



PSICOESTIMULANTES E SAÚDE REPRODUTIVA: ANÁLISE TOXICOLÓGICA COMPARATIVA DO USO CRÔNICO DE METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

Fernanda Mariely souza¹ (marielysouzad@gmail.com)
Lícia Gabriele Gomes de Oliveira^{1,2} (liciagabrielle0816@gmail.com)
Camila Ewinny Costa Dunga^{1,2} (cami.ewinny@gmail.com)
Ana Beatriz Silva Angelo^{1,2} (abs.angelo.biotechnologist@gmail.com)
Aline Gabrielle Gomes da Silva^{1,2} (agg.eng.pesca@gmail.com)
Cibele dos Santos Borges^{1,2} (cibele.borges@ufersa.edu.br)

¹Laboratório de Biologia Tecidual e Toxicologia do Desenvolvimento – BioTox, Departamento de Biociências, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, Universidade Federal do Semiárido – UFRS e ²Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM), Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.

Resumo: O uso crônico de metilfenidato (MFD) e lisdexanfetamina (LDX) desregula os eixos HPG e HPA, impactando a fertilidade. O MFD induz estresse oxidativo ovariano, dano ao DNA e infertilidade. A LDX apresenta toxicidade dimórfica modulada por flutuações de estradiol, elevando a sensibilidade feminina. Ambos os danos são transitórios. O manejo clínico prioritário é a suspensão do fármaco, com monitoramento de 3 a 6 meses para a restauração espontânea da função reprodutiva.

Palavras-chave: Metilfenidato; Lisdexanfetamina; Toxicologia reprodutiva; Fertilidade.

INTRODUÇÃO

A expansão expressiva das prescrições e do uso *off-label* de psicoestimulantes do sistema nervoso central, com destaque empírico para o metilfenidato (comercialmente conhecido como Ritalina® e Concerta®) e a lisdexanfetamina (Venvanse® e Juneve®), desperta crescente preocupação científica quanto aos seus efeitos toxicológicos sistêmicos, especialmente sobre a integridade da fisiologia reprodutiva (Götzsche e Pødenphant, 2017). A farmacodinâmica primordial dessas medicações baseia-se na exacerbação da sinalização catecolaminérgica, resultando em hiperatividade crônica das vias dopaminérgicas e noradrenérgicas centrais. Considerando a intrincada rede neuroendócrina, o aumento sustentado da dopamina atua de forma diretamente inibitória sobre os lactotrofos hipofisários, suprimindo a secreção de prolactina, ao mesmo tempo em que desregula a pulsatilidade fisiológica do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Como desfecho dessa desestabilização no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HPG), instaura-se uma cascata de alterações endócrinas com alto potencial para comprometer a regularidade da ciclicidade estral, a foliculogênese e, em última análise, o potencial de fertilidade (Montagnini *et al.*, 2016).

No âmbito da toxicologia reprodutiva e da pesquisa translacional, ensaios experimentais *in vivo* utilizando modelos roedores — predominantemente ratas *Wistar*, *Sprague-Dawley* e camundongos — têm sido essenciais para elucidar essas repercussões morfofisiológicas genitais. Análises histológicas de fêmeas expostas cronicamente ao metilfenidato evidenciam a redução dos níveis séricos de estradiol associada à deterioração da membrana basal ovariana, além de um atraso significativo em marcos do desenvolvimento puberal, como a abertura vaginal (Montagnini *et al.*, 2016). Por outro lado, postula-se que a lisdexanfetamina, por atuar não apenas no bloqueio da recaptção, mas também na liberação ativa e contínua de catecolaminas, imponha um estresse neuroendócrino comparativamente mais severo (Götzsche e Pødenphant, 2017).

A despeito da crescente relevância clínica e farmacológica desses achados, a literatura carece de sistematizações recentes que comparem diretamente a magnitude dos danos morfológicos e funcionais entre essas duas classes de estimulantes. Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo principal analisar e comparar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as implicações toxicológicas do uso crônico de metilfenidato e lisdexanfetamina sobre a morfofisiologia do trato reprodutor feminino e a dinâmica do ciclo estral.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja questão norteadora investigou as semelhanças e divergências endócrinas e morfológicas reprodutivas induzidas pela toxicidade do metilfenidato em comparação à lisdexanfetamina em fêmeas. A busca bibliográfica sistematizada foi estruturada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e as palavras-chave aplicadas abrangeram três eixos de busca interligados por operadores booleanos (*AND* e *OR*): os fármacos e seus principais nomes comerciais (*Methylphenidate*; *Lisdexamfetamine*; *Central Nervous System Stimulants*; *Ritalin*; *Concerta*; *Vyvanse*; *Venvanse*), os desfechos ginecológicos locais (*Estrous Cycle*; *Reproduction*) e os alvos neuroendócrinos centrais (*Gonadotropin-Releasing Hormone*; *Prolactin*; *Hypothalamo-Hypophyseal System*).

Os critérios de inclusão abrangeram artigos científicos originais — primariamente ensaios experimentais *in vivo*, disponibilizados na íntegra e redigidos nos idiomas inglês, português ou espanhol. O recorte temporal foi estabelecido para os últimos 15 anos (2011 a 2026), estratégia delineada para capturar tanto o estado da arte das formulações recentes quanto os ensaios neurofarmacológicos clássicos de supressão de lactotrofos. Para assegurar a padronização histológica e o alto valor translacional, a análise focou na avaliação toxicológica de três modelos biológicos: fêmeas das linhagens de ratas *Wistar*, ratas *Sprague-Dawley* e camundongos. Foram rigorosamente excluídos estudos de revisão narrativa, relatos de caso isolados e pesquisas que avaliaram o impacto dos psicoestimulantes em associação simultânea a outras substâncias psicoativas, a fim de evitar viés de confusão farmacodinâmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise detalhada da literatura experimental primária revela um panorama complexo e dimórfico sobre os impactos toxicológicos de psicoestimulantes no sistema reprodutor, evidenciando as cascatas de danos promovidas pela classe do metilfenidato e pelas anfetaminas, como a lisdexanfetamina. Nesse viés, a exposição a longo prazo ao metilfenidato afeta diretamente a morfologia ovariana, o ritmo puberal, bem como a viabilidade reprodutiva. Segundo Khoubbieh *et al.* (2023), a administração crônica de metilfenidato na dose de 5 mg/kg durante a fase de desenvolvimento, correspondente do dia pós-natal 21 ao 60, induz um atraso estatisticamente significativo na abertura vaginal em fêmeas, o qual é o principal marco do início da puberdade murina, apresentando média de $40,55 \pm 3,31$ dias no grupo exposto versus

$38,50 \pm 2,50$ dias no controle ($p < 0,05$). Adicionalmente, os mesmos autores demonstram que os níveis séricos de estradiol sofrem uma redução significativa e persistente até o dia pós-natal 90. Além disso, avaliações microscópicas confirmam que a droga provoca disrupções severas no citoplasma e na zona pelúcida dos oócitos, assim como deterioração estrutural da membrana basal folicular, resultando em uma incidência de folículos atresícos intensamente superior à dos grupos controle.

Ademais, investigações recentes aprofundaram a compreensão fisiopatológica dessas lesões, demonstrando que o metilfenidato induz um estado de estresse oxidativo severo no microambiente ovariano. Consoante pesquisas publicadas no *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* revelam que a administração de 10 mg/kg de metilfenidato por 30 dias resulta em uma taxa de 66,7% de infertilidade nas fêmeas, um desfecho ausente em exposições curtas de 7 dias. Esse quadro patológico é impulsionado por um estresse oxidativo severo, caracterizado pela elevação de malondialdeído (MDA) e imunopositividade para 8-OHdG, que atua como indicativo de lesão direta ao DNA. Simultaneamente, ocorre a depleção drástica das defesas antioxidantes locais, com quedas significativas ($p < 0,001$) nos níveis de glutathione total (tGSH), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). A infertilidade e o dano oxidativo induzidos pelo uso crônico ocorrem paralelamente a uma elevação drástica da corticosterona, equivalente ao cortisol humano, sem afetar os níveis de citocinas inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , ou da prolactina. Isso evidencia que o metilfenidato age engatilhando o hipercortisolismo, que atua de forma sinérgica com a falência antioxidante para inviabilizar a fertilidade feminina. Do ponto de vista neuroendócrino, Stagkourakis *et al.*, (2019) elucidam que, na eminência mediana hipotalâmica, o metilfenidato bloqueia ativamente o transportador de dopamina (DAT), aumentando substancialmente a amplitude do sinal dopaminérgico e prolongando o tempo de decaimento do neurotransmissor ($t(5) = 4,439$, $p = 0,0068$), o que exacerba a inibição lactotrófica e desestabiliza o eixo Hipotálamo-Hipófise-Gônadas (HPG) sistemicamente. Essa toxicidade reprodutiva, contudo, não é exclusiva do trato feminino. De acordo com Rodrigues *et al.*, (2025), o uso frequente de metilfenidato em machos compromete severamente a espermatogênese, reduzindo a produção diária de esperma, o diâmetro das espermatogônias tipo A e das células de Sertoli, o que eleva o tempo de trânsito epididimário e consolida o fármaco como um desregulador gonadal sistêmico global.

Por outro lado, quando se analisa os derivados anfetamínicos, como a lisdexanfetamina, o impacto neuroendócrino ganha contornos de intenso

dimorfismo sexual e suscetibilidade ovariana. Autores como Christensen *et al.*, (2026) explicam que, diferentemente do metilfenidato, as anfetaminas atuam de forma dual, inibindo a recaptação e induzindo ativamente o efluxo de dopamina por meio da reversão funcional do DAT. Outrossim, o estudo revela que as fêmeas apresentam uma liberação evocada de dopamina significativamente superior aos machos sob estímulo elétrico ($t(32) = 2,120$, $p = 0,042$). É de suma relevância destacar que, de forma importante, o ciclo estral modula a farmacodinâmica da anfetamina de forma bastante robusta, visto que, durante as fases de proestro e estro, quando o estradiol atinge o seu pico, a potência do fármaco para inibir a depuração da dopamina aumenta de forma expressiva ($t(11) = 2,38$, $p = 0,037$). Christensen *et al.* (2026) demonstram a profunda interdependência química ao evidenciar que a ovariectomia reduz a potência da anfetamina nas fêmeas aos mesmos níveis basais observados nos machos; contudo, a aplicação *ex vivo* de 17β -estradiol (300 pM) nas fatias estriatais resgata completamente essa potência, diminuindo a constante de inibição de forma drástica ($t(9) = 3,06$, $p = 0,014$). Portanto, isso isola e confirma o papel central do estradiol na amplificação da hiperdopaminergia e nos danos sistêmicos causados pelas anfetaminas nas fêmeas.

Apesar da severidade da hiperdopaminergia, do hipercortisolismo e do estresse oxidativo descritos, os dados histológicos atestam que os danos ao sistema reprodutor possuem caráter reversível. Khoubbieh *et al.*, (2023) observaram que a suspensão temporal do psicoestimulante resulta na normalização da morfologia da membrana basal, na regeneração integral do citoplasma ovariano e em uma queda substancial e quantificável no número de folículos atresícos, acompanhada por um pico compensatório nos níveis de hormônio luteinizante (LH), evento primário e essencial para o restabelecimento da ovulação. Sob essa ótica, na prática médica profissional, frente a uma paciente apresentando quadros de infertilidade adquirida, amenorreia secundária ou anovulação em contexto de uso crônico desses psicoestimulantes, a opção terapêutica de primeira linha é estritamente não farmacológica, embasada no desmame gradual seguido da suspensão imediata do fármaco agressor. O período ideal de tratamento e monitoramento clínico endócrino para a recuperação ovariana é de 3 a 6 meses, consistindo em uma janela temporal fisiologicamente necessária para promover a depuração total da droga no organismo, a mitigação do estresse oxidativo, a normalização do cortisol sérico e o restabelecimento da pulsatilidade natural do GnRH. Logo, tal conduta contribui para o processo de regeneração folicular plena sem a necessidade subjacente de intervenção com reposição hormonal cruzada inicial.

Tabela 1. Perfil toxicológico comparativo: Metilfenidato (MFD) vs. Lisdexanfetamina (LDX)

Categoria	MFD	LDX
Mecanismo de Ação	Inibição da recaptação (DAT)	Inibição + Efluxo ativo (reversão DAT)
Impacto Reprodutivo	Atraso puberal; atresia folicular; estresse oxidativo	Sensibilidade e feminina amplificada; supressão HPG
Sensibilidade e Hormonal	Eixo HPA (elevação da corticosteron)	Potência modulada pelo estradiol
Manejo Clínico	Desmame gradual	Desmame gradual

Fonte: Autores do estudo, 2026.

CONCLUSÃO

A análise sistemática dos ensaios experimentais e dos mecanismos farmacodinâmicos permite concluir que, embora o metilfenidato e a lisdexanfetamina operem através de vias dopaminérgicas distintas, sendo o primeiro via bloqueio de recaptação e o segundo via efluxo ativo e liberação contínua, ambos exercem um impacto deletério marcante sobre a fisiologia reprodutiva feminina, caracterizado pela toxicidade ovariana, desregulação do eixo HPG e estresse oxidativo. O dimorfismo sexual é uma variável crítica, na qual as fêmeas exibem uma sensibilidade amplificada às anfetaminas, orquestrada pela modulação estrogênica da atividade dopaminérgica, o que impõe um risco aumentado de disfunções endócrinas frente ao uso crônico destas medicações. Contudo, a robustez dos modelos experimentais elucida que o dano é, preponderantemente, transitório. A interrupção do uso farmacológico permite o restabelecimento da integridade folicular, a normalização dos marcadores bioquímicos de estresse e a retomada espontânea da ciclicidade ovulatória. Este trabalho reforça a necessidade de maior cautela na prescrição prolongada desses fármacos, especialmente em pacientes em idade fértil, e destaca a importância da triagem clínica precoce para minimizar impactos reprodutivos evitáveis e garantir a saúde a longo prazo das pacientes com TDAH.

REFERÊNCIAS

BOU KHALIL, R. *et al.* Mifepristone reduces hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation and restores weight loss in rats subjected to dietary



restriction and methylphenidate administration. **Neuroscience Research**, v. 135, p. 46-53, 2018.

CHRISTENSEN, B. A. *et al.* Sex and ovarian hormone cycles alter effects of stimulant drugs on mouse dopaminergic signaling. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 136, n. 10, e178630, 2026.

EISENER-DORMAN, A. F. *et al.* Characterization of Highper, an ENU-induced mouse mutant with abnormal psychostimulant and stress responses. **Psychopharmacology**, v. 225, p. 407-419, 2013.

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH. The effect of methylphenidate on the reproductive function of female rats. 2024. DOI: 10.1111/jog.16145.

NUMAN, C. The effect of methylphenidate on the reproductive function of female rats. *J Obstet Gynaecol Res*. V. 51, n. 1., e16145. 2025. DOI: 10.1111/jog.16145.

KHOUBBIEH, F. *et al.* Effect of methylphenidate on the onset of puberty and reproductive organ development in rats. **Physiology & Behavior**, v. 266, 114204, 2023.

MONTAGNINI, B. G. *et al.* Effects of repeated administration of methylphenidate on reproductive parameters in male rats. **Physiology & Behavior**, v. 133, p. 122-129, 2014.

MONTAGNINI, B. G. *et al.* Reproductive parameters of female Wistar rats treated with methylphenidate during development. **Physiology & Behavior**, v. 167, p. 118-124, 2016.

MONTIEL-HERRERA, F. *et al.* Effects of acute and chronic methylphenidate on prepulse inhibition: A sex difference study in Wistar rats. **Physiology & Behavior**, v. 278, 114526, 2024.

RODRIGUES, G. A. V. *et al.* Frequent use of methylphenidate causes reduction in sperm production and sperm quality in adult balb/c mice. **Reproductive Biology**, v. 25, 101043, 2025.

STAGKOURAKIS, S. *et al.* Dopamine Release Dynamics in the Tuberoinfundibular Dopamine System. **The Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 21, p. 4009-4022, 2019.