lidos os títulos e resumos dos artigos das bases de dados.

Quadro 2 - Cruzamentos dos Descritores.

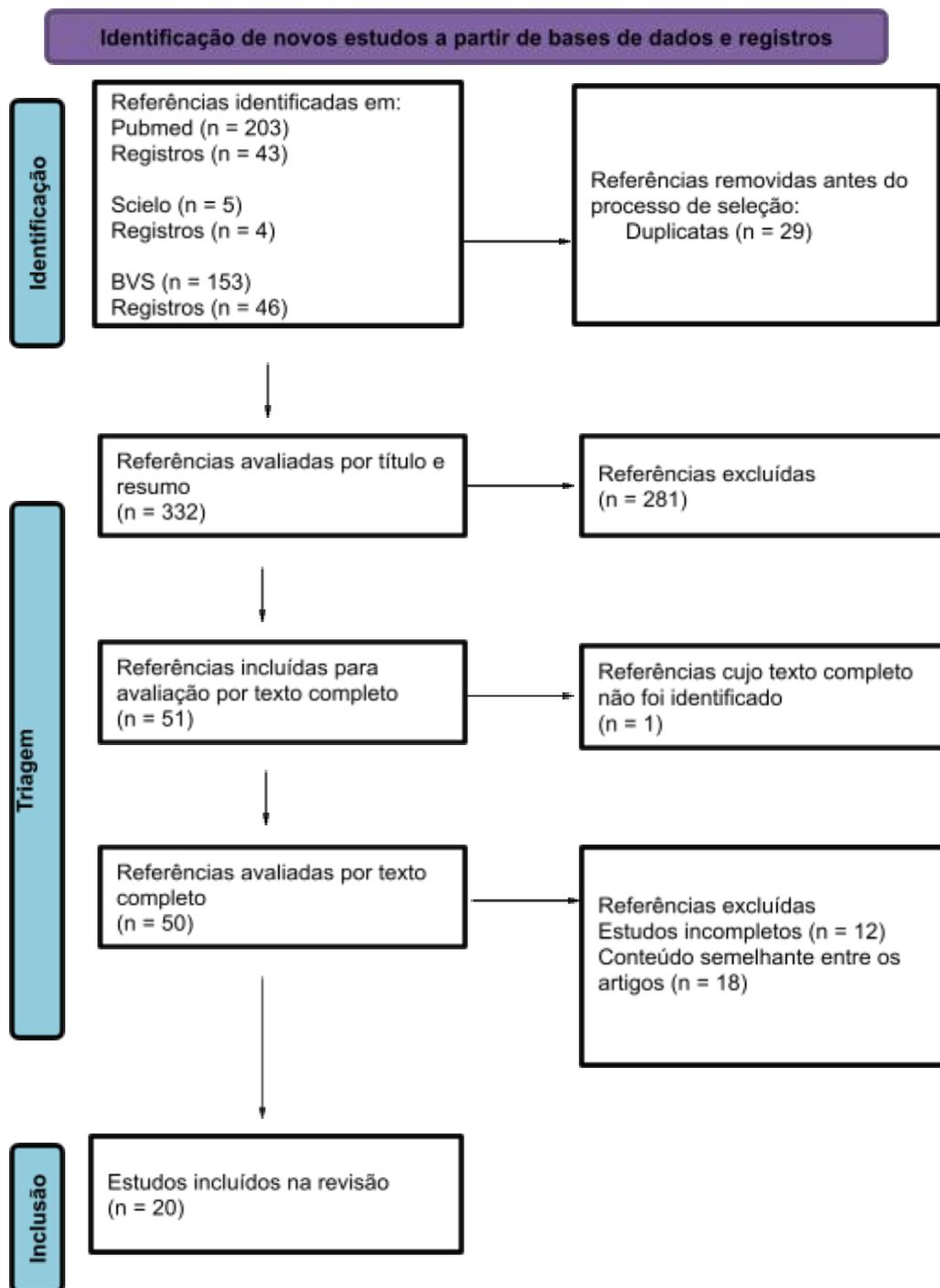
| PUBMED | BVS | SciELO |
|---|---|---|
| “Students and University and Cognition” | “Students and University and Cognition” | “Students and University and Cognition” |
| “Methylphenidate and Off-label use” | “Methylphenidate and Off-label use” | “Methylphenidate and Off-label use” |
| “Off-label use and Cognition” | “Off-label use and Cognition” | “Off-label use and Cognition” |
| “Off-label use and University” | “Off-label use and University” | “Off-label use and University” |

Fonte: Autores (2022).

A seleção contou com os seguintes critérios de inclusão: ter sido publicado entre 1997 e 2022, responder à pergunta alvo e estar escrito em inglês e português, analisando título, volume, número, local de realização do estudo, método e tipo de estudo. Após a análise, foram excluídas as publicações que não correspondiam aos critérios de inclusão já citados, os artigos de dupla publicação e os dos tipos preprint, editoriais, pré-proof e carta ao editor. Depois do 1º processo de exclusão, foram lidos de forma completa os textos dos artigos selecionados. Um 2º processo excluiu artigos que não responderam à pergunta da pesquisa, com conteúdo semelhante entre os artigos e estudos incompletos. Com a amostra delimitada, realizou-se leitura analítica e crítica dos dados encontrados, a fim de ordenar e extrair os resultados para cumprir os objetivos da pesquisa.

A triagem dos artigos foi realizada conforme a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), dessa forma, a quantidade de artigos escolhidos no primeiro momento da pesquisa foram 361 selecionados das bases de dados eletrônicas, na busca primária para leitura de título, total de 281 referências excluídas após leitura de título, que não fazem parte do critério de inclusão. Referências avaliadas em texto completo são de 50, eliminadas 30 com conteúdo semelhante entre os artigos e estudos incompletos, total de 20 artigos incluídos para a realização de revisão integrativa de literatura, assim como mostra na Figura 1 (Liberati et al., 2009).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos para revisão integrativa.



Fonte: Adaptado de PRISMA (2020).

3. Resultados

A Revisão integrativa foi realizada com base na análise do conteúdo e integração dos 20 artigos selecionados dentro dos critérios pré-estabelecidos. Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1997 e 2022, com maior média de estudos nos últimos 10 anos. O idioma mais frequente foi inglês com 19 estudos, seguido de 1 em português. Uma visão geral desses artigos segue abaixo, no Quadro 3.

Quadro 3 - Abordagem geral dos resultados do uso dos psicoestimulantes conforme a autoria.

| Autor | Resultado |
|------------------------------------|---|
| Franke et al., 2014 | Efeitos pró-cognitivos limitados |
| Linszen et al., 2012 | Melhora da memória declarativa |
| Ter Huurne et al., 2015 | Geralmente aumenta a precisão das atividades, como também aumentou os custos de distração do tempo de reação. De modo que o metilfenidato aumenta processamento cognitivo que pode ser vantajoso, mas em alguns casos também desvantajosos, dependendo da tarefa à mão. |
| Elliott et al., 1997 | Melhora os aspectos executivos da função espacial em novas tarefas, mas prejudicando o desempenho previamente estabelecido |
| Becker et al., 2022 | Reflete um efeito de aprimoramento cognitivo no nível do sistema neural específico para o aprimoramento de memória induzido por estimulantes |
| Van der Schaaf et al., 2013 | O metilfenidato melhorou o aprendizado de recompensa <i>versus</i> punição em indivíduos com alta memória de trabalho, enquanto prejudicou o aprendizado de recompensa <i>versus</i> punição em indivíduos com baixa memória de trabalho |
| Schmidt et al., 2017 | A comparação direta de metilfenidato, modafinil e 3,4-metilenodioximetanfetamina revelou amplo recrutamento de regiões fronto-parietais, mas efeitos específicos de metilfenidato no giro temporal médio/superior, córtex cingulado anterior e ativação da área motora pré-suplementar, sugerindo modulações dissociáveis das redes de inibição de resposta e potencialmente a superioridade do metilfenidato na melhoria do desempenho cognitivo em indivíduos saudáveis |
| Turner et al., 2003 | Esses dados indicam que o modafinil melhora seletivamente o desempenho da tarefa neuropsicológica. Esta melhoria pode ser atribuída a uma maior capacidade de inibir respostas pré-potentes. Este efeito parece reduzir a resposta impulsiva, sugerindo que o modafinil pode ser benéfico no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. |
| Repantis et al., 2020 | O metilfenidato teve efeitos positivos na fadiga autorrelatada, bem como na memória declarativa 24 horas após o aprendizado; a cafeína teve um efeito positivo na atenção sustentada; não houve efeito significativo do modafinil em nenhum dos instrumentos da bateria de testes. Todos os estimulantes foram bem tolerados e não foram encontrados efeitos negativos em outros domínios cognitivos. |
| Looby and Mitch, 2011 | Os efeitos placebo para estimulantes de prescrição influenciam o humor subjetivo e podem estar implicados no uso de estimulantes não médicos. |
| Ilieva et al., 2013 | Por isso, chegou-se à conclusão que MAS (sais mistos de anfetamina) não tem mais do que pequenos efeitos na cognição em adultos jovens saudáveis. |

Fonte: Autores (2022).

Em primeiro lugar, dentre os resultados encontrados, houve a definição de aprimoramento cognitivo farmacológico como o uso de qualquer droga psicoativa com a finalidade de melhorar a cognição, por exemplo, em relação à atenção, concentração ou memória por indivíduos saudáveis. As substâncias comumente usadas podem ser categorizadas em três grupos de drogas: (1) drogas de venda livre, como café, bebidas cafeinadas/energéticas, comprimidos de cafeína ou Ginkgo biloba; (2) medicamentos aprovados para o tratamento de certos distúrbios e usados indevidamente para o aprimoramento cognitivo: medicamentos para tratar o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), como os estimulantes metilfenidato (MPH, por exemplo, Ritalina®) ou anfetaminas (AMPH, por exemplo, Attenin®) ou Adderall®, para tratar distúrbios do sono como modafinil ou para tratar doença de Alzheimer como inibidores de acetilcolinesterase; (3) drogas ilícitas, como AMPH ilícito, por exemplo, “speed”, ecstasy, metanfetamina (metanfetamina) ou outras. (Franke *et al.*, 2014.)

Com base nos resultados, encontrou-se um estudo que reuniu dados de pesquisa on-line de uma amostra grande e demograficamente diversa de estudantes universitários para documentar a prevalência do benefício acadêmico percebido do NPS (*nonmedical use of prescription stimulants*- uso de estimulantes sem prescrição médica) para melhorar as notas e examinar a associação entre essa crença e o NPS. No geral, 28,6% concordaram ou concordaram fortemente que o NPS poderia ajudar os alunos a obter notas mais altas, e outros 38,0% não tinham certeza. Estudantes com um nível mais alto de benefício acadêmico percebido do NPS e padrões mais frequentes de consumo de bebida e maconha eram mais propensos a se envolver no NPS, mesmo após o ajuste para uma ampla gama de covariáveis. Isso explica a alta incidência do uso de psicoestimulantes pelos estudantes. (Arria *et al.*, 2018.)

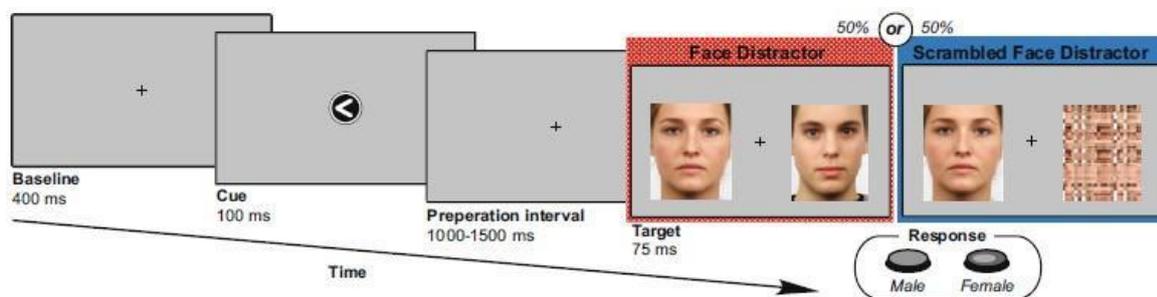
Na integração dos artigos percebe-se que o resultado da utilização desses psicoestimulantes tem efeitos controversos. Para Franke *et al.*, (2014.), por meio de evidências de ensaios randomizados controlados com placebo mostram que essas substâncias têm efeitos pró-cognitivos limitados, como demonstrado, por exemplo, no que diz respeito ao aumento da atenção, aumento da velocidade cognitiva ou redução dos tempos de reação, mas ao mesmo tempo apresenta riscos de segurança consideráveis para os consumidores. Em contrapartida, observou-se que o uso do metilfenidato está associado à melhora da memória declarativa, ou seja, memória de longo prazo. Isso pode ser notado, em um estudo cruzado duplo-cego controlado por placebo, com 19 voluntários saudáveis do sexo masculino foram testados após uma dose única de placebo ou 10, 20 ou 40 mg de metilfenidato (Linssen *et al.*, 2012).

Os testes de desempenho cognitivo incluíram: 1) um teste de aprendizado de palavras para ser uma medida de memória declarativa, no qual incluiu 30 palavras que foram apresentadas em uma tela de computador tempo de apresentação dos estímulos. Essa apresentação foi repetida três vezes usando a mesma sequência de palavras, cada vez seguida de evocação livre imediata de todas as palavras lembradas. Trinta minutos após a recordação livre imediata da série final, os participantes foram submetidos a um teste de recordação tardia e um teste de reconhecimento; 2) um teste de memória de trabalho espacial, com realocação de objetos, em que os participantes foram instruídos a colocar os objetos em sua posição original com a maior precisão possível; 3) um teste de mudança de conjunto, para isso, os participantes foram apresentados a um fluxo de estímulos auditivos e visuais, incluindo quadrados azuis claros e escuros na tela do computador e tons altos e baixos por meio de fones de ouvido; 4) um teste de sinal de parada, no qual, foi usada para medir a impulsividade motora. Nesta tarefa, os participantes foram solicitados a responder aos sinais de partida e inibir a resposta quando um sinal de parada foi apresentado; 5) uma versão computadorizada do teste de planejamento da Torre de Londres, neste teste, em uma tela de computador, duas matrizes de bolas de cores diferentes (vermelha, amarela e azul) em palitos eram apresentadas até que o sujeito respondesse. Foi solicitado ao sujeito que indicasse o número mínimo de passos necessários para reorganizar as bolas na configuração inferior para corresponder à disposição apresentada na metade superior da tela. Os resultados dos seguintes testes são: a consolidação da memória declarativa melhorou significativamente em relação ao placebo após 20 e 40 mg de metilfenidato. O metilfenidato

também melhorou a mudança de conjunto e interrompeu o desempenho da tarefa de sinal de parada, mas não afetou a memória de trabalho espacial ou o planejamento da Torre de Londres (Linszen *et al.*, 2012).

Ter Huurner *et al.*, (2015), realizou um estudo que investigou o efeito do metilfenidato na capacidade de ignorar distrações. Nesse estudo, foram empregados um desenho cruzado duplo-cego, usando uma tarefa visuoespacial de identificação de gênero com distratores laterais com e sem recursos relevantes para o alvo. Para essa análise, foram utilizados dez rostos masculinos e dez femininos como alvos. Para os distratores de face, dez faces neutras em relação ao sexo foram usadas, o que foram feitas pela transformação de uma imagem de um homem e uma mulher. Para os distratores de rosto embaralhado, foram adaptadas dez fotos dos rostos neutros em relação ao sexo, misturando eles para dificultar o reconhecimento, como mostra a Figura 2.

Figura 2 - Representação esquemática do paradigma.



Fonte: Ter Huurner *Et Al.*, (2015).

Nesse viés, encontrou-se por meio desse estudo dois efeitos da droga: (1) os sujeitos foram geralmente mais precisos na identificação de características dos estímulos faciais após administração de metilfenidato, e (2) o metilfenidato aumentou os custos do distrator, em termos de tempos de reação (não em termos de precisão). Pode parecer paradoxal que uma droga usada para tratar problemas no TDAH, além de geralmente aumentar a precisão, também aumentou os custos de distração do tempo de reação. Assim, por meio dele, os autores chegaram à conclusão que o metilfenidato não tem um efeito geral de aumento na atenção. Por isso, hipotizaram que o metilfenidato aumenta o processamento cognitivo que pode ser vantajoso, mas em alguns casos também desvantajoso, dependendo da forma que foi utilizado (Ter Huurner *et al.*, 2015)

Para corroborar sobre os efeitos da droga, em um estudo feito anteriormente, em 1997, vinte e oito homens jovens e saudáveis participaram de um estudo contrabalançado, duplo-cego e controlado por placebo dos efeitos do metilfenidato. Os resultados são consistentes com a hipótese de que o metilfenidato influencia o desempenho de duas maneiras conflitantes. Esse padrão de efeitos é discutido dentro da estrutura de mecanismos de excitação duais e interativos, de modo que melhora os aspectos executivos da função espacial em novas tarefas, mas prejudicando o desempenho previamente estabelecido (Elliott *et al.*, 1997).

Em contrapartida a isso, por meio da utilização dos dados comportamentais de um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de metilfenidato, modafinil e cafeína em 48 adultos saudáveis do sexo masculino. Estimulantes como metilfenidato, modafinil e cafeína demonstraram repetidamente melhora nos processos cognitivos, como atenção e memória. No entanto, os mecanismos funcionais do cérebro subjacentes a esses efeitos cognitivos gerados por estimulantes ainda são pouco caracterizados. Os resultados mostram que o desempenho em diferentes tarefas de memória é aprimorado, e a conectividade funcional (FC) especificamente entre a rede frontoparietal (FPN) e a rede de modo padrão (DMN) é modulada pelos estimulantes em comparação com o placebo. A diminuição da conectividade negativa entre o pré-frontal direito e o parietal medial, mas também entre o lobo temporal medial e as regiões visuais do cérebro, previu o aumento da memória

latente induzida por estimulantes. Assim, os resultados preliminares indicam que a redução da FC negativa entre o FPN e DMN, bem como entre as regiões visual, reflete um efeito de aprimoramento cognitivo no nível do sistema neural específico para o aprimoramento de memória induzido por estimulantes (Becker *et al.*, 2022).

Em outra investigação sobre os efeitos do metilfenidato (Ritalina, 20 mg), foram utilizados estudantes saudáveis em um projeto cruzado dentro do sujeito, duplo-cego e controlado por placebo. Nessa abordagem, houve resultados que revelaram que os efeitos do metilfenidato variaram tanto em função das demandas da tarefa quanto em função da capacidade de memória de trabalho inicial. Especificamente, o metilfenidato melhorou o aprendizado de recompensa *versus* punição em indivíduos com alta memória de trabalho, enquanto prejudicou o aprendizado de recompensa *versus* punição em indivíduos com baixa memória de trabalho (Van der Schaaf *et al.*, 2013).

A fim de avaliar uma abordagem diferenciada, em uma pesquisa foi utilizado uma ressonância magnética funcional para avaliar a ativação cerebral durante a inibição da resposta motora, Schmidt *et al.*, (2017) utilizou um projeto duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, metilfenidato, modafinil e 3,4-metilenodioximetanfetamina foram administrados a 21 indivíduos saudáveis durante a realização de uma ressonância magnética funcional para avaliar. Em relação ao placebo, metilfenidato e modafinil, mas não 3,4-metilenodioximetanfetamina, melhorou o desempenho inibitório. O metilfenidato aumentou significativamente a ativação no giro frontal médio direito, giro temporal médio/superior, lóbulo parietal inferior, área motora pré-suplementar e córtex cingulado anterior em comparação com placebo. O metilfenidato também induziu ativação significativamente maior no córtex cingulado anterior e na área motora pré-suplementar e em relação ao modafinil. Em relação ao placebo, o modafinil aumentou significativamente a ativação no giro frontal médio direito e lóbulo parietal superior/inferior, enquanto 3,4-metilenodioximetanfetamina aumentou significativamente a ativação no giro frontal médio/inferior direito e lóbulo parietal superior. A comparação direta de metilfenidato, modafinil e 3,4-metilenodioximetanfetamina revelou amplo recrutamento de regiões fronto-parietais, mas efeitos específicos de metilfenidato no giro temporal médio/superior, córtex cingulado anterior e ativação da área motora pré-suplementar, sugerindo modulações dissociáveis das redes de inibição de resposta e potencialmente a superioridade do metilfenidato na melhoria do desempenho cognitivo em indivíduos saudáveis (Schmidt *et al.*, 2017).

Turner *et al.*, (2003) também reafirma os benefícios da droga, ao passo que sessenta voluntários do sexo masculino adultos jovens e saudáveis receberam uma dose oral única de placebo ou 100 mg ou 200 mg de modafinil antes de realizar uma variedade de tarefas destinadas a testar a memória e a atenção. O modafinil melhorou significativamente o desempenho em testes de amplitude de dígitos, memória de reconhecimento de padrões visuais, planejamento espacial e tempo de reação do sinal de parada. Os indivíduos relataram sentir-se mais alertas, atentos e energéticos com a droga. Os efeitos não foram claramente dependentes da dose, exceto aqueles observados com o paradigma do sinal de parada. Em contraste com as descobertas anteriores com metilfenidato, não houve efeitos significativos da droga na extensão da memória espacial, memória de trabalho espacial, processamento rápido de informações visuais ou mudança de conjunto de atenção. Além disso, não foram identificados efeitos na aprendizagem dos associados pareados. Esses dados indicam que o modafinil melhora seletivamente o desempenho da tarefa neuropsicológica. Esta melhoria pode ser atribuída a uma maior capacidade de inibir respostas prepotentes. Este efeito parece reduzir a resposta impulsiva, sugerindo que o modafinil pode ser benéfico no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Repantis *et al.*, (2020), também realizou uma comparação com o efeito placebo só que com três estimulantes (cafeína, metilfenidato, modafinil). Nesse estudo, utilizou-se um estudo piloto com três braços em que participantes do sexo masculino receberam placebo e um dos três estimulantes e foi avaliado o desempenho cognitivo com uma bateria de testes que captura vários domínios cognitivos. O metilfenidato teve efeitos positivos na fadiga auto relatada, bem como na memória declarativa 24 horas após o aprendizado; a cafeína teve um efeito positivo na atenção sustentada; não houve efeito significativo do

modafinil em nenhum dos instrumentos da bateria de testes. Todos os estimulantes foram bem tolerados e não foram encontrados efeitos negativos em outros domínios cognitivos. Os poucos efeitos positivos significativos observados dos estimulantes testados foram específicos do domínio e de magnitude bastante baixa.

Em outra análise com efeito placebo, demonstrou-se efeitos significativos do efeito placebo no qual, examinou-se se os efeitos do placebo influenciam os relatos de humor subjetivo e desempenho cognitivo entre estudantes universitários que endossaram vários fatores de risco para o uso indevido de estimulantes prescritos como o envolvimento de fraternidade/irmandade, consumo excessivo de álcool e uso de cannabis. Para isso, foram utilizados noventa e seis indivíduos (60% do sexo masculino) completaram uma bateria de testes cognitivos e questionários avaliando o estado de humor atual em duas ocasiões. Quarenta e sete participantes foram randomizados para uma condição experimental e ingeriram oralmente o que acreditavam ser MPH, embora na verdade placebo, em uma visita e não receberam medicação na outra visita. O grupo controle não recebeu medicação em nenhuma das visitas. Durante a visita de administração, os participantes experimentais relataram sentir-se significativamente mais altos e estimulados em comparação com a visita sem administração e os indivíduos de controle. No entanto, as diferenças de aprimoramento cognitivo geralmente não foram observadas entre as visitas ou grupos. Esta pesquisa demonstra que os efeitos placebo para estimulantes de prescrição influenciam o humor subjetivo e podem estar implicados no uso de estimulantes que não precisam de prescrição (Looby and Mitch, 2011).

Em relação a outro psicoestimulante, na avaliação dos efeitos da MAS (Sais Mistos de Anfetamina) em adultos jovens saudáveis com um estudo cruzado duplo-cego controlado por placebo com poder adequados, foram examinados os efeitos em 13 medidas de capacidade cognitiva, incluindo memória episódica, memória de trabalho, controle inibitório, criatividade convergente, inteligência e desempenho escolar, com os objetivos de determinar (1) se a droga é pelo menos moderadamente aprimorada para algumas ou todas as habilidades cognitivas testadas, (2) se seus efeitos na cognição são moderados pela capacidade de linha de base ou genótipo e (3) se induz uma percepção ilusória de aprimoramento cognitivo. Os resultados não revelaram aprimoramento de quaisquer habilidades cognitivas pelo MAS para os participantes em geral. Apesar da falta de aprimoramento observada para a maioria das medidas e a maioria dos participantes, os participantes, no entanto, acreditavam que seu desempenho foi mais aprimorado pela cápsula ativa do que pelo placebo. Por isso, chegou-se à conclusão que MAS (sais mistos de anfetamina) não tem mais do que pequenos efeitos na cognição em adultos jovens saudáveis (Ilieva *et al.*, 2013).

Para Nasário *et al.*, (2017), por meio dos resultados de uma pesquisa descritiva de caráter qualitativo, há a reafirmação da hipótese de efeito relacionado a sensações de bem-estar em pessoas saudáveis, o que torna preocupante a injustificada exposição aos efeitos adversos da droga. Dessa maneira, percebe-se que há melhora do bem-estar mas grande exposição aos efeitos colaterais da droga.

4. Discussão

O uso não médico de medicamentos estimulantes prescritos, como o metilfenidato (MPH), aumentou entre os estudantes universitários nos últimos anos. Motivações comuns para uso incluem aprimoramentos na cognição e excitação subjetiva. Como não está claro se a medicação estimulante exerce o mesmo efeito em indivíduos saudáveis como naqueles com TDAH, é possível que muitos efeitos relatados de estimulantes prescritos por indivíduos saudáveis possam derivar de efeitos placebo, o que pode ser um importante mecanismo subjacente ao início e manutenção do tratamento (Looby and Mitch, 2011).

Sobre o uso desses estimulantes, um motivo comumente identificado entre os alunos que se envolvem no NPS (*nonmedical use of prescription stimulants*- uso de estimulantes sem prescrição médica) é melhorar as notas. Vários estudos de pesquisa observaram que o NPS provavelmente não confere uma vantagem acadêmica e está associado ao consumo excessivo de álcool e outras drogas. Por isso, torna-se imprescindível a necessidade de intervenções que corrijam simultaneamente

percepções errôneas relacionadas ao benefício acadêmico e direcionem o uso de álcool e maconha para reduzir o NPS (Arria *et al.*, 2018.).

Há uma falta de conhecimento sobre os efeitos de estimulantes prescritos quando tomados por indivíduos saudáveis (em comparação com pacientes) e especialmente sobre os efeitos de diferentes substâncias em diferentes domínios cognitivos. Nesse viés, ressalta-se a necessidade de ações que visem à promoção de saúde mental aos universitários. Uma imagem clara e abrangente dos medicamentos usados para por indivíduos saudáveis e seus eventos adversos e riscos de segurança, bem como dados internacionais abrangentes e comparáveis sobre as taxas de prevalência de EC entre indivíduos saudáveis são de suma importância para informar os formuladores de políticas e profissionais de saúde sobre o uso indiscriminado (Repantis *et al.*, 2020; Nasário *et al.*, 2017; Franke *et al.*, 2014.).

Além disso, há uma enorme diferença entre a atuação de um indivíduo para outro, de modo que os resultados contribuem para nossa compreensão das diferenças individuais nos efeitos de aprimoramento cognitivo do metilfenidato na população saudável. Além disso, eles destacam a importância de levar em conta as diferenças inter e intra-individuais na pesquisa de drogas dopaminérgicas. (Van der Schaaf *et al.*, 2013).

Por fim, outras pesquisas são necessárias para investigar os efeitos induzidos por estimulantes compartilhados em diferentes sistemas de neurotransmissores, como as catecolaminas (dopamina), que dão origem a essas mudanças de rede neural em grande escala. Além disso, precisa ser reafirmado que os psicoestimulantes sob prescrição médica só possuem evidências para serem prescritos em caso de patologias específicas (Becker *et al.*, 2022).

5. Considerações Finais

O uso não prescrito e indiscriminado de psicoestimulantes teve um crescimento significativo nos últimos anos, motivado, principalmente, pelo desejo de aprimoramento cognitivo por estudantes. Contudo, não há evidências suficientes de que essas substâncias promovem esse efeito em indivíduos saudáveis, de modo que os resultados relatados pelos usuários tendem a ser por efeitos placebo. Além disso, essa prática associa-se ao uso abusivo de álcool e outras drogas. Identificou-se, portanto, vários questionamentos a serem solucionados, no entanto não houve alterações na qualidade das pesquisas.

Dessa forma, faz-se importante dar seguimento com novas pesquisas em indivíduos saudáveis, com amostras maiores e mais homogêneas, mediante a elaboração de novas hipóteses e análise de outros dados que possam surgir, a fim de encontrar mais resultados fidedignos e intensificar a disseminação de informações acerca dos riscos da automedicação e promover ações com enfoque na saúde mental dos acadêmicos.

Referências

- American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 (5a ed.). Artmed.
- Arria, A. M., Caldeira, K. M., Vincent, K. B., O'Grady, K. E., Cimini, M. D., Geisner, I. M., Fossos-Wong, N., Kilmer, J. R., & Larimer, M. E. (2017). Do college students improve their grades by using prescription stimulants nonmedically? *Addictive Behaviors*, *65*, 245–249. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.07.016>
- Arria, A. M., Geisner, I. M., Cimini, M. D., Kilmer, J. R., Caldeira, K. M., Barrall, A. L., Vincent, K. B., Fossos-Wong, N., Yeh, J.-C., Rhew, I., Lee, C. M., Subramaniam, G. A., Liu, D., & Larimer, M. E. (2018). Perceived academic benefit is associated with nonmedical prescription stimulant use among college students. *Addictive Behaviors*, *76*, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.013>
- Arria, A. M., Wilcox, H. C., Caldeira, K. M., Vincent, K. B., Garnier-Dykstra, L. M., & O'Grady, K. E. (2013). Dispelling the myth of “smart drugs”: Cannabis and alcohol use problems predict nonmedical use of prescription stimulants for studying. *Addictive Behaviors*, *38*(3), 1643–1650. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.10.002>
- Becker, M., Repantis, D., Dresler, M., & Kühn, S. (2022). Cognitive enhancement: Effects of methylphenidate, modafinil, and caffeine on latent memory and resting state functional connectivity in healthy adults. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.25949>
- Elliott, R., Sahakian, B. J., Matthews, K., Bannerjea, A., Rimmer, J., & Robbins, T. W. (1997). Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology*, *131*(2), 196–206. <https://doi.org/10.1007/s002130050284>

- Franke, A. G., Bagusat, C., Rust, S., Engel, A., & Lieb, K. (2014). Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(S1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0537-1>
- Ilieva, I., Boland, J., & Farah, M. J. (2013). Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. *Neuropharmacology*, 64, 496–505. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.021>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), e1-e34.
- Linszen, A. M. W., Vuurman, E. F. P. M., Sambeth, A., & Riedel, W. J. (2011). Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 221(4), 611–619. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2605-9>
- Looby, A., & Earleywine, M. (2011). Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(6), 433–444. <https://doi.org/10.1037/a0025252>
- Monteiro, B. M. de M., Oliveira, K. M. de, Rodrigues, L. D. A., Fernandes, T. F., Silva, J. B. M., Viana, N. A. O., & Gama, C. A. P. da. (2018). Metilfenidato e melhora cognitiva em universitários. *SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool E Drogas (Edição Em Português)*, 13(4), 232–242. <https://doi.org/10.11606/issn.1806-6976.v13i4p232-242>
- Nandam, L. S., Hester, R., & Bellgrove, M. A. (2014). Dissociable and common effects of methylphenidate, atomoxetine and citalopram on response inhibition neural networks. *Neuropsychologia*, 56, 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.023>
- Nasário, B. R., & Matos, M. P. P. (2022). Uso Não Prescrito de Metilfenidato e Desempenho Acadêmico de Estudantes de Medicina. *Psicologia: Ciência E Profissão*, 42. <https://doi.org/10.1590/1982-3703003235853>
- Pellizzon, R. de F.. (2004). Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). *Acta Cirúrgica Brasileira*, 19(Acta Cir. Bras., 2004 19(2)). <https://doi.org/10.1590/S0102-86502004000200013>
- Repantis, D., Bovy, L., Ohla, K., Kühn, S., & Dresler, M. (2020). Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology*, 238(2). <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05691-w>
- Schmidt, A., Müller, F., Dolder, P. C., Schmid, Y., Zanchi, D., Liechti, M. E., & Borgwardt, S. (2017). Comparative Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Response Inhibition Neural Networks in Healthy Subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(9), 712–720. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx037>
- Silva, C. O., Pires, C. D., Pessoa, M. T. S., Khouri, A. G., Santos, S. O., & Souza, A. P. S. (2018). Padrão de consumo do metilfenidato em uma instituição de ensino superior. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, 24(1), 45-51. https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180902_011446.pdf
- Silva, E. C., & Heleno, M. G. V. (2012). Qualidade de vida e bem-estar subjetivo de estudantes universitários. *Revista Psicologia e Saúde*, 4(1), 69-76. <https://www.pssa.ucdb.br/pssa/article/view/126/225>
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106
- Stillwell, S. B., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M., & Williamson, K. M. (2010). Evidence-Based Practice, Step by Step: Asking the Clinical Question. *AJN, American Journal of Nursing*, 110(3), 58–61. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000368959.11129.79>
- Ter Huurne, N., Fallon, S. J., van Schouwenburg, M., van der Schaaf, M., Buitelaar, J., Jensen, O., & Cools, R. (2015). Methylphenidate alters selective attention by amplifying salience. *Psychopharmacology*, 232(23), 4317–4323. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4059-y>
- Turner, D. C., Robbins, T. W., Clark, L., Aron, A. R., Dowson, J., & Sahakian, B. J. (2003). Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 165(3), 260–269. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1250-8>
- Van der Schaaf, M. E., Fallon, S. J., ter Huurne, N., Buitelaar, J., & Cools, R. (2013). Working Memory Capacity Predicts Effects of Methylphenidate on Reversal Learning. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 2011–2018. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.100>