

Metilfenidato

Introdução

O metilfenidato foi sintetizado em 1944 e usado inicialmente como analéptico para a reversão do coma induzido por barbitúricos [1]. Actualmente é usado primariamente para a perturbação défice de atenção/hiperactividade. No entanto, é usada para outros fins, nomeadamente em cuidados paliativos

Farmacologia

O metilfenidato é um derivado da piperidina. Na sua formulação actual, é uma mistura racémica de d,l-treo-metilfenidato, sendo a sua actividade farmacológica atribuída ao isómero d-treo [1].

O mecanismo completo pelo qual o metilfenidato exerce o seu efeito comportamental é ainda desconhecido. O metilfenidato liga-se ao transportador da dopamina na membrana celular pré-sináptica, bloqueando a recaptção de dopamina e causando assim um aumento do nível extracelular da dopamina [1]. Pensa-se que o transportador da dopamina é o regulador crítico da homeostase da dopamina. Nos humanos a área do sistema nervoso central de maior captação do metilfenidato é o corpo estriado. O metilfenidato tem também efeito na recaptção da norepinefrina e, embora fracamente, no transportador da serotonina [1]. É possível, portanto, que o metilfenidato exerça os seus efeitos comportamentais através de múltiplos neurotransmissores.

Após a administração oral o metilfenidato é quase completamente absorvido e é metabolizado primariamente por esterificação para ácido ritanílico [1]. O pico plasmático ocorre 1 a 3 horas após uma dose oral normal e tem uma semivida plasmática de 1,5 a 2,5 horas. O pico de efeito é às 2 horas, com uma duração de acção de 3 a 6 horas [2]. As formas de libertação modificada têm um pico de concentração de 3 a 4 horas, com um pico de efeito entre as 4 e as 7 horas e uma duração de acção de cerca de 8 horas [2]. A absorção parece aumentada quando é tomado

com comida. A sua ligação às proteínas plasmáticas é baixa. Nas formas de libertação modificada, que se usa uma vez por dia em crianças com perturbação défice de atenção/hiperactividade, o pico plasmático é um pouco mais tardio (3 a 4 horas), e mais baixo, e a semivida plasmática é mais longa (4 horas).

Uso clínico em cuidados paliativos

Fadiga relacionada com o cancro

Os estudos iniciais do uso de metilfenidato na fadiga foram promissores e uma meta-análise de 5 estudos comparando-os com placebo, alguns dos quais não mostraram eficácia do metilfenidato, mostrou uma diferença significativa em relação ao placebo, sem aumento dos efeitos adversos [3]. Estudos posteriores, no entanto, não demonstraram benefício no uso de metilfenidato no tratamento da fadiga nos doentes com cancro [4]. Há estudos que não mostram melhoria dos doentes em geral, mas os doentes com doença mais avançada (estádios III ou IV) ou fadiga mais intensa (8 a 10) tiveram melhores resultados, mas neste último caso a diferença não foi estatisticamente significativa [5]. Nestes estudos foram usadas doses diferentes e os doentes estavam em estados diferentes. Além disso a fadiga é uma entidade heterogénea, possivelmente com vários subtipos que podem responder diferentemente aos tratamentos.

Numa revisão Cochrane sobre o tratamento farmacológico da fadiga em doentes em cuidados paliativos concluiu-se que o metilfenidato pode ser benéfico neste contexto, embora se conclua também que é necessária mais investigação [6].

Depressão

Um estudo randomizado de metilfenidato na dose mediana de 25 mg (15 a 45), concluiu que em comparação com placebo o metilfenidato mostrava uma tendência positiva na resposta aos sintomas depressivos em doentes com cancro avançado [7]. No entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Há alguma evidência, segundo uma revisão Cochrane, de que no curto prazo os psicostimulantes, entre os quais o metilfenidato, reduzem os sintomas de depressão. Embora essa redução seja estatisticamente significativa, o seu significado clínico é menos claro. É necessária mais investigação em ensaios maiores e de mais longa duração e a avaliação da tolerância e da dependência e determinar qual o psicostimulante mais eficaz e em que situações [8].

Outra revisão concluiu que o uso do metilfenidato na depressão é sugestivo de uma actividade útil embora com dados com falta de rigor científico. Os autores concluem que o metilfenidato e outros psicostimulantes são opções terapêuticas válidas, mas apenas em alguns grupos de doentes como os doentes em fim de vida. O seu uso como agentes isolados não pode ser apoiada na depressão major não complicada, dadas as opções terapêuticas existentes, mas na depressão resistente continua a ser uma opção importante [9]. Mas mesmo nestas situações o metilfenidato deve ser considerado como segunda ou terceira opção dada a sua propensão para tolerância, dependência, toxicidade cardíaca e reacções psicóticas.

Um problema com o uso dos antidepressivos nos doentes em cuidados paliativos é o tempo necessário para que o seu efeito se inicie, o qual é de várias semanas. Os psicostimulantes, como o metilfenidato, tendo um efeito mais rápido podem ter um papel importante nos doentes deprimidos cuja sobrevivência esperada é de poucas semanas. Pode mesmo associar-se o metilfenidato aos antidepressivos primários como os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) para se obter um efeito mais rápido, suprimindo-o depois quando o ISRS produzir o seu efeito.

Sonolência induzida pelos opióides

A sonolência é um efeito indesejável bem conhecido dos opióides. Vários estudos sugerem que o metilfenidato diminui a sonolência e melhora a função cognitiva dos doentes que tomam

opióides [10]. Se o metilfenidato tem uma acção analgésica é menos claro. No entanto, pode ter um efeito indirecto, permitindo doses de opióides mais altas em doentes cujo aumento de dose possa estar limitado pela sonolência, embora dados de estudos em animais sejam altamente sugestivos de um efeito positivo no controlo da dor [10].

Delirium hipoactivo

O metilfenidato tem sido usado no delirium hipoactivo com algum sucesso, a avaliar pela melhoria nas pontuações obtidas no Mini Exame do Estado Mental [11]. No entanto, os dados sobre o metilfenidato no tratamento do delirium hipoactivo são escassos e pode haver o risco de precipitar agitação ou exacerbar os sintomas psicóticos [12].

Doses

Deve iniciar-se o tratamento com doses baixas, na ordem dos 5 mg ao pequeno-almoço, e ir aumentando de acordo com a resposta ou com o aparecimento de efeitos indesejáveis que causem desconforto excedendo os efeitos benéficos. Uma forma de titular a dose seria, começando com 5 mg ao pequeno almoço, passar no dia seguinte para 5 ao pequeno-almoço e 5 ao almoço, depois 10 + 5, 10+10, etc., até atingir uma dose de 40 mg, ou 60 em alguns estudos. Mas o mais importante é ter como limites os efeitos desejados e os indesejados, no sentido de contribuir para o bem-estar do doente.

Efeitos indesejáveis

Muitos estudos dão pouca informação sobre a frequência e gravidade dos efeitos adversos. Numa revisão que incluiu 25 estudos, nos que deram informação sobre efeitos adversos a percentagem de doentes que os tiveram variou de 2,3% a 100%, o que possivelmente reflecte a diferente monitorização sobre este aspecto realizada nos diversos estudos [9].

O tratamento com metilfenidato é geralmente bem tolerado nos doentes com cancro avançado e os efeitos indesejáveis parecem melhorar espontaneamente com a continuação do tratamento [2].

Os efeitos indesejáveis mais frequentes do metilfenidato são a hipertensão, taquicardia, insónia, nervosismo e anorexia, menos frequentes são angina, disritmias, cefaleias, tonturas, discinesia, náuseas, dor abdominal, emagrecimento, eritema e urticária [1].

O metilfenidato tem um potencial de abuso porque causa euforia, especialmente quando administrado por via IV, forma que não existe em Portugal. O metilfenidato pode ter efeito semelhantes à cocaína no SNC no bloqueio dos transportadores de dopamina. A incidência de euforia com as formas orais não foi determinada adequadamente, mas o potencial de abuso não parece ser um problema nos doentes [2].

Referências

1. Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc* 2000;75:711-721.
2. Rozans M, Dreisbach A, Lertora J, Kahn MJ. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 2001;20:335-339.
3. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Holopf M, Stone PC. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:761-767.
4. Stone PC. Methylphenidate in the management of cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2013;31:2372-2373.
5. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, et al: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3673-3679.

6. Mücke M, Mochamatm, CuhlsH, Peuckmann-PostV, MintonO, StoneP, RadbruchL.
Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD006788.
7. Centeno C, Sanz A, Cuervo MA, et al. Multicentre, double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. *BMJ Support Palliat Care* 2012;2:328–333.
8. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006722.
9. Orr K, Taylor D. Psychostimulants in the treatment of depression: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2007;21: 239-257.
10. Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16: 245-253.
11. Gagnon B, Low G, Scheier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30:100-107.
12. Breitbart W, Alici Y, Agitation and delirium at the end of life. *JAMA* 2008;300:2898-2910.
13. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Davis MP, Rivera N, Khoshknabi DS. Methylphenidate side effects in advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hosp Palliat Med* 2010;27:16-23.