Eficácia a curto e longo prazo, do uso off label, de metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina para aumentar desempenho acadêmico

Sofia Santos Barreto[1], Eduardo Alessandro Cruz[1], Anna Luísa da Silva Costa[1], Willyane Vitória Silva de Brito[1], Júlia Teixeira Braga[1], Felipe Kinuy Silva Araújo[1], Kéven Andrade Leal[1], Rayanna Gomes dos Santos[1], Nadielle Silva Bidu[2]
1 Discente Faculdade de Medicina Atenas - Valença - BA
2 Docente Faculdade de Medicina Atenas - Valença - BA

E-mail para contato: nadielle.professor.valenca@uniatenas.edu.br

Resumo

A crescente competitividade no contexto educacional e profissional tem impulsionado o consumo de substâncias psicoestimulantes, originalmente indicadas para o tratamento de TDAH, por indivíduos sem diagnóstico médico. Assim, este estudo objetivou investigar a eficácia do uso off label de metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina no aprimoramento do desempenho acadêmico. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura em bases de dados reconhecidas, avaliando evidências sobre eficácia, segurança e implicações do uso desses fármacos. Os psicoestimulantes (metilfenidato e lisdexanfetamina) destacam-se por melhorar a atenção e a concentração, enquanto a bupropiona e a clonidina oferecem alternativas em contextos específicos. Apesar dos benefícios relatados, os riscos de efeitos adversos e a falta de dados conclusivos sobre impactos a longo prazo reforçam a necessidade de mais estudos.

Abstract

The increasing competitiveness in the educational and professional context has driven the consumption of psychostimulant substances, originally indicated for the treatment of ADHD, by individuals without a medical diagnosis. Thus, this study aimed to investigate the efficacy of the off-label use of methylphenidate, lisdexamfetamine, bupropion, and clonidine in enhancing academic performance. A narrative literature review was conducted in recognized databases, evaluating evidence on the efficacy, safety, and implications of using these drugs. Psychostimulants (methylphenidate and lisdexamfetamine) stand out for improving attention and concentration, while bupropion and clonidine offer alternatives in specific contexts. Despite the reported benefits, the risks of adverse effects and the lack of conclusive data on long-term impacts reinforce the need for further studies.

INTRODUÇÃO

No mundo contemporâneo, as exigências e a pressão por desempenho tornaram-se centrais para estudantes, profissionais e instituições educacionais. A globalização, os avanços tecnológicos e a crescente competitividade no cenário socioeconômico têm gerado uma cultura na qual o sucesso acadêmico é visto como um pilar indispensável para o progresso pessoal e profissional (Dweck, 2006). Nesse ambiente em constante transformação, a busca pela excelência ultrapassa o campo das aspirações individuais, tornando-se uma necessidade para manter-se competitivo e relevante (Sennett, 2006).

Esse contexto de alta pressão e expectativas por resultados, no entanto, tem levantado preocupações recentes, especialmente pelo aumento na busca por substâncias que prometem melhorar o desempenho cognitivo e a produtividade. O apelo por soluções rápidas e eficazes tem levado muitas pessoas à automedicação, sob a crença de que fármacos como psicoestimulantes podem oferecer vantagens imediatas em termos de concentração e foco. A facilidade de acesso a essas substâncias,

juntamente com o volume crescente de informações online, contribui para o uso inadequado e sem supervisão médica, elevando os riscos de efeitos adversos e dependência (Fox; Duggan, 2013).

Dentro desse cenário, observa-se um crescimento expressivo no uso de medicamentos como metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina para finalidades não originalmente previstas. Inicialmente indicados para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e transtornos do controle de impulsos, esses fármacos têm sido cada vez mais consumidos por indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico, com o intuito de melhorar o desempenho acadêmico e cognitivo. O uso dessas substâncias como nootrópicos — substâncias que potencializam as funções cognitivas — destaca um fenômeno crescente de consumo fora das indicações clínicas originais (McCabe et al., 2005).

Apesar da popularidade crescente desses medicamentos no contexto de aprimoramento cognitivo, há uma lacuna significativa na literatura quanto à sua real eficácia nesse sentido, principalmente quando utilizados fora de suas indicações médicas. Além disso, a evidência científica ainda é limitada quanto ao impacto concreto dessas substâncias no desempenho acadêmico e cognitivo, particularmente a longo prazo. Essa falta de dados conclusivos enfatiza a necessidade de uma investigação mais aprofundada sobre os reais efeitos dessas substâncias no aprimoramento do desempenho. Assim, o objetivo deste artigo é analisar a eficácia do uso off label de metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina como nootrópicos, com foco em seus impactos a curto e longo prazo no desempenho acadêmico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura sobre o uso de fármacos nootrópicos. Esse tipo de trabalho envolve a análise e síntese de pesquisas relevantes sobre um tema específico, com o objetivo de reunir e organizar o conhecimento atual, além de proporcionar reflexões críticas. A revisão narrativa permite uma avaliação ampla das evidências disponíveis, identificando lacunas na literatura e sugerindo direções para futuras investigações (Mowbray; Wilkinson, 2015).

A seleção dos artigos científicos foi realizada através de buscas nas bases de dados Web of Science, National Library of Medicine (PubMed/Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). A estratégia de pesquisa utilizou as seguintes palavras-chave e suas combinações, em português, inglês e espanhol: metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona, clonidina, automedicação e desempenho acadêmico.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos originais ou de revisão, disponíveis na íntegra, que abordem a eficácia do uso off label de metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina para aumentar o desempenho acadêmico, tanto a curto quanto a longo prazo, publicados em português, inglês ou espanhol. Excluiu-se artigos em outros idiomas, resumos simples ou expandidos, artigos de bases de dados não reconhecidas e aqueles que não estavam disponíveis integralmente.

DESENVOLVIMENTO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição do neurodesenvolvimento marcada por uma combinação de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Esses sintomas ocorrem com frequência e intensidade desproporcionais em comparação a indivíduos da mesma faixa etária, afetando negativamente o bem-estar da pessoa. Dependendo de quais sintomas são mais proeminentes, o TDAH pode ser classificado em: (a) tipo combinado; (b) tipo predominantemente desatento; ou (c) tipo predominantemente hiperativo/impulsivo. Além disso, a classificação atual do Manual

Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) permite categorizar a gravidade do transtorno em leve, moderado ou grave, com base no número de sintomas presentes e no nível de impacto destes no funcionamento diário do indivíduo (Castro et al., 2018).

Para diagnosticar o TDAH, um médico especializado realiza uma análise detalhada do paciente, verificando se existem padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que prejudicam o desenvolvimento e o cotidiano da pessoa. É necessário que esses sintomas tenham começado antes dos doze anos, apareçam em mais de um ambiente (como em casa e na escola), causem problemas significativos na sociabilidade, na escola ou no trabalho, e que não sejam explicados por outros transtornos mentais (Oliveira, 2022). Os aspectos cognitivos comprometidos ressaltam a importância de estratégias terapêuticas especializadas nessas áreas.

Os medicamentos de primeira escolha para tratar o TDAH são os psicoestimulantes, considerados seguros e eficazes para proporcionar benefícios significativos em pouco tempo (Desidério e Miyazaki, 2007; Louzã et al., 2007). Quando os psicoestimulantes não produzem os resultados esperados, a segunda opção são os fármacos antidepressivos (Desidério e Miyazaki, 2007). Adicionalmente, a clonidina, um fármaco agonista α-2 adrenérgico, tem sido utilizado no tratamento do TDAH, especialmente em terapias que visam controlar sintomas como hiperatividade e impulsividade, sendo frequentemente recomendada em casos em que há comorbidades que contraindicam o uso de psicoestimulantes ou quando estes não são tolerados. Sua efetividade é comparável à dos antidepressivos tricíclicos (Rohde et al., 2000).

Psicoestimulantes

Os psicoestimulantes são substâncias naturais ou sintéticas que estimulam as funções cerebrais, ajudando a manter o estado de vigília e, consequentemente, aumentando a capacidade de concentração e alerta. Eles atuam principalmente no aumento e na disponibilidade de catecolaminas, como noradrenalina (NET) e dopamina (DAT), no sistema nervoso central (SNC), podendo também melhorar o humor e o desempenho cognitivo. O uso de psicoestimulantes é indicado principalmente para o tratamento do TDAH e da narcolepsia, um distúrbio crônico do sono que causa sonolência diurna excessiva. Contudo, o uso dessas substâncias como potenciadores cognitivos tem crescido exponencialmente, especialmente entre estudantes saudáveis, na busca por aumentar o rendimento acadêmico (Oliveira et al., 2023).

A categoria de psicoestimulantes engloba uma vasta gama de substâncias que induzem efeitos semelhantes à ativação do sistema nervoso simpático. Isso pode resultar em uma série de consequências, variando desde o aumento da alerta e melhoria na capacidade de foco até a manutenção da atenção. Entretanto, também podem ocorrer efeitos adversos, como euforia excessiva, diminuição do apetite e surgimento de sintomas de ansiedade (Segenreich et al., 2017).

Os psicoestimulantes derivados das anfetaminas são compostos de uma mistura racêmica de fenilisopropilamina, conhecidos tanto pelo seu uso terapêutico quanto pelo potencial de abuso como estimulantes do SNC. Farmacodinamicamente, são semelhantes à efedrina, um agonista adrenérgico não seletivo que aumenta a liberação de norepinefrina e dopamina, mas penetram mais rapidamente no SNC, produzindo efeitos estimulantes significativos sobre o humor e a atenção, além de reduzirem o apetite, devido à liberação de NET e, em menor grau, de DAT. O isômero dextrógiro é considerado mais potente que o levogiro (Lima et al., 2024).

Além disso, os psicoestimulantes, assim como as anfetaminas, desencadeiam a liberação de DAT no núcleo accumbens, desempenhando um papel crucial nos efeitos de reforço associados à sensação de prazer e recompensa. Esse aumento na dopamina está associado à ativação do sistema de recompensa do cérebro, que é fundamental

para o aprendizado e a motivação, levando ao reforço de comportamentos que aumentam a atenção e a concentração. Contudo, essa mesma ativação também contribui para o potencial de abuso e dependência desses fármacos. Com a exposição repetida à anfetamina, ocorrem adaptações nas sinapses glutamatérgicas, como a redução nos transportadores de aminoácidos excitatórios, o que pode contribuir para a plasticidade sináptica e para os efeitos a longo prazo do fármaco, influenciando a vulnerabilidade ao abuso de substâncias e a propensão à recaída em indivíduos que fizeram uso dessas drogas (Barr; Unterwald, 2020).

No tratamento do TDAH, a posologia dos psicoestimulantes é um aspecto crucial a ser considerado. A seleção da dose inicial é baseada no peso corporal do paciente, com atenção especial para crianças mais novas e adolescentes com peso igual ou inferior a 70 kg, visando minimizar os riscos de efeitos colaterais. Após um período de ajuste, a dose pode ser gradualmente aumentada para otimizar a eficácia do tratamento, desde que permaneça dentro dos limites terapêuticos. Para pacientes mais velhos, adolescentes com peso superior a 70 kg e adultos, a dose inicial padrão é estabelecida independentemente do peso. A titulação cuidadosa da dose é essencial para encontrar o equilíbrio adequado entre eficácia terapêutica e tolerabilidade, garantindo que o paciente receba o máximo benefício do tratamento com o mínimo de efeitos adversos (Briars e Todd, 2016).

As pausas no uso do medicamento podem ser consideradas em situações específicas, mas são menos comuns devido à natureza crônica do TDAH. Durante as pausas ou mudanças de fármaco, avaliações regulares são necessárias para determinar a eficácia do tratamento. Caso não haja benefícios ou haja efeitos adversos persistentes, a terapia não psicoestimulante deve ser considerada, como os antidepressivos tricíclicos e a Clonidina (Briars e Todd, 2016).

Doses de psicoestimulantes que potencializam a cognição aumentam os níveis de catecolaminas na região pré-frontal do cérebro, o que preserva a sinalização fásica dos neurônios. Essas doses específicas melhoram a resposta neuronal nessa área de forma seletiva, ao contrário das doses mais altas, que têm efeitos mais amplos e podem suprimir a sinalização. Embora a região pré-frontal seja crucial para os efeitos cognitivos e terapêuticos de baixas doses de psicoestimulantes, ações fora dessa área também contribuem para esses efeitos, envolvendo receptores de dopamina do tipo 1 e adrenérgico do tipo α2 (Berridge e Devilbiss, 2011).

Com base nos benefícios mencionados, os psicoestimulantes são constantemente utilizados de forma off label por estudantes para aumentar a concentração, capacidade de memorização, agilidade de pensamento e redução da sonolência noturna é comum, apesar de originalmente destinadas a tratar condições como o TDAH (Morgan et al., 2017). Os principais psicoestimulantes são metilfenidato e lisdexanfetamina.

Metilfenidrato

O metilfenidato (MPH) é o psicoestimulante mais consumido tanto no Brasil quanto globalmente, devido a sua alta eficácia e um perfil de segurança aceitável (Louzã et al., 2007). Estudos indicam que o MPH, tanto em humanos quanto em ratos, em doses baixas pode melhorar as funções e capacidades cognitivas dependentes do córtex pré-frontal, tanto em indivíduos com diagnósticos quanto em pessoas sem condições pré-existentes. No entanto, doses elevadas e administração inadequada podem prejudicar a atenção e o desempenho em tarefas cognitivas (Paiva et al., 2020).

O MPH atua principalmente bloqueando os transportadores de DAT e NET localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas, essa ação inibitória impede a recaptação desses neurotransmissores de volta para as células nervosas após sua liberação na fenda sináptica, e como resultado, há um aumento na concentração de DAT e NET disponíveis na fenda sináptica. A DAT desempenha um papel crucial em diversas funções cerebrais, incluindo controle motor,

motivação, recompensa e regulação do humor, e por outro lado, a NET está diretamente envolvida na regulação da atenção, foco e resposta ao estresse. Aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores é essencial para mitigar sintomas como desatenção, hiperatividade e impulsividade associados ao TDAH (Haghighi et al., 2019).

O MPH é empregado terapeuticamente para melhorar a concentração, atenção, memória e reduzir a sonolência. É particularmente eficaz em indivíduos com narcolepsia, promovendo a estimulação do sistema nervoso central, a redução da sensação de cansaço, melhora no humor e aumenta a capacidade de concentração (Cerqueira et al., 2021).

Além de seu efeito terapêutico, o MPH possui semelhanças estruturais (anéis fenil e uma cadeia lateral) e funcionais com anfetaminas, o que confere um potencial significativo para abuso e dependência. Apesar dessas semelhanças, o MPH é geralmente considerado menos potente que as anfetaminas e possui uma duração de ação mais prolongada. Mesmo com efeitos desejados como aumento de energia e foco, há o alto potencial de abuso e também alguns riscos à saúde, incluindo dependência, tolerância e potenciais efeitos neurotóxicos como estresse oxidativo e apoptose neuronal, além de manifestações comportamentais como ansiedade e distúrbios motores (Haghighi et al., 2019). Os efeitos adversos associados ao uso de MPH a curto prazo incluem: cefaleia, nervosismo, ansiedade, insônia, sonolência e taquicardia (Cerqueira et al., 2021).

O MPH apresenta algumas contraindicações importantes a serem consideradas. Seu uso deve ser evitado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida ao MPH ou a qualquer componente de sua formulação. Além disso, o fármaco não é recomendado em pacientes com histórico de transtornos psiquiátricos graves, como psicose, distúrbios bipolares não controlados, ou sintomas de depressão grave. Gestantes e lactantes devem ser cuidadosamente avaliadas quanto aos benefícios versus riscos antes de iniciar o tratamento com MPH. E há uma interação medicamentosa com os fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) devido ao risco de crises hipertensivas e potencialização dos efeitos estimulantes do MPH. Portanto, antes de iniciar o uso da droga, é essencial uma avaliação detalhada da história clínica do paciente para mitigar os riscos associados ao tratamento (Haghighi et al., 2019).

Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina (LDX) é um psicoestimulante indicado para pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento inicial com metilfenidato (Cerqueira et al., 2021). Como um pró-fármaco inativo, a LDX é metabolizada no organismo em dextroanfetamina, que atua bloqueando a recaptação de dopamina (DAT) e norepinefrina (NET) nos neurônios pré-sinápticos, além de aumentar a liberação desses neurotransmissores no espaço extraneuronal. Além disso, a LDX pode modular alvos moleculares como o receptor de amina associado ao traço 1 (TAAR1) e o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), os quais desempenham papéis importantes na regulação da liberação e reciclagem de neurotransmissores. Esse mecanismo resulta em uma maior disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica, o que está associado à melhoria dos sintomas de inatenção, hiperatividade e impulsividade no TDAH (Quintero et al., 2022). A conversão gradual da LDX em dextroanfetamina proporciona um efeito terapêutico prolongado, permitindo que seja administrada uma vez ao dia, com efeitos estáveis que podem durar até 13 horas (Mattos, 2014).

Em relação ao potencial de abuso, a LDX apresenta menor propensão em comparação com psicoestimulantes de liberação imediata, como o metilfenidato, devido à sua conversão gradual em dextroanfetamina e à ausência de efeitos psicoativos significativos quando administrada por vias não convencionais, como a intranasal (Mattos, 2014). No entanto, a LDX pode causar efeitos adversos, incluindo problemas de sono, diminuição do apetite e aumento da irritabilidade, que podem ser mais

pronunciados e menos toleráveis para alguns indivíduos (Cerqueira et al., 2021). Outros efeitos adversos relatados incluem perda de peso, dor de cabeça, dor abdominal superior e náuseas, além de um aumento da frequência cardíaca e alterações no intervalo QTc, conforme indicado em estudos clínicos (Madaan et al., 2013).

Embora a LDX ofereça uma opção terapêutica eficaz, sua utilização deve ser cuidadosamente considerada, levando em conta as contraindicações conhecidas. É contraindicado em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares significativas, como cardiomiopatia, arritmias graves ou insuficiência cardíaca congestiva, devido ao risco de complicações cardíacas. Também deve ser evitada em indivíduos com hipertensão arterial não controlada ou glaucoma de ângulo fechado, devido ao potencial de aumento da pressão arterial e/ou intraocular. O hipertireoidismo não tratado é outra contraindicação importante, uma vez que pode agravar os sintomas relacionados. Condições psiquiátricas graves, como psicose ativa ou transtorno bipolar não controlado, também contraindicam o uso da LDX, devido ao risco de exacerbação dos sintomas psiquiátricos (Madaan et al., 2013).

Antidepressivo: Bupropiona

Os antidepressivos abrangem diversas classes terapêuticas, cada uma caracterizada por mecanismos de ação específicos e perfis distintos de efeitos adversos, como disfunção sexual e ganho de peso. A bupropiona (BUP), um antidepressivo atípico, inibe a recaptação de norepinefrina (NET) e dopamina (DAT), aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Essa ação permite que a BUP seja uma alternativa antidepressiva com um perfil de efeitos adversos favorável, apresentando mínimas incidências de disfunção sexual e ganho de peso (Khawam et al., 2006).

Embora a BUP não seja considerada a primeira linha de tratamento para o TDAH, sua eficácia na mitigação dos sintomas dessa condição, especialmente em adultos, tem sido documentada. Em comparação com estimulantes, como o metilfenidato, a BUP demonstra maior tolerabilidade e menor incidência de efeitos adversos. Isso sugere que a BUP merece ser mais explorada como uma opção terapêutica para o TDAH, mesmo diante de algumas limitações nas comparações diretas (Procópio et al., 2023). Além disso, a bupropiona também é utilizada off label como um nootrópico, promovendo melhorias na cognição e no foco, especialmente em contextos acadêmicos e de desempenho, embora sua eficácia nesse uso específico ainda exija mais estudos (Zhang et al., 2021).

Embora a bupropiona seja geralmente segura, sua utilização não é isenta de riscos. Os efeitos adversos mais comuns incluem sudorese excessiva, perda de peso e boca seca. Além disso, em alguns pacientes, podem ocorrer taquicardia, rinorreia, insônia, dores de cabeça e sintomas parkinsonianos transitórios (Huecker et al., 2023). Em doses mais elevadas, há risco aumentado de convulsões, especialmente em pacientes com fatores predisponentes (Khawam et al., 2006). O perfil de segurança da BUP é particularmente relevante no contexto do TDAH, onde sua ausência de disfunção sexual é um ponto positivo, diferenciando-a de muitos outros antidepressivos.

Além disso, a BUP tem contraindicações importantes que devem ser consideradas, como hipersensibilidade ao medicamento e histórico de distúrbios convulsivos. Pacientes com fatores predisponentes, como retirada abrupta de álcool ou sedativos e lesões cerebrais graves, devem evitar seu uso (Huecker et al., 2023). A interação com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e outros medicamentos também é uma consideração crítica, assim como a necessidade de monitoramento rigoroso para prevenir comportamentos suicidas, especialmente em populações mais jovens (Sang et al., 2020).

Agonista seletivo dos receptores α2-adrenérgicos: clonidina

Os estimulantes, como metilfenidato (MPH) e anfetaminas, têm sido a principal terapia farmacológica para o TDAH por décadas, mas não são adequados para todos

os pacientes. Aproximadamente 25% a 30% dos pacientes não apresentam uma redução ideal dos sintomas ou não toleram esses medicamentos (Berridge & Devilbiss, 2011). Além disso, os estimulantes são contraindicados para pacientes com comorbidades, como ansiedade, depressão e tiques, ou condições como distúrbios do sono e problemas alimentares, nas quais os efeitos desses medicamentos podem ser preocupantes (Madaam et al., 2013). Também são inadequados para aqueles que necessitam de cobertura sintomática de 24 horas ou em situações com risco de uso não médico, desvio ao abuso (Lima et al., 2022).

Estudos indicam que aproximadamente 60% dos universitários com prescrição de estimulantes relataram já ter dado ou vendido seu medicamento pelo menos uma vez (Fox & Duggan, 2013). Em crianças, o uso contínuo e prolongado de estimulantes pode impactar negativamente o crescimento, resultando em uma redução modesta da altura na idade adulta, além de aumento do peso e do índice de massa corporal (Mowbray et al., 2015). Os não estimulantes atualmente aprovados pelo FDA para o tratamento do TDAH incluem a atomoxetina e as formulações de liberação prolongada de guanfacina (guanfacina-XR) e clonidina (clonidina-XR), sendo que apenas a atomoxetina é aprovada para uso em adultos (Cutler et al., 2020).

Os medicamentos não estimulantes demonstram eficácia no tratamento do TDAH, embora seus efeitos, em comparação com placebo, sejam geralmente moderados e inferiores aos dos estimulantes (Dweck, 2006). Devido a esses efeitos relativamente menores, as diretrizes atuais frequentemente posicionam os medicamentos não estimulantes como uma opção de segunda linha, preferindo os estimulantes como escolha inicial (Lage et al., 2015). A clonidina (CLN), especificamente, é homologada em várias nações na forma de comprimidos de liberação prolongada, seja como tratamento único ou complementar aos estimulantes. Disponível em doses de 0,1 mg e 0,2 mg, a dose inicial sugerida é de um comprimido de 0,1 mg antes de dormir. Essa dose pode ser ajustada para administração duas vezes por dia, com aumentos graduais conforme necessário e com ajustes cuidadosos (Mechler et al., 2022).

A CLN atua como um agonista seletivo dos receptores α2-adrenérgicos, apresentando maior afinidade pelos subtipos pré-sinápticos α2A, α2B e α2C em comparação com os receptores pós-sinápticos α2A. Essa preferência pelos receptores pré-sinápticos resulta na inibição da liberação de norepinefrina (NET) no sistema nervoso simpático central, culminando em efeitos terapêuticos como a redução da atividade simpática, diminuição da pressão arterial e modulação de comportamentos específicos. Na forma de liberação prolongada (clonidina-XR), a CLN é utilizada no tratamento do TDAH, tanto como monoterapia em crianças e adolescentes quanto como adjuvante aos estimulantes. Destaca-se por sua eficácia precoce e perfil de segurança, embora apresente efeitos adversos, incluindo sedação e sintomas gastrointestinais (Cutler et al., 2020).

Os efeitos adversos mais comuns da CLN incluem sonolência, fadiga, irritabilidade, dificuldades para dormir, pesadelos, boca seca, sedação, diminuição da frequência cardíaca e episódios de desmaio. Os principais riscos associados ao seu uso envolvem a queda da pressão arterial e da frequência cardíaca (Mechler et al., 2022). É fundamental evitar interrupções abruptas do tratamento, pois isso pode prevenir complicações e reduzir o risco de sonolência excessiva ou sedação profunda, além de minimizar a possibilidade de reações alérgicas e alterações no ritmo cardíaco (Mechler et al., 2022).

A CLN apresenta contraindicações significativas que devem ser cuidadosamente consideradas antes da prescrição, incluindo pacientes com histórico de hipersensibilidade à CLN ou a qualquer um dos componentes de suas formulações. Também deve ser evitada em indivíduos com antecedentes de reações alérgicas graves, como sensibilização à CLN transdérmica. Além disso, a CLN não é recomendada para pacientes com condições cardiovasculares graves, como hipotensão severa ou bradicardia significativa, devido ao risco potencial de diminuição adicional da

pressão arterial e da frequência cardíaca (Cutler et al., 2020).

A tabela 1 abaixo resume as informações de mecanismo de ação, efeitos e reações adversas do metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina.

Tabela 1. Mecanismo de ação, efeitos e reações adversas dos fármacos psicoestimulantes metilfenidato, lisdexanfetamina, bupropiona e clonidina.

Medicamento	Mecanismo de Ação	Efeitos/Eficácia	Reações Adversas
Metilfenidato	Bloqueia os transportadores de dopamina (DAT) e norepinefrina (NET), aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica.	Melhora concentração, atenção, memória e reduz sonolência; indicado para TDAH e narcolepsia.	Cefaleia, nervosismo, ansiedade, insônia, sonolência, taquicardia; potencial de dependência e efeitos neurotóxicos em doses elevadas.
Lisdexanfetamina	Pró-fármaco convertido em dextroanfetamina, atua bloqueando a recaptação de dopamina e norepinefrina nos neurônios pré-sinápticos.	Efeitos prolongados de até 13 horas, reduzindo sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade; menor potencial de abuso comparado a psicoestimulantes de liberação imediata.	Problemas de sono, perda de apetite, irritabilidade, perda de peso, cefaleia, náusea, taquicardia, alterações no QTc.
Bupropiona	Inibe a recaptação de norepinefrina e dopamina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica.	Alternativa para TDAH, especialmente em adultos; menos efeitos adversos e menor incidência de disfunção sexual em comparação com outros antidepressivos; Usada *off label* para melhorar a cognição e o foco em contextos acadêmicos, mas sua eficácia nesse uso ainda precisa de mais estudos.	Sudorese, perda de peso, boca seca, taquicardia, insônia, cefaleia; risco aumentado de convulsões em doses elevadas ou em pacientes predispostos.
Clonidina	Agonista seletivo dos receptores α2-adrenérgicos, inibindo a liberação de norepinefrina no sistema nervoso central e reduzindo a atividade simpática.	Eficaz em TDAH, especialmente como adjuvante aos estimulantes; Reduz imperatividade e impulsividade podendo melhorar o foco em algumas pessoas. Útil em pacientes com comorbidades ou intolerantes a estimulantes.	Sonolência, fadiga, irritabilidade, boca seca, sedação, bradicardia, hipotensão, e risco de síncope. Evitar interrupção abrupta, devido à possibilidade de efeitos rebote severos.

Fonte: Cerqueira et al., 2021; Haghighi et al., 2019; Mattos, 2014; Madaan et al., 2013; Quintero et al., 2022; Cutler et al., 2020; Mechler et al., 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os psicoestimulantes, como o metilfenidato e a lisdexanfetamina, apresentaram melhorias significativas em atenção, memória e foco, especialmente em indivíduos com TDAH. No entanto, seu uso fora das indicações aprovadas pode acarretar riscos de dependência, efeitos adversos graves e limitações em seu uso prolongado. A bupropiona, embora com resultados modestos em concentração e motivação, apresenta riscos aumentados de efeitos colaterais, como insônia e convulsões, o que exige maior comprovação científica de sua eficácia como nootrópico. A clonidina, eficaz no controle da impulsividade, tem limitações devido ao seu efeito sedativo e risco de hipotensão, restringindo sua aplicação no contexto acadêmico.

O uso prolongado desses medicamentos sem supervisão médica apresenta riscos consideráveis, incluindo a possibilidade de desenvolvimento de dependência e sérios problemas de saúde mental e física. Essa realidade sublinha a importância de uma abordagem cautelosa e responsável na prescrição e uso desses fármacos, principalmente fora de suas indicações aprovadas. Sugere-se a necessidade de estudos mais robustos que investiguem os efeitos a longo prazo do uso off label desses medicamentos no desempenho acadêmico, considerando tanto os potenciais benefícios quanto os riscos associados.

É fundamental promover uma maior conscientização sobre os perigos da automedicação com neuromoduladores, especialmente entre estudantes e jovens adultos, estabelecer diretrizes mais rigorosas e políticas de saúde pública para regulamentar a prescrição e o uso desses medicamentos pode ajudar a reduzir os riscos. Além disso, é crucial desenvolver alternativas terapêuticas que proporcionem benefícios semelhantes com menor prejuízo à saúde.

REFERÊNCIAS

BARR, J. L.; UNTERWALD, E. M. Glycogen synthase kinase-3 signaling in cellular and behavioral responses to psychostimulant drugs. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research, v. 1867, n. 9, 2020.

BERRIDGE, C. W.; DEVILBISS, D. M. Psychostimulants as cognitive enhancers: The prefrontal cortex, catecholamines, and attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry, v. 69, n. 12, p. e101–e111, 2011.

CASTRO, C. X. L.; DE LIMA, R. F. Consequências do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na idade adulta. Revista Psicopedagógica, São Paulo, v. 35, n. 106, p. 61-72, 2018. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103848620180001000008&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 08 mar. 2024.

CERQUEIRA, N. S. V. B.; ALMEIDA, B. do C.; CRUZ JUNIOR, R. A. Uso indiscriminado de metilfenidato e lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 10, p. 3085-3095, 2021. https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.3014.

COSTA, R.; OLIVEIRA, N. G.; DINIS-OLIVEIRA, R. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. Drug Metabolism Reviews, v. 51, n. 3, p. 293–313, 2019.

CUTLER, A. J. et al. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: Monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents. CNS Spectrums, v. 27, n. 2, p. 199–207, 2022.

DESIDÉRIO, R. C. S.; MIYAZAKI, M. C. de O. S. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH): orientações para a família. Psicologia Escolar e Educacional, v. 11, n. 1, p. 165–176, 2007.

DISORDER, H. JPPT Review Article A Review of Pharmacological Management of. v. 21, n. 3, 2016.

DWECK, C. S. Mindset: The new psychology of success. New

York, NY, US: Random House, 2006.

FARAH, M. J. The unknowns of cognitive enhancement. Science, 2015.

FOX, S.; DUGGAN, M. Health online 2013: 35% of U.S. adults have gone online to figure out a medical condition; of these, half followed up with a visit to a medical professional. Disponível em: http://www.pewinternet.org/2013/01/15/health-online-2013/; Archived at: http://www.webcitation.org/6Y5K9a3JH.

HUECKER, M. R.; SMILEY, A.; SAADABADI, A. Bupropion. 2024.

KHAWAM, E. A.; LAURENCIC, G.; MALONE, D. A. Side effects of antidepressants: An overview. Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 73, n. 4, p. 351–361, 2006.

LAGE, D. C.; GONÇALVES, D. F.; GONÇALVES, G. O.; RUBACK, O. R.; MOTTA, P. G. da; VALADÃO, A. F. Uso de metilfenidato pela população acadêmica: revisão de literatura. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, v. 10, n. 3, p. 31-39, mar.-mai. 2015. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/bjscr. Acesso em: 11 mar. 2024.

LIMA, W. L. M.; SILVEIRA, J. A. de A.; SILVEIRA, C. G. de A.; SOUSA, R. P. de; BARBOSA, L. M. S.; DAMASCENO, I. A. de M. O uso de fármacos psicoestimulantes por acadêmicos da área da saúde. Ciências da Saúde, v. 28, n. 131, 23 fev. 2024. DOI: 10.5281/zenodo.10699342.

LOUZÃ, M. R.; MATTOS, P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 53-56, 2007. FapUNIFESP (SciELO). DOI: http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852007000500012.

MADAAN, V. et al. Update on optimal use of lisdexamfetamine in the treatment of ADHD. Neuropsychiatric Disease and Treatment, v. 9, p. 977–983, 2013.

MATTOS, P. Dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: Farmacocinética, eficácia e segurança em crianças e adolescentes. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 41, n. 2, p. 34–39, 2014.

MECHLER, K.; BANASCHEWSKI, T.; HOHMANN, S.; HÄGE, A. Opções de tratamento farmacológico baseadas em evidências para TDAH em crianças e adolescentes. Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc., 1 fev. 2022. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107940.

MOWBRAY, P. K.; WILKINSON, A.; TSE, H. H. An integrative review of employee voice: Identifying a common conceptualization and research agenda. International Journal of Management Reviews, v. 17, n. 3, p. 382-400, 2015. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijmr.12045. Acesso em: 23 set. 2024.

MORGAN, H. L.; PETRY, A. F.; LICKS, P. A. K.; BALLESTER, A. O.; TEIXEIRA, K. N.; DUMITH, S. C. Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil: prevalência, motivação e efeitos percebidos. Revista Brasileira de Educação Médica, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 102-109, jan. 2017. FapUNIFESP (SciELO). DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v41n1rb20160035.

NOBAKHT-HAGHIGHI, N. et al. Preventive effects of topiramate on methylphenidate induced behavioral disorders. Boletin Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas, v. 18, n. 5, p. 459–479, 2019.

OLIVEIRA, F. S.; DUTRA, H. F.; FÓFANO, G. A. Consumo de psicoestimulantes por estudantes de medicina em um centro universitário privado. Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago", v. 9, p. 1–15, 2023.

OLIVEIRA, M. L. T. The impacts of the ADHD symptoms in adults. Revista Brasileira de Ensino e Aprendizagem, Instituto Federal de Alagoas, v. 4, p. 26-46, 2022. Disponível em: https://rebena.emnuvens.com.br/revista/index. Acesso em: 08 mar. 2024. ISSN: 2764-1368.

PAIVA, G. P.; GALHEIRA, A. F.; BORGES, M. T. A. Consumo de metilfenidato em estudantes universitários: reflexões sobre as razões e implicações da automedicação. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 35, n. 1, p. 83-89, 2023. DOI: 10.5935/0103-507X.20230012.

RODRIGUES, R. A. et al. Efeitos adversos do metilfenidato no tratamento do TDAH: Revisão da literatura. Revista Brasileira de Terapias Cognitivas, v. 16, n. 3, p. 211-219, 2020.

ROSA, R. L. da; HELLER, A.; GUSMÃO, C. S.; ABREU, R. da S. Efeito da farmacoterapia no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Arquivos Brasileiros de Psicologia, v. 69, n. 4, p. 103-120, 2017.

SILVA, S. R.; CUNHA, I. F. da; MARINHO, C. V.; REIS, T. C. A. Efeitos da automedicação com metilfenidato e lisdexanfetamina em universitários. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 12, n. 1, p. 60-68, 2023. DOI: 10.21789/2237-2096.2023.v12n1.5996.

TANTUM, M. A. An overview of ADHD management in adults: Pharmacological and non-pharmacological approaches. Primary Care Companion for CNS Disorders, v. 18, n. 1, 2016.

TAYLOR, R. et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A review of the literature. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, v. 54, n. 9, p. 788-797, 2015.

TREVISOL, C. A. et al. Uso de metilfenidato por estudantes da saúde: um relato de experiência. Revista da Associação Brasileira de Medicina, v. 60, n. 2, p. 189-196, 2014.

TRICHA, S. N. The effectiveness of bupropion in the treatment of depression and ADHD. CNS Drugs, v. 31, n. 4, p. 389–400, 2017.

VIEIRA, T. F. L. C. et al. Efeito do uso de psicoestimulantes na performance cognitiva de estudantes universitários: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Educação Médica, v. 41, n. 2, p. 56-67, abr./jun. 2017. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v41n2rb20160035.

WEISER, M.; HOSSEINI, M.; HAZAN, E.; ISRAEL, J.; TIBERIA, S.; FISHMAN, D. Use of methylphenidate and modafinil among students: A qualitative study. PLoS ONE, v. 14, n. 4, 2019.

ZHANG, Y. et al. The role of bupropion in the treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, v. 67, n. 3, p. 478-483, 2006.

ZHOU, X. et al. A meta-analysis of the efficacy of bupropion in the treatment of depression. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 80, n. 3, 2019.

ZOU, L.; CHEN, Z.; MAO, Y. Pharmacological treatment for ADHD: A review of the literature. Neuropsychiatric Disease and Treatment, v. 14, p. 1341–1356, 2018.