



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

TIAGO LOPES FARIAS

**O METILFENIDATO MODIFICA A ATIVIDADE NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL
E PARIETAL ACELERANDO O JULGAMENTO DO TEMPO**

PARNAÍBA - PI

2018

TIAGO LOPES FARIAS

**O METILFENIDATO MODIFICA A ATIVIDADE NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL
E PARIETAL ACELERANDO O JULGAMENTO DO TEMPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

PARNAÍBA - PI

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba
Serviço de Processamento Técnico

F224m Farias, Tiago Lopes.

O metilfenidato modifica a atividade no córtex pré-frontal e parietal acelerando o julgamento do tempo [manuscrito] / Tiago Lopes Farias. – 2018.

94 f. : il. color.

Impresso por computador (printout).

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Federal do Piauí, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira.

1. Metilfenidato. 2. Córtex Pré-Frontal. 3. Percepção do Tempo. 5. Eletroencefalografia. I. Título.

CDD: 615.7

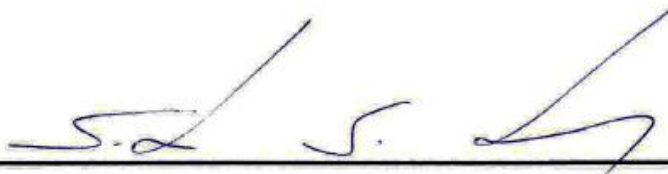
TIAGO LOPES FARIAS

**O METILFENIDATO MODIFICA A ATIVIDADE NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL
E PARIETAL ACELERANDO O JULGAMENTO DO TEMPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

APROVADA EM: 25/04/2018

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Presidente)



Prof. Dr. Fernando Lopes e Silva Júnior
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro)



Prof. Dr. Victor Hugo do Vale Bastos
Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico à minha família, que sempre me apoiou e me incentivou a concluir o mestrado. Em especial, minha mãe pelo seu imenso amor e carinho comigo durante toda a trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus e aos meus pais, José Américo e Maria Alves, por terem me incentivado e me dado forças para continuar até alcançar o tão sonhado título de mestre. Ao meu irmão Tayson Farias por me estimular a continuar estudando a fim de atingir meus objetivos profissionais. Quero agradecer também ao meu orientador Silmar Teixeira, pela compreensão, conselhos e amizade. À minha banca avaliadora pelas correções e sugestões para o aperfeiçoamento do meu estudo. Aos meus amigos pelo carinho e torcida. Chegar até aqui não nada fácil, pelo contrário foram dois anos de muita luta, esforço físico e mental, bem como de renúncias ao lazer e vida social. Venci!!!

RESUMO

O metilfenidato é um psicoestimulante do sistema nervoso central que atua no córtex pré-frontal e parietal os quais estão envolvidos com os processos atencionais e memória de trabalho e, também, têm relação com o julgamento da estimativa do tempo. Em particular, o córtex pré-frontal tem sido o alvo de diversos estudos para a compreensão dos efeitos agudos do metilfenidato nas atividades executivas e da percepção temporal principalmente em pacientes com desordens neurológicas. Ainda não foi estudado se o metilfenidato influencia o desempenho em uma tarefa de estimativa do tempo associada às alterações na potência absoluta da banda alfa do eletroencefalograma no córtex pré-frontal e parietal em sujeitos saudáveis. **Objetivo:** Analisar o efeito do metilfenidato (10mg) no desempenho e o julgamento na tarefa de estimativa de tempo e se isso está relacionado a modificações na atividade da potência absoluta da banda alfa no córtex pré-frontal e parietal. **Materiais e Métodos:** Este é um estudo duplo cego, crossover, com amostra de 16 sujeitos nas condições controle (placebo) e experimental (metilfenidato) com análise da potência da banda alfa da eletroencefalografia durante uma tarefa de estimativa do tempo de quatro intervalos de suprassegundos. **Resultados:** Não houve diferença no desempenho da tarefa para o erro absoluto entre as condições, porém o metilfenidato aumentou a subestimativa do intervalo de tempo acima de seis segundos ($p < 0,001$), com concomitante diminuição da potência da banda alfa em todas as áreas estudadas bilateralmente. **Conclusão:** O metilfenidato acelera o relógio interno levando os indivíduos a aumentarem a subestimativa do intervalo de tempo, com o metilfenidato promovendo maior atividade no córtex pré-frontal e parietal bilateralmente.

Palavras-chave: Metilfenidato; córtex pré-frontal; percepção do tempo, eletroencefalografia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Procedimentos do estudo.....	35
Figura 2. Realização da tarefa de estimativa de tempo.....	35
Figura 3. Erro relativo, representado pela média e erro padrão para 7s. O asterisco representa a diferença entre as condições.....	39
Figura 4. Erro relativo, representado pela média e erro padrão para 9s. O asterisco representa a diferença entre as condições.....	39
Figura 5. Potência da banda alfa do EEGq no CPF e CP durante a tarefa de estimativa do tempo nas condições placebo e metilfenidato. O asterisco representa diferença estatística de $p < 0,05$ entre as condições; na condição controle: o triângulo representa diferença entre o CPFDL esquerdo e o CP esquerdo e o pentágono representa a diferença entre CPFDL direito e o CPFVL direito. Na condição metilfenidato: o círculo representa a diferença entre o CPFDL esquerdo e o CP direito e o losango entre o CPFVL esquerdo e o CP direito.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPF - Córtex Pré-Frontal

CPF DL - Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

CPF VL - Córtex Pré-Frontal Ventrolateral

DA - Dopamina

EA - Erro absoluto

ER - Erro relativo

EEG - Eletroencefalografia ou Eletroencefalograma

EEGq - Eletroencefalografia Quantitativa

MT - Memória de trabalho

SNC - Sistema Nervoso Central

TDAH- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	9
1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Justificativa.....	11
1.2 Objetivos.....	11
1.2.1 Objetivo Geral.....	11
1.2.2 Objetivos específicos.....	12
1.3 Hipótese.....	12
CAPÍTULO II.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Farmacologia do metilfenidato.....	13
2.2 Mecanismos corticais da percepção do tempo.....	15
2.3 Relação do uso agudo do metilfenidato com a memória, atenção e estimativa do tempo.....	19
2.4 O efeito agudo do metilfenidato na potência absoluta da banda alfa.....	26
CAPÍTULO III.....	28
3.1 Artigo na Língua Portuguesa.....	28
3.2 Artigo na Língua Inglesa.....	47
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	81
ANEXOS.....	88
Mini exame do estado mental	89
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	91
Declaração médica.....	93
Inventário de dominância lateral de Edimburgo.....	94

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

O uso de fármacos psicoestimulantes tem aumentado mundialmente (Maher, 2008; Agay *et al.*, 2010; Busardò *et al.*, 2015). Dentre eles, destaca-se o cloridrato de metilfenidato, que é um psicoestimulante do sistema nervoso central (SNC) e o medicamento de primeira escolha para o tratamento de doenças neurológicas, como, por exemplo, o transtorno do déficit de atenção (TDAH) e apresenta crescente uso indiscriminado em jovens saudáveis (Mehta *et al.*, 2000; Tomasi *et al.* 2011; Linssen *et al.*, 2012). O metilfenidato atua principalmente no córtex pré-frontal (CPF) e parietal (Janssen *et al.*, 2016; Batistela *et al.* 2016) os quais se relacionam com o julgamento da percepção temporal (Busardò *et al.*, 2015), atenção e memória (Sauseng *et al.*, 2005; Tomasi *et al.*, 2011; Linssen *et al.*, 2014) e no núcleo da base estriado (ativação do circuito frontoestriatal da dopamina) o qual também está envolvido na discriminação do intervalo de tempo (Rubia *et al.*, 2009; Bakhurin *et al.*, 2017).

Ao nível celular, o metilfenidato promove bloqueio dos receptores de dopamina 1 e adrenérgicos alfa 2 resultando, desse modo, em maior disponibilidade de dopamina e adrenalina na fenda sináptica (Arnsten e Dudley, 2005; Gamo, Wang e Arnsten, 2010; Gronier, 2011) e em potencialização de vários aspectos cognitivos como atenção, tomada de decisão e memória de trabalho (MT) seja em indivíduos enfermos quanto em saudáveis (Volkow *et al.*, 2010; Coghil *et al.*, 2014; García-avilés *et al.*, 2015; Kovshoff *et al.*, 2016).

O CPF tem sido estudado em tarefas de percepção temporal em virtude de sua relação com as fases de processamento do julgamento do intervalo de tempo que segundo a

Teoria da Expectativa Escalar são a cronometragem, memória e tomada de decisão as quais são componentes do relógio interno da percepção do tempo (Meck, 1984; Matell; Meck, 2000; Wilson *et al.* 2015). Isso se deve ao fato da relação com neurotransmissor dopamina (DA) (Rubia *et al.*, 2009); por exemplo, pacientes com Doença de Parkinson os quais têm deficiência no sistema dopaminérgico, tem alteração no julgamento temporal, subestimando os intervalos de tempo (Riesen e Schnider, 2001). Buhusi e Meck (2002) afirmam que além do envolvimento na velocidade de um relógio interno, a dopamina também modula o processamento atencional da informação temporal.

Dentre esses aspectos, destaca-se a ampla relação do CPF com a atenção e memória de trabalho e discriminação do intervalo de tempo, por exemplo, Pfeuty *et al.* (2003) observaram, em seu estudo, diminuição da atividade cortical no CPF direito quando o intervalo de tempo foi memorizado, entretanto no CPF esquerdo, verificou-se aumento no recrutamento neuronal devido a necessidade do recurso atencional para julgar o intervalo de tempo. Quanto ao córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) e o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) não há um consenso de suas atuações no processo temporal e se são ativados unilateralmente ou bilateralmente (Lewis e Miall, 2006; Üstün *et al.*, 2017; Marcos e Genovesio, 2017). Desse modo, compreender a ação do metilfenidato no CPF poderá responder se há aceleração nas fases do processamento temporal, resultando, em melhoria no desempenho na tarefa de estimativa, e se isso, antecipa a identificação do intervalo de tempo, com aumento ou não da atividade cortical, tanto no CPF esquerdo quanto no direito.

A diminuição da potência absoluta na banda alfa nos CPF e CP parece estar associada a processos atencionais, tomada de decisão e aprendizagem (Minarik *et al.*, 2018). Destaca-se que a amplitude dessa banda é inversamente proporcional ativação cortical, ou seja, quanto menor sua amplitude maior será a quantidade de neurônios recrutados durante a tarefa executada (Apriglio *et al.*, 2015, Minarik *et al.*, 2018). Embora estudos analisem o

efeito do metilfenidato no CPF, por intermédio da amplitude da banda alfa (Paes *et al.*, 2011; Loo *et al.*, 2016; Thomas; Viljoen, 2016), a fim de examinar os processos atentos (Batistela *et al.* 2016; Rosenberg *et al.*, 2016) memória (Cooper *et al.*, 2005; Studer *et al.*, 2010; Linssen *et al.*, 2012) e percepção do tempo (Nandam *et al.*, 2011; Dockree *et al.* 2017), ainda não está claro se o metilfenidato representa mudanças na informação temporal e como ela é representada na atividade do CPF e córtex parietal (CP). Para compreender o efeito do metilfenidato no CPF e CP seria interessante examinar as mudanças no padrão da estimativa temporal em diferentes intervalos de tempo de suprassegundos.

1.1 Justificativa

Este estudo poderá fornecer um maior entendimento do mecanismo neural da estimativa do intervalo de tempo em indivíduos saudáveis sob uso agudo do metilfenidato. Além disso, poderá avançar para uma maior compreensão de doenças neurológicas que apresentam alterações no sistema dopaminérgico e julgamento do estimativa do intervalo de tempo como, por exemplo, a Doença de Parkinson, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno Bipolar.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar as modificações corticais decorrentes do uso agudo do metilfenidato (10 mg) no julgamento da estimativa do tempo e na potência absoluta da banda alfa em adultos saudáveis do sexo masculino.

1.2.2 Objetivos específicos

- Comparar as modificações da potência absoluta da banda alfa entre as condições placebo e metilfenidato no córtex pré-frontal dorsolateral, ventrolateral e parietal;
- Comparar o erro absoluto na tarefa de estimativa do tempo sob efeito agudo do metilfenidato com a condição placebo;
- Comparar o erro relativo na tarefa de estimativa do tempo sob efeito agudo do metilfenidato com a condição placebo;
- Associar o erro relativo e o erro absoluto com a atividade da banda alfa no CPFDL, CPFVL e CP durante a realização da tarefa de estimativa de tempo.

1.3 Hipótese

- O uso agudo do metilfenidato diminui a potência absoluta na banda de frequência alfa do EEGq no CPFDL, CPFVL e CP;
- O uso agudo do metilfenidato melhora a estimativa do intervalo de tempo em participantes saudáveis do sexo masculino;
- A diminuição da potência absoluta da banda alfa no CPF e CP se correlaciona com melhora no desempenho na estimativa do tempo.

CAPÍTULO II

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Farmacologia do metilfenidato

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central (SNC), que pertence ao grupo de fenetilamina que promove aumento na ativação no circuito fronto-estriatal da DA e norepinefrina (Janssen *et al.*, 2016). Esse estimulante, atua como inibidor da recaptação da dopamina, bloqueando tanto transportadores de norepinefrina (receptores adrenérgicos alfa 2) quanto os de dopamina (receptores de dopamina D1 e D2) (Arnsten; Dudley, 2005; Gamo, Wang e Arnsten, 2010; Gronier, 2011). Isso resulta em aumento da concentração extracelular de ambos neurotransmissores no CPF e de DA no corpo estriado. Embora tenha sido observado aumento do fluxo sanguíneo nas regiões centrais do córtex cerebral, estriatal e diminuição nas regiões sensoriais primárias (Swartwood *et al.*, 1998), a ação terapêutica do metilfenidato parece ocorrer somente no CPF (Busardò *et al.*, 2015).

A acumulação de DA, resultante do bloqueio de seus transportadores, aumenta a sinalização celular estriatal (Volkow, 2003). Há também observações de aumento da cognição induzida por metilfenidato em adultos saudáveis (Mehta *et al.*, 2000; Linszen *et al.*, 2012). Dentro do estriado, o aumento da DA ocasionado pelo bloqueio dos transportadores de DA modula a atividade dentro dos circuitos dos núcleos basais, particularmente através dos receptores D2 e D1. Ao passo que no CPF, há aumento tanto DA quanto NA promovendo melhoria nas funções executivas, como por exemplo, memória de trabalho (MT) por meio de sua atuação nos adrenorreceptores-2 e os receptores D1 (Arnsten e Dudley, 2005; Berridge *et al.*, 2006; Busardò *et al.*, 2015)

O metilfenidato apresenta dois enantiômeros: l-treo-metilfenidato e d-treo-metilfenidato e sofre metabolismo no fígado, resultando em variações nas concentrações plasmáticas de seus isômeros, que são dependentes da formulação e da via de administração (busardò *et al.*, 2015). Quando administrado oralmente é absorvido rápida e extensivamente em todo o intestino devido a forma de sal cloridrato e elevada solubilidade nos fluidos do trato gastrointestinal (Findling e Dinh, 2014). Além disso, na via oral as concentrações plasmáticas da forma dextrógira são mais elevadas do que as do levógira. No entanto, recentemente, foi desenvolvido o sistema transdérmico por meio do qual são obtidas concentrações plasmáticas dextrógira semelhantes àquelas atingidas após a administração oral, mas com níveis l-treo-metilfenidato bem elevados (Busardò *et al.*, 2015). A aplicação transdérmica é considerada um meio mais eficaz e seguro de administrar o metilfenidato, principalmente em portadores de TDAH (Busardò *et al.*, 2015). Contudo nos estudos tanto com pacientes quanto com indivíduos saudáveis o metilfenidato é administrado oralmente (Anderer *et al.*, 2002; Cooper *et al.*, 2005; Volkow *et al.*, 2010; Studer *et al.*, 2010; Linszen *et al.*, 2011; Thomas e Viljoen, 2016).

Conforme a maioria das formulações do metilfenidato, o cloridrato de metilfenidato contém uma mistura racêmica a qual é administrada oralmente, considerando que o l-treo-metilfenidato é metabolizado rapidamente por meio de primeira passagem através da circulação hepática. Visando otimizar sua atuação desenvolveram uma formulação contendo apenas o d-isômero denominada Focalin XR® (Busardò *et al.*, 2015). A eliminação da droga é rápida, com pouca ou nenhuma acumulação de um dia para outro, mesmo com as formulações de liberação controlada. Ela apresenta meia-vida de 2 a 6 horas após a liberação imediata. Contudo, uma meia vida mais longa é relatada para formulações de liberação prolongada, sendo que isso está, provavelmente, mais relacionado com a absorção prolongada de algumas formulações (Markowitz, Straughn e Patrick, 2003). Embora sua

forma dextrógira seja a mais abundante e potente, também é a principal responsável pelos efeitos adversos, independentemente da via de administração ou formulação do racemato (Heal e Pierce, 2006).

O metilfenidato também apresenta uso terapêutico em outras doenças e disfunções, sendo usado como tratamento alternativo para narcolepsia, depressão em idosos, no câncer, incontinência urinária, disfunção sexual e obesidade (Challan e Lipsky, 2000; Moraska *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2012). Além disso, o metilfenidato também tem sido usado como suplemento alternativo na manutenção da abstinência entre os usuários de drogas psicoestimulantes como cocaína e metanfetamina (Castells *et al.*, 2010; Volkow *et al.*, 2010). Apesar dos benefícios do metilfenidato, o uso crônico e em doses elevadas possui alguns efeitos colaterais como: perda de apetite, cefaleia, irritabilidade, diminuição da atividade motora grossa, perda de peso, tristeza e aumento da hiperatividade (Aktepe, 2009) e problemas de sono em indivíduos com TDAH. Mais recentemente, tem-se verificado uma correlação positiva entre a dose administrada e a incidência de desses efeitos colaterais (Becker *et al.*, 2016).

2.2 Mecanismos corticais da percepção do tempo

A percepção temporal consiste na capacidade de julgar a duração ou deter a passagem do intervalo de tempo pela experiência precedente ou pelo ritmo fisiológico. Devido a vários fatores, o intervalo de tempo real pode ser percebido como longo ou curto, tão rápido ou devagar (Khan *et al.*, 2006). A sensação subjetiva do tempo é fundamental para a psicologia humana e concepções da realidade, assim, é parte da estrutura intelectual pela qual dá sentido do curso temporal dos eventos em nossas vidas (Allman e Meck, 2012). Dessa maneira, consiste numa dimensão crucial para interagirmos com o mundo. Essa habilidade de julgamento temporal é afetada por vários fatores, como motivação, o interesse,

contexto, dentre outros (Khan *et al.*, 2006). Um relevante desafio para a neurociência moderna é entender se o tempo é representado intrinsecamente em nível neural ou é representado dentro de regiões localizadas do cérebro (Golan e Zakay, 2015). Outro desafio é compreender o mecanismo base da regularização dos intervalos de tempo no cérebro na faixa de milissegundos, segundos, minutos e horas (Wittmann, 1999; Lewis e Miall, 2003; Buhusi e Meck, 2011; Coull *et al.*, 2011; Gupta, 2014).

A elucidação do impacto da variável tempo na vida humana e os mecanismos do SNC envolvidos na percepção do temporal são complexos (Meck, 1984). As funções corticais relacionadas à regulação do tempo envolvem escalas que vão desde milissegundos, necessários para controle de comandos motores, até horas, para regulação do ritmo circadiano- ciclo sono-vigília (Cook e Pack, 2012). Assim, várias regiões do encéfalo estão envolvidas nessas escalas de temporização, tais como: o córtex parietal, os núcleos da base, o cerebelo e o córtex pré-frontal (Leon *et al.*, 2003; Teki *et al.*, 2011). Em especial, o córtex parietal, especificamente na área intraparietal lateral (IPL) está diretamente relacionada com os recursos atencionais e cognitivos da percepção do tempo (Colby *et al.*, 1996). Além disso, áreas motoras suplementares, o córtex pré-motor e o córtex cingulado anterior parecem ser mais ativas durante situações em que o indivíduo necessita discriminar entre dois eventos de diferentes intervalos de tempo (Pardo-Vazquez, Leboran e Acuña, 2008).

Vários são os mecanismos das redes neurais que modulam a atividade cortical em função do tempo, tais mecanismos incluem: plasticidade sináptica, adaptação neural e dinâmica do circuito neural (Buonomano e Laje, 2010; Buhusi e Meck, 2011). Assim, neurônios respondem a estímulos com diferentes respostas cronometradas, ou seja, os estímulos ativam as células que oscilam em diferentes frequências e fases. Isto indica que a diferenciação temporal dos processos neuronais é necessária em vários modelos de tempo e o momento depois de um estímulo pode ser codificado por atividade em um subconjunto

diferente de neurônios (Buonomano e Karmarkar, 2002). Além disso, outras duas propriedades são essenciais para a percepção temporal: a intensidade da percepção interna (sensação), a qual está relacionada com a magnitude de estimulação externa, isto é, uma duração longa pode ser subjetivamente percebida como mais longa; e o aumento na magnitude de um estímulo físico, que pode produzir aumentos proporcionais na variação da percepção, ou seja, o tempo de uma duração mais longa pode ser menos precisa.

A mais influente teoria sobre a percepção do intervalo de tempo é a Teoria de Expectativa Escalar (TEE) ou Teoria do Tempo Escalar, segundo a qual o processamento temporal ocorre em três fases: cronometragem, memória (MT e memória de referência) e tomada de decisão, sendo que elas são compostas por um marcapasso, um interruptor e um acumulador. Desse modo, considera-se que o aparecimento de um estímulo leva ao marcapasso emitir pulsos e logo depois, o interruptor, que é mediado pela atenção controla a passagem dos pulsos. Quando o interruptor fecha permite que os pulsos cheguem ao acumulador. Desse modo, o tempo é estimado dependendo do número de pulsos acumulados durante o intervalo de tempo em que os mesmos fluíram pelo interruptor. Após essas etapas, o conteúdo da memória de trabalho é armazenado na memória de referência para comparação posterior em eventos subsequentes com intervalos de tempo atuais na MT para realizar a decisão, ou seja, a estimativa do tempo (Gibbon *et al.*, 1984; Meck, 1984; Matell e Meck, 2000; Jozefowicz *et al.* 2014).

Com base na TEE, os núcleos da base têm propriedades neurobiológicas que modulam o estriado pela DA, as quais são necessárias para a regularidade dos intervalos de tempo. Supõe-se que o corpo estriado atue como detector de *inputs* corticais e talâmicos, exercendo assim a função de marcapasso dos estímulos temporais. Isso explicaria, o porquê de pacientes com Doença de Parkinson (DP) apresentarem maior variabilidade e dificuldade de estimar o intervalo de tempo. Além disso, os pacientes com DP tendem a subestimar o

tempo, isso sugere diminuição da velocidade do relógio interno. Dessa maneira, os núcleos da base agem como um sistema contrarrelógio, por meio do funcionamento dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo que atuam como uma unidade de marcapasso (Ivry, 1996; Matell, King e Meck, 2004; Teixeira *et al.*, 2013). Pesquisadores mostraram que a deficiência do córtex parietal posterior e dos núcleos da base diminuíram a percepção do intervalo de tempo entre o reconhecimento de estímulos e a utilização do estímulo adequado em diferentes ocasiões (Pardo-Vazquez, Leboran e Acuña, 2008).

Bakhurin *et al.* (2017) realizaram registros no estriado e córtex orbitofrontal de camundongos treinados durante uma tarefa de associação de estímulo-recompensa envolvendo um período de atraso e utilizaram um algoritmo de aprendizagem para quantificar como esses neurônios registrados estimavam o tempo decorrido desde o início do estímulo. Esses pesquisadores descobriram que embora ambas as áreas estivessem relacionadas ao processamento do tempo, o estriado superou consistentemente o córtex orbitofrontal. Sugeriram, ainda, que o estriado pode refinar o código para o tempo, porque possui um "relógio" mais preciso, integrando informações de múltiplas áreas corticais. Temos que destacar ainda, que a dopamina é neurotransmissor que está mais envolvido em funções relacionadas ao tempo sendo que as projeções de DA (circuito fronto-estriado da DA) atua na regulação da MT e na habilidade cognitiva (Mehta *et al.*, 2000). Por meio disso, acredita-se que agonistas dopaminérgicos, como o metilfenidato, podem melhorar estimativa de tempo e o controle motor em humanos (Rubia *et al.*, 2009).

Os modelos neurais de codificação temporal dividem-se em duas categorias - intrínseco e extrínseco. O intrínseco transmite a ideia de que o tempo é inerente a dinâmicas neurais- como por exemplo, oscilações, modelos rítmicos ou dependentes de estado- e tem representação localizada no cérebro. Nessa categoria, encontram-se modelos de células individuais (Leon e Shadlen, 2003; Golan e Zakay, 2015), em que o tempo é representado

pela atividade efetiva de um neurônio específico (Pariyadath e Eagleman, 2007; Eagleman, 2008). Quanto aos modelos extrínsecos, eles focam em manter mecanismo de tempo central especializado, tais como modelos de relógio interno central (Matell e Meck, 2000; Meck, 2005; Golan e Zakay, 2015), em que o tempo é geralmente representado baseado em uma unidade de oscilação ou modelos de redes envolvendo vários centros no cérebro, tais como circuito núcleos da base- área motora suplementar-cerebelo (Ferrandez *et al.*, 2003), associada com a representação dispersa do tempo, onde vários relógios internos representam tempo para diferentes modalidades (Goldstone e Lhamon, 1974; Golan e Zakay, 2015).

Estudos têm analisado o uso agudo de outros psicoestimulantes dopaminérgicos (anfetaminas e metanfetamina) e o antagonista dopaminérgico haloperidol a fim de compreender o papel do sistema dopaminérgico na percepção do tempo (Teixeira, 2013), porém o fizeram sem monitoração eletroencefalográfica. Pequenas doses de metanfetamina (por exemplo, 20 mg) alteram a percepção do tempo promovendo aumento na velocidade do relógio interno do tempo; já o haloperidol, por sua vez, produz uma desaceleração desse relógio temporal em homens saudáveis (Lake e Meck, 2013). Buhusi e Meck (2002) afirmam que além do envolvimento na velocidade de um relógio interno, a dopamina também modula o processamento atencional da informação temporal.

2.3 Relação do uso agudo do metilfenidato com a memória, atenção e estimativa do tempo

Segundo a TEE, o processamento do julgamento temporal se dá pela conexão os seguintes processos cronometragem, memória (MT e memória de longo prazo- MLP) e tomada de decisão (Matell e Meck, 2000). Os benefícios do uso agudo (a curto prazo) do metilfenidato sobre a cognição e motivação estão bem documentados em estudos neuropsicológicos (Volkow *et al.*, 2010; Coghill *et al.*, 2014). A melhora da atenção, por

exemplo, dá-se por meio da modulação do circuito septo-hipocampal (García-Avilés *et al.*, 2015). Essas alterações cognitivas são dependentes da dose, de tal forma que doses mais elevadas leva a eventos adversos mais acentuados (Kovshoff *et al.*, 2016).

Estudos têm demonstrado aprimoramento no processo atencional e tomada de decisão (Volkow *et al.*, 2010; Coghill *et al.*, 2014; García-avilés *et al.*, 2015; Kovshoff *et al.*, 2016; Howlett *et al.*, 2017; Dockree *et al.*, 2017). Como por exemplo, Howlett *et al.* (2017) realizaram um estudo com 20 homens saudáveis com uso de metilfenidato (40mg) e placebo durante uma tarefa de aprendizagem probabilística em duas sessões com intervalo de um mês. Como resultados obtiveram que os sujeitos que receberam metilfenidato exibiram maior aprendizado e melhoria na tomada de decisão do que os que receberam placebo na primeira sessão, sem diferença na segunda sessão, sugerindo, dessa maneira que os efeitos cognitivos foram mantidos. Finke *et al.* (2010) avaliaram os efeitos de dois psicoestimulantes (modafenil 400mg e metilfenidato 40mg) em 18 sujeitos jovens saudáveis em um estudo duplo cego com desenho *crossover* durante uma tarefa de atenção visual. Obtiveram como resultados que o modafenil e o metilfenidato melhoraram a capacidade de atenção nos sujeitos com baixo desempenho. Além disso, verificou-se relação desse efeito com os níveis plasmáticos do metilfenidato de modo que maiores concentrações plasmáticas proporcionaram melhor desempenho no processo atencional. Rosenberg *et al.* (2016), por sua vez, conseguiram demonstrar o aumento do estado atencional e modulação nas redes neurais da atenção sustentada no CPF e CP devido ao efeito do metilfenidato.

A atenção afeta a percepção do tempo e a capacidade de controlar a atenção reflete-se em medidas de capacidade de memória de trabalho (Dockree *et al.*, 2017). Indivíduos com baixa capacidade de memória de trabalho têm mais dificuldade em manter o foco em uma tarefa do que indivíduos de alta capacidade, particularmente quando confrontados com distratores contextuais (Lee e Yang 2018). Por exemplo, Woehrle e Magliano (2012)

examinaram o efeito da capacidade de memória de trabalho na percepção da duração temporal em 100 alunos saudáveis enquanto executavam uma tarefa cognitiva e uma de percepção do tempo. Os resultados mostraram que, ao realizar as duas tarefas simultaneamente, os participantes de baixa capacidade de MT eram menos precisos do que os participantes de alta capacidade na tarefa cognitiva, porém eram mais precisos na tarefa de julgamento temporal. Por outro lado, participantes de alta capacidade de MT foram mais precisos na tarefa cognitiva não temporal ao custo da duração do monitoramento.

A MT refere-se a um sistema cerebral que fornece armazenamento temporário e manipulação da informação que é necessária para tarefas cognitivas complexas (Matsuura *et al.*, 2010). Ela é constituída por três estágios de processamento: (1) um estímulo é percebido e uma representação é gerada na mente (codificação), (2) esta representação é mantida em mente (retenção) por vários segundos e (3) é acessada para a realização de uma tarefa cognitiva (recuperação). Toda tarefa de percepção do tempo requer a MT. Com o objetivo de avaliar a passagem do tempo, é importante marcar o início do evento por algum meio. No decorrer do intervalo do tempo, as informações sobre esse intervalo são atualizadas. Para isso, é necessária a ajuda da MT.

Alguns estudos comportamentais demonstraram que uma maior capacidade de MT promove melhoria na precisão do julgamento temporal em jovens saudáveis (Pan e Luo, 2012; Woehrl e Magliano, 2012). Essa interdependência entre a MT e julgamento temporal também foi verificada em pacientes com TDAH, como por exemplo no estudo de Lee e Yang (2018), sabendo dos déficits de percepção de tempo em pacientes com TDAH, investigaram a relação entre o desempenho nas tarefas de memória de trabalho e a percepção do tempo. Para isso, 56 crianças participaram do estudo, 28 com TDAH e 28 crianças saudáveis no grupo controle, completaram as tarefas para mensurar a MT e a percepção do tempo. Os resultados mostraram que a capacidade de discriminação de tempo das crianças com TDAH

era mais baixa que a dos controles e que, além disso, houve uma forte associação entre a percepção do tempo e a MT. Depois de controlar a memória de trabalho e inteligência, a capacidade de discriminação de tempo das crianças com TDAH não foi significativamente menor do que a dos controles, sugerindo que há uma relação interdependente entre a percepção do tempo e a memória de trabalho.

Teki e Griffiths (2014) também avaliaram a precisão da memória para intervalos de tempo. Eles fizeram uso de ressonância magnética funcional em sujeitos saudáveis os quais eram solicitados a lembrar e combinar a duração de um intervalo investigado de uma sequência de intervalos e a precisão da resposta foi avaliada como um índice de memória. Examinaram-se as áreas do cérebro que codificam a memória para o tempo (CPF, córtex parietal, estriado e cerebelo), bem como a função do contexto rítmico e a carga de memória. A análise dos 12 participantes revelou ativação tanto no corpo estriado, cerebelo e córtex parietal. Além disso, encontraram-se correlações de memória dependentes do contexto para os intervalos de tempo que variam em função do contexto rítmico e da carga de memória de trabalho das sequências. Os resultados sugerem o papel das redes temporais subcorticais nos núcleos da base e do cerebelo na mediação do tempo rítmico e do córtex parietal na representação da carga de memória.

Estímulos não temporais em atividades de MT também podem modificar a percepção temporal, por exemplo, no estudo de Pan e Luo (2012), que avaliaram a influência da MT na percepção do tempo de milissegundos em 30 estudantes, observaram que as durações dos estímulos perceptivos correspondentes às representações não temporais na memória de trabalho tendem a ser percebidas como mais longas que as dos estímulos incompatíveis, desse modo, a memória de trabalho pode levar a distorções da percepção do tempo. Os autores afirmaram que a duração percebida de um estímulo depende, portanto, da

magnitude das respostas neurais a esse estímulo no córtex visual e que existe um sistema comum para representar magnitudes temporais e não temporais.

A fim de analisar a relação da MT com a estimação do tempo, Üstün *et al.* (2017) realizaram um estudo com 15 adultos saudáveis usando RMF durante a aplicação de um paradigma visual. Em todas as condições, os participantes receberam um retângulo preto em movimento em uma tela cinza. O retângulo foi obstruído por uma barra preta por um período e depois voltava a aparecer. Os participantes responderam de acordo com as instruções que foram fornecidas, incluindo detalhes sobre o tempo e a MT. Dentre as áreas corticais ativadas (CPF, núcleos da base, CP, córtex cingulado anterior e ínsula anterior), encontrou-se interação entre a MT e julgamento temporal no CP (sulco intraparietal) e córtex cingulado anterior.

A região pré-frontal lateral está envolvida em processos temporais, principalmente em intervalos de tempo mais longos. Essa região atua em funções como atenção sustentada, atraso em respostas imediatas, comparação de magnitude e memória de trabalho (MT) (Rubia *et al.*, 2009). Tem-se observado, após a infusão de uma baixa dose de metilfenidato nessas regiões, o aumento do desempenho na MT no CPF. Deste modo, o CPF constitui o local principal de ação terapêutica do metilfenidato (Busardò *et al.*, 2015). Alguns estudos não observaram melhorias na MT com o uso do metilfenidato (Rhodes *et al.*, 2006; Studer *et al.*, 2010), enquanto outros, demonstram melhor desempenho (Bedard *et al.*, 2007; Kobel *et al.*, 2009). Além disso, Elliott *et al.* (1997), observaram melhor desempenho na tarefa em adultos saudáveis quando a tarefa é nova, mas o pior desempenho quando a tarefa é previamente aprendida.

Studer *et al.* (2010) realizaram um estudo a fim de investigar o processamento neural durante as fases de codificação, retenção e recuperação de uma tarefa de MT com estímulo visual em indivíduos saudáveis sob uso agudo (20 mg) do metilfenidato. Eles

observaram que não houve influência sobre o desempenho na tarefa de MT e nem nas fases de processamento tarefa. Os resultados forneceram evidências de que durante a fase de codificação de uma tarefa, mais recursos de atenção são alocados em testes com maior carga atencional, a qual reflete em maiores amplitudes no córtex parietal esquerdo. Os autores concluíram que uma dosagem terapêutica única não tem efeito sobre a MT.

Metha *et al.* (2000), investigaram as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral induzido por uso agudo do metilfenidato (40 mg) durante o desempenho de uma tarefa de MT. Os resultados mostram que houve melhorias induzidas pelo metilfenidato no desempenho da MT com concomitantes reduções do fluxo sanguíneo no CPF e no córtex parietal posterior. Os efeitos benéficos do metilfenidato foram maiores nos indivíduos com menor capacidade base de MT. Com relação a MLP, Linssen *et al.* (2012), em um estudo duplo cego controlado, em 19 voluntários após uma única dose de placebo ou 10, 20 ou 40 mg de metilfenidato. O teste de desempenho cognitivo foi realizado com o teste de aprendizado de palavras por ser uma medida de memória declarativa e um teste de MT espacial. Os autores observaram bons resultados para a consolidação da memória declarativa, com melhora em relação ao placebo após 20 e 40 mg de metilfenidato. Sem influência do metilfenidato na MT espacial.

Em estudo mais recente sobre a relação do efeito do metilfenidato com a capacidade de MT, Batistela *et al.* (2016) verificaram o efeito da administração aguda de diferentes doses de metilfenidato (10, 20 e 40 mg e placebo) sobre várias funções cognitivas em 36 homens saudáveis (18-30 anos) universitários ou graduados. Foram realizados testes de atenção, MT e memória episódica. Obtiveram como resultados que não foram observadas diferenças no desempenho dos sujeitos em nenhum dos testes. Houve efeito apenas na autoavaliação de bem-estar (40 mg > placebo). Os pesquisadores concluíram que o metilfenidato, produz melhora no desempenho quando os processos cognitivos estão abaixo

de um nível ótimo, o que não era o caso dos sujeitos do presente estudo. E, ainda, sugeriram que o efeito subjetivo de bem-estar promoveria a impressão de que o metilfenidato melhora o desempenho cognitivo em pessoas jovens e saudáveis. Dessa maneira, a melhoria da MT dependerá da capacidade de MT basal.

O Metilfenidato atua melhorando simultaneamente a atenção e MT, conforme observado no estudo de Tomasi *et al.* (2011) que avaliou 32 homens saudáveis submetidos ao uso agudo de metilfenidato (20mg) por meio de tarefas de MT e de atenção visual com concomitante ressonância magnética funcional. Como resultados, o grupo experimental (metilfenidato) apresentou maior ativação ($p < 0,05$) no CPF e CP (as quais foram cada vez mais ativadas com aumento cognitivo carga) e aumentou a desativação no córtex insular e cíngulo posterior (regiões cada vez mais desativadas com aumento da carga cognitiva) em ambas atividades avaliadas. Os autores concluíram a melhoria na MT e processo atencional seja resultado da potencialização da sinalização dopaminérgica e noradrenérgica.

Dentre os neurotransmissores, a dopamina é o que está mais envolvido em funções relacionadas ao tempo. Assim, agonistas dopaminérgicos, como o metilfenidato, e antagonistas são conhecidos por melhorar / deteriorar estimativa de tempo e o controle motor em humanos (Rubia *et al.*, 2009). Estudos tem demonstrado que a inibição comportamental deficiente prejudica a MT, o que conseqüentemente, afeta intervalo de tempo (Hwang *et al.*, 2010). Baldwin, *et al.* (2004), examinaram os efeitos do metilfenidato na capacidade temporal em crianças com TDAH utilizando uma tarefa prospectiva de produção do tempo com intervalo de 10 a 14 s. Os autores observaram uma diminuição significativa na variabilidade de resposta do tempo e aumento na precisão para as durações de 10 a 11 s. Estes resultados indicam que a administração de metilfenidato resulta em desempenho de temporização mais precisa em indivíduos com TDAH, o que sugere otimização na MT.

2.4 O efeito agudo do metilfenidato na potência absoluta da banda alfa

Uma das possíveis habilidades cognitivas que as oscilações neurais podem estar envolvidas é o intervalo de tempo (Treisman *et al.*, 1994; Klimesch, 2012; Minarik *et al.*, 2018), interferindo na capacidade de perceber, armazenar, codificar e reproduzir intervalos temporais que variam de poucos milissegundos a minutos por meio de atuação no relógio interno da percepção do tempo. Treisman (1994) propôs que a taxa de pulso do marcapasso seria impulsionada por oscilações neurais na faixa alfa, de modo que, ritmos alfa mais rápidos resultariam em estimativas de tempo mais longas do que nos ritmos alfa mais lentos, considerando que mais pulsos se acumulariam durante o mesmo intervalo de tempo físico.

As oscilações da banda alfa (8-13 Hz) são produzidas em áreas corticais e moduladas através de conexões talamocorticais e corticocorticais (Palva e Palva 2007; Klimesch *et al.*, 2007; Samaha e Postle, 2015). Essa banda de frequência se tornou um importante recurso para análise de funções corticais devido sua associação aos processos atencionais, tomada de decisão e aprendizagem (Klimesch, 2012; Minarik *et al.*, 2018) os quais são recursos solicitados na tarefa de percepção temporal. A amplitude dessa banda é inversamente proporcional ativação cortical, ou seja, quanto menor sua amplitude maior será a quantidade de neurônios recrutados durante a tarefa executada (Apriglio *et al.*, 2015, Minarik *et al.*, 2018).

Desse modo, o metilfenidato ao promover ativação cortical promove diminuição da potência absoluta da banda alfa. Conforme verificado no estudo de Paes *et al.* (2011) que realizaram um estudo experimental com indivíduos saudáveis sob efeito do uso agudo do metilfenidato na banda alfa do EEGq no córtex temporal e parietal durante uma tarefa de tiro. Os pesquisadores investigaram a relação entre a potência absoluta da banda alfa no CP com o processo atencional e observaram que o grupo metilfenidato apresentou níveis significativamente mais baixos de valores de potência absoluta alfa em comparação ao grupo

controle, sugerindo, dessa maneira, um aumento da ativação cortical em indivíduos induzido pelo metilfenidato. Como o desempenho do disparo prático exige grande quantidade de informações atencionais para obter um desempenho adequado, o aumento da atividade cortical nas regiões temporal e parietal pode ser esclarecido pelo envolvimento dessas áreas nesse tipo de tarefa.

Essa diminuição da amplitude da banda alfa também tem sido observada em tarefas de estimativa do julgamento do intervalo de tempo. Por exemplo, no estudo de Dockree *et al.* (2017) analisaram a atenção e eletroencefalograficamente 40 adultos saudáveis submetidos ao uso de metilfenidato (30mg), outras drogas (atomoxetina 60 mg e citalopram 30mg) e placebo durante uma tarefa de expectativa temporal contínua. Os autores observaram que o metilfenidato promoveu uma redução na banda alfa parietal ($p = 0,013$), bem como na variabilidade média de amplitude dessa banda ($p = 0,015$) em comparação com a condição placebo. Além disso, esses pesquisadores encontraram associação entre a melhoria da atenção e essa diminuição da variabilidade e amplitude da banda no CP.

PARTES SUPRIMIDAS

PÁGINAS 28 a 94