



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

**Il metilfenidato come agente dopante: valutazione dei
benefici prestativi e degli effetti collaterali**

Relatore

Prof.ssa Silvia ALBONI

Correlatore

Dott. Pier Luigi FIORELLA

*Tesi compilativa
di Laurea Magistrale in Farmacia di:*
Alberto MONTANARI

Anno Accademico 2024/2025

Indice

1. Aspetti chimici e farmacologici
 - 1.1. Classificazione farmacologica
 - 1.1.1. Similitudini con altre classi farmaceutiche
 - 1.2. Struttura chimica, proprietà fisiche e chimiche
2. Farmacocinetica
 - 2.1. Somministrazione e assorbimento
 - 2.2. Distribuzione
 - 2.3. Metabolismo
 - 2.3.1. Metabolismo primario
 - 2.3.2. Metabolismo secondario
 - 2.4. Eliminazione
3. Farmacodinamica
 - 3.1. Meccanismo d'azione alla base delle indicazioni terapeutiche
 - 3.1.1. Regolazione del trasporto e della disponibilità di dopamina sinaptica e noradrenalina sinaptica
 - 3.1.2. Meccanismo d'azione del metilfenidato sui neuroni dopaminergici e noradrenergici
 - 3.2. Trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e altri impieghi terapeutici
 - 3.2.1. Utilizzi convenzionali
 - 3.2.2. Utilizzi off-label
 - 3.2.3. Trattamento ADHD
 - 3.3. Effetti collaterali e controindicazioni
 - 3.3.1. Effetti cardiotossici
 - 3.3.2. Effetti neuropsichiatrici
 - 3.3.3. Effetti di altro tipo
 - 3.3.4. Sicurezza del farmaco e controindicazioni
 - 3.3.5. Abuso e dipendenza

4. Utilizzo del metilfenidato in ambito sportivo
 - 4.1. Evoluzione storica dell'utilizzo di stimolanti nello sport
 - 4.2. Atleti con ADHD
 - 4.2.1. Effetti dell'ADHD sulla performance
 - 4.2.2. Esercizio fisico come strumento terapeutico
 - 4.3. Psichiatria dello sport
 - 4.3.1. Disturbi mentali tra gli atleti d'élite
 - 4.3.2. Ruolo dello psichiatra sportivo
 - 4.4. Aspetti farmacologici sul SNC che motivano l'abuso negli sportivi
 - 4.4.1. Definizione e classificazione degli stimolanti
 - 4.4.2. Modalità d'azione ed effetti periferici
 - 4.4.3. Cervello come regolatore delle performance
 - 4.5. Evidenze scientifiche sull'efficacia nel miglioramento della performance
 - 4.5.1. Primi studi sulle amfetamine
 - 4.5.2. Come l'MPH contrasta l'insorgenza della fatica
 - 4.6. Possibili effetti collaterali e rischi per la salute degli atleti
5. Normativa e lotta al doping
 - 5.1. Evoluzione storica nella lotta al doping
 - 5.2. Stimolanti – S6
 - 5.2.1. Neurodoping
 - 5.3. Possibilità di esenzione terapeutica (TUE)
 - 5.4. Test antidoping e positività al metilfenidato
 - 5.5. Casi documentati nello sport
 - 5.5.1. Dati ufficiali WADA
 - 5.5.2. Atleti risultati positivi al metilfenidato ed eventuali sanzioni
 - 5.6. Prevenzione psicologica del doping
6. Conclusioni
7. Bibliografia

Abstract

Il metilfenidato è un farmaco psicostimolante, appartenente alla classe dei neurostimolanti, che presenta dal punto di vista chimico notevoli somiglianze strutturali con le amfetamine. Viene principalmente impiegato nel trattamento farmacologico del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), in quanto inibisce la ricaptazione della dopamina (DA) e della noradrenalina (NA) nelle sinapsi neuronali, aumentandone la disponibilità con un'azione rapida ed efficace sul sistema nervoso centrale (SNC).

Il suo meccanismo d'azione favorisce l'aumento dell'attenzione e della concentrazione nei pazienti a cui viene prescritto, motivando il suo utilizzo nel trattamento di determinate condizioni patologiche.

Per via dei suoi effetti, e dei benefici che ne derivano, il farmaco ha trovato largo impiego anche nell'ambito sportivo, dove viene sempre più utilizzato come sostanza dopante per migliorare le prestazioni fisiche e cognitive dell'atleta.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come l'assunzione di questo farmaco possa portare ad un aumento della resistenza alla fatica, ad una maggiore concentrazione e ad una ridotta percezione dello sforzo. Tali benefici hanno fatto sì che l'utilizzo del metilfenidato sia diventato, sempre più spesso, oggetto di abuso tra gli atleti di sport di resistenza (endurance).

I vantaggi prestativi dimostrati hanno portato al suo inserimento nella lista delle sostanze vietate dall'Agenzia Mondiale Antidoping (WADA), con implicazioni disciplinari e legali nei confronti degli atleti che lo utilizzano in modo improprio. Nonostante ciò, atleti affetti da ADHD, che ne dimostrano l'esigenza medica, hanno la possibilità di ottenere esenzioni terapeutiche per l'uso del farmaco.

Il Metilfenidato, oltre ad avere un ruolo nel miglioramento della performance sportiva, comporta rischi ed effetti collaterali, associati principalmente al sistema cardiaco e alla sfera psichica, che possono risultare oltremodo dannosi per la salute degli atleti.

La presente tesi si propone di esaminare in maniera accurata gli aspetti farmacologici e normativi del metilfenidato, mettendo in luce i motivi del suo impiego in ambito sportivo e le implicazioni mediche che ne derivano, in modo da sviluppare una maggiore consapevolezza sui pericoli legati all'uso non terapeutico di questa sostanza.

1. Aspetti chimici e farmacologici

Il metil 2-fenil2-(piperidin-2-il) acetato, è l'estere amminoacidico del metil fenil acetato, nel quale uno degli atomi di idrogeno in posizione α rispetto al gruppo carbonilico è stato sostituito da un gruppo piperidin-2-il.

Comunemente noto come metilfenidato (MPH), è un estere amminoacidico sintetizzato per la prima volta nel 1944 dal chimico svizzero Leandro Panizzon, presso l'azienda farmaceutica Ciba-Geigy (l'attuale Novartis). La molecola venne successivamente brevettata e commercializzata nel 1954, sotto il nome di Ritalin®, prendendo spunto dal nome di battesimo della moglie del suo ideatore, Marguerite.

Nei decenni successivi è stato oggetto di numerosi studi clinici e diverse metanalisi che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento dell'impulsività, dell'attenzione e della funzione psicomotoria. (Gahr & Plener, 2016) (Lange et al., 2010)

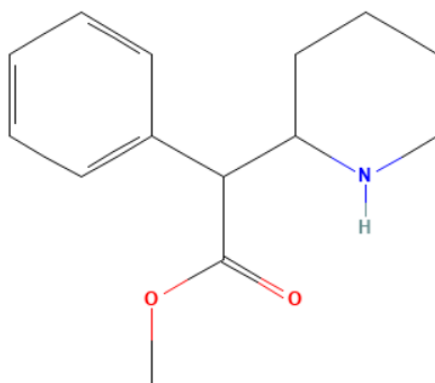


Figura 1. Struttura chimica del metilfenidato.

Immagine modificata da National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 4158, Methylphenidate. Retrieved March 15, 2026 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylphenidate>.

In conformità alla normativa, tale molecola è classificata dalla Drug Enforcement Administration (DEA) come sostanza controllata appartenente alla Tabella II. La suddetta tabella include tutte quelle sostanze che, nonostante abbiano un riconosciuto impiego terapeutico, presentano un elevato potenziale di abuso e di dipendenza psicologica o fisica.

1.1. Classificazione farmacologica

Dal punto di vista farmacologico, il metilfenidato è un farmaco simpaticomimetico appartenente alla classe farmaceutica degli psicostimolanti, il cui principale effetto è il miglioramento dell'attività del sistema nervoso centrale e periferico. Alcuni degli effetti

derivanti dall'utilizzo di MPH sono infatti l'aumento dell'attenzione, della vigilanza, della memoria di lavoro, della resistenza e della motivazione. (Solans et al., 1994)

Il metilfenidato è principalmente utilizzato nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e della narcolessia. In alcuni casi può essere impiegato off-label come terapia di augmentazione nella depressione resistente al trattamento.

Principalmente, il MPH vede la sua applicazione come agente di prima linea nel trattamento farmacologico dell'ADHD, non solo nei bambini ma anche negli adulti. In tale circostanza il farmaco viene impiegato come parte di un approccio multimodale che comprende anche interventi psicologici, educativi ed una terapia cognitivo-comportamentale attua a migliorare i sintomi della malattia.

In Italia viene commercializzato con nomi e formulazioni diverse: il Ritalin è la formulazione a rilascio immediato, mentre il Medikinet e l'Equasym sono le formulazioni a rilascio modificato. Questi ultimi due farmaci sono sistemi brevettati per sostituire, nel corso della giornata, la somministrazione di dosi multiple di formulazioni a rilascio immediato.

Si trova nella Tabella dei medicinali sezione A (DPR309/90) che elenca le sostanze stupefacenti o psicotrope ad alto potenziale di abuso. Di conseguenza, la sua prescrizione e dispensazione sono vincolate alla ricetta ministeriale a ricalco con validità di 30 giorni. (Agenzia Italiana del Farmaco (2023). Metilfenidato – ADHD). (Accesso: 11/02/2026)

1.1.1. Similitudini con altre classi farmaceutiche

Il metilfenidato viene spesso accomunato ad altri agenti chimici o classi di farmaci, con i quali condivide un'attività di potenziamento a livello neuronale, sebbene esso agisca con una potenza inferiore.

Tra le classi farmaceutiche rientrano le amfetamine, le amfetamine o i loro derivati, ma anche la pemolina, le metilxantine (come caffeina, aminofillina, paraxantina, pentossifillina, teobromina e teofillina) e il modafinil.

Le amfetamine venivano già utilizzate nei primi anni '50, non solo come anoressizzanti o nel trattamento dei disturbi depressivi dell'umore e dell'affaticamento (in particolare per migliorare le prestazioni dei soldati), ma anche per la cura dei bambini con disturbi comportamentali caratterizzati da iperattività e ridotta attenzione. Infatti, il loro effetto positivo su determinati disturbi comportamentali infantili era già stato verificato da studi condotti tra gli anni '30 e gli anni '50 (Bradley). (Gahr & Plener, 2016)

1.2. Struttura chimica, proprietà fisiche e chimiche

Il metilfenidato (formula molecolare $C_{14}H_{19}NO_2$) presenta una struttura simile a quella delle amfetamine, ma si differenzia da esse per la presenza di un gruppo estereo che ne modifica la farmacocinetica e ne riduce la potenza.

Si tratta di una molecola chirale che presenta due centri di chiralità: il primo posizionato sul carbonio α del gruppo fenilacetico, il secondo localizzato sul carbonio in posizione 2 dell'anello piperidinico.

La presenza di due centri stereogenici determina l'esistenza di quattro possibili stereoisomeri, organizzati in due coppie di enantiomeri che risultano tra loro diastereoisomeri. I quattro stereoisomeri sono ripartiti in due forme isomeriche eritro e due forme isomeriche treo, che rappresentano le uniche due forme attive. Per questo motivo le preparazioni farmaceutiche a base di metilfenidato in commercio presentano unicamente la miscela racemica in proporzione 1:1 delle due forme treo, mentre le due forme eritro prive di efficacia clinica non sono incluse. La miscela racemica è così composta da due enantiomeri speculari dal punto di vista strutturale: D-treo-metilfenidato (2R,2'R), noto come dexmetilfenidato, e L-treo-metilfenidato (2S,2'S). (Heal & Pierce, 2006)

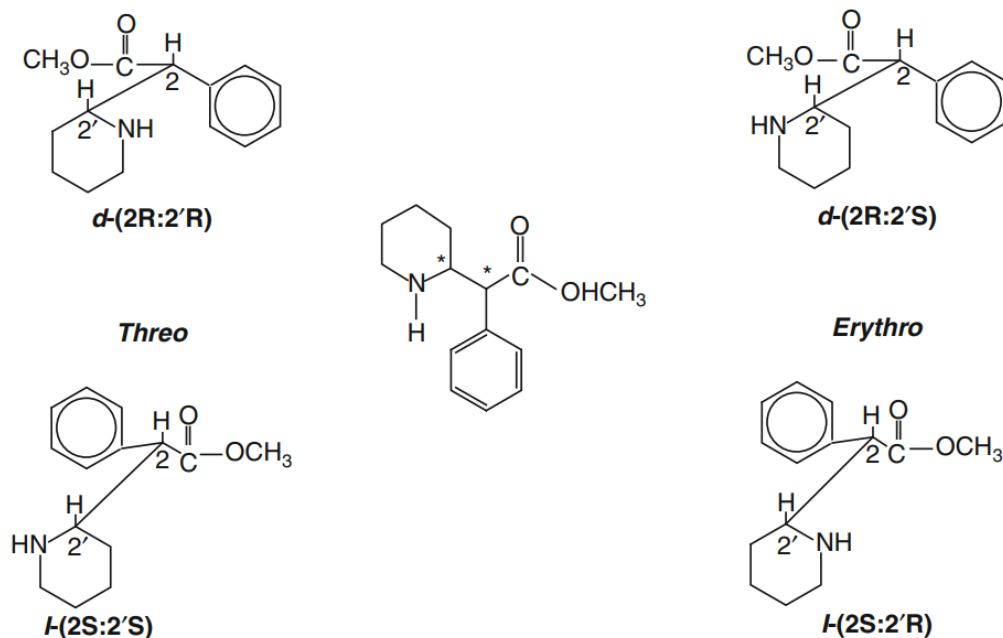


Figura 2. La struttura chimica del metilfenidato e dei suoi isomeri. *Indica i centri chirali della molecola. Immagine modificata da Heal, D. J., & Pierce, D. M. (2006). Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS drugs*, 20(9), 713–738.

Nonostante i due enantiomeri siano somministrati congiuntamente, presentano sostanziali differenze di potenza farmacologica a livello del sistema nervoso centrale ed in particolar modo l'enantiomero L-metilfenidato presenta una potenza significativamente inferiore. (Gahr & Plener, 2016)

Il meccanismo molecolare è determinato da un'interazione diretta, selettiva e stereospecifica con le proteine di trasporto dei neurotrasmettitori monoaminergici.

Valutazioni in vitro e in vivo del D/L-treo-MPH, effettuate sui ratti, (Stevens et al., 2019a) hanno infatti dimostrato che l'attività farmacologica deriva principalmente dall'enantiomero D-Metilfenidato, mentre l'enantiomero L-Metilfenidato presenta scarsa attività e non contribuisce in modo significativo all'effetto sul sistema nervoso centrale (SNC).

Inoltre, all'interno dell'organismo non avviene alcuna interconversione stereochimica tra i due stereoisomeri, di conseguenza L-metilfenidato non influisce neanche indirettamente sull'efficacia terapeutica del farmaco.

L'enantiomero destrogiro d-MPH possiede una maggiore affinità per i siti di legame, rappresentati dai trasportatori DAT della dopamina e dai trasportatori NET della noradrenalina. I valori di IC₅₀, definita come la concentrazione necessaria a inibire il 50% dell'attività del trasportatore, dello stereoisomero (2R,2'R)-MPH risultano infatti notevolmente più bassi rispetto al suo enantiomero.

L'affinità della molecola per i trasportatori di dopamina e noradrenalina risulta rispettivamente 1330 e 2200 volte superiore a quella che possiede nei confronti del trasportatore della serotonina; andando così a giustificare i suoi principali effetti terapeutici e, al contempo, a spiegare perché gli effetti sulla neurotrasmissione serotoninergica sono considerati irrilevanti dal punto di vista terapeutico.

La presenza, nella miscela racemica, di una componente la cui funzione è risultata estremamente marginale, ha dato il via alla formulazione di prodotti farmaceutici di nuova generazione, mirati a sostituire tali formulazioni racemiche. Un esempio concreto è rappresentato dal Focalin, un farmaco composto unicamente da Dexmetilfenidato, ovvero l'enantiomero funzionalmente attivo. (Stevens et al., 2019b)

2. Farmacocinetica

2.1. Somministrazione e assorbimento

Un fattore da tenere in considerazione quando si parla di farmacocinetica è la via di somministrazione. Essa può infatti variare significativamente in caso di somministrazione endovenosa, a seguito della quale si determina una distribuzione rapida ed estesa ai tessuti, seguita da un lento rilascio dai compartimenti di accumulo, in particolare dal tessuto adiposo e dai siti di legame specifici e aspecifici presenti nella circolazione sistemica. (Gahr & Plener, 2016)

Invece, dopo la somministrazione orale, il DL-treo-MPH viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e inizia a mostrare la sua efficacia clinica dopo circa 30 minuti.

Nelle formulazioni a rilascio immediato (IR) le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) vengono raggiunte in genere entro 1–3 ore (t_{max}), sebbene vi siano significative differenze interindividuali, che si traducono in una notevole variabilità della risposta clinica.

L'emivita di eliminazione (t_{1/2}), che descrive il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica del MPH somministrato per via orale si riduca del 50%, varia complessivamente tra le 2,5 e le 5,4 ore, con un valore medio di circa 2,6–3 ore per le formulazioni a rilascio immediato. Tale fenomeno rende necessarie somministrazioni ripetute nell'arco della giornata, per garantire una copertura terapeutica continuativa. Per superare questa limitazione sono state sviluppate formulazioni a rilascio prolungato (SR) che, pur non mostrando differenze significative nel grado di assorbimento, sono caratterizzate da un assorbimento più lento, da un t_{max} ed un'emivita (t_{1/2}) prolungati, consentendo così un'unica somministrazione giornaliera. (Gahr & Plener, 2016)

La somministrazione orale di MPH determina una biodisponibilità relativamente bassa e altamente variabile, con valori che oscillano tra l'11% e il 53%, a causa di un marcato effetto del metabolismo di primo passaggio epatico. Questa ampia fluttuazione di valori è indice di una vasta variabilità sia intra che interindividuale e si rispecchia in buona sostanza nelle differenze osservate nell'efficacia clinica del farmaco. (Stevens et al., 2019b)

Esistono inoltre differenze farmacocinetiche enantioselettive: a seguito di somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta del D-treo-MPH si aggira intorno al 23%, mentre quella del L-treo-MPH è intorno 5%. Questi valori confermano che i due enantiomeri del metilfenidato sono oggetto di una risoluzione stereochimica in vivo. Tramite questo processo, a seguito del metabolismo stereoselettivo della miscela racemica di metilfenidato, si otterrà un arricchimento sistemico del solo enantiomero farmacologicamente attivo.

2.2. Distribuzione

Il metilfenidato è un composto altamente lipofilo che si lega in maniera moderata alle proteine plasmatiche (10-33%). Tale condizione consente a una considerevole percentuale di molecola libera di diffondere nei tessuti e di attraversare la barriera ematoencefalica (sistema di protezione che regola il passaggio di sostanze dal sangue al parenchima cerebrale) tramite diffusione passiva.

Infatti, analogamente alle amfetamine, la forma attiva D-treo-MPH, predominante nel plasma, si accumula selettivamente nel cervello, e ha effetti particolarmente rilevanti in corteccia prefrontale, una regione chiave per le funzioni attentive ed esecutive. (Stevens et al., 2019b)

2.3. Metabolismo

2.3.1. Metabolismo primario

Una volta giunto a livello epatico, il metilfenidato viene ampiamente metabolizzato dall'enzima carbossilesterasi 1 (CES1), il quale opera una de-esterificazione della molecola, trasformandola nel suo principale metabolita farmacologicamente inattivo, l'acido α fenil-2-piperidinico acetico, comunemente noto come acido ritalinico (RA). Secondo alcune stime, in seguito a somministrazione orale, circa il 60%-90% della dose assunta viene convertita in questo metabolita.

La carbossilesterasi rappresenta nell'uomo l'enzima idrolitico preponderante a livello epatico, motivo per il quale si trova coinvolto nel metabolismo della maggior parte dei farmaci, nonché dei substrati endogeni e delle tossine.

L'espressione e l'attività di CES1 è notevolmente influenzata da fattori genetici, quali il polimorfismo funzionale G143E (comporta la sostituzione di una glicina con un acido glutammico in posizione 143), e da fattori ambientali. Questa variabilità si può ripercuotere sulla formazione dei diversi substrati, compromettendo le funzioni terapeutiche a seconda dei soggetti trattati.

Tale de-esterificazione è fortemente stereoselettiva e favorisce l'idrolisi dell'isomero levogiro L-MPH, che viene quindi rapidamente metabolizzato, e inattivato.

Comprendiamo così come, a seguito della somministrazione del racemato, questo processo determina la quasi totale presenza nel circolo sistemico (plasma) del solo isomero D.

2.3.2. Metabolismo secondario

Oltre alla via idrolitica di de-esterificazione, ad opera del CES1, il metilfenidato va incontro a due vie metaboliche secondarie che avvengono a livello del reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti. Queste trasformazioni fanno parte del metabolismo ossidativo microsomiale e portano alla formazione di due metaboliti secondari:

- Il p-idrossimetilfenidato (p-OH-MPH), che si forma in seguito a para-idrossilazione dell'anello fenilico del MPH;
- Il 6-ossometilfenidato (6-oxo-MPH), un metabolita lattamico che si forma in seguito al processo di ossidazione del nucleo piperidinico del MPH.

I due metaboliti rappresentano una quantità piuttosto limitata del metilfenidato totale, in quanto il 6-oxo-MPH costituisce fino a circa l'1,5%, mentre il p-OH-MPH è presente in quantità ancora più esigue.

Gli enzimi responsabili di queste trasformazioni non sono ancora stati identificati con certezza, anche se, a seguito di studi preliminari, è stato ipotizzato un possibile coinvolgimento di diversi isoenzimi appartenenti alla famiglia dei citocromi P450, tra cui CYP3A4/5, CYP2D6 e CYP2B6.

Sia p-OH-MPH che 6-oxo-MPH vengono successivamente idrolizzati da CES1 in metaboliti inattivi, ricongiungendosi così con la via metabolica principale del farmaco. Il processo di trasformazione da MPH a 6-oxo-MPH avviene attraverso l'aggiunta di un atomo di ossigeno che forma un gruppo carbonilico sull'anello piperidinico, aumentando di conseguenza la polarità del metabolita.

Il metilfenidato, a differenza del 6-oxo-MPH, è caratterizzato da un'elevata lipofilia, che gli permette di penetrare con maggiore facilità all'interno del sistema nervoso centrale. Infatti, a seguito di somministrazioni intraperitoneali su modelli animali (ratti), è stato osservato un rapporto cervello/plasma pari a 2,2, a conferma della capacità della molecola di attraversare la barriera ematoencefalica e di accumularsi nel tessuto cerebrale.

Le attività biologiche della molecola rimangono tuttora non completamente definite, poiché, nonostante la sua somministrazione abbia determinato nei ratti un aumento dell'attività locomotoria, l'effetto è stato attribuito ad un meccanismo periferico non specifico e non ad un'azione a livello centrale come nel caso del metilfenidato. (Zhang et al., 2025)

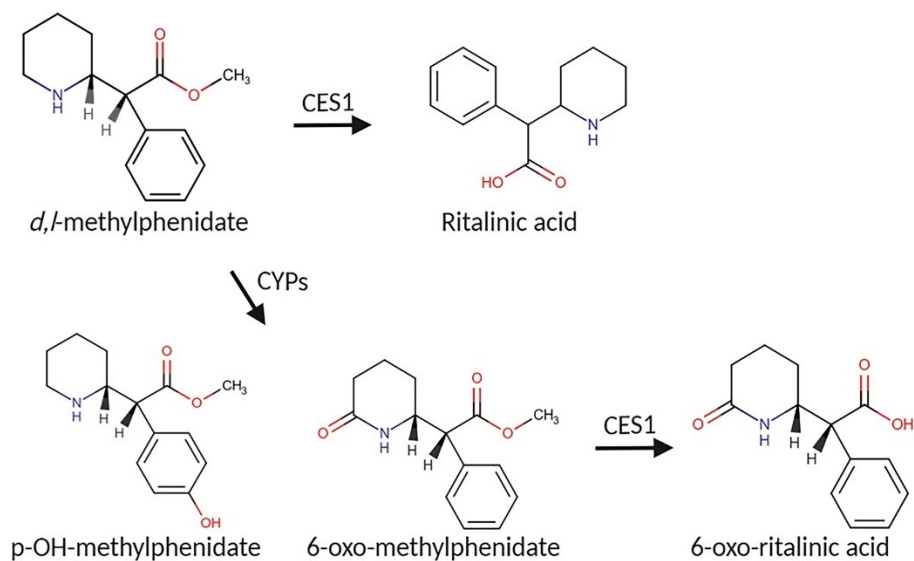


Figura 2. Metabolismo primario e secondario del Metilfenidato.

CES1 Carbossilesterasi 1, CYPs isoenzimi citocromo P450.

Immagine modificata da Zhang, Q., Melchert, P. W., Awad, A., McCurdy, C. R., Krone, B., Newcorn, J., Froehlich, T. E., Stein, M. A., Raescher, J., Zhu, H. J., & Markowitz, J. S. (2025). Increased Plasma Concentrations of 6-oxo-Methylphenidate in CES1 G134E Carriers Following a Single Oral Dose of Methylphenidate. *Medicinal chemistry research: an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents*, 34(11), 2318–2327

2.4. Eliminazione

Circa l'80% della dose orale di metilfenidato somministrata, viene escreta per via renale (urine) sotto forma di acido ritalinico entro 48 ore, mentre solo una piccolissima frazione della molecola viene eliminata immodificata nella sua forma attiva (meno dell'1%). Vi è inoltre una quota del 1-3% di MPH e dei suoi metaboliti che viene escreta tramite le feci. (Gahr & Plener, 2016; Stevens et al., 2019b)

3. Farmacodinamica

3.1. Meccanismo d'azione alla base delle indicazioni terapeutiche

3.1.1. Regolazione del trasporto e della disponibilità di dopamina sinaptica e noradrenalina sinaptica

Per comprendere al meglio il funzionamento degli stimolanti, e di conseguenza del metilfenidato, è necessario conoscere come la dopamina (DA) viene recuperata dalla fessura sinaptica e immagazzinata. La regolazione della dopamina sinaptica dipende dal corretto funzionamento di due trasportatori: il trasportatore della dopamina (DAT) e il trasportatore vescicolare delle monoammine (VMAT). In seguito al rilascio, la DA può agire sui recettori postsinaptici oppure può essere riassorbita nuovamente nel terminale sinaptico tramite il DAT. Una volta all'interno del terminale sinaptico, la DA viene "incapsulata" tramite il VMAT in vescicole, che possono nuovamente fondersi con la membrana e indurre un ulteriore rilascio di DA. Questo meccanismo finemente regolato garantisce che i livelli di DA non raggiungano mai livelli tossici nella sinapsi, né nel terminale dopaminergico.

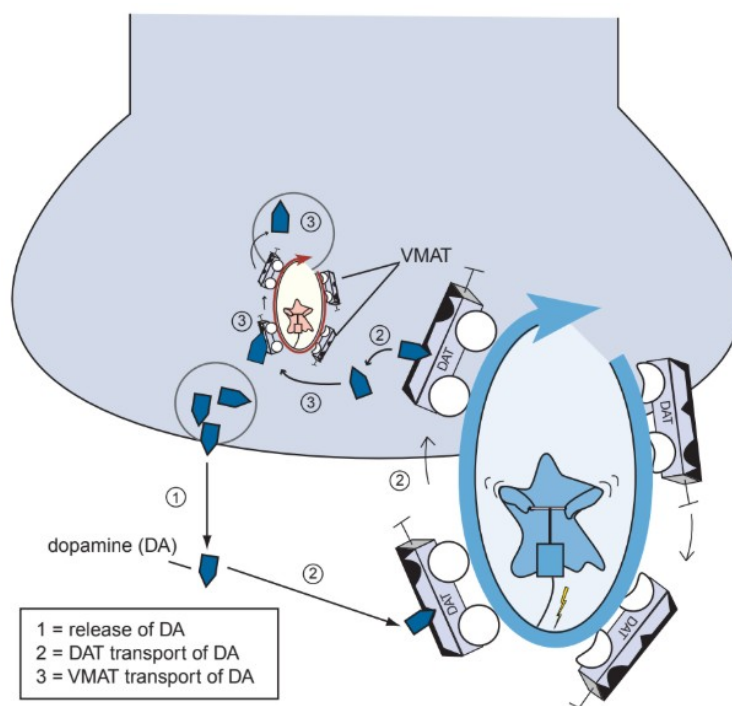


Figura 3. Regolazione del trasporto e della disponibilità della dopamina sinaptica.

DA dopamina. DAT trasportatore dopamina. VMAT trasportatore vescicolare delle monoammine.
Immagine modificata da Stahl, S.M. (2013). "Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment",
Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge:
Cambridge University Press, pp. 490-491.

La noradrenalina (NA) è caratterizzata dallo stesso meccanismo di regolazione, pur utilizzando trasportatori specifici: trasportatore noradrenalina (NET) e trasportatore vescicolare delle monoammine (VMAT). (Stahl, S.M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications.*)

3.1.2. Meccanismo d'azione del metilfenidato sui neuroni dopaminergici e noradrenergici

Il meccanismo d'azione del metilfenidato si basa principalmente su una modesta inibizione della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, con conseguente aumento della disponibilità extracellulare di DA e NA, oltre che su una minima affinità per il trasportatore della serotonina (SLC6A4). In particolare, la molecola inibisce il reuptake della dopamina, agendo sul trasportatore SLC6A3, e quello della noradrenalina, agendo sul trasportatore SLC6A2, mentre l'azione sul trasportatore della serotonina determina effetti clinicamente trascurabili.

Il trasportatore della dopamina è un complesso proteico presinaptico che regola la ricaptazione della dopamina all'interno dell'elemento presinaptico e svolge così un ruolo chiave nell'elaborazione dell'informazione dopaminergica. L'inibizione indotta dal MPH è dose-dipendente e determina l'aumento della catecolamina a livello fessura sinaptica dei neuroni dopaminergici. Alcuni studi strutturali di criomicroscopia elettronica hanno dimostrato che il metilfenidato si lega in particolare al sito ortosterico (ovvero il sito attivo) del trasportatore (DAT), bloccandolo in una conformazione rivolta verso l'esterno, che gli impedisce di riconoscere e legare la dopamina.

I residui amminoacidici F76, D79, F326 e S422, coinvolti nel legame, stabilizzano il trasportatore in un nuovo assetto strutturale che finisce per ostacolare le transizioni conformazionali necessarie alla traslocazione del substrato. (Silczuk et al., 2025)

In uno studio di Volkow et al. (1998) è stato dimostrato che è necessario un blocco del trasportatore DA superiore al 50% per determinare l'efficacia terapeutica. In tale studio concentrazioni plasmatiche di D-treo-MPH di 6 ng/mL, associate a dosi orali terapeutiche di MPH utilizzate per il trattamento dell'ADHD, sono risultate sufficienti a favorire l'occupazione di oltre il 50%. (Gahr & Plener, 2016)

In un primo momento venne ipotizzato che il meccanismo d'inibizione della ricaptazione dei trasportatori di dopamina (DA) e noradrenalina (NA) avvenisse principalmente a livello dei trasportatori localizzati nel corpo striato, una zona situata profondamente negli emisferi cerebrali, facente parte dei gangli della base. Studi più recenti, tuttavia, hanno dimostrato

che a dosi terapeutiche basse l'effetto principale del farmaco si manifesta soprattutto nella corteccia prefrontale, anziché nello striato. In questa regione cerebrale, il farmaco aumenta la disponibilità sinaptica di catecolamine, con conseguente potenziamento dell'attività neuronale e delle funzioni cognitive, in particolare quelle esecutive e attentive. Questo effetto avviene senza una marcata attivazione dei circuiti dopaminergici dello striato, responsabili degli effetti euforizzanti e della stimolazione motoria osservati a dosi più elevate.

Modulando i segnali sia eccitatori che inibitori non altera in modo significativo l'attività spontanea rendendo la concentrazione a livello della corteccia prefrontale più selettiva.

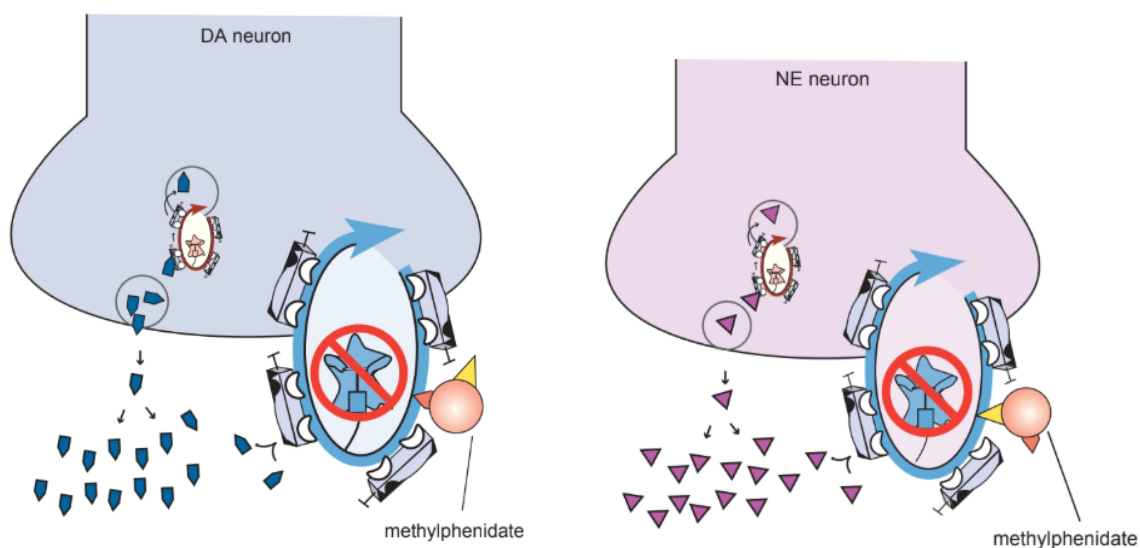


Figura 4. Inibizione competitiva del metilfenidato sui trasportatori delle monoamine.

DA dopamina. NE noradrenalina.

Immagine modificata da Stahl, S.M. (2013). "Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment", Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 490-492.

La somministrazione orale di amfetamina provoca anch'essa un blocco dei trasportatori di dopamina e noradrenalina, ma in modo diverso. Infatti, dopo essersi legata al sito delle monoamine sul trasportatore (DAT), viene internalizzata nel terminale presinaptico dove inibisce il trasportatore vescicolare (VMAT). Sfruttando il VMAT, l'amfetamina si accumula nelle vescicole sinaptiche, inducendo l'estrusione la dopamina che viene così riversata in grande quantità nel citoplasma; si verificano l'inversione del DAT e l'apertura dei canali presinaptici, che determinano un rilascio massiccio di DA intracellulare nella sinapsi. (Stahl, S.M. (2013). Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications.)

Le amfetamine riescono inoltre ad inibire l'azione delle monoamminossidasi (MAO), enzimi catabolici delle amine biogene, cosa che il metilfenidato non è in grado di fare, poiché non attraversa le membrane biologiche.

L'azione delle amfetamine su più fronti le rende di conseguenza nettamente più potenti. (Berridge & Devilbiss, 2011).

3.2. Trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e altri impieghi terapeutici

3.2.1. Utilizzi convenzionali

Gli psicostimolanti sono una classe di farmaci associata ad azioni eccitanti e di attivazione comportamentale. Tuttavia, il metilfenidato viene impiegato nel trattamento di prima linea dell'ADHD in modo da ridurre l'iperattività e l'impulsività e migliorare le funzioni cognitive. In ambito clinico, meno comunemente, viene utilizzato anche nel trattamento della narcolessia e di altri disturbi legati al ciclo del sonno.

Più recentemente, l'MPH è stato oggetto di studio per il suo possibile utilizzo off-label nel disturbo da uso cronico di stimolanti, in particolare nella dipendenza da cocaina. Questo approccio terapeutico richiede però un'attenta selezione dei pazienti, nonché uno scrupoloso monitoraggio, poiché l'MPH è legato a un potenziale di abuso, non ancora del tutto verificato.

3.2.2. Utilizzi off-label

Dati provenienti da un database di farmacovigilanza francese hanno dimostrato come negli ultimi decenni ci sia stato un aumento significativo dell'utilizzo off-label del metilfenidato. Nei bambini e negli adolescenti le indicazioni off-label riguardavano principalmente disturbi del comportamento, l'autismo e l'instabilità. Invece, nella popolazione adulta, le prescrizioni off-label includevano depressione e malattia di Parkinson, superando addirittura le prescrizioni on-label in termini di percentuale. Il database ha inoltre evidenziato come tra l'elevata incidenza di reazioni avverse dal farmaco (ADR), oltre il 40% delle segnalazioni per eventi gravi riguardavano l'uso off-label. Questi dati hanno dimostrato come, nonostante le restrizioni già in vigore, sia necessaria una maggiore attenzione nella prescrizione ed in particolar modo nel monitoraggio clinico continuativo, nella valutazione del rapporto beneficio-rischio e nella prevenzione degli effetti indesiderati post-assunzione. (Silczuk et al., 2025)

3.2.3. Trattamento ADHD

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) rappresenta uno dei disturbi neurocomportamentali più comuni, con una prevalenza mondiale che va dal 2,5% al 7,2%. (Han et al., 2019a) È una malattia cronica che inizia nell'infanzia, manifestandosi con un tasso medio stimato tra i bambini e gli adolescenti del 5%, con oltre 6 milioni di soggetti colpiti, la maggior parte dei quali vengono trattati con farmaci su prescrizione. La percentuale di soggetti malati tende poi a calare leggermente tra gli adulti, con un tasso del 3%. Una metanalisi di studi di follow-up sull'ADHD ha infatti dimostrato come nel 75% dei casi i sintomi della diagnosi persistono dall'adolescenza, fino all'età avanzata.

Questo disturbo dello sviluppo cerebrale è caratterizzato da un quadro diagnostico di persistente disattenzione e/o iperattività e impulsività in più di un contesto, determinando disfunzioni e difficoltà nell'ambito scolastico o sportivo, sul posto di lavoro o nell'ambiente sociale in generale, dove si hanno difficoltà nello sviluppare relazioni interpersonali.

La malattia si può manifestare nei bambini con significativi problemi di adattamento sociale, poiché il loro livello funzionale e il loro comportamento potrebbero non corrispondere alla loro età biologica. In più, i bambini affetti da ADHD, presentano spesso un'alta incidenza di comorbilità neurocomportamentali, tra i quali risaltano diversi disturbi dell'apprendimento e della condotta, disturbo oppositivo provocatorio e talvolta depressione (soprattutto negli adolescenti).

Per diversi anni si è pensato che i farmaci psicostimolanti avessero effetti unici e paradossali. Una classe di farmaci comunemente associata a potenti azioni eccitanti e di attivazione comportamentale, nonché ad un significativo potenziale di abuso, che determina invece azioni contraddittorie in soggetti con disturbo da deficit di attenzione/iperattività, nei quali produce un miglioramento cognitivo ed una maggiore regolazione comportamentale.

Studi risalenti ai primi anni duemila hanno dimostrato inequivocabilmente che gli stimolanti non agiscono in modo opposto nei soggetti con ADHD rispetto a quelli sani. Bensì esercitano gli stessi effetti neurobiologici, ma con esiti clinici diversi a seconda del dosaggio, del contesto e delle caratteristiche neurofunzionali del cervello su cui agiscono. (Berridge & Devilbiss, 2011)

La svolta chiave è stata la scoperta di Kuczenski e Segal nel 2002, che ha modificato il modo di affrontare il tema e ha permesso di studiare i meccanismi terapeutici dei farmaci stimolanti mediante modelli preclinici più significativi dal punto di vista traslazionale.

Fino ad allora, infatti, molti esperimenti sui roditori avevano suggerito che gli stimolanti aumentassero marcatamente l'attività locomotoria, apparentemente in contrasto con l'effetto di riduzione dell'iperattività osservato nei bambini con ADHD.

Roditori ed esseri umani non hanno risposte opposte agli stimolanti, l'errore risiedeva nel dosaggio: agli animali venivano somministrate dosi di gran lunga superiori a quelle terapeutiche per l'uomo. Somministrando invece basse dosi di metilfenidato, capaci di produrre concentrazioni ematiche simili a quelle osservate nei pazienti con ADHD, si riscontra un effetto di riduzione dell'attività locomotoria nei ratti. Questa scoperta ha così dimostrato che le diverse risposte comportamentali, e la successiva farmacocinetica del farmaco, dipendono dal dosaggio. (Arnsten, 2006)

La capacità degli psicostimolanti a basso dosaggio di migliorare i processi comportamentali e cognitivi è coerente con le prove che indicano un'associazione tra l'ADHD e una disregolazione dei circuiti fronto-striatali.

Studi precedenti svolti su ratti avevano inoltre mostrato come alte dosi di stimolanti producessero un notevole aumento del rilascio di dopamina nel nucleo accumbens e nello striato dorsale, aree di importanza chiave nei circuiti della ricompensa e del movimento. (Segal e Kuczenski, 1999) (Kuczenski e Segal, 1997)

Altre prove a supporto sono arrivate da studi di imaging umano, tramite la somministrazione endovenosa di stimolanti che hanno determinato lo spostamento di ligandi PET del recettore D2, rivelando un aumento del rilascio endogeno di dopamina. Questo aumento della stimolazione del recettore D2 evidenzia il potenziale di abuso delle sostanze stimolanti, quando assunte in modo improprio e soprattutto a dosi elevate. (Volkow, 2002)

Dato il ruolo cruciale della dopamina nel nucleo accumbens nei meccanismi di dipendenza, la ricerca sui modelli murini si è focalizzata su quest'area per valutare se i dosaggi di stimolanti impiegati in età pediatrica possano alterare il rilascio del neurotrasmettitore in tale struttura.

L'azione neurochimica del metilfenidato cambia con la somministrazione orale di basse dosi, come avviene nel trattamento dell'ADHD. In questo caso, infatti, l'aumento della dopamina striatale è più lento e contenuto, determinando effetti scarsi o quasi assenti sul rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. Viene così confermata l'ipotesi secondo cui l'uso cronico a basse dosi possa determinare una sensibilizzazione nella regione maggiormente implicata nei meccanismi di gratificazione e dipendenza.

Questi risultati nei roditori sono coerenti con le osservazioni cliniche sui soggetti, principalmente bambini, trattati con stimolanti per curare l'ADHD: i farmaci non producono

euforia, anzi, uno degli effetti collaterali più attendibile è rappresentato dalla disforia. Inoltre, in tali pazienti l'incidenza dell'abuso di droghe è notevolmente ridotta, dimostrando che un uso terapeutico controllato può addirittura avere un effetto protettivo sull'uso improprio di sostanze.

Il lieve effetto sul rilascio di dopamina nel nucleo accumbens, in seguito alla somministrazione di basse dosi di metilfenidato, non è l'unico dato emerso dagli studi di Kuczenski e Segal. Venne infatti riscontrato un aumento del rilascio di noradrenalina nell'ippocampo, sottolineando che l'azione terapeutica degli stimolanti non si limitasse al sistema dopaminergico, ma coinvolgesse in modo significativo anche i sistemi catecolaminergici corticali.

L'ADHD è caratterizzata da un deficit di tutte quelle funzioni esecutive che ruotano intorno all'integrità della corteccia prefrontale, come la memoria di lavoro, la flessibilità cognitiva o l'inibizione nella risposta inappropriata.

Gli studi clinici hanno dimostrato che il metilfenidato agisce potenziando proprio queste funzioni, con un effetto notevolmente più marcato nei soggetti con deficit, ma anche in quelli senza diagnosi clinica. (Arnsten, 2006)

A dosi terapeutiche, tali farmaci determinano un aumento dei livelli extracellulari di dopamina e noradrenalina nella corteccia prefrontale, con effetti più marcati in questa regione rispetto ad altre aree come lo striato. Questo incremento delle catecolamine ottimizza l'attività dei circuiti prefrontali, migliorando il rapporto tra segnali rilevanti e rumore di fondo attraverso la modulazione dei processi eccitatori e inibitori. In tal modo vengono potenziate le funzioni esecutive e di controllo dell'attenzione, limitando al contempo gli effetti motori e euforizzanti associati all'attivazione di circuiti sottocorticali. (Berridge & Devilbiss, 2011)

Gli effetti di miglioramento cognitivo del metilfenidato sulla memoria di lavoro spaziale sono stati chiariti da ulteriori studi condotti su roditori, i quali hanno evidenziato come l'azione terapeutica derivi in particolare dal potenziamento della stimolazione endogena delle catecolamine sui recettori D1 e α 2A nella corteccia prefrontale.

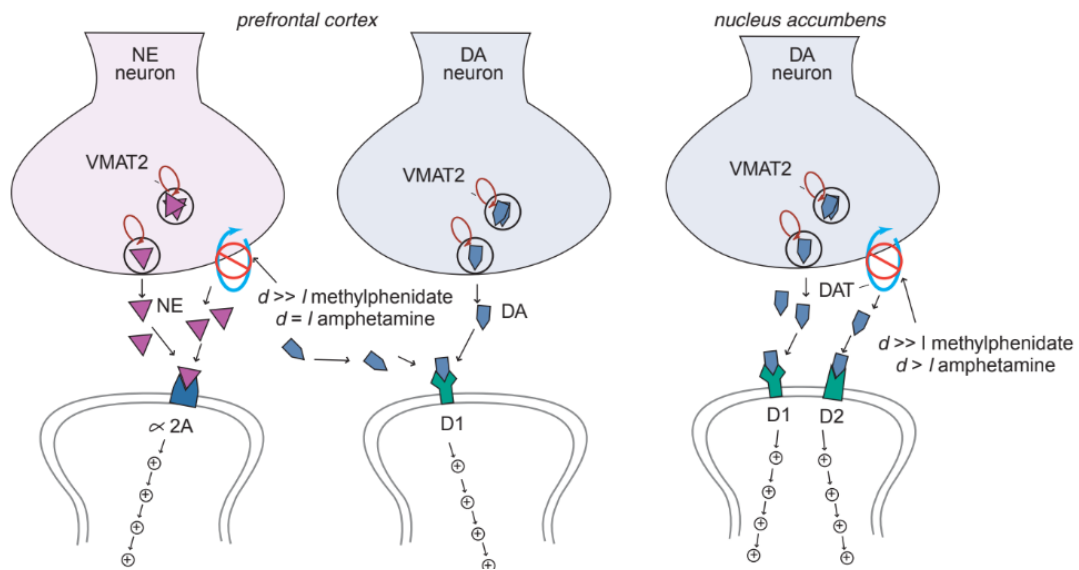


Figura 5. Azione di metilfenidato ed amfetamine sui recettori post-sinaptici, a livello della corteccia prefrontale e del nucleo accumbens. NE noradrenalina. DA dopamina. VMAT2 trasportatore vescicolare. DAT trasportatore dopamina. d rappresenta l'isomero d di ciascuna molecola. l rappresenta l'isomero l di ciascuna molecola. D1 e D2 recettori dopaminergici. α2A recettore adrenergico. Immagine modificata da Stahl, S.M. (2013). "Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment", Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge: Cambridge University Press, p. 496.

Al netto di ciò, gli stimolanti utilizzati a dosi terapeutiche, modulano in modo mirato l'attività catecolaminergica in regioni specifiche per il controllo cognitivo.

Contrariamente, è possibile che la somministrazione di alte dosi di metilfenidato determini un'iperstimolazione dei recettori nella corteccia prefrontale causando errori cognitivi.

I meccanismi recettoriali alla base degli errori cognitivi osservati sono ancora in fase di studio, ma è chiaro come esista una finestra terapeutica ottimale, caratterizzata da dosi che non determinano una stimolazione efficace e dosi che invece causano un effetto controproducente. (Arnsten, 2006)

3.3. Effetti collaterali e controindicazioni

Nonostante il metilfenidato sia in commercio da oltre 70 anni e abbia una comprovata efficacia terapeutica, a causa del suo complesso profilo di sicurezza, presenta una tolleranza farmacologica non ancora del tutto verificata; richiede quindi un'attenta valutazione clinica, soprattutto nell'uso cronico ed in popolazioni vulnerabili.

Un'analisi dell'ente governativo britannico Medicines and Healthcare products regulatory Agency (MHRA) ha infatti dimostrato come, tra i soggetti a rischio di età inferiore ai 17 anni, il MPH è risultato essere il farmaco più frequentemente legato a segnalazioni di ADR, dopo i vaccini.

Gli effetti avversi più segnalati, riguardano in particolare l'apparato cardiovascolare, la sfera neuropsichiatrica ed un possibile rischio di uso improprio legato ad un potenziale abuso e dipendenza. (Silczuk et al., 2025)

3.3.1. Effetti cardiotossici

I potenziali effetti cardiotossici costituiscono una delle principali problematiche di sicurezza legate all'utilizzo di metilfenidato. Le preoccupazioni di natura cardiovascolare associate comprendono tachicardia, ipertensione persistente, possibili alterazioni valvolari e rari casi di aritmie gravi o eventi cardiaci improvvisi.

In particolare, sono stati riscontrati incrementi modesti della pressione arteriosa, con un aumento compreso tra i 2 e i 4 mmHg, e della frequenza cardiaca, pari a 3-6 battiti al minuto. Tali variazioni sono generalmente considerate insignificanti da un punto di vista clinico se correlate a bambini, adolescenti o adulti in salute che ne tollerano agevolmente la comparsa. Assumono, invece, un significato clinico maggiore nel caso di pazienti con patologie cardiovascolari preesistenti, in cui il rischio di eventi cardiaci gravi, seppur rari, inclusa la morte improvvisa, è sensibilmente più elevato.

Recenti studi in vitro hanno dimostrato l'interazione dell'MPH con specifici recettori serotoninergici, la cui attivazione sembrerebbe essere implicata nella patogenesi della cardiopatia valvolare, con una possibile correlazione non ancora chiarita. (Silczuk et al., 2025)

Essendo tali effetti cardiotossici ampiamente documentati, è fortemente raccomandata una valutazione cardiovascolare approfondita prima dell'inizio del trattamento farmacologico e un monitoraggio clinico periodico durante la terapia, in particolare nei soggetti a rischio.

3.3.2. Effetti neuropsichiatrici

Un altro ampio gruppo di effetti avversi associati alla somministrazione di metilfenidato, riguardano la sfera neuropsichiatrica e comprendono in particolare situazioni di ansia, irritabilità e labilità dell'umore. Nel caso di soggetti predisposti, gli effetti neuropsichiatrici possono essere l'esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti o nell'insorgenza di nuovi sintomi, di tipo psicotico o maniacale, oltre a disregolazione comportamentale e disturbi del pensiero.

Alcuni studi hanno suggerito un aumento del rischio di sviluppare sintomi psicotici e tic durante l'uso prolungato di tale farmaco, sebbene gli stessi dati clinici indicano che tali

manifestazioni possono scomparire in modo reversibile in seguito alla sospensione del trattamento. (Silczuk et al., 2025)

Un ampio studio di coorte (Chen et al. 2014), condotto su oltre 35000 individui di età compresa tra i 12 e i 25 anni, si è concentrato su una possibile associazione tra il trattamento farmacologico per l'ADHD e il comportamento suicidario. Questi studi hanno individuato potenziali effetti protettivi dell'MPH, se opportunamente prescritto e monitorato, sui sintomi depressivi e sul comportamento suicidario nei soggetti con ADHD.

Nonostante il metilfenidato sia ampiamente utilizzato per migliorare l'attenzione e il controllo comportamentale, sono stati indagati i possibili effetti negativi sull'affettività, sulla motivazione e sulla creatività, in particolare in età adolescenziale. I risultati disponibili, relativi a individui privi di deficit cognitivi di base, sono contrastanti e non consentono di giungere a una conclusione definitiva.

La comparsa di tali rischi è più frequente nei pazienti con disturbi dell'umore, in cui coesistono più patologie psicotiche, o che hanno alle spalle una storia di abuso di sostanze. Inoltre, in questi soggetti, tali effetti si dimostrano spesso più pronunciati, motivo per cui è necessaria non solo una valutazione approfondita della storia psichiatrica personale e familiare pre-trattamento, ma anche un'attenta sorveglianza clinica durante l'intera durata della terapia.

3.3.3. Effetti di altro tipo

Tra gli altri effetti avversi più comunemente riscontrati, oltre a quelli cardiotossici e neuropsichiatrici, sono stati descritti effetti cutanei, insonnia, riduzione o soppressione dell'appetito, xerostomia, riduzione del desiderio sessuale, sudorazione, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali o addominali, perdita di peso e cefalea.

Queste reazioni risultano spesso dose-dipendenti e possono quindi diminuire in seguito ad un aggiustamento posologico; mentre in alcuni casi richiedono una valutazione farmacologica alternativa.

La soppressione dell'appetito rappresenta uno degli eventi avversi più frequentemente osservati, soprattutto in età pediatrica, poiché l'MPH esercita i propri effetti anoressigeni attraverso un meccanismo d'azione simile a quello delle amfetamine, interferendo con le vie dopaminergiche e noradrenergiche coinvolte nella regolazione dell'appetito.

Nei bambini trattati con MPH, la soppressione dell'appetito e la perdita di peso che ne può conseguire, possono causare alterazioni del percorso di crescita, rendendo necessario nel

corso della terapia un regolare monitoraggio dello stato nutrizionale e dello sviluppo staturponderale.

I dati derivanti dallo UK Yellow Card Scheme, il sistema ufficiale britannico gestito dalla MHRA ed utilizzato per raccogliere e monitorare effetti collaterali ed ADR, indicano l'anoressia come l'evento avverso più osservato tra i bambini trattati con MPH per ADHD, con circa il 34% delle segnalazioni totali. (Silczuk et al., 2025)

3.3.4. Sicurezza del farmaco e controindicazioni

Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine del metilfenidato, a causa della presenza di evidenze scientifiche piuttosto limitate e discordanti, sono richiesti ulteriori studi per definire in modo più accurato il profilo rischio-beneficio di un trattamento protratto nel tempo. In particolare, sono al momento non completamente chiarite le conseguenze di un trattamento continuativo dall'infanzia all'età adulta, sia in termini di sviluppo staturale sia in relazione a potenziali modificazioni cerebrali a lungo termine.

Questo perché, nonostante alcuni studi suggeriscano che il metilfenidato non esercita un impatto significativo sulla crescita complessiva, sulla stabilità psichiatrica o sulla funzione neurologica nei bambini e negli adolescenti, le revisioni sistematiche indicano una bassa certezza delle prove a causa di limiti metodologici, reporting incompleti degli eventi avversi e potenziali conflitti di interesse. (Silczuk et al., 2025)

Nel complesso gli effetti avversi associati al metilfenidato possono essere classificati in quattro categorie principali:

1. Effetti avversi acuti, generalmente transitori e reversibili, spesso risolvibili mediante aggiustamenti posologici;
2. Effetti avversi cardiovascolari acuti, ma che possono evolvere in complicanze gravi come ipertensione, tachicardia o aritmie improvvise;
3. Effetti avversi neuropsichiatrici acuti, esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti o insorgenza di nuovi sintomi;
4. Effetti cronici indesiderati, spesso associati a conseguenze a lungo termine quali alterazioni del sonno, riduzione dell'appetito ed effetti cutanei.

Mentre le prime tre categorie sono relativamente ben documentate, la quarta rimane meno compresa a causa della carenza di studi longitudinali che seguano i pazienti dall'infanzia fino all'età adulta. Questa carenza rappresenta una criticità dal punto di vista della salute pubblica e potrebbe tradursi in un rischio futuro su larga scala.

3.3.5. Abuso e dipendenza

Il metilfenidato è classificato in Italia nella Tabella dei medicinali, sezione A del D.P.R. 309/90 che include medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di grave dipendenza fisica o psichica. Per tale motivo, sostanze e medicinali presenti in questa tabella sono soggetti ad una prescrizione medica speciale che richiede la ricetta ministeriale a ricalco.

In America allo stesso modo è classificato nella Tabella II dalla Drug Enforcement Administration (DEA), l'agenzia federale antidroga, che racchiude sostanze con uso medico riconosciuto ma che presentano un alto rischio di abuso e dipendenza come oppioidi, stimolanti e antidepressivi. (Gahr & Plener, 2016)

Il rischio di sviluppo dipendenza è strettamente legato al meccanismo neurobiologico della molecola, che incrementa e rinforza la trasmissione dopaminergica nei circuiti cerebrali della ricompensa e della motivazione, presenti a livello dello striato ventrale, in particolare del nucleo accumbens.

Sebbene la cocaina e il MPH presentino proprietà farmacodinamiche simili, si ritiene che la predisposizione all'abuso di MPH sia di gran lunga inferiore, sollevando la questione dei fattori che rendono il metilfenidato un possibile agente di abuso.

Studi di tomografia a emissione di positroni (PET) hanno dimostrato che, nonostante il metilfenidato abbia una potenza maggiore nel bloccare i trasportatori della dopamina rispetto alla cocaina e che un blocco superiore al 50% sia associato alla percezione soggettiva di effetti rinforzanti, tale soglia risulta necessaria ma non sufficiente per determinare effetti euforizzanti clinicamente rilevabili.

Questi risultati sono in linea con uno studio crossover randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha cercato di capire se la tipologia di formulazione e il successivo rilascio del farmaco potessero avere un impatto sulla predisposizione all'abuso. I risultati hanno dimostrato come la formulazione a rilascio immediato (IR) possa essere associata a un maggior potenziale di abuso a causa del suo rapido assorbimento rispetto ad una formulazione a rilascio controllato osmotico (OROS) che ha invece un minor impatto su tale predisposizione.

Per stabilire il potenziale di abuso di uno psicostimolante, due parametri farmacocinetici svolgono un ruolo cruciale e determinante: il tempo che il farmaco impiega per essere assorbito e distribuito (t_{max}) e l'emivita del farmaco ($t_{1/2}$), legata quindi al suo metabolismo ed eliminazione.

Confrontando la somministrazione orale ed endovenosa del metilfenidato si osserva che il tempo di emivita risulta più o meno lo stesso. Al contrario, come previsto, il tempo di assorbimento e di distribuzione tra le due vie di somministrazione differisce in modo sostanziale: nella via endovenosa risulta molto più rapido.

Il t_{max} estremamente breve, associato alla via endovenosa, determina un rapido incremento delle concentrazioni cerebrali e un marcato effetto rinforzante, con la probabilità che il soggetto tenda a ripetere l'assunzione. Nonostante ciò, l'effetto soggettivo euforizzante (high), che corrisponde all'esperienza di piacere e benessere percepita dopo l'assunzione e che tende a coincidere con il picco di concentrazione striatale del farmaco, tende ad attenuarsi anche in presenza di concentrazioni striatali elevate. Diversamente, in caso di somministrazione orale, l'incremento graduale delle concentrazioni cerebrali non induce analoghi effetti di eccitazione.

Oltre a questi due fattori farmacocinetici, anche le differenze individuali possono contribuire alla predisposizione all'abuso. La densità dei recettori dopaminergici D₂, che può variare da individuo a individuo, è correlata ai cambiamenti regionali del metabolismo cerebrale nel cervelletto e nelle corteccie frontale e temporale, indotti da MPH, rappresentando così un potenziale fattore di rischio.

Una densità minore di recettori D₂ è stata inoltre associata a una possibile maggior predisposizione all'abuso, in seguito ad una somministrazione per via endovenosa.

Uno studio che ha avuto come obiettivo quello di verificare l'eventuale potenziale di abuso del metilfenidato ha suggerito l'utilizzo di tale molecola nel trattamento del disturbo da uso di stimolanti (StUD). Alcuni studi preliminari indicano che farmaci stimolanti come il modafinil, la destroamfetamina o lo stesso MPH possano contribuire a ridurre i sintomi e il consumo di sostanze stimolanti, anche se i tassi di prescrizione restano piuttosto limitati. (Silczuk et al., 2025)

Rimane così centrale l'esigenza di un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e di un'adeguata educazione del paziente, soprattutto nei pazienti adolescenti. Un altro punto fondamentale sono le corrette modalità di assunzione, conservazione e smaltimento del farmaco, al fine di prevenire un uso improprio. (Gahr & Plener, 2016)

4. Utilizzo del metilfenidato in ambito sportivo

4.1. Evoluzione storica dell'utilizzo di stimolanti nello sport

Le prime evidenze moderne di impiego e di abuso sistematico di sostanze psicostimolanti in ambito sportivo risalgono addirittura al lontano 1860, quando alcuni nuotatori vennero accusati di abuso di stimolanti.

Circa un secolo più tardi, nel 1957, si ebbe un punto di svolta nella ricerca scientifica quando due atleti olimpionici ammisero di fare uso di amfetamine, spingendo l'American Medical Association, la più grande associazione nazionale di medici degli Stati Uniti, ad istituire un comitato che si occupasse di studiare l'uso delle amfetamine nello sport. La conseguente relazione del 1959 rappresentò la prima segnalazione ufficiale degli stimolanti come miglioratori delle performance. Lo studio arrivò a dimostrare che una singola dose di 14 mg di amfetamina incrementava le prestazioni di nuotatori, corridori e lanciatori del peso. (Reardon & Factor, 2016)

La pratica di utilizzare stimolanti in ambito sportivo, col fine di migliorare la performance, non è però cambiata nel corso dei decenni. Uno studio condotto nel 2011 ha rilevato come nel periodo compreso tra il 2004 e il 2007, l'11% dei risultati di positività al doping registrati a livello globale nei laboratori di controllo antidoping, è attribuibile all'uso di psicostimolanti. (Gahr & Plener, 2016)

La categoria S6 - stimolanti, redatta dall'Agenzia Mondiale Antidoping (WADA), comprende attualmente circa 80 principi attivi identificati nominalmente, a cui si aggiunge un numero indefinito di sostanze analoghe per struttura o effetto. In particolare, un totale di 62 stimolanti, vengono inseriti dal Ministero della Salute italiano nella Tabella 1, che contiene le classi di sostanze proibite solo "in competizione", tra le quali rientrano altri farmaci comuni come la pseudoefedrina, comunemente utilizzata per il raffreddore. (Docherty, 2008)

Nonostante il divieto sia limitato esclusivamente al periodo delle competizioni, queste sostanze rappresentano al giorno d'oggi circa il 15% delle segnalazioni di positività al doping. (Nair et al., 2025)

Sono tre le motivazioni principali che possono giustificare la presenza di stimolanti nell'organismo di un atleta:

1. L'utilizzo a scopo terapeutico di un farmaco, su prescrizione o da banco, ignorando la presenza della sostanza proibita;
2. Un uso ricreativo deliberato legato quindi ad un uso improprio di tali sostanze;

3. Un uso ergogenico deliberato finalizzato esplicitamente al miglioramento delle proprie performance atletiche. Gli stimolanti agiscono infatti come coadiuvanti ergogenici durante le competizioni, migliorando in modo temporaneo le funzioni mentali e/o fisiche. Questi effetti sono determinati dall'aumento dei livelli di attenzione, aggressività, motivazione e locomozione.

4.2. Atleti con ADHD

La prevalenza del Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività tra gli atleti d'élite è stimata intorno al 7-8%. Tale dato è particolarmente singolare e, al contempo, preoccupante se correlato al fatto che i farmaci alla base della terapia di prima linea, come metilfenidato (Ritalin®) e amfetamina (Adderall®), sono proibiti in ambito sportivo a causa del potenziale miglioramento delle prestazioni fisiche e cognitive.

Sebbene questi farmaci rappresentino una terapia essenziale per molti individui con ADHD, fino al 10% degli studenti delle scuole superiori e il 35% degli studenti universitari ne abusano per scopi non medici.

In uno studio condotto su 115 studenti universitari che assumevano farmaci con una regolare prescrizione per ADHD, il 31% di loro ha ammesso di farne un uso improprio, motivato principalmente dalla ricerca di un miglioramento del rendimento scolastico. Per lo stesso motivo, è ragionevole ritenere che l'atleta agonista sia esposto a un rischio maggiore di abuso, nel momento in cui tali sostanze possono rappresentare un potenziale vantaggio competitivo.

Si ipotizza che l'ADHD possa essere più comune tra gli atleti di élite rispetto alla popolazione generale siccome tali individui possono essere attratti dallo sport grazie agli effetti di rinforzo positivo derivanti dall'attività fisica. In ogni caso, in sede di valutazione clinica, bisogna distinguere l'iperattività legata allo sport, che si manifesta in alcuni atleti, dall'ADHD diagnosticabile. (Reardon et al., 2019)

L'approccio farmacologico alla base del trattamento dell'ADHD, si fonda sull'agonismo dei sistemi dopaminergico e noradrenergico a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

In particolare, la dopamina agisce migliorando la pianificazione e l'avvio delle risposte motorie mentre la noradrenalina incrementa la prontezza e la reattività all'azione.

4.2.1. Effetti dell'ADHD sulla performance

La correlazione tra i sintomi dell'ADHD e la pratica sportiva è piuttosto complessa e presenta aspetti ambivalenti che non chiariscono se tali sintomi costituiscano sempre una causa di disfunzioni.

Da un lato è noto che alcuni soggetti con ADHD manifestano particolari difficoltà verso le attività che trovano noiose o poco coinvolgenti, ma ottengono invece eccellenti risultati in quelle che percepiscono come interessanti o positivamente rinforzanti.

Alcuni autori hanno suggerito che determinati sintomi dell'ADHD possano essere addirittura adattivi per la prestazione sportiva: l'impulsività intrinseca può favorire prestazioni che richiedono movimenti rapidi e processi decisionali reattivi e "creativi" in determinati contesti agonistici, come nel basket o nel baseball.

Ad esempio, Conan-Norville e Tofler hanno riportato come i playmaker di basket riscontrino molto spesso un calo delle proprie prestazioni quando assumono farmaci. In particolare, lamentano una mancanza di spontaneità e un'eccessiva prevedibilità nel gioco.

Esistono però prospettive divergenti, tra gli effetti negativi del trattamento e gli effetti negativi della patologia non trattata. Altri hanno ipotizzato che i sintomi dell'ADHD non gestiti possano essere problematici nello sport, traducendosi in comportamenti impulsivi e rendendo di conseguenza più difficile seguire le istruzioni tecniche degli allenatori. Tra i fattori che possono avere un'influenza negativa sulla prestazione rientrano i comportamenti oppositivi, un atteggiamento polemico, la suscettibilità alla frustrazione e una bassa autostima. (Reardon & Factor, 2016) (Reardon et al., 2019)

4.2.2. Esercizio fisico come strumento terapeutico

Recenti revisioni hanno supportato l'efficacia dell'attività fisica e dello sport nel migliorare la sintomatologia clinica dell'ADHD, determinando una riduzione di aspetti come la disattenzione, l'umore depresso, l'ansia e i disturbi cognitivi.

In effetti, per alcuni sport, l'attività atletica può comportare compiti cognitivi da cui i soggetti malati potrebbero trarre beneficio. Nei bambini con ADHD si riscontrano spesso deficit della memoria esplicita ed implicita, e siccome l'attività fisica richiede in modo sproporzionato l'uso della memoria implicita, tali soggetti potrebbero concentrarsi maggiormente sullo sport come area di successo.

Il miglioramento dei sintomi clinici è associato a cambiamenti fisiologici misurabili come l'aumento dell'attività cerebrale nella corteccia prefrontale e una maggiore connettività funzionale cerebrale dalle regioni cerebrali anteriori a quelle posteriori. (Han et al., 2019)

La combinazione di sei settimane di esercizio aerobico e trattamento con metilfenidato ha dimostrato risultati superiori rispetto al solo trattamento farmacologico con metilfenidato associato ad una istruzione standard. L'abbinamento con l'attività fisica ha incrementato notevolmente l'attività cerebrale nella corteccia prefrontale negli adolescenti, portando allo stesso tempo ad una riduzione significativa degli errori perseverativi e ad un netto miglioramento dell'attenzione e della concentrazione. (Han et al., 2019b)

4.3. Psichiatria dello sport

Nel 1994 si ebbe il primo riconoscimento dell'importanza della psichiatria all'interno di un contesto sportivo e agonistico, grazie alla fondazione della Società Internazionale di Psichiatria dello Sport. Questa organizzazione nasce con l'obiettivo di integrare la scienza e la psichiatria all'interno della comunità sportiva, affinché ogni individuo possa godere dei benefici di una sana partecipazione sportiva e raggiungere il pieno potenziale atletico.

Attualmente, l'Associazione Psichiatria Mondiale dispone di una sezione dedicata alla psichiatria dell'esercizio e dello sport ed ha parallelamente istituito gruppi di interesse all'interno delle organizzazioni psichiatriche nazionali. Questa iniziativa globale è oggi composta da 43 centri nazionali che hanno l'obiettivo di incoraggiare i medici di medicina generale e altri operatori sanitari a includere sistematicamente l'esercizio fisico nella progettazione dei piani di trattamento dei pazienti.

4.3.1. Disturbi mentali tra gli atleti d'élite

Gli atleti, nonostante il loro status, non sono immuni dallo sviluppo di molti disturbi mentali comuni come depressione, ansia, disturbi da abuso di sostanze o sindrome da deficit di attenzione e iperattività.

Secondo gli studi degli ultimi 30 anni, nel complesso i sintomi depressivi non mostrano differenze tra gli atleti e la popolazione generale; tuttavia, è stato più volte dimostrato che gli atleti di sport individuali risultano più inclini a sviluppare sintomi depressivi rispetto a chi pratica sport di squadra, probabilmente a causa di un forte senso di fallimento. Ad esempio, tassi di prevalenza più elevati di diagnosi di depressione sono stati riscontrati tra un gruppo di nuotatori olimpionici canadesi.

Al contrario, i giocatori di rugby manifestano meno sintomi depressivi, ma tassi più alti di ansia generalizzata e di abuso di alcol.

Infine, nonostante non siano presenti dati sistematici sulla prevalenza dei disturbi di personalità negli atleti d'élite, a diversi atleti di alto profilo sono stati diagnosticati disturbo bipolare e di personalità.

4.3.2. Ruolo dello psichiatra sportivo

Lo psichiatra sportivo è ormai integrato all'interno del team medico di un atleta ed ha il compito non solo di trattare patologie già conclamate, ma di occuparsi della loro prevenzione ed in particolar modo della promozione della salute mentale e della lotta a questo stigma sociale che è ancora fortemente presente tra gli atleti di alto livello.

Nella scelta terapeutica dell'ADHD e della depressione, gli psichiatri sportivi sembrano prediligere farmaci psicotropi non sedativi, in quanto meno inclini a causare aumento di peso o effetti collaterali cardiaci.

In caso di depressione il bupropione sembra essere attualmente considerato il trattamento di prima scelta, nonostante i suoi potenziali effetti ergogenici che hanno spinto l'Agenzia Mondiale Antidoping ad inserirlo nel programma di monitoraggio per un possibile abuso in gara. Il rischio è legato alla possibile inibizione da parte del bupropione dell'affaticamento indotto dall'ipertermia.

Oltre al metilfenidato, nei soggetti con ADHD viene prescritta anche l'atomoxetina, un farmaco non stimolante che agisce come inibitore selettivo del trasportatore della noradrenalina. Questo meccanismo determina un aumento dei livelli extracellulari di noradrenalina e, indirettamente, di dopamina nella corteccia prefrontale. Poiché in questa regione la ricaptazione della dopamina è mediata prevalentemente dal trasportatore della noradrenalina, l'atomoxetina potenzia la trasmissione catecolaminergica prefrontale senza determinare un marcato incremento della dopamina nelle aree striatali. Per questo motivo il farmaco presenta un rischio inferiore di effetti motori o euforizzanti e minori problematiche regolatorie rispetto agli psicostimolanti. (Berezanskaya et al., 2022)

Negli atleti di élite con ADHD, che presentano una sintomatologia più grave, si può però dimostrare non sufficientemente efficace, costringendo a questo punto lo psichiatra a procedere con la richiesta di un'esenzione per uso terapeutico (TUE) per l'uso di metilfenidato.

Nella gestione di atleti di élite con ADHD che presentano una lieve compromissione funzionale, dovrebbero essere utilizzati interventi psicosociali come alternativa efficace ai farmaci stimolanti. Questi approcci mirano a gestire il disturbo senza ricorrere

immediatamente al supporto farmacologico, grazie all'impiego di una terapia comportamentale o di una terapia cognitivo-comportamentale (CBT). (Reardon et al., 2019)

4.4. Aspetti farmacologici sul SNC che motivano l'abuso negli sportivi

4.4.1. Definizione e classificazione degli stimolanti

Uno stimolante può essere considerato un termine generico quando si parla delle proprietà dei farmaci, ma serve a indicare, in generale, gli agenti chimici che accelerano temporaneamente l'attività fisiologica o organica. In ambito farmacologico, uno stimolante può essere definito come qualsiasi agente che agisce migliorando le funzioni cardiache, respiratorie o centrali. Tuttavia, nel contesto sportivo ed in particolare del doping, il termine identifica specificamente sostanze che stimolano il sistema nervoso centrale (SNC), influenzando l'umore, la vigilanza, la locomozione e l'appetito o che agiscono sul sistema nervoso simpatico.

Come già visto in precedenza, la lista mondiale antidoping della WADA annovera attualmente 62 stimolanti, che sono vietati esclusivamente "in competizione". Tale restrizione è dovuta sia alla natura transitoria del vantaggio che si riesce ad ottenere, sia alla difficoltà di imporre un divieto totale, data l'ampia disponibilità in farmacia di farmaci da banco a base di stimolanti.

La maggior parte degli stimolanti proibiti presenti nella lista agisce sui sistemi monoaminergici ed in particolare molti agenti agiscono imitando più di una di queste monoammine e comportandosi così da monoaminomimetico.

4.4.2. Modalità d'azione ed effetti periferici

Sono quattro i meccanismi attraverso cui operano i vari agenti stimolanti:

1. Agiscono sui trasportatori di membrana dei neurotrasmettitori di NA, DA e/o SE determinando, tramite il blocco della ricaptazione, un aumento della presenza di tali neurotrasmettitori nella zona sinaptica;
2. Favoriscono il rilascio delle monoammine dalle terminazioni nervose;
3. Inibiscono gli enzimi monoaminossidasi (MAO), che sono fondamentali per il metabolismo di noradrenalina e adrenalina;
4. Tramite stimolazione diretta, attivano i recettori pre e post-sinaptici.

(Docherty, 2008)

Gli stimolanti sono inoltre in grado di imitare la risposta simpatica di “attacco o fuga”, che determina nell’organismo una serie di azioni periferiche che conferiscono un vantaggio immediato nella fase iniziale dell’esercizio fisico. Questi effetti rispecchiano i benefici di un riscaldamento fisiologico intenso, caratterizzato da:

- un aumento del flusso sanguigno verso i muscoli scheletrici permettendo allo stesso tempo un trasferimento di calore più rapido ai muscoli stessi;
- un aumento della gittata cardiaca ed in particolare della velocità con cui si raggiunge il livello massimo prestativo, anche grazie ad un aumento nella mobilitazione di energia ottimale;
- un miglioramento dell’assorbimento di ossigeno nei tessuti, con il conseguente spostamento della curva di dissociazione dell’ossigeno per l’emoglobina verso destra;
- facilitazione della sudorazione per migliorare la termoregolazione.

(Docherty, 2008)

4.4.3. Cervello come regolatore delle performance

L’attività sportiva di élite rappresenta la massima espressione della prestazione atletica e di conseguenza lo sport agonistico d’élite viene spesso considerato una delle sfide più grandi per il cervello.

L’affaticamento fisico è un fenomeno multifattoriale che deriva da meccanismi sia periferici che centrali che limitano la prestazione muscolare volontaria.

L’affaticamento periferico, che origina a livello dei tessuti muscolari, è principalmente causato dall’accumulo di metaboliti come il fosfato inorganico, il lattato o gli ioni H^+ che compromettono l’accoppiamento miosina-actina, modificando i processi di eccitazione e contrazione. Queste alterazioni riducono l’efficienza del ciclo dei ponti trasversali e diminuiscono la generazione di forza.

L’affaticamento centrale, che invece origina nel sistema nervoso centrale, è caratterizzato da un marcato calo della spinta muscolare volontaria, dovuto alla diminuzione dell’eccitabilità delle vie motorie e alla presenza di un feedback inibitorio periferico. Un altro aspetto che influisce sull’affaticamento centrale è rappresentato da diversi fattori neurochimici, che modulano la motivazione, l’eccitazione e la percezione dello sforzo, influenzando negativamente e direttamente sulla capacità di sostenere un esercizio fisico prolungato.

(Arauz et al., 2026)

L'affaticamento muscolare è definito come uno stato omeostatico alterato, caratterizzato dall'incapacità temporanea di mantenere o produrre forza.

Superando la visione tradizionale e ormai obsoleta, che attribuiva l'affaticamento muscolare esclusivamente alla funzionalità muscolare e cardiovascolare, le evidenze attuali dimostrano che anche durante uno sforzo massimale viene reclutato solo circa il 60% della massa muscolare attiva. Questo dato è alla base della teoria del "modello del regolatore centrale" secondo cui il cervello regola il controllo delle unità motorie e utilizza la sensazione di fatica come strumento di controllo. In questo modo viene garantita una riserva funzionale costante durante l'attività fisica intensa e l'esercizio, prevenendo un possibile fallimento catastrofico dell'omeostasi.

L'ipotesi neurotrasmettitoriale, della teoria dell'affaticamento centrale, si basa sull'idea che l'aumento della neurotrasmissione di dopamina (DA) e noradrenalina (NA), determinato dal consumo di stimolanti, possa migliorare le prestazioni fisiche (effetto ergogenico). Questo effetto è dovuto alla capacità di queste catecolamine cerebrali di modulare l'affaticamento fisico e le capacità prestantive.

A dimostrazione di ciò, il metilfenidato, aumentando la trasmissione di DA e NA, ha dimostrato di migliorare la performance sia nell'esercizio aerobico che in quello di resistenza.

4.5. Evidenze scientifiche sull'efficacia nel miglioramento della performance

4.5.1. Primi studi sulle amfetamine

Per confermare la convinzione che i farmaci stimolanti forniscano un vantaggio fisico sono stati eseguiti molteplici studi a partire dalle amfetamine.

Le evidenze scientifiche, emerse dalle sperimentazioni condotte sul modello animale, mostrano che i ratti trattati con amfetamine corrono significativamente più a lungo rispetto ai gruppi di controllo non trattati. Nello specifico, i dati sperimentali indicano che la somministrazione di amfetamine produce diversi effetti:

- Un incremento della tolleranza allo sforzo, per cui aumenta il tempo necessario per raggiungere l'esaurimento fisico;
- Un aumento del tempo richiesto per raggiungere il valore massimo di consumo di ossigeno (VO_{2max}) con un concomitante aumento dei suoi valori massimi;

- Un'alterazione della soglia termica caratterizzata da temperature interne più elevate al momento dell'esaurimento fisico.

Questi dati dimostrano come le amfetamine agiscano riducendo la sensazione di affaticamento e sembrano supportare l'ipotesi secondo cui i farmaci più comunemente prescritti per il trattamento dell'ADHD possano migliorare le capacità fisiche.

4.5.2. Come l'MPH contrasta l'insorgenza della fatica

Lo studio "*Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance*", svolto nel 2008, ha avuto come obiettivo principale quello di confermare l'ipotesi del "Regolatore centrale", già trattata precedentemente.

Un modello teorico fondato sull'idea che il cervello agisca come supervisore dei sistemi corporei, modulando l'intensità dell'esercizio fisico, variando costantemente il numero di unità motorie reclutate, in modo da garantire l'integrità dell'organismo. Secondo questo principio, la fatica è considerata come una sensazione derivante dalla sola gestione del sistema nervoso centrale, volta a proteggere l'omeostasi delle riserve biologiche.

Questa ipotesi si trova in netta contrapposizione con il modello catastrofico, che identifica l'attività fisica come un'eccezione biologica in cui la massimizzazione della performance prevale sulla conservazione dell'omeostasi causando, un cedimento fisiologico inevitabile. In questo modello, la fatica non è un segnale di controllo, ma una conseguenza diretta del lavoro muscolare che può essere causata dalla integrazione di cambiamenti metabolici nei muscoli (accumulo di sottoprodotti chimici o deplezione di substrati energetici) e variazioni chimiche nel cervello.

Uno studio condotto da Swart e colleghi ha avuto lo scopo di valutare l'influenza del metilfenidato sulla prestazione fisica, ed in particolare sui parametri fisiologici, durante un esercizio condotto a un livello fisso di sforzo percepito (Rating of Perceived Exertion, RPE) di 16. Questo valore rappresenta una misura soggettiva di quanto un atleta sente che il proprio corpo stia lavorando intensamente durante un esercizio fisico. Lo strumento standard che si utilizza per misurare l'RPE è la scala di Borg che va dal numero 6, che corrisponde ad uno stato di riposo totale, fino a 20, che rappresenta uno sforzo massimale oltre il quale non è possibile continuare.

L'RPE non va considerato come una semplice risposta dei muscoli alla stanchezza, ma rappresenta un indicatore della fatica regolato dal cervello, che integra segnali provenienti dai muscoli, dal cuore e dai polmoni. Aumentando progressivamente e linearmente la sensazione di sforzo, in relazione alla durata residua dell'esercizio, il SNC permette

all'organismo di concludere l'attività sempre approssimativamente ai livelli (sub)massimali di RPE e senza arrivare alla rottura dell'omeostasi.

Questo valore permette di monitorare l'intensità dell'allenamento di un atleta senza il bisogno di strumenti costosi, come i cardiofrequenzimetri. L'unico aspetto negativo legato ad esso, sono i molteplici fattori che possono alterarne la percezione, come i fattori psicologici (motivazione, ansia), le condizioni ambientali (caldo) ma soprattutto le sostanze stimolanti, su cui si concentra questo studio.

Se è quindi il cervello a regolare la performance, l'assunzione di uno stimolante centrale, permetterebbe ai soggetti di produrre una potenza maggiore per un tempo più lungo a parità di sforzo percepito o gli consentirebbe di avvicinarsi maggiormente ai propri limiti metabolici e cardiorespiratori.

Lo studio di Swart ha coinvolto in totale 8 ciclisti d'élite, tutti di sesso maschile, con un'età media di 26,1 anni, un'altezza media di 181,0 cm, una massa corporea media di 71,6 kg e determinati valori di potenza massima e di consumo massimo di ossigeno (VO_2max).

Il protocollo prevedeva di condurre uno studio crossover, randomizzato e in doppio cieco, in cui i partecipanti dovevano assumere 10 mg di metilfenidato o un placebo, 90 minuti prima dell'inizio del test.

Durante le prove ciclistiche i soggetti dovevano pedalare mantenendo un RPE costante di 16 e potevano monitorare solamente la propria frequenza cardiaca ed il tempo trascorso, mentre cadenza e potenza erogata rimanevano a loro sconosciute. Oltre a questi ultimi due valori, venivano registrate le misurazioni elettromiografiche (EMG) e venivano raccolti campioni di sangue arterioso dall'arteria radiale e di gas respiratori.

Il test si interrompeva nel momento in cui la potenza erogata dei ciclisti scendeva sotto il 70% del valore registrato al primo minuto di attività, per più di due minuti.

Questo protocollo consentiva ai soggetti di variare volontariamente il proprio ritmo di lavoro, mantenendo una percezione cosciente dello sforzo. Tutti i dati sono stati espressi come la media dei vari soggetti.

I risultati dello studio, sia in termini di prestazioni fisiche che di variazioni fisiologiche hanno dimostrato che il metilfenidato ha prodotto un miglioramento significativo e misurabile nella prestazione.

I miglioramenti più tangibili sono stati riscontrati nella durata della prova e nella potenza erogata dai ciclisti trattati con MPH, rispetto a quelli trattati con il placebo.

Nei soggetti trattati con metilfenidato la potenza erogata è diminuita significativamente più lentamente, rispetto ai soggetti trattati con placebo, determinando di conseguenza una durata maggiore della prova. In particolare, i soggetti sotto l'effetto di MPH hanno pedalato per una media di 88,0 minuti contro i 68,3 minuti dei soggetti trattati con placebo, registrando un aumento di circa il 32% del tempo di sforzo.

Inoltre, durante l'intera durata dell'esercizio, la potenza prodotta dal ciclista trattato con MPH è stata significativamente più alta rispetto al placebo, già a partire dal primo minuto, con un aumento di circa il 19%, passando da una media di 210,6 W a una media di 251,0 W.

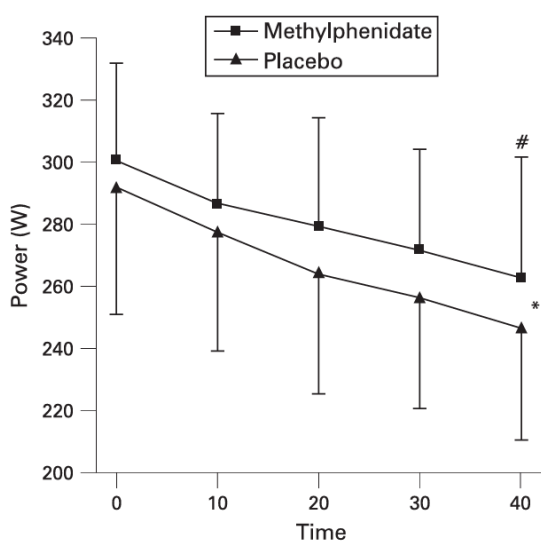


Figura 6. Potenza prodotta (Watt) dai soggetti, trattati con MPH e con placebo, rilevata ad intervalli di 10 minuti.

La potenza erogata dal campione trattato è significativamente maggiore rispetto al placebo. * In entrambe le prove si è osservata una diminuzione nel tempo della potenza.

Immagine modificata da Swart, J., Lamberts, R. P., Lambert, M. I., St Clair Gibson, A., Lambert, E. V., Skowno, J., & Noakes, T. D. (2009). Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. *British journal of sports medicine*, 43(10), 782–788.

Anche i parametri fisiologici, al termine della prova, hanno mostrato un aumento nel gruppo trattato con MPH, nonostante la sensazione soggettiva di fatica fosse identica tra i due gruppi di partecipanti (16 RPE).

Le frequenze cardiache (FC) medie erano significativamente più alte nei soggetti trattati con metilfenidato, con valori intorno a 167 battiti/minuto, rispetto ai 158 battiti/minuto osservati con il placebo. Il valore era notevolmente più alto anche nel momento in cui veniva la prova si concludeva (165 bpm contro 148 bpm).

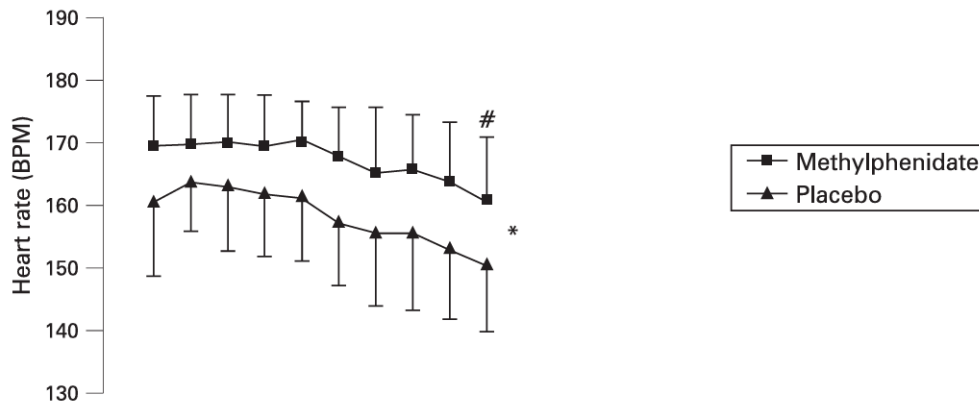


Figura 7. Frequenza cardiaca rilevata nei soggetti, trattati con MPH e con placebo, durante l'intera durata della prova. # Significativamente più alta nei soggetti trattati con MPH. *In entrambe le prove si è osservata una diminuzione nel tempo della frequenza cardiaca. BPM Battiti per minuto.
 Immagine modificata da Swart, J., Lamberts, R. P., Lambert, M. I., St Clair Gibson, A., Lambert, E. V., Skowno, J., & Noakes, T. D. (2009). Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. *British journal of sports medicine*, 43(10), 782–788.

Anche la VO_{2max} e il volume ventilatorio sono risultati aumentati nei soggetti trattati con MPH, passando da 83 L/minuto a 93 L/minuto e con un consumo di ossigeno finale di 3865 ml/minuto contro i 3428 ml/minuto nel gruppo di controllo.

I prelievi di sangue arterioso sono stati utilizzati per misurare le concentrazioni di lattato ematico, il cui accumulo è causa di fatica muscolare, ma che nello studio viene utilizzato come indicatore dello stress fisiologico. Questo valore viene spesso messo in relazione con il Peak Power Output (PPO) che rappresenta il carico di lavoro massimo che un atleta può produrre.

Al termine dell'esercizio, sia la concentrazione di lattato nel sangue sia la PPO erano più elevate nel gruppo MPH, mentre, di conseguenza, non risultava alterato il rapporto tra le due.

I valori medi di lattato differivano da circa 5,2 mmol/L nel gruppo placebo a 7,4 mmol/L nel gruppo MPH. Tale incremento, tuttavia, non è sufficiente a smentire il modello catastrofico che attribuisce al lattato l'origine della fatica, poiché le concentrazioni rilevate restano sensibilmente inferiori ai livelli critici, che sono solitamente compresi tra le 11 e le 15 mmol/L. Nonostante ciò, l'incremento suggerisce un maggior output prestativo senza però raggiungere le soglie di criticità necessarie per innescare i processi di acidosi metabolica tipici dell'esaurimento muscolare.

Un ultimo parametro preso in considerazione è l'ampiezza elettromiografica (EMG), tramite elettrodi di superficie posizionati sul muscolo vasto laterale (coscia). Questo indicatore

misura l'intensità del segnale elettrico che il cervello invia ai muscoli, in base al numero di unità motorie reclutate.

In entrambi i gruppi in esame, l'attività elettromiografica è calata durante il corso degli esercizi, a dimostrazione che il cervello valuta se reclutare meno unità motorie e di conseguenza fa insorgere il senso di fatica.

Invece, se l'incapacità dei muscoli a contrarsi fosse l'unica responsabile del senso di fatica, il cervello dovrebbe inviare più segnali elettrici per compensare la debolezza delle fibre muscolari stanche, mantenendo così la stessa velocità.

Per di più, l'attività elettromiografica registrata durante lo sforzo non ha mai superato il 45% di quella registrata durante una contrazione massima volontaria, evidenziando come oltre il 50% delle fibre muscolari non sono state stimulate dal cervello, che ha risparmiato una notevole riserva di sicurezza.

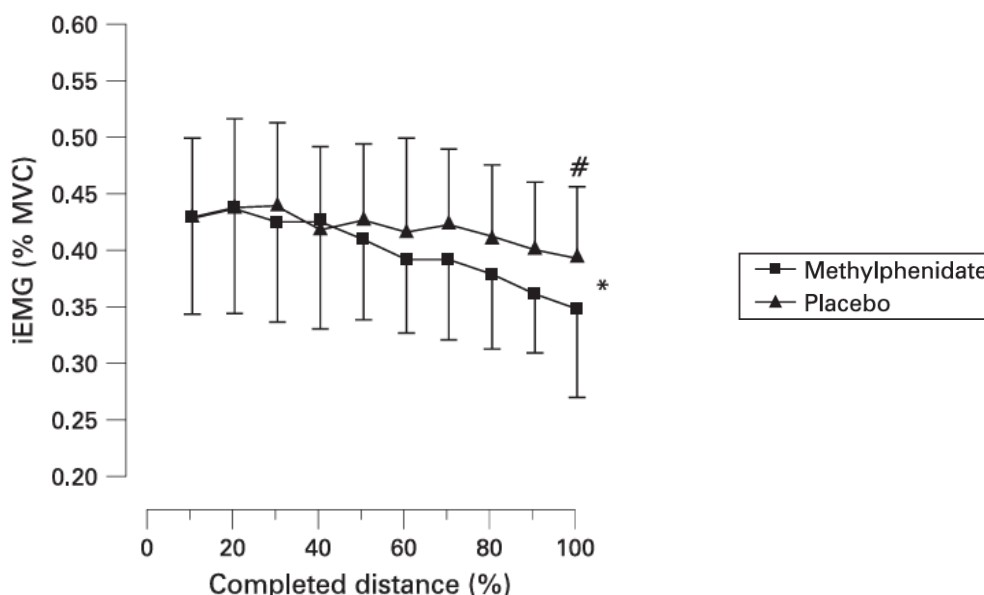


Figura 8. L'attività elettromiografica integrata combina la valutazione dell'attività elettrica muscolare e nervosa (esprese in percentuale), mettendole in relazione con la percentuale di distanza percorsa.

#Valori significativamente diversi con placebo. *In entrambi i gruppi vi è stata una diminuzione nel tempo dei valori. iEMG Attività elettromiografica integrata. MVC Massima contrazione volontaria.

Immagine modificata da Swart, J., Lamberts, R. P., Lambert, M. I., St Clair Gibson, A., Lambert, E. V., Skowno, J., & Noakes, T. D. (2009). Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. *British journal of sports medicine*, 43(10), 782–788.

In conclusione, nel gruppo trattato con metilfenidato si è verificato un aumento di tutti i parametri fisiologici, potenza (+19%), VO₂ (+13%), frequenza cardiaca (+12%), volume ventilatorio (+11%) e concentrazioni arteriose di lattato (+43%), sebbene la PO₂ arteriosa, la PCO₂ e il pH non risultassero alterati.

Si può concludere che il metilfenidato è in grado di ridurre la percezione di sforzo a livello centrale, consentendo ai soggetti di sostenere ritmi di lavoro più elevati e livelli più elevati di stress metabolico e cardiorespiratorio per un periodo più prolungato. Nonostante l'atleta abbia la percezione di lavorare a un RPE di 16, il suo corpo sta invece producendo prestazioni superiori a scapito di un maggiore stress fisiologico (aumento della FC e del lattato).

A differenza dei soggetti trattati con il placebo, il farmaco, rimuovendo gli effetti limitanti del SNC, ha permesso ai ciclisti di accedere a una riserva cardiorespiratoria e metabolica altrimenti inaccessibile e inutilizzabile.

Si tratta di una regolazione subconscia, in cui l'aumento della performance non è dovuto ad una scelta razionale, ma verosimilmente ad un comando motorio influenzato dalla stimolazione dopaminergica. (Swart et al., 2009)

Più recentemente, lo studio "*Methylphenidate alters brain connectivity after enhanced physical performance*", condotto nel 2017, si è proposto di chiarire i meccanismi attraverso cui il metilfenidato influenza la prestazione atletica.

Lo studio è risultato particolarmente innovativo, in quanto non si è limitato ad osservare la performance atletica ed i parametri fisiologici ad essa correlati; tramite la risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha analizzato la dipendenza tra i segnali neurofisiologici di regioni cerebrali anatomicamente distinte per capire come il MPH altera la connettività funzionale (FC).

Questo è il primo studio ad esaminare l'effetto di uno stimolante ergogenico sulla connettività funzionale del cervello, durante un esercizio fisico e subito dopo a riposo (resting-state), confrontando i risultati con un placebo.

La fMRI (Functional Magnetic Imaging) è una tecnica di neuroimmagine che non misura direttamente l'attività elettrica dei neuroni, ma le variazioni del flusso sanguigno e dell'ossigenazione del sangue nel cervello. Quando un'area del cervello, come la corteccia o l'insula, si attiva consuma più ossigeno e di conseguenza il corpo risponde inviando più sangue ossigenato. Questa tecnica permette di rilevare queste variazioni e le trasforma in immagini che evidenziano le zone attive.

In particolare, la fMRI permette di rilevare se due aree distanti tra loro si stanno attivando nello stesso momento. Se le loro variazioni fluttuano in modo sincrono significa che le due aree sono funzionalmente connesse.

Lo studio ha utilizzato un protocollo randomizzato e in doppio cieco, su un gruppo di soggetti sani (8 uomini e 8 donne), ai quali è stato somministrato metilfenidato (20 mg, rilascio immediato) o un placebo.

Il compito fisico consisteva nell'eseguire un esercizio di handgrip, ovvero una contrazione della mano che permette di attivare i muscoli del distretto scapolare in modo ripetitivo.

La pillola non identificabile è stata ingerita 90 minuti prima dell'inizio della scansione cerebrale fMRI, che ha monitorato il cervello in tre momenti differenti:

- prima dell'esercizio;
- durante l'esercizio, per misurare la forza e la connettività attiva, quindi come il cervello ha reagito allo sforzo;
- durante il periodo di recupero, quindi a riposo, per osservare l'evoluzione della fatica e quanto persistono i cambiamenti nella comunicazione tra gli emisferi.

I risultati sulla performance hanno evidenziato che i partecipanti sotto l'effetto di MPH hanno prodotto una forza media (N) significativamente maggiore rispetto al placebo.

Inoltre, il farmaco ha permesso di mantenere livelli di forza più elevati, nonostante l'affaticamento, dimostrando come lo stimolante riesca ad aumentare la resistenza alla fatica.

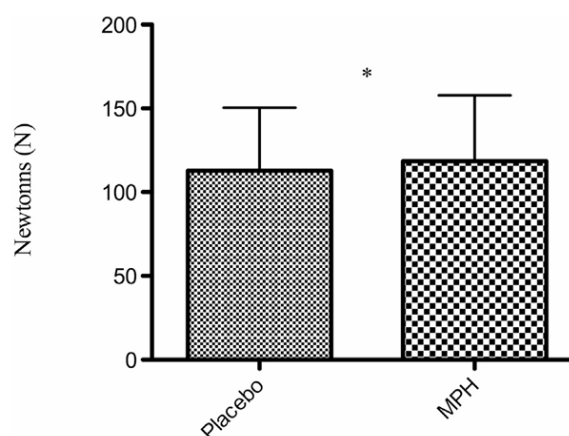


Figura 9. La forza media di presa (N) espressa è significativamente superiore nella condizione MPH rispetto alla condizione placebo (118.7 ± 39.4 contro 112.7 ± 37.8).

Immagine modificata da King, M., van Breda, K., Rauch, L. H., Brooks, S. J., Stein, D. J., & Ipser, J. (2018). Methylphenidate alters brain connectivity after enhanced physical performance. *Brain research*, 1679, 26–32.

A livello neurofisiologico, un esercizio di handgrip particolarmente intenso, prolungato e faticoso, determina una riduzione della connettività funzionale tra le aree motorie e frontali dei due emisferi.

La corteccia motoria interemisferica M1 è la zona responsabile dell'esecuzione dei movimenti, mentre la corteccia frontale è coinvolta nella pianificazione e nello sforzo cognitivo necessario per portare avanti un esercizio, nonostante l'aumento di fatica.

Questa riduzione della sincronia è dovuta ad una sorta di "scollegamento" tra le reti neurali, che normalmente lavorano insieme per coordinare i movimenti e mantenere la forza.

Un ruolo centrale è ricoperto dall'insula (IC- Insular Cortex), un'area del cervello che agisce come centro di integrazione interocettiva, monitorando costantemente la percezione degli stati interni del corpo, tra cui lo stato di affaticamento.

In condizioni normali, durante l'esercizio l'insula riceve e rielabora i segnali provenienti dai muscoli in affaticamento e li comunica alla corteccia motoria (M1) e alla corteccia frontale, provocando la riduzione di connettività interemisferica tra le due cortecce.

L'assunzione di metilfenidato va ad alterare questa dinamica, aumentando significativamente la connettività funzionale proprio tra l'insula destra (un'area legata alla percezione degli stati interni del corpo) e la corteccia motoria, permettendo al soggetto di generare una forza maggiore nonostante i segnali di fatica percepiti. Questo aumento della connettività si mantiene anche nel periodo di riposo, a seguito dell'esercizio fisico.

Questo effetto è riconducibile al meccanismo d'azione del metilfenidato: l'aumento dei livelli di neurotrasmettitori, dopamina e noradrenalina, aiuta a mantenere o ad aumentare la connettività tra l'insula e la corteccia motoria, contrastando e compensando gli effetti della fatica su queste aree chiave.

In questo modo, l'interazione tra la percezione sensoriale dell'insula e il comando motorio fronto-corticale viene modulata dal sistema dopaminergico. Il farmaco permette al cervello di continuare ad inviare comandi motori nonostante la fatica e il dolore, ignorando così i segnali di esaurimento che normalmente porterebbero al termine dell'esercizio.

Vengono confermate le conclusioni dello studio "*Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance*", che avevano chiarito come il metilfenidato sposti il limite del regolatore centrale, in modo da consentire agli atleti di superare i limiti fisiologici della fatica. (King et al., 2018)

Dal punto di vista farmacologico, sappiamo che il metilfenidato agisce come inibitore della ricaptazione sia della dopamina che della noradrenalina, legandosi ai rispettivi trasportatori. Nonostante ciò, in molte regioni cerebrali, esso ha un effetto predominante sulla trasmissione

dopaminergica, motivo per il quale negli studi precedentemente analizzati, è stato principalmente studiato per la sua affinità e per il suo impatto funzionale verso la dopamina. Si sono quindi create delle lacune nella comprensione di come dopamina e noradrenalina possano influenzare in modo differente le prestazioni fisiche, la percezione di fatica e le variazioni fisiologiche da esse causate.

Nel recente studio “*Distinct roles of dopamine and noradrenaline in physical fatigue*”, pubblicato nel 2025, si è tentato di colmare questa lacuna analizzando simultaneamente entrambe le catecolamine all’interno dello stesso design sperimentale. Per questo studio randomizzato in triplo cieco, sono stati reclutati 9 uomini e 9 donne. Tutti studenti di età compresa tra 18 e 35 anni, che praticavano attività fisica almeno una volta alla settimana, escludendo gli individui con un elevato livello di allenamento agonistico o d’élite, per evitare effetti discordanti. Ai partecipanti è stato chiesto di svolgere estensioni dinamiche delle gambe (leg extension) fino all’esaurimento, dopo essere stati trattati con tre differenti procedure farmacologiche.

1. il MPH (Ritalin) è stato somministrato alla dose di 20 mg (2 x 10 mg);
2. la reboxetina (REB), un inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina, è stata somministrata alla dose di 8 mg (2 x 4 mg);
3. per il placebo sono state utilizzate 2 compresse di lattosio (2 x 5 mg).

Dopo il riscaldamento, sono state valutate le misure basali, tra cui le proprietà contrattili muscolari, i livelli di lattato nel sangue (mmol/L), la frequenza cardiaca e la motivazione, lo stato d'animo e la sonnolenza auto-riferiti. Mentre l'RPPE e l'affaticamento fisico sono stati valutati all'inizio, ogni 2 minuti e al cedimento del compito. È stato contato il numero di ripetizioni di estensione delle gambe e la postura del partecipante è stata monitorata costantemente. Al termine della prova, sono stati nuovamente valutati la contrattilità muscolare, la frequenza cardiaca, il lattato e lo stato d'animo, la sonnolenza e il carico di lavoro auto-riferiti.

I risultati hanno evidenziato come il MPH agisca prevalentemente sugli aspetti cognitivi e percettivi, piuttosto che sull’output motorio puro. Infatti, per quanto riguarda la performance fisica, non ha migliorato significativamente il numero di ripetizioni di leg extension, con un aumento di soli 3,1 punti percentuali. Al contrario, vi è stato un aumento sul profilo psicologico, del vigore e della prestazione percepita, mentre si è verificata una diminuzione della sonnolenza pre e post-compito. I partecipanti hanno percepito il carico di lavoro, derivante dall’esercizio fisico, come più gestibile, e allo stesso tempo hanno avuto la sensazione che il tempo passasse più velocemente o che il ritmo fosse più facile da sostenere.

Quindi, nonostante il ritmo dell'esercizio fosse lo stesso del placebo, si è registrata una riduzione della richiesta temporale. Questi risultati sono stati ottenuti a temperature normali, determinando un miglioramento del tempo di esaurimento e un aumento concomitante dello sforzo fisiologico (frequenza cardiaca, consumo di ossigeno e concentrazione di lattato nel sangue). È stato osservato come, mentre in un contesto normale, l'effetto del farmaco sembra essere limitato, in condizioni di stress termico (30°) risulta aumentata notevolmente la sua azione ergogenica. Inoltre, il metilfenidato, rispetto al placebo, è stato associato ad un aumento della fatica auto-riferita post compito, suggerendo come il farmaco permetta di avvicinarsi maggiormente ai propri limiti durante l'esercizio, accusando meno la fatica. Terminato l'esercizio o l'effetto dello stimolante, il corpo percepisce un livello di stanchezza superiore indice proprio di uno maggiore sforzo impiegato. La fatica auto-riferita è un ottimo modo per misurare la fatica mentale e psicologica.

Al contrario, a seguito del potenziamento della segnalazione noradrenergica con Reboxetina (REB), si sono verificati effetti di compromissione della performance. REB ha ridotto significativamente il numero di ripetizioni di leg extension (-13,2%), dimostrando una riduzione oggettiva della resistenza alla fatica, senza però alterare la percezione dello sforzo, l'umore e l'affaticamento fisico percepito. L'impatto negativo della molecola sulla prestazione di resistenza si verifica sia a temperature ambientali normali che di stress termico. In entrambi i casi, porta ad una riduzione della resistenza e a un declino più rapido dell'attivazione volontaria massima, che va a compromettere la capacità di sostenere sforzi submassimali, a causa di un accelerato affaticamento centrale e soprasspinale. La somministrazione di REB non è stata associata ad un aumento della fatica auto-riferita, ma solo ad un aumento della tensione auto-riferita, indice soggettivo dello stato psicofisico del partecipante, caratterizzato dal livello di pressione interna, ansia o attivazione nervosa percepita.

Infine, per quanto riguarda le risposte fisiologiche dell'organismo, indipendentemente dal farmaco, l'esercizio ha determinato un aumento della frequenza cardiaca e del lattato nel sangue, rispetto al placebo, confermando l'attività sistemica delle due sostanze.

Questi risultati mostrano come i sistemi dopaminergici e noradrenergici influenzano in modo diverso la regolazione della fatica, evidenziando quanto l'equilibrio tra questi due neurotrasmettitori sia fondamentale per l'ottimizzazione della performance. (Arauz et al., 2026)

Le condizioni termiche in cui si svolge un'attività fisica ad alta intensità, sembrano ricoprire un ruolo fondamentale nell'influenza che il metilfenidato può avere sulla performance.

Gli animali omeotermi, come l'uomo, mantengono la loro temperatura corporea (T_{core}) entro un intervallo ristretto, attraverso risposte di produzione e dissipazione di calore. Durante l'esercizio fisico, la contrazione muscolare aumenta il tasso metabolico muscolare, con conseguente produzione di calore. Questo calore prodotto viene assorbito dal sangue che scorre attraverso i muscoli e distribuito agli altri distretti corporei.

Il nucleo corporeo viene riscaldato rapidamente, attraverso i flussi sanguigni, raggiungendo temperature più elevate, fino ad indurre l'ipertermia, ovvero un innalzamento della temperatura corporea sopra i 39-40°C. Quando la temperatura interna raggiunge questa soglia critica, il cervello riduce preventivamente la potenza dei muscoli. Questo meccanismo di difesa è determinato dal cervello attraverso un aumento della percezione dello sforzo fisiologico e della fatica, in modo da evitare danni cellulari da surriscaldamento ai tessuti. Ne consegue, che lo sviluppo di una fatica anticipatoria per evitare il collasso, comprometta le prestazioni fisiche.

L'area preottica dell'ipotalamo anteriore (PO/AH) funge da centro primario di controllo termoregolatore. Durante l'esercizio fisico di resistenza, in seguito allo sviluppo di ipertermia, l'ipotalamo riceve segnali afferenti e attiva diversi meccanismi con lo scopo di limitare lo sforzo e proteggere l'organismo.

Lo studio *“Central dopaminergic neurotransmission plays an important role in thermoregulation and performance during endurance exercise”*, del 2016, ha mostrato una correlazione diretta tra i livelli di dopamina nell'ipotalamo e la tolleranza al calore.

Durante una corsa prolungata di intensità incrementale su tapis roulant, l'aumento della temperatura corporea interna era accompagnato da un aumento del rilascio di dopamina e noradrenalina nell'area PO/AH. È lapalissiano pensare che la somministrazione di metilfenidato, il quale determina un aumento della concentrazione di questi neurotrasmettitori nelle sinapsi cerebrali, generi un aumento del T_{core} e di conseguenza della percezione di fatica. Infatti, i soggetti trattati con MPH mostrano temperature corporee centrali significativamente più alte rispetto ai gruppi controllo, con valori che superano i 40°C; paradossalmente non avvertono però un aumento della percezione dello sforzo (RPE) o dello stress termico. Mentre il rilascio naturale di DA è parte di un sistema di monitoraggio, che il cervello utilizza per valutare quanto il corpo sia vicino al proprio limite fisiologico, il potenziamento dovuto al farmaco permette di ignorare i meccanismi regolatori. La dopamina non inibisce la produzione di calore, bensì inibisce la percezione e la risposta del cervello a

quel calore, impedendo ai segnali afferenti di essere elaborati come fatica. Inoltre, mantiene alta la motivazione e il segnale motorio che dal cervello va ai muscoli. Infatti, mentre in condizioni temperate il metilfenidato determina un miglioramento limitato della prestazione, con il caldo l'effetto ergogenico è più marcato. Permette così agli atleti di continuare a produrre uno sforzo intenso, nonostante il corpo abbia raggiunto temperature interne che normalmente causerebbero l'insorgere della fatica. (Zheng & Hasegawa, 2016)

La revisione sistematica “*ADHD prescription medications and their effect on athletic performance*”, del 2022, ha raccolto e sintetizzato studi che hanno analizzato l'effetto del metilfenidato su prove di endurance in condizioni temperate (18°C) e in condizioni ambientali di caldo (30-32°C). Gli sport di resistenza sono caratterizzati dal mantenimento di uno sforzo fisico intenso e prolungato, che ha l'obiettivo di ritardare l'insorgere della fatica e quindi dell'esaurimento. Dal punto di vista prestativo queste discipline sono molto influenzate da temperature ambientali sopra i 30°C, le quali incidono anche sulla temperatura corporea interna dell'atleta. La maggior parte degli studi citati segue, approssimativamente, lo stesso protocollo sperimentale:

- studi crossover, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo;
- dosaggio standard di 20 mg di MPH;
- somministrazione per via orale del farmaco dai 90 ai 120 minuti prima dell'inizio del test.

Tra le tipologie di sport analizzati, i test più esplicativi sono risultati essere quelli di forza localizzata e le prove di ciclismo. Gli esercizi di forza isometrica/dinamica consistevano in prove svolte sugli arti inferiori, in cui si cercava di portare a cedimento l'attività muscolare, per valutare e quantificare la fatica neuromuscolare, distinguendo fatica centrale e periferica. Per quanto riguarda le prove di ciclismo sono stati utilizzati due protocolli differenti. Il primo, “*Time to exhaustion*” o TTE, prevede che i ciclisti eseguano una prova a carico costante, solitamente al 70-75% del VO₂max, che termina quando l'atleta non è più in grado di mantenere la cadenza richiesta. Il secondo, “*Time Trial*” o TT, consiste in una prova a cronometro, da completare nel minor tempo possibile, valutata non in termini di distanza percorsa, ma di quantità prefissata di lavoro (Kj). (Berezanskaya et al., 2022)

Quest'ultimo protocollo è stato utilizzato per realizzare lo studio “*The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance*”, del 2008, il quale mirava a esaminare l'effetto del metilfenidato sulla capacità di esercizio e sulla termoregolazione durante uno

sforzo prolungato, confrontando due diverse condizioni ambientali: temperata (18°C) e calda (30°C).

Per svolgere i test sono stati reclutati 8 ciclisti o triatleti maschi ben allenati, con eccezionali valori di VO₂max (volume di ossigeno che il corpo può consumare al minuto per kg di peso corporeo durante un esercizio intenso). Lo studio è stato svolto ad incrocio, randomizzato e in doppio cieco, tramite la somministrazione orale di 20 mg di MPH o placebo, 90 minuti prima del test fisico. Una settimana prima delle prove sperimentali, in condizioni ambientali temperate, è stata eseguita una prova preliminare di screening e calibrazione, in modo da determinare i parametri fisiologici individuali necessari per impostare i carichi di lavoro dei test sperimentali veri e propri. Le quattro sessioni sperimentali (18°C placebo, 18°C MPH, 30°C placebo, 30°C MPH) erano costituite da due fasi:

1. Pre-carico, della durata di 60 minuti, durante la quale i ciclisti dovevano mantenere una pedalata di intensità costante, corrispondente al 55% della propria potenza massima (valore calcolato tramite i test preliminari);
2. Time Trial (TT), subito dopo la fase di pre-carico. Durante questa fase fulcro, i soggetti dovevano completare una “prova a cronometro”, che consisteva nel produrre una quantità di lavoro calcolata come “30 minuti alla potenza massima”. In particolare, i soggetti iniziavano con un carico di lavoro corrispondente al 75% della potenza massima, ma erano liberi di aumentare o diminuire la potenza erogata a proprio piacimento fin dall'inizio. Ovviamente l'obiettivo di questa fase era completare la prova nel minor tempo possibile.

È stata monitorata la temperatura corporea interna dei partecipanti tramite l'utilizzo di un termistore rettale, mentre per la misurazione della temperatura corporea superficiale sono state utilizzate sonde cutanee. Questi valori di temperatura e la frequenza cardiaca sono stati registrati ad intervalli di cinque minuti, durante l'esercizio, mentre i campioni di sangue sono stati prelevati prima e dopo la prova a cronometro.

I risultati hanno evidenziato come in condizioni calde, l'assunzione di metilfenidato abbia migliorato in modo significativo la performance nel Time Trial. Infatti, i ciclisti hanno ottenuto un miglioramento del 16%, terminando la prova in un tempo inferiore rispetto a quello registrato nel gruppo di controllo (38,1 minuti contro 44,2 minuti). Anche la potenza media prodotta ha evidenziato un notevole aumento nel gruppo trattato con MPH, con un incremento di circa 30W.

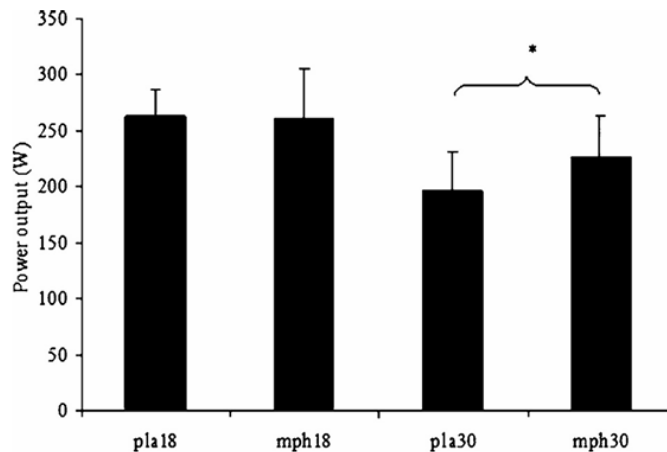


Figura 10. Potenza media prodotta dai ciclisti durante il Time Trial nelle quattro sessioni sperimentali.

*Differenza significativa tra il gruppo trattato con MPH e il gruppo placebo, in condizioni calde.

Immagine modificata da Roelands, B., Hasegawa, H., Watson, P., Piacentini, M. F., Buyse, L., De Schutter, G., & Meeusen, R. R. (2008). The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(5), 879–885.

Per quanto riguarda i valori fisiologici, al termine della prova, la temperatura centrale ha raggiunto valori oltre i 40,5°C nei ciclisti trattati con MPH, mentre nel gruppo di controllo non ha superato la soglia dei 39,8°C; anche la frequenza cardiaca dei soggetti trattati con MPH è risultata nettamente più alta durante tutta la prova.

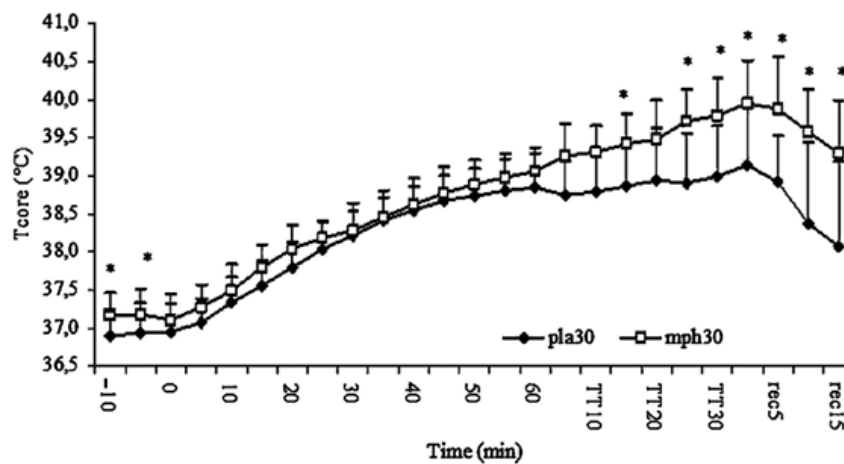


Figura 11. Temperatura centrale dei ciclisti registrata ad intervalli di 10 minuti durante la fase di pre-carico, il Time Trial e la fase di recupero, in condizioni di caldo. *Differenze significative tra il gruppo trattato con MPH e il gruppo placebo.

Immagine modificata da Roelands, B., Hasegawa, H., Watson, P., Piacentini, M. F., Buyse, L., De Schutter, G., & Meeusen, R. R. (2008). The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(5), 879–885.

I parametri biochimici e ormonali, ottenuti tramite i prelievi venosi, hanno mostrato: un aumento rilevante del lattato ematico, indice di una maggiore intensità dello sforzo sostenuto; livelli più elevati di cortisolo, l'ormone dello stress, a dimostrazione che il MPH

ha permesso ai ciclisti di spingersi oltre il carico fisiologico imposto dall'organismo; livelli elevati di prolattina, nonostante la dopamina agisca come fattore inibente sul suo rilascio, a conferma che l'esercizio al caldo abbinato al farmaco induce una stimolazione neuroendocrina massiccia.

Il dato più rilevante riguarda la dissociazione tra lo sforzo fisico e la percezione (RPE): nonostante gli atleti sotto MPH stessero pedalando a velocità superiori, con una frequenza cardiaca e una temperatura corporea superiore, hanno dichiarato di percepire uno sforzo identico agli atleti trattati con placebo, dimostrando come il calore eccessivo non venga percepito come un limite.

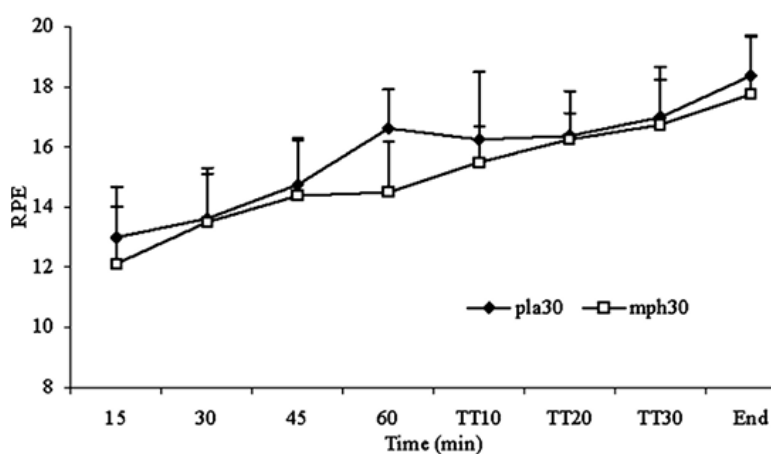


Figura 12. Percezione degli atleti dello sforzo fisico sostenuto dall'inizio della fase di pre-carico al termine del Time Trial. RPE Rating of Perceived Exertion su scala di Borg.

Immagine modificata da Roelands, B., Hasegawa, H., Watson, P., Piacentini, M. F., Buyse, L., De Schutter, G., & Meeusen, R. R. (2008). The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(5), 879–885.

Al contrario, i dati registrati in condizioni temperate hanno riportato tempi del Time Trial pressoché identici tra i due gruppi, suggerendo che l'effetto ergogenico determinato dalla dopamina è dipendente dal contesto ambientale. I livelli di frequenza cardiaca e di lattato ematico sono risultati leggermente superiori nel gruppo trattato con MPH, ma non al punto da determinare un vantaggio competitivo.

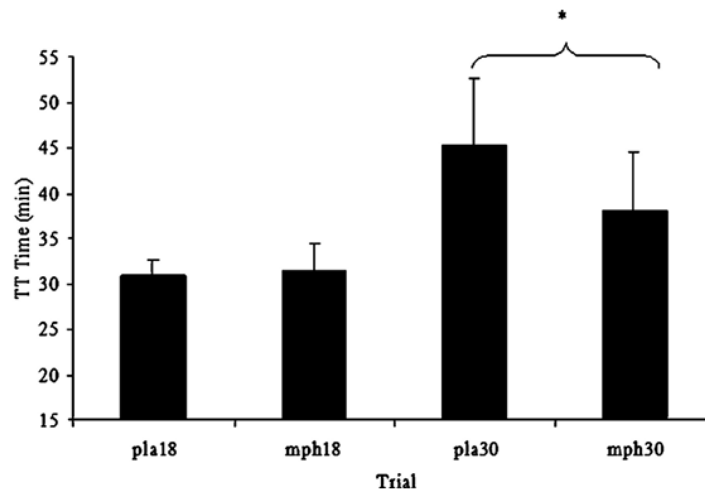


Figura 13. Il tempo (minuti) impiegato per completare il Time Trial nelle quattro sessioni sperimentali.

*Differenza significativa tra il gruppo trattato con MPH e il gruppo placebo, in condizioni calde.

Immagine modificata da Roelands, B., Hasegawa, H., Watson, P., Piacentini, M. F., Buyse, L., De Schutter, G., & Meeusen, R. R. (2008). The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(5), 879–885.

Questo studio, così come i risultati raccolti dalla meta-analisi “*ADHD prescription medications and their effect on athletic performance*”, giunge nuovamente alla conclusione che il sistema dopaminergico gioca un ruolo chiave nel mantenimento della spinta motoria centrale durante lo stress termico. Il metilfenidato permette di eludere i meccanismi di sicurezza biologica, rappresentati in parte dall’insorgenza della fatica, che normalmente rallenterebbero il corpo per prevenire danni da calore. (Roelands, Hasegawa, et al., 2008) (Roelands, Goekint, et al., 2008)

L’analisi congiunta degli studi presentati permette di trarre una serie di conclusioni coerenti sull’origine della fatica e sul ruolo dei neurotrasmettitori, in particolare della dopamina, nella regolazione della performance atletica. I risultati ottenuti sostengono in modo solido la teoria del “Regolatore centrale”, confermando l’idea che la fatica non sia un mero fenomeno di esaurimento periferico, ma un meccanismo di controllo preventivo gestito dal Sistema Nervoso Centrale per preservare l’omeostasi e l’integrità dell’organismo. Tra i dati più rilevanti si riscontra la capacità del metilfenidato di abbassare la percezione dello sforzo, creando una sorta di dissociazione tra percezione e realtà, che permette agli atleti di accedere a riserve metaboliche normalmente inaccessibili. I soggetti sotto l’effetto del MPH sono in grado di produrre una potenza significativamente maggiore, sostenendo lo sforzo per tempi più lunghi, pur percependo una fatica fisica identica a quella dei soggetti non trattati. Allo stesso modo, viene consolidata l’idea secondo cui assumere MPH permetta agli atleti di

allenarsi a una temperatura corporea più elevata senza alcuna variazione nella percezione dello sforzo o dello stress termico. L'effetto ergogenico del farmaco risulta quindi strettamente dipendente dalle condizioni ambientali: se in condizioni temperate l'impatto sulla performance è limitato, in condizioni di stress termico l'azione della dopamina diventa determinante.

4.6. Possibili effetti collaterali e rischi per la salute degli atleti

L'utilizzo negli atleti d'élite di farmaci stimolanti, come il metilfenidato, può determinare una serie di effetti avversi per la salute, aggravati da possibili fenomeni di abuso e uso improprio, per ottenere miglioramenti prestazionali. Gli effetti collaterali comuni, associati a questi farmaci, sono spesso descritti come lievi e temporanei, ma includono una vasta gamma di sintomi. Tra questi si registrano principalmente diminuzione dell'appetito, disturbi del sonno, perdita di peso, dolore addominale, mal di testa, nervosismo e stitichezza. A livello fisiologico, diversi studi hanno riportato aumenti della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna, della temperatura corporea e delle concentrazioni ormonali. È chiaro che, in un contesto di abuso e uso eccessivo di farmaci stimolanti, questi effetti fisiologici possano potenzialmente, non solo compromettere le prestazioni, ma soprattutto mettere a repentaglio la sicurezza dell'atleta provocando effetti avversi significativi. Fu proprio la morte di alcuni ciclisti, legata all'abuso di amfetamine, ad introdurre i test antidoping a partire dalle Olimpiadi del 1968. (Berezanskaya et al., 2022; Eichner, 2008; Han et al., 2019)

Il Gruppo di Studio di Cardiologia Sportiva della Società Europea di Cardiologia ha tentato di riassumere la letteratura, e in particolare, ha evidenziato che l'assunzione di elevate dosi di stimolanti o l'esposizione a lungo termine possono essere causa di ictus, ipertensione, tachicardia o bradicardia, disturbi del ritmo cardiaco, eventi coronarici, coma e morte. Negli atleti d'élite che assumono stimolanti sono stati descritti casi di morte cardiaca improvvisa, probabilmente a causa di un abbassamento della soglia per le aritmie cardiache. Quindi, anche se gli stimolanti prescritti abitualmente a dosaggi terapeutici non dovrebbero causare disturbi cardiaci, alcuni atleti che abusano di tali prescrizioni si espongono a rischi medici superiori. Inoltre, rispetto ai non atleti che abusano di stimolanti, gli atleti, allenandosi a intensità estremamente elevate, incorrono in una maggiore probabilità di infarto e ictus. (Han et al., 2019; Reardon & Factor, 2016)

Uno dei rischi più concreti riguarda l'interferenza del metilfenidato con i meccanismi di termoregolazione corporea. Gli atleti sotto l'effetto del MPH possono allenarsi a temperature corporee più elevate senza percepire lo stress termico, ma facendo ciò portano ad un aumento della propria temperatura corporea durante l'esercizio fisico, soprattutto in ambienti caldi. Diversi casi clinici riportano lo sviluppo di mal di calore, colpo di calore da sforzo e rabdomiolisi grave. Inoltre, poiché il corpo umano normalmente si allena mantenendo una riserva metabolica e cardiorespiratoria per proteggere l'omeostasi, l'uso di agenti dopaminergici agisce rimuovendo questi limiti protettivi con conseguenze potenzialmente dannose e fatali. (Eichner, 2008; Reardon & Factor, 2010; Swart et al., 2009)

Una preoccupazione crescente riguarda l'utilizzo cronico sia in adulti che in bambini, che dal punto di vista epidemiologico rappresentano la percentuale più alta di soggetti con diagnosi di ADHD. La maggior parte degli studi condotti sul metilfenidato sono stati fatti utilizzando dosi di 10/20 mg di sostanza, piuttosto inferiori rispetto a quelle spesso utilizzate in terapia, le quali si aggirano intorno ai 60 mg/die. Nonostante la dose fosse pari a un terzo della dose terapeutica massima, la risposta che si è registrata negli studi è stata notevole e ha determinato talvolta lievi effetti avversi. Sono diversi gli interrogativi sollevati sui possibili effetti dannosi di dosi terapeutiche (60 mg) del farmaco, se combinate con esercizio intenso svolto in condizioni ambientali calde. (Berezanskaya et al., 2022)

La gestione medica di atleti con diagnosi legittima di ADHD richiede quindi estrema cautela, attraverso una stretta collaborazione multidisciplinare tra allenatore, psichiatra e medico.

La conoscenza dei programmi di allenamento, di gara e delle relative esigenze fisiche sono fattori fondamentali nella personalizzazione del regime farmacologico di un atleta d'élite. La gestione medica di questi atleti è cruciale per ottimizzare il controllo dei sintomi dell'ADHD; allo stesso tempo il dosaggio deve essere calibrato per non sopprimere l'appetito, causare disturbi del sonno o determinare altri effetti avversi che possono inficiare le prestazioni in allenamento e/o in gara. Ad esempio, può essere vantaggioso optare per dosi frazionate o per formulazioni a lunga durata d'azione, che presentano fluttuazioni più lente dei livelli cerebrali.

Essendo a conoscenza dei possibili effetti dannosi, i medici prescrittori devono essere cauti nel prescrivere farmaci stimolanti, soprattutto nel caso in cui l'atleta presenti fattori di rischio per malattie cardiovascolari, o qualora l'atleta partecipi a gare di resistenza, in condizioni di caldo, con il rischio di incorrere in colpi di calore.

Se il trattamento farmacologico risultasse strettamente necessario per l'atleta con ADHD, si dovrebbero prima prendere in considerazione farmaci non stimolanti, come l'atomoxetina. In virtù dei superiori profili di sicurezza e dei minori svantaggi normativi, rispetto agli stimolanti tradizionali, è considerato l'approccio terapeutico di prima scelta tra gli psichiatri sportivi. (King et al., 2018; Reardon et al., 2019)

5. Normativa e lotta al doping

5.1. Evoluzione storica nella lotta al doping

La lotta al doping sportivo inizia formalmente negli anni '60, quando il Comitato Olimpico Internazionale (CIO) istituì una Commissione Medica incaricata di stilare un elenco di sostanze e metodi proibiti. Probabilmente il punto di svolta fu il primo evento mortale nella storia dei Giochi Olimpici, che si verificò nel 1960 a Roma, quando un ciclista danese morì per una forte dose di amfetamine e un derivato acido della nicotina.

Già nel 1962, la Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), creata nel 1929, considerava il doping *“l'assunzione di sostanze volte ad aumentare artificialmente le prestazioni di un concorrente in una gara, a scapito della sua etica sportiva e della sua integrità fisica e mentale”*. In risposta agli eventi drammatici e al crescente allarme medico, legato in particolare all'uso sempre più diffuso di stimolanti e anabolizzanti, nel 1967 il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa pubblicò un primo documento ufficiale per definire e contrastare il fenomeno del doping. Fu la prima volta che un'organizzazione internazionale multidisciplinare prendeva una posizione netta contro l'uso di sostanze dopanti. I punti chiave della *“Risoluzione 67, sul doping degli atleti”*:

- Definizione ufficiale di doping: *“la somministrazione a, o l'uso da parte di, una persona sana di sostanze estranee al corpo o di sostanze fisiologiche in quantità anomale e per vie anomale, con l'unico scopo di influenzare artificialmente e slealmente la prestazione sportiva”*;
- Condanna morale del doping: non solo risulta pericoloso per la salute degli atleti ma infrange inoltre l'etica sportiva e il principio di lealtà (fair play);
- Richiesta ai governi di incoraggiare le federazioni sportive nazionali a introdurre regolamenti antidoping, sanzioni disciplinari e controlli medici;
- Pubblicata la prima lista di sostanze vietate;
- Introdotti i controlli antidoping ufficiali a partire dai Giochi Olimpici Invernali di Grenoble del 1968.

L'Italia fu uno dei paesi più attivi nel supportare queste iniziative del Consiglio d'Europa, tentando di allineare progressivamente la propria legislazione nazionale ai principi di tutela della stabilità e della lealtà stabiliti. Il recepimento normativo avvenne con la Legge 26 ottobre 1971, n. 1099, *“Tutela sanitaria delle attività sportive e divieto di doping”*.

Prima di questa legge, l'ordinamento italiano non aveva una disciplina specifica che punisse il doping come reato; vennero così introdotte sanzioni sia per gli atleti che facevano uso di sostanze proibite, sia per i terzi, ovvero coloro che le somministravano. Con questa legge, l'Italia fu tra i primi paesi ad adottare ufficialmente la lista di sostanze proibite, oltre a essere tra i primi stati ad organizzare controlli in occasione delle competizioni, sotto la vigilanza del Ministero.

Nonostante il grande passo avanti, la legge del 1971, pur riconoscendo il doping come reato, presentava grossi limiti che verranno risolti solo con le leggi successive.

Nel 1989, con la “*Convenzione di Strasburgo*”, nota anche come “*Convenzione Antidoping*”, si assiste al passaggio da un approccio puramente etico a uno giuridico e vincolante nella lotta al doping. Questo trattato internazionale obbliga per legge gli Stati ad applicarne gli articoli: si concentra sul redigere una lista specifica e aggiornabile di sostanze vietate, sull'eseguire controlli in competizione o fuori competizione e sull'istituire un gruppo di monitoraggio che si occupi di verificare la conformità delle leggi nazionali alla Convenzione.

L'Italia ha ratificato la Convenzione contro il doping del 1989 con la Legge n. 522 del 1996, con la quale si è assunta l'obbligo internazionale di: creare un sistema di controlli rigoroso e indipendente, soprattutto fuori gara, limitare la disponibilità di sostanze dopanti sul mercato e adottare programmi educativi. Questo percorso arriva ad una svolta cruciale con la Legge 376/2000, entrata ufficialmente in vigore nel 2001, che ridefinisce il concetto di doping, integrando sanzioni penali e amministrative.

A livello mondiale, la lotta al doping ha raggiunto il suo apice nel 1999 con la creazione dell'Agencia Mondiale Antidoping (WADA). La WADA fu istituita come un'unica agenzia internazionale indipendente, composta e finanziata in parti uguali dai movimenti sportivi e dai governi di tutto il mondo, con l'obiettivo di promuovere un Codice Antidoping universale che armonizzasse le politiche antidoping tra tutte le parti interessate. Tra le sue attività principali vi sono la ricerca scientifica, la formazione (promozione di azioni preventive e educative), lo sviluppo di tecniche antidoping (standard e procedure scientifiche per le analisi e le attrezzature) e il monitoraggio del Codice. Il Codice, entrato in vigore nel 2004, si fonda su diversi standard internazionali:

- Lista delle sostanze proibite aggiornata (in gara o solo in gara);
- TUE (esenzioni terapeutiche), regole che permettono a un atleta malato di assumere un farmaco vietato;

- Controlli: le violazioni non sono solo analitiche, per cui il Codice non punisce solo il test positivo, ma anche la mancata reperibilità per 3 controlli successivi nell'arco di 12 mesi e il possesso o il traffico di sostanze;
- Privacy (ADAMS): gestione dei dati sensibili degli atleti;
- Principio di responsabilità oggettiva (Strict Liability): identifica l'atleta come unico responsabile di quanto si trova nel suo corpo, a prescindere dal fatto che l'assunzione sia stata accidentale.

Nello specifico, la WADA delega l'attività antidoping territoriale alle Nazioni e alle ADO (Organizzazioni Antidoping), controllando che le loro azioni siano conformi al Codice.

Tuttavia, tale codice, creato per uniformare il sistema normativo antidoping mondiale, è stato recepito in modo diverso da ciascun Stato. Questa "autonomia interpretativa" è probabilmente dovuta alla scarsità di controlli antidoping effettuati nella maggior parte degli Stati membri, ma anche alla libertà di scegliere quali sanzioni adottare tra quelle previste dalla normativa.

In Italia, la Legge 376/2000, considerata un pilastro normativo della lotta al doping, soprattutto con l'emanazione del relativo regolamento di attuazione (Decreto Ministeriale 2002), al momento della sua entrata in vigore ha dovuto immediatamente conformarsi al "Codice WADA". La legge 376 introduce chiaramente gli aspetti penali del fenomeno, istituendo al contempo una commissione di controllo in grado di stabilire quali sostanze possano avere un effetto doping. La questione penale, ampiamente disciplinata da questa legge, si concentra non solo sulla salute pubblica, combattendo il traffico illecito di farmaci, ma anche sulla salute individuale, punendo chi mette a rischio la propria integrità fisica o quella altrui, utilizzando sostanze biologicamente attive non giustificate da condizioni patologiche.

Attualmente, la lista delle sostanze e dei metodi proibiti viene aggiornata annualmente dalla WADA e recepita integralmente dal Ministero della Salute con appositi decreti. Questo meccanismo garantisce che l'attività analitica dei laboratori, le sanzioni disciplinari degli organismi sportivi e le successive sanzioni penali previste dalla normativa italiana, poggino su un unico ed inequivocabile parametro tecnico-scientifico di riferimento.

Dati statistici raccolti prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 376/2000 hanno evidenziato un aumento del numero di controlli antidoping effettuati. Questo aumento ha comportato un notevole impegno finanziario, al punto che oggi circa il 30% delle risorse economiche viene destinato ai laboratori. (*The Evolution of European Legislation on Doping: New Challenges in the Age of NPS*, s.d.) (Council of Europe – CoE (2002).

“Compliance with Commitments Project » Respect by Italy of the Anti-Doping Convention). (Accesso: 06/03/2026).

5.2. Stimolanti - S6

La classe degli stimolanti è presente nell'elenco delle sostanze vietate sin dalla fine degli anni '60, quando la Commissione Medica del Comitato Olimpico Internazionale (CIO) redasse la sua prima lista ufficiale. All'interno di essa, la classe degli stimolanti era tra le categorie più corpose e rilevanti, a causa dei numerosi decessi legati al loro utilizzo.

La categorizzazione moderna, che vede oggi gli stimolanti raggruppati nella classe S6 (substances 6), è stata introdotta ufficialmente con l'entrata in vigore del primo codice Mondiale Antidoping nel 2004.

Dal punto di vista regolamentare la classe si distingue per una bipartizione:

1. Stimolanti non specificati (S6.a): sono circa 10-15 sostanze ad alto potenziale dopante o prive di un uso terapeutico. Motivo per il quale, le pene in caso di positività risultano più severe.
2. Stimolanti specificati (S6.b): sono circa 60-70 sostanze, spesso presenti in preparati farmaceutici comuni, che possono quindi essere assunte involontariamente.

È però quasi impossibile stabilire il numero esatto di sostanze presenti nella categoria S6, siccome la lista WADA non è un elenco “chiuso”. Infatti, l'inclusione della dicitura di salvaguardia “*e sostanze con struttura chimica simile o effetto biologico simile*”, fa sì che qualsiasi nuova molecola, leggermente diversa da quelle nell'elenco ma che stimola il SNC allo stesso modo, venga proibita automaticamente.

Una caratteristica distintiva della classe S6 è la sua validazione temporale: diversamente da altre categorie, la maggior parte degli stimolanti (62 sostanze, di cui 61 entità chimiche) rientra nella Tabella 1 del Ministero della Salute italiano, che include tutte le sostanze proibite esclusivamente “in competizione”. Ciò riflette la farmacocinetica degli stimolanti, spesso caratterizzata da un'azione rapida e da una breve emivita, determinando un vantaggio transitorio. Negli sport di resistenza, la loro azione mira a produrre un effetto ergogenico relativamente immediato, mentre negli sport caratterizzati da categorie di peso, in cui l'estetica è un elemento cruciale, il loro uso può risultare vantaggioso per la perdita di peso. (Docherty, 2008; Reardon & Factor, 2016)

5.2.1. Neurodoping

Secondo l'Agencia Mondiale Antidoping (WADA), uno dei criteri fondamentali per vietare una sostanza è il rischio, reale o potenziale, per la salute dell'atleta.

Recenti scoperte nel campo delle neuroscienze suggeriscono che le capacità alla base della prestazione sportiva possono essere migliorate mediante tecnologie che modificano l'attività cerebrale, tra cui l'apprendimento motorio, l'aumento della forza muscolare o la maggiore tolleranza alla fatica. Di conseguenza, il neuropotenziamento viene preso sempre più in considerazione da tutti quei soggetti sani che hanno l'esplicito intento di potenziare le attività neuronali, cognitive, affettive e motorie.

Il concetto di neuropotenziamento dovrebbe essere meglio inquadrato per chiarire in che misura possa essere inteso come cura, o come frutto di una volontà volta al raggiungimento di un risultato sportivo/professionistico.

Il neuropotenziamento, o "doping cerebrale", può essere farmacologico o non farmacologico. Nel primo caso, si tratta di un tentativo da parte di individui sani di aumentare il proprio stato di attenzione, prontezza, apprendimento e memoria, e di migliorare l'umore e il comportamento assumendo farmaci su prescrizione o illegalmente. Nel secondo caso, invece, il neuropotenziamento cerebrale (PNE) si ottiene attraverso approcci chirurgici, neurotecnologici o comportamentali.

Il ruolo legale e, soprattutto, deontologico dei medici sportivi e non sportivi dovrebbe essere finalizzato al monitoraggio del tipo di sostanze assunte e delle pratiche svolte, in relazione alle possibili applicazioni sportive e/o professionali. (*The Evolution of European Legislation on Doping: New Challenges in the Age of NPS*, s.d.)

5.3. Possibilità di esenzione terapeutica (TUE)

Il metilfenidato, contenuto nella classe S6 e al contempo nella Tabella 1, è proibito solo "in competizione", ma non per tutti gli atleti. Per poterlo assumere lecitamente in gara, sollevandosi dagli obblighi della Tabella 1, l'atleta deve avere un'esenzione per fini terapeutici (TUE, Therapeutic Use Exemption). La TUE è lo strumento ufficiale, previsto dal Codice Mondiale Antidoping della WADA, che permette a un atleta di assumere una sostanza, o utilizzare un metodo proibito, a condizione che esista una reale e documentata necessità medica.

Per ottenere una TUE relativa all'utilizzo di metilfenidato, è necessaria una documentazione rigorosa che includa:

- Un certificato medico rilasciato da un medico specialista, come uno psichiatra infantile, un pediatra dell'adolescenza, un neurologo, uno psichiatra clinico o un pediatra esperto nel trattamento dell'ADHD. La diagnosi deve seguire i criteri internazionali riconosciuti dai due sistemi di classificazione standard, utilizzati a livello mondiale per diagnosticare i disturbi mentali, il DSM-5 (prevalente negli USA) o l'ICD-10/11 (prevalente in Europa). La diagnosi deve basarsi su una storia clinica completa (sviluppo, comportamento, educazione) e su una valutazione dei sintomi attuali (utilizzando scale di valutazione standardizzate) e del livello di compromissione funzionale. Non esistono test neuropsicologici o biologici che possano sostituire l'intervista clinica;
- Una cartella clinica dettagliata, con una relazione medica che riporti la storia clinica del paziente;
- Un test del quoziente intellettivo (QI);
- Scale diagnostiche per l'ADHD;
- Un esame neurologico;
- Una dichiarazione medica che spieghi le ragioni per cui è necessario continuare la terapia farmacologica e il perché si sono scelti farmaci stimolanti invece che opzioni non proibite. Tra le specifiche del piano terapeutico devono esserci il nome della sostanza, il dosaggio, la frequenza e la via di somministrazione.

Negli adulti a cui l'ADHD viene diagnosticato per la prima volta, la procedura richiede obbligatoriamente il parere di un secondo medico indipendente, per escludere diagnosi errate o tentativi di migliorare artificialmente le prestazioni. (Gahr & Plener, 2016)

Data la natura cronica dell'ADHD, in caso di diagnosi ben documentata e di lunga data, l'esenzione terapeutica può essere concessa per un periodo che va da un anno fino ad un massimo di quattro anni consecutivi, ma richiede rinnovi basati su controlli medici regolari. Invece, la domanda iniziale per un paziente con ADHD di nuova diagnosi potrebbe essere più appropriatamente approvata per 12 mesi, fino al raggiungimento di una dose stabile. Qualsiasi modifica del farmaco, o modifica significativa del dosaggio deve comportare una nuova presentazione o un parere dell'ADO (enti responsabili dell'adozione e dell'attuazione delle norme antidoping), che si occupa di concedere l'esenzione.

Per soddisfare i criteri della WADA, l'atleta deve dimostrare il rispetto di quattro criteri:

1. Danno alla salute: la sostanza o il metodo sono necessari per trattare una condizione medica diagnosticata. L'atleta subirebbe un danno significativo alla salute se non venissero somministrati.
2. Nessun vantaggio extra: è altamente improbabile che l'uso del farmaco produca un miglioramento della prestazione, oltre quello attribuibile al ritorno a uno stato di salute normale.
3. Assenza di alternative: non esiste un'alternativa terapeutica ragionevole non proibita.
4. Causa non pregressa: la necessità medica non è una conseguenza di un precedente uso non terapeutico di sostanze dopanti.

Infine, può essere concessa un'esenzione terapeutica retroattiva solo in condizioni eccezionali quali: un trattamento d'emergenza o di una condizione medica acuta; la mancanza di tempo o di opportunità per presentare la domanda prima del controllo; un atleta non di livello internazionale, ma di livello ricreativo o nazionale, che rientra in specifiche deroghe. (Reardon et al., 2019) (World Anti Doping Agency- WADA (2026). TUE Physician Guidelines Attention Deficit Hyperactivity disorder (ADHD) in Children and Adults). (Accesso: 08/02/2026)

Negli anni sono state sollevate diverse criticità riguardo alla validità e all'affidabilità delle diagnosi di ADHD, specialmente negli atleti adulti. Non esistendo una misurazione fisiologica oggettiva di questa patologia, la diagnosi viene effettuata utilizzando quasi esclusivamente interviste cliniche, anamnesi e scale di valutazione, che portano ad una scarsa coerenza tra i vari medici che valutano lo stesso paziente. Un approccio non uniforme alla diagnosi di ADHD è particolarmente comune negli atleti e può portare quest'ultimi a essere trattati con stimolanti, anche senza essere realmente malati.

Molti criteri diagnostici, come l'iperattività, l'irrequietezza e l'impulsività (triade sintomatologica principale dell'ADHD), possono essere confusi con i tratti caratteriali tipici di un atleta di alto livello o con gli effetti dell'allenamento intensivo. L'iperattività relativa degli atleti può essere erroneamente interpretata come sintomo, quando in realtà può essere adattiva e non causare disfunzioni. Inoltre, altri disturbi come ansia, depressione, disturbi del sonno o stress da competizione, possono mimare i sintomi dell'ADHD, portando ad ulteriori diagnosi e trattamenti errati.

La grande maggioranza degli atleti adulti riceve una diagnosi tardiva della patologia, nonostante le ricerche abbiano dimostrato che l'ADHD è un disturbo cronico dello sviluppo cerebrale che si manifesta in età infantile, entro i 12 anni di età. Nonostante la letteratura, il

documento dell'Agenzia Mondiale Antidoping sull'ADHD suggerisce che la condizione possa manifestarsi per la prima volta in adulti di giovane età.

Vi sono alcune differenze, tra le diverse organizzazioni e leghe professionistiche, riguardo la politica di gestione del sistema delle TUE per l'uso di stimolanti.

Attualmente, la NCAA, l'organizzazione che regola e gestisce gli sport universitari negli Stati Uniti, coinvolgendo oltre 500 mila atleti, consente loro di utilizzare stimolanti se segnalano al proprio istituto il farmaco vietato al momento dell'immatricolazione o all'inizio del trattamento. In questo caso, l'istituto deve presentare l'intera documentazione necessaria a attestare la diagnosi di ADHD dello studente. Una prima discrepanza si riscontra in quanto l'istituto NCAA, di appartenenza dello studente atleta, è autorizzato a pagare la valutazione medica condotta per documentare la diagnosi e il trattamento dell'ADHD. È ovvio che ci si trova di fronte a un possibile conflitto di interessi, in cui il valutatore "indipendente" potrebbe influenzare l'esito.

La seconda discrepanza, tra NCAA e WADA, riguarda le linee guida che i medici devono seguire per prescrivere farmaci stimolanti e non stimolanti agli atleti con ADHD.

La NCAA, sebbene richieda ai medici di "considerare" prima il trattamento con non stimolanti, non li obbliga a dimostrare, tramite una prova clinica, che il farmaco non stimolante non funziona; per questo, la maggior parte delle volte, il primo farmaco prescritto è quello stimolante.

Al contrario, gli autori della dichiarazione della WADA impongono che gli stimolanti possano essere utilizzati solo dopo il fallimento della prova clinica con farmaci non stimolanti, ricorrendo legalmente all'esenzione terapeutica. Inoltre, l'atleta e il medico devono fornire prove documentali del fatto che i trattamenti non proibiti non siano risultati efficaci. Ovviamente, la WADA si fonda sul principio della necessità medica, secondo cui, se esiste un farmaco "pulito" in grado di curare l'atleta, deve essere la prima scelta.

Resta comunque sempre acceso il dibattito tra chi sostiene il diritto dell'atleta di essere curato, per non essere svantaggiato, e chi ritiene che l'uso di stimolanti garantisca un vantaggio ingiusto, andando contro il criterio di equità.

Secondo alcuni, non bisognerebbe concedere esenzioni terapeutiche per gli stimolanti ad atleti d'élite, indipendentemente dalla diagnosi, a causa dell'impossibilità di distinguere tra uso terapeutico e miglioramento della prestazione. (Reardon & Factor, 2016) (World Anti

Doping Agency – WADA (2023). Guidelines for the International Standard for Therapeutic Use Exemptions). (Accesso: 08/02/2026).

La percezione di un miglioramento delle prestazioni alimenta, negli atleti, la tentazione di abusare di sostanze come il metilfenidato. Occasionalmente, sono emerse alcune preoccupazioni relative alla trasparenza e al potenziale uso improprio del sistema TUE.

Alcuni sondaggi, condotti nel 2008, hanno rilevato che il 52% dei giocatori universitari di hockey su ghiaccio faceva uso di stimolanti, in particolare di pseudoefedrina.

La Major League Baseball (MLB), negli Stati Uniti, pubblica ogni anno il numero di giocatori che ricevono un'esenzione per uso terapeutico (TUE). Secondo il rapporto pubblicato nel 2018, le esenzioni per farmaci per l'ADHD sono quasi quadruplicate, passando da 28 nel 2006 a 106 nel 2018. Quest'ultimo valore rappresenta l'8,4% dei giocatori della MLB, sollevando dubbi sul rigore diagnostico e sulla possibilità che tali farmaci, prescritti per scopi legittimi, vengano in realtà utilizzati in modo inappropriato. Infatti, facendo un confronto epidemiologico, questo valore risulta significativamente più alto rispetto alla prevalenza dell'ADHD stimata nella popolazione generale adulta statunitense, che si attesta intorno al 4,4%. (Han et al., 2019; Reardon & Factor, 2010, 2016)

Una ricerca del 2024 ha analizzato i dati relativi alle esenzioni per uso terapeutico di atleti olimpici e paralimpici, originariamente raccolti nell'Anti-Doping Administration and Management System (ADAMS). ADAMS è un sistema web sicuro che consolida le informazioni relative ai controlli antidoping, tra cui la posizione degli atleti, la storia dei test, i risultati di laboratorio e le esenzioni per uso terapeutico. Inoltre, questo database permette alle organizzazioni antidoping di condividere le informazioni sulle esenzioni concesse, garantendo che un atleta con ADHD sia protetto dai rischi di sanzioni a livello internazionale.

Tramite uno studio osservazionale trasversale si è cercato di valutare la prevalenza delle esenzioni per uso terapeutico tra gli atleti d'élite in diverse edizioni dei Giochi Olimpici e Paralimpici. La valutazione dei dati ha coinvolto otto edizioni dei Giochi Olimpici e Paralimpici, due invernali e due estivi, tra cui Rio 2016, Pyeongchang 2018, Tokyo 2020 e Pechino 2022. La maggior parte delle TUE valide per i Giochi è stata concessa in anticipo dalle Organizzazioni Nazionali Antidoping (NADO) e riconosciuta dal CIO e dal Comitato Paralimpico Internazionale (IPC).

Nel corso delle quattro edizioni dei Giochi Olimpici, hanno partecipato 28 583 atleti, con un numero circa tre volte superiore ai Giochi estivi rispetto ai Giochi invernali. I risultati hanno indicato che la prevalenza totale di TUE era dello 0,90% tra tutti i concorrenti in tutte le edizioni dei Giochi Olimpici, mentre in tutte le edizioni dei Giochi Paralimpici era del 2,76%. Una percentuale più elevata tra gli atleti paralimpici è giustificata dalla maggiore prevalenza di condizioni mediche complesse, come le disabilità intellettive o le lesioni cerebrali acquisite, che richiedono il trattamento con sostanze proibite.

Ai Giochi estivi di Tokyo, gli stimolanti (S6) sono state le sostanze più frequentemente riscontrate, con lo 0,39%, in aumento rispetto alle edizioni precedenti, riflettendo una tendenza globale all'aumento delle diagnosi di disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Durante i Giochi invernali, gli stimolanti e i modulatori ormonali e metabolici (S4) sono emersi come la classe di sostanze proibite più diffusa nelle esenzioni terapeutiche concesse. Durante i Giochi Olimpici e Paralimpici, circa il 68,0% degli stimolanti è stato prescritto per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), pari al 15% di tutte le TUE olimpiche analizzate.

Questo studio fornisce una prospettiva basata sui dati, che ridimensiona il fenomeno dell'ADHD nello sport d'élite, confermando che il sistema TUE è utilizzato da una minoranza ristretta di atleti sotto stretto controllo medico e normativo. (Verneec et al., 2024)

5.4. Test antidoping e positività al metilfenidato

Fino agli anni '70, la maggior parte degli stimolanti utilizzati come agenti dopanti veniva rilevata nei fluidi biologici mediante cromatografia su strato sottile (TLC) combinata con cromatografia gas-liquido su colonne polari o apolari, utilizzando un rivelatore a ionizzazione di fiamma (FID). Tuttavia, attraverso i metodi analitici convenzionali era estremamente difficile rilevare il metilfenidato nelle urine, poiché, essendo un estere, durante le procedure di estrazione con pH fortemente alcalini o all'interno delle colonne dei gascromatografi, tende a idrolizzare. L'idrolisi trasforma il metilfenidato in un sale idrosolubile, l'acido ritalinico, rendendo impossibile l'estrazione della molecola originale con i solventi organici comuni. Inoltre, la quantità di farmaco immodificato escreto nelle urine è piuttosto irrisoria, richiedendo una sensibilità analitica che i detector a ionizzazione di fiamma (FID) dell'epoca non possedevano.

Schubert e colleghi hanno sviluppato una procedura specifica per l'identificazione del metilfenidato nell'urina e nel sangue, basata sulla gascromatografia con detector a cattura di

elettroni (GLC-ECD). Per evitare l'idrolisi del metilfenidato, il processo di estrazione deve essere rapido e delicato: 5 mL di urina vengono portati a un pH di 8.5 utilizzando una soluzione di borace (pH non troppo alcalino per non indurre l'idrolisi). L'etere viene poi utilizzato come solvente estrattivo, fatto evaporare a 40° C sotto un flusso di azoto, fino a raggiungere un volume di circa 50 µL. Per essere rilevato correttamente dal detector ECD deve essere trasformato in un derivato "alogenato", aggiungendo 50 µL di anidride trifluoroacetica e infine scaldato per rimuovere il reagente in eccesso. Questo processo trasforma il metilfenidato in una trifluoroacetamide, rendendolo adatto all'analisi ad alta intensità.

Questo metodo permette di rilevare piccole quantità di metilfenidato escreto immutato, distinguendolo da altri stimolanti, grazie ai diversi tempi di ritenzione e alla risposta specifica del detector. Utilizzando una colonna OV-17 al 3%, il picco del metilfenidato derivatizzato compare dopo circa 5.2 minuti, rappresentando "l'impronta digitale" del MPH in queste determinate condizioni sperimentali.

I problemi analitici associati al rilevamento di questa sostanza avevano reso il MPH popolare tra gli atleti, ma l'avvento di questo metodo si è rivelato particolarmente importante per il controllo antidoping. Purtroppo, la procedura presentava notevoli limiti di sensibilità, legati alla piccola quantità di farmaco immutato che viene escreto con le urine, inferiore all'1%. A causa di ciò, vi era un alto rischio di individuare dei falsi negativi, soprattutto se il test non veniva eseguito immediatamente dopo l'assunzione del farmaco. (Delbecke & Debackere, 1975)

Con l'evoluzione di nuove tecnologie nel campo della chimica analitica applicata all'antidoping, si è modificata la molecola target da ricercare per rilevare il MPH nei campioni. Negli anni 70' ci si concentrava sul rilevamento della sostanza madre, quindi del MPH immutato, con grosse difficoltà nell'estrarre il farmaco senza distruggerlo durante il processo. Negli anni 90' l'obiettivo dell'analisi non ha più come focus centrale il MPH, ma il suo metabolita principale, l'acido ritalinico (RA). Uno dei motivi che ha portato a questa scelta è la farmacocinetica della molecola: l'80% del farmaco viene espulso come acido ritalinico, mentre meno dell'1% come metilfenidato, per cui analizzare il metabolita aumenta notevolmente la possibilità di successo dei test antidoping.

La nuova tecnologia di rilevamento utilizza la gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS), che rappresenta il "gold standard" in quanto non solo rileva

la presenza del picco, ma ne analizza la frammentazione molecolare, misurando il peso degli ioni.

Anche il metodo di preparazione ed estrazione del campione di urina è cambiato nel corso dei decenni, ma in entrambi i metodi bisogna prima modificare chimicamente la molecola, per renderla analizzabile. Nel processo di derivatizzazione si è passati dall'utilizzare l'anidride trifluoroacetica, all'eseguire un doppio passaggio, con la sililazione per l'acido ritalinico e l'acilazione per il MPH, in modo da stabilizzare entrambe le molecole.

Per l'estrazione dell'acido ritalinico, essendo una molecola molto polare e anfotera, è difficile utilizzare i metodi basati sulla ripartizione liquido-liquido, che venivano impiegati negli anni '70. Viene quindi utilizzata l'estrazione in fase solida (SPE), un metodo più moderno e automatizzabile, che permette di isolare in modo più efficace sia il farmaco che il suo metabolita acido. Grazie al monitoraggio di RA, la finestra di rilevamento si estende di almeno 24 ore dopo una singola dose terapeutica (20 mg), garantendo un controllo più efficace, soprattutto considerando che il farmaco è proibito "solo in competizione". Solitamente, per le sostanze vietate solo "in competizione", appartenenti alla classe degli stimolanti, la sostanza non deve essere rilevabile nel campione prelevato a partire dalle 23:59 del giorno precedente alla gara.

Come regola generale nel controllo antidoping, quando una sostanza viene rilevata in un campione, deve essere eseguita una seconda analisi indipendente per confermare inequivocabilmente la sua presenza. Questa seconda analisi consiste in una riestrazione del campione presuntivamente positivo, anch'essa in fase solida (SPE), ma prevede l'aggiunta di uno standard interno (etilfenidato), per garantire la precisione quantitativa e qualitativa. Ovviamente lo scopo è quello di fornire una prova inconfutabile in caso di positività riscontrata nello screening iniziale, con una seconda procedura progettata per ottenere una quantificazione più accurata e precisa, per la presenza dell'etilfenidato. (Solans et al., 1994)

La WADA ha stabilito dei parametri analitici obbligatori a cui i laboratori antidoping devono attenersi quando verificano la presenza di una particolare sostanza, dei suoi metaboliti o marcatori. L'MRPL, "*Minimum Required Performance Levels*", ha lo scopo di armonizzare, per quanto possibile, le prestazioni tecniche dei metodi analitici cromatografici e/o spettrometrici di massa applicati alla rilevazione di sostanze "senza soglia", ovvero sostanze per le quali qualsiasi quantità rilevata costituisce una potenziale violazione. Dal punto di vista pratico, l'MRPL è la concentrazione minima di una sostanza non soglia, di un suo metabolita o di un marcatore, che i laboratori devono essere in grado di rilevare e identificare

nelle operazioni di routine. Questo valore viene stabilito per l'analita, in base all'entità del loro metabolismo, farmacocinetica, farmacodinamica e/o stabilità nella matrice del campione (ad esempio l'urina). Se un laboratorio non riesce a rilevare questa concentrazione minima non è conforme agli standard WADA.

Un altro parametro fondamentale è il parametro di segnalazione MRL, “*Minimum Reporting Limit*”, che definisce la soglia di concentrazione sopra la quale un laboratorio deve segnalare un risultato come positività. Questo valore serve ad evitare che tracce insignificanti o residue di una sostanza, che quindi non determinano un vantaggio competitivo, portino a squalifiche ingiuste.

Con poche eccezioni, la maggior parte degli stimolanti (S6) è soggetta a un valore MRPL standard e a un limite minimo di segnalazione (MRL) uniforme di 50 ng/mL, nonostante la disponibilità commerciale di diversi dosaggi di stimolanti su prescrizione, utilizzati per il trattamento dell'ADHD.

Il periodo di gara inizia generalmente alle 24:00 del giorno della gara, per cui è possibile che l'uso di uno stimolante prima dell'inizio del periodo di gara possa comunque comportare concentrazioni superiori all'MRL, quando un campione di urina viene raccolto in gara. (World Anti Doping Agency - WADA (2026). WADA Technical Document - TD2022MRPL). (Accesso: 21/03/2026). (Deventer et al., 2011)

Lo studio “*Evaluation of Minimum Reporting Limits to Determine In Competition Use of Stimulant*”, del 2024, ha esaminato l'efficacia dei Limiti Minimi di Segnalazione (MRL) stabiliti dalla WADA, per distinguere tra “Uso in Competizione” e “Uso Fuori-Competizione”. È stata eseguita una somministrazione controllata di stimolanti di prescrizione comunemente usati, come il metilfenidato, per determinare i residui urinari e le concentrazioni in siero, in sangue essiccato (DBS) e in saliva (OF).

La sperimentazione è stata eseguita su volontari sani, a cui è stata somministrata una dose terapeutica di 20 mg, per un periodo complessivo di tre giorni.

I risultati nelle urine, che rappresentano la matrice standard su cui si applica l'MRL, hanno evidenziato che le concentrazioni di metilfenidato hanno superato i 50 ng/mL durante tutto il periodo di somministrazione attiva e sono rimaste superiori all'MRL per almeno 24 ore dopo l'ultima dose. In alcuni soggetti, la finestra di rilevamento, ha registrato valori sopra la soglia anche dopo 30-40 ore dalla sospensione. Viene spontaneo pensare che, se un atleta assume 20 mg di MPH alle ore 20:00 del giorno precedente la gara (periodo quindi legale), esiste un'alta probabilità che il campione prelevato la mattina della gara contenga una

concentrazione superiore a 50 ng/mL. Si evince che questo valore di MRL non è sufficiente a distinguere in modo univoco tra un uso proibito (durante la gara) e un uso consentito (la sera prima), poiché la sostanza rimane rilevabile oltre la soglia delle 24 ore.

I risultati specifici, relativi all'acido ritalinico nelle urine, hanno mostrato concentrazioni nettamente superiori a quelle del metilfenidato immodificato. Dopo la sospensione terapeutica, RA è rimasto rilevabile sopra il limite di quantificazione per oltre 48 ore, dimostrando come la sua lenta eliminazione lo renderebbe un indicatore eccellente per confermare l'uso del farmaco anche quando la sostanza madre è già scesa sotto i limiti di rilevabilità.

La persistenza eccessiva del metabolita nelle urine, oltre le 48-72 ore, renderebbe però quasi impossibile distinguere tra un uso terapeutico legittimo, avvenuto due giorni prima di una gara, e un uso dopante avvenuto il giorno stesso. Inoltre, essendo un metabolita inattivo, la WADA preferisce monitorare la sostanza madre che esercita il reale effetto stimolante.

Nonostante l'acido ritalinico non venga utilizzato per il calcolo del MRL, resta fondamentale nella procedura di conferma: serve a confermare che il metilfenidato rilevato sia stato effettivamente metabolizzato dal corpo dell'atleta, escludendo tentativi di contaminazione o manomissione del campione.

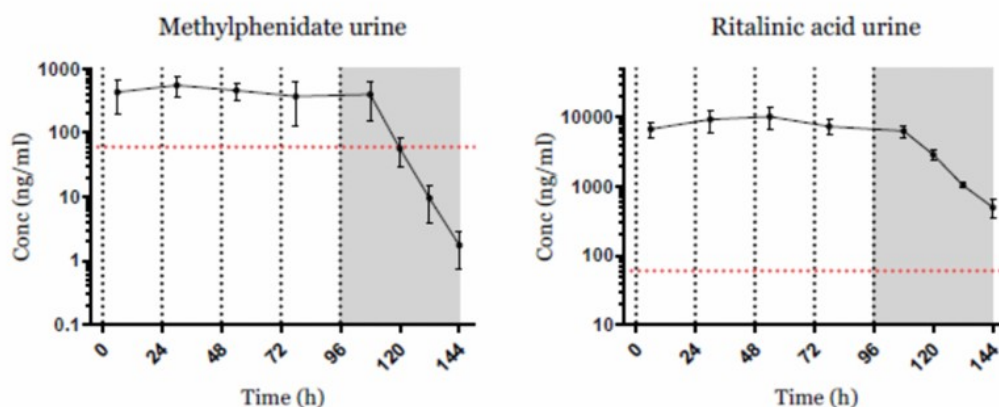


Figura 14. Livelli di concentrazione urinaria di MPH e RA durante la somministrazione attiva di MPH e nelle ore successive all'interruzione della terapia. Le linee tratteggiate verticali indicano gli intervalli di somministrazione. La linea tratteggiata orizzontale rappresenta l'MRL (50 ng/mL). L'area ombreggiata indica il periodo di washout.

Immagine modificata da Nair, V. S., Hanelli, F. A., Moore, C., Goodrum, J. M., Miller, G. D., Crouch, A., & Eichner, D. (2025). Evaluation of Minimum Reporting Limits to Determine In-Competition Use of Stimulants. *Drug testing and analysis*, 17(6), 915–922.

I risultati ottenuti sul fluido orale (saliva), hanno dimostrato come questa matrice sarebbe la più specifica per identificare l'uso recente. Infatti, a differenza delle urine, i livelli di metilfenidato sono risultati rilevabili sopra il limite di quantificazione solo durante le prime ore dopo l'assunzione e sono scesi prima della soglia delle 24 ore. Per cui il fluido orale

riflette meglio l'effettiva presenza della sostanza nel sangue al momento del test, minimizzando il rischio di sanzionare usi avvenuti nei giorni precedenti.

L'analisi del siero e delle gocce di sangue essiccato ha mostrato risultati simili al fluido orale. Le concentrazioni ematiche sono strettamente legate alla fase attiva del farmaco, per cui la sostanza scompare dal sangue molto più velocemente che dalle urine. L'uso del DBS potrebbe essere utilizzato come metodo supplementare per confermare una positività al farmaco.

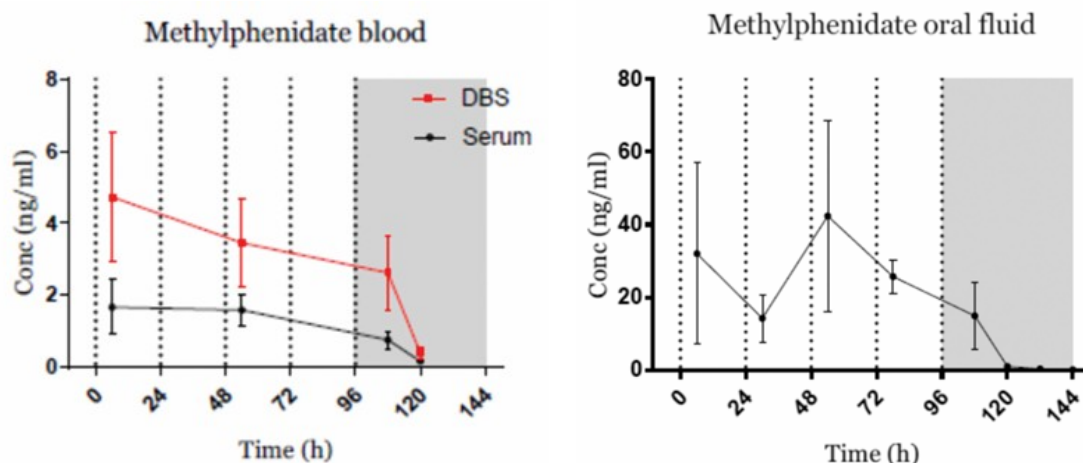


Figura 15. A sinistra i livelli di concentrazione sierica e su DBS di MPH e a destra i livelli di concentrazione salivare (OF) di MPH, entrambi durante la sua somministrazione attiva e nelle ore successive all'interruzione della terapia. Le linee tratteggiate verticali indicano gli intervalli di somministrazione. L'area ombreggiata indica il periodo di washout.

Immagine modificata da Nair, V. S., Hanelli, F. A., Moore, C., Goodrum, J. M., Miller, G. D., Crouch, A., & Eichner, D. (2025). Evaluation of Minimum Reporting Limits to Determine In-Competition Use of Stimulants. *Drug testing and analysis*, 17(6), 915–922.

A causa della sua natura polare/anfotera, l'acido ritalinico non attraversa facilmente le membrane delle ghiandole salivari, determinando concentrazioni molto basse rispetto alla sostanza madre.

Al contrario, nel siero e nelle gocce di sangue essiccato, l'acido ritalinico segue una curva simile a quella urinaria, ma più compressa nel tempo, dove rimane rilevabile significativamente più a lungo del metilfenidato.

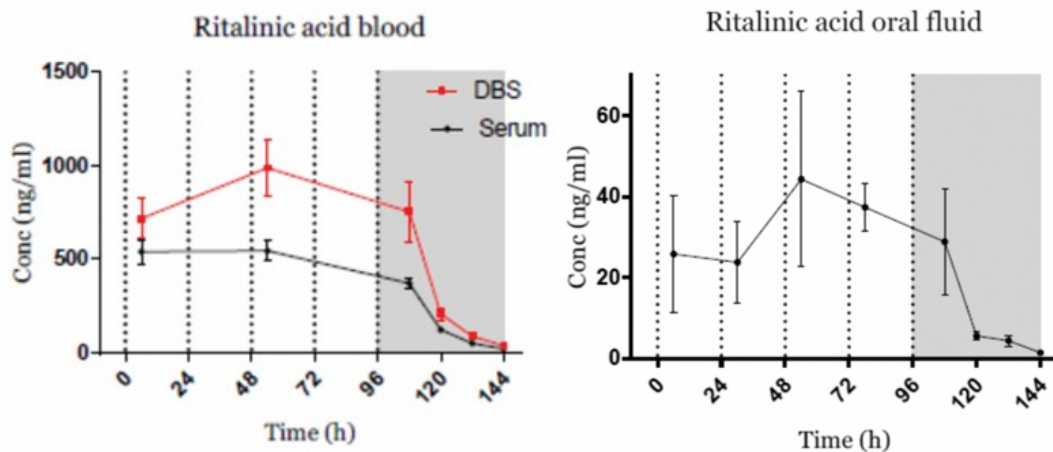


Figura 16. A sinistra i livelli di concentrazione sierica e su DBS di RA e a destra i livelli di concentrazione salivare (OF) di RA, entrambi durante la somministrazione attiva di MPH e nelle ore successive all'interruzione della terapia. Le linee tratteggiate verticali indicano gli intervalli di somministrazione. L'area ombreggiata indica il periodo di washout.
 Immagine modificata da Nair, V. S., Hanelli, F. A., Moore, C., Goodrum, J. M., Miller, G. D., Crouch, A., & Eichner, D. (2025). Evaluation of Minimum Reporting Limits to Determine In-Competition Use of Stimulants. *Drug testing and analysis*, 17(6), 915–922.

L'uso di matrici alternative come siero o DBS può fornire una visione più realistica delle concentrazioni sistemiche, ma non consente comunque di distinguere tra l'uso in gara e fuori gara. Rimane inoltre difficoltosa l'interpretazione delle concentrazioni di saliva, a causa dell'impossibilità di normalizzare i valori misurati. Nonostante la facilità di raccolta, la saliva non è quindi adatta come matrice per la determinazione dell'uso in gara.

L'obiettivo della ricerca di Nair e colleghi era verificare le criticità legate a questo sistema di rilevazione del MPH. La critica mossa alle attuali linee guida WADA risiede nel fatto che, utilizzando come indicatore il metilfenidato immodificato, la soglia di 50 ng/mL resta ancora troppo bassa, con il rischio di “falsi positivi” per atleti che hanno assunto il farmaco fuori gara in modo lecito.

Inoltre, le concentrazioni urinarie non sono necessariamente correlate alle concentrazioni nel sangue, che determinano effettivamente se un atleta trae un beneficio in termini di miglioramento delle prestazioni dall'uso dello stimolante in questione. (Nair et al., 2025)

5.5. Casi documentati nello sport

5.5.1. Dati ufficiali WADA

L'analisi dei report WADA degli ultimi due decenni, che riportano le segnalazioni dei test antidoping risultati positivi, evidenzia come l'utilizzo di stimolanti sia rimasto sostanzialmente invariato. Nel corso degli anni, la classe degli stimolanti S6, a parte qualche lieve fluttuazione, ha sempre contribuito, con circa il 15%, alla totalità dei casi di positività al doping, eseguiti dai laboratori accreditati dalla WADA.

Invece, ponendo l'attenzione sugli specifici casi di positività al metilfenidato, si assiste nel corso degli anni ad un incremento costante delle segnalazioni, fatta eccezione per gli anni 2020 e 2021. Durante questo biennio, a causa della pandemia globale dovuta al virus SARS-CoV-2, il numero dei test antidoping effettuati è stato notevolmente ridotto, e di conseguenza, si sono ridotte anche le positività al MPH. (WADA (2003-2024). Anti-doping Testing Figures Report). (Accesso: 22/03/2026) (Figura 17).

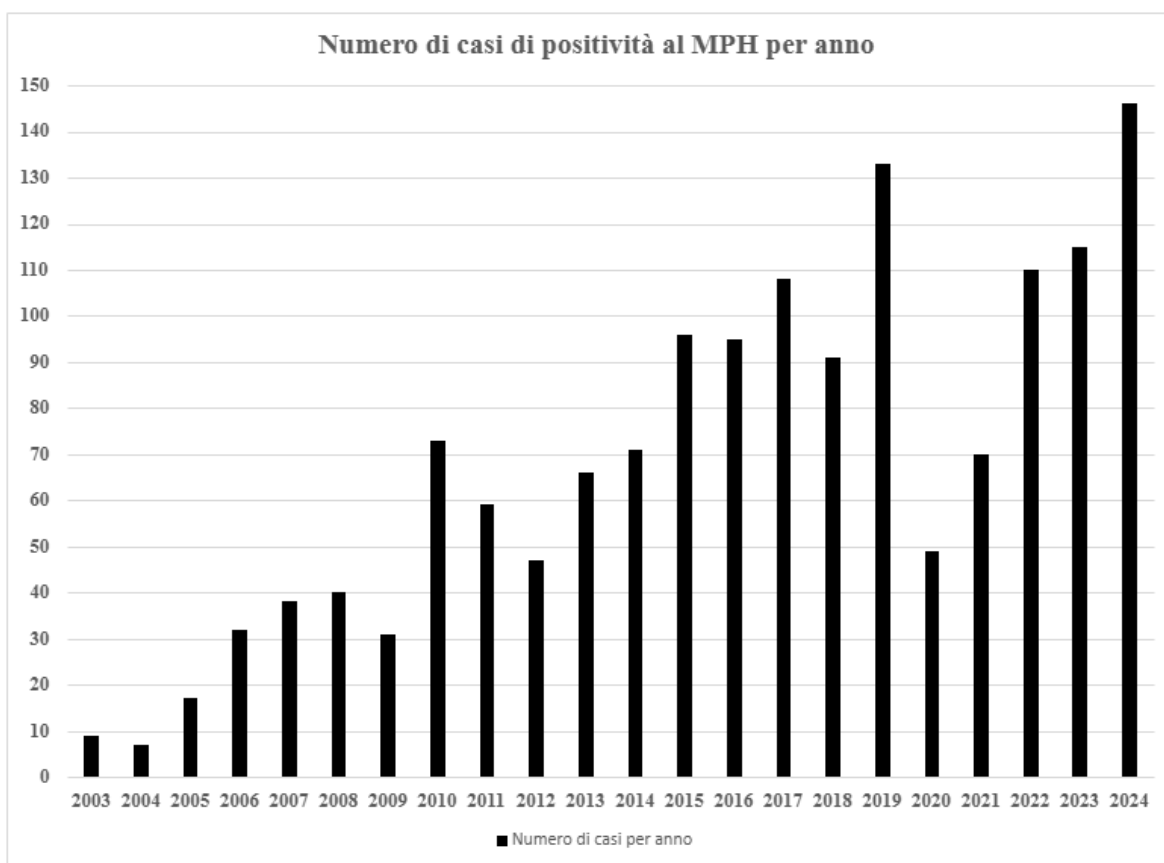


Figura 17. Il grafico riporta il numero di casi di positività al metilfenidato, registrati dal 2003 al 2024 a livello globale. Sull'asse delle ascisse gli anni in ordine cronologico. Sull'asse delle ordinate il n° di casi rilevati.

Grafico creato utilizzando i dati estrapolati dall'archivio di WADA (2003-2024). Anti-doping Testing Figures Report. Disponibile su: <https://www.wada-ama.org/en/resources/anti-doping-stats/anti-doping-testing-figures-report> (Accesso: 22/03/2026)

Risultano di particolare rilievo i dati relativi all'incidenza delle positività al metilfenidato rispetto al volume complessivo delle segnalazioni della categoria degli stimolanti. Infatti, calcolando le percentuali di positività al metilfenidato sul totale dei casi di positività agli stimolanti, si osserva un incremento dell'utilizzo del farmaco. La percentuale negli ultimi venti anni è sempre stata in crescita, con un valore del 1,7% nel 2003, fino a raggiungere il 29% nel 2024 (ultimo dato disponibile ad oggi). (WADA (2003-2024). Anti-doping Testing Figures Report). (Accesso: 22/03/2026)

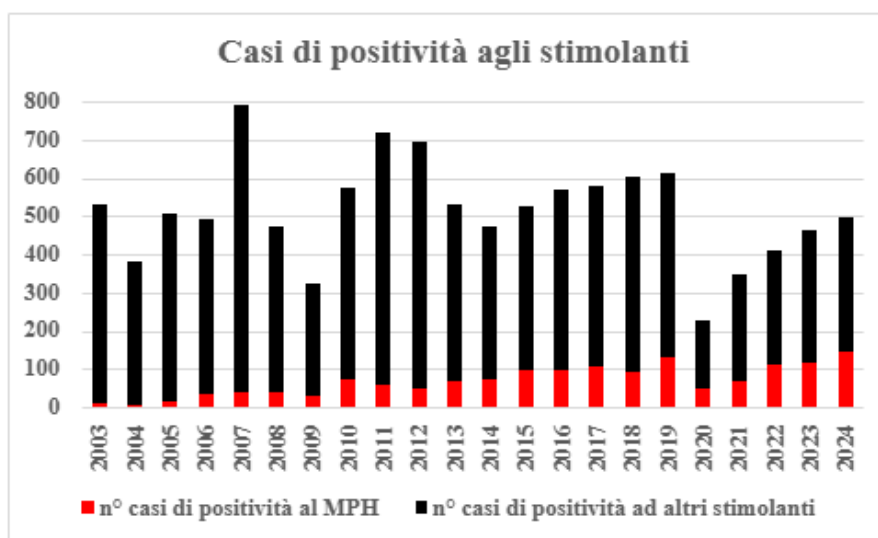


Figura 18. Il grafico mostra il numero di casi di positività agli stimolanti, evidenziando quelli relativi al metilfenidato registrati dal 2003 al 2024 a livello globale. Sull'asse delle ascisse gli anni in ordine cronologico. Sull'asse delle ordinate il n° di casi rilevati.

Grafico creato utilizzando i dati estrapolati dall'archivio di WADA (2003-2024). Anti-doping Testing Figures Report. Disponibile su: <https://www.wada-ama.org/en/resources/anti-doping-stats/anti-doping-testing-figures-report> (Accesso: 22/03/2026)

5.5.2. Atleti risultati positivi al metilfenidato

Il quotidiano inglese “*The Guardian*” nel 2016 ha riportato la notizia di un attacco informatico, sferrato dal gruppo di Cyber-spionaggio russo noto come “*Fancy Bear*”, ai danni del database della WADA. L'obiettivo dell'attacco era sottrarre e rendere pubblici i dati medici riservati di atleti d'élite di nazionalità americana, per screditare le loro persone e i loro risultati, suggerendo un possibile utilizzo di sostanze proibite. Tra le icone dello sport mondiale, accusate di far uso di farmaci proibiti, sono state citate le sorelle tenniste Williams, Serena e Venus, e la ginnasta statunitense plurimedagliata olimpica, Simone Biles. I documenti trapelati mostrano l'assunzione, da parte di quest'ultima, di metilfenidato. In risposta all'attacco, la WADA e la federazione internazionale di ginnastica hanno confermato che l'atleta assume tale farmaco per trattare il disturbo da deficit di attenzione e

iperattività. Si tratta di un'assunzione legale ai fini sportivi, in quanto la Biles ha ottenuto regolarmente l'esenzione per fini terapeutici (TUE), per curare una patologia, di cui la stessa atleta ha dichiarato di soffrire sin dall'infanzia.

Le TUE sono uno strumento fondamentale per permettere ad atleti con condizioni croniche, come l'ADHD, di gareggiare ad armi pari senza mettere a rischio la propria salute. Sorge però il dubbio che certi farmaci, assunti da atleti di determinati sport, non ottimizzino esageratamente le prestazioni. In uno sport come la ginnastica artistica, dove è richiesto un livello di accuratezza estremamente elevato e una notevole coordinazione, l'effetto del metilfenidato può determinare un chiaro vantaggio prestativo. Permette di mantenere una maggiore attenzione durante esercizi complessi e rischiosi, riducendo il rischio di compiere errori tecnici dovuti a distrazioni. Inoltre, aumenta la velocità di risposta agli stimoli, migliorando e velocizzando l'esecuzione di alcuni esercizi tecnici. (The Guardian (2016). Wada cyber attack: Williams sisters and Simone Biles targeted by Russian group). (Accesso: 06/02/2026)) (Ingle, s.d.)

Mentre il caso di Simone Biles rappresenta un uso legittimo e verificato del MPH, tramite un'esenzione terapeutica preventiva, il caso del powerlifter neozelandese Chris Kennedy descrive la squalifica di un atleta con una patologia reale, ma che non ha seguito correttamente l'iter burocratico della WADA.

Nel 2023, durante i campionati neozelandesi della New Zealand Powerlifting Federation, Kennedy risulta positivo ad un controllo antidoping. Sia il campione A che il campione B rivelano la presenza di acido ritalinico, metabolita principale del metilfenidato.

Secondo le linee guida della WADA, il valore di MRL di 50 ng/mL è riferito alla sostanza madre; quindi, legalmente, un laboratorio segnala un caso di positività solo se trova il metilfenidato immodificato in queste concentrazioni. In realtà, nelle procedure di screening, viene prima ricercata la presenza nel campione di acido ritalinico, che, se presente, si trova a concentrazioni circa 100 volte superiori a quelle del MPH. Se non viene trovato l'acido, è inutile cercare la sostanza madre; altrimenti si quantifica la concentrazione del MPH immodificato.

L'atleta ha sostenuto di aver assunto la sostanza per trattare l'ADHD, tre giorni prima dell'inizio della competizione e non "in gara", periodo in cui l'uso della sostanza risulta vietato. Nel campione di urina è stata riscontrata una concentrazione di 103 ng/mL di acido ritalinico. Secondo la difesa dell'atleta, la presenza del metabolita dopo tre giorni non è dovuta ad un'assunzione recente, ma è causata dalla disidratazione del suo organismo.

Questi valori di RA non hanno permesso alla federazione di provare che Kennedy avesse assunto il farmaco durante la gara, con l'obiettivo di migliorare le sue prestazioni, ma le hanno comunque consentito di squalificare l'atleta perché presentava un metabolita proibito nel corpo durante la gara, senza una regolare esenzione terapeutica.

Kennedy ha dichiarato di aver utilizzato una prescrizione medica che era stata originariamente rilasciata a suo figlio, in quanto non possedeva una prescrizione personale TUE. La sua richiesta di ottenere un'esenzione retroattiva, anche presentando certificazioni mediche che confermano la diagnosi di ADHD, è stata però negata in quanto il farmaco di cui aveva fatto uso era stato prescritto ad un familiare, e non direttamente a lui.

Il tribunale, in presenza di una sostanza vietata e/o dei suoi metaboliti (Regola 2.1 del Codice WADA), ha confermato la sanzione standard di 2 anni. (Kennedy, s.d.)

Un altro caso particolare ha riguardato la saltatrice in lungo, di livello internazionale, Tyra Gittens. Durante i campionati nazionali di Trinidad e Tobago, nei campioni di urina dell'atleta è stata riscontrata la presenza di metilfenidato e del suo metabolita RA. L'atleta soffre di ADHD fin dall'infanzia ed aveva ottenuto negli anni passati diverse esenzioni terapeutiche. Tuttavia, al momento del test, la sua TUE era scaduta e non aveva provveduto al rinnovo prima di partecipare alla competizione. Dopo la notifica di positività, la saltatrice ha tentato di richiedere una TUE retroattiva, ma la sua richiesta ha ricevuto un esito negativo. La dimenticanza o la negligenza nel rinnovare il certificato scaduto non sono state considerate basi sufficienti per ottenere l'esenzione retroattiva e per questo motivo la Gittens ha ricevuto una sanzione di sei mesi di ineleggibilità. Questa riduzione della pena, rispetto al caso Kennedy, è stata ottenuta per aver dimostrato l'assenza di intenzione di trarre un vantaggio prestativo. (Athletics Integrity Unit (2023)). (Accesso: 21/03/2026)

Un caso analogo si è verificato nel 2022 al tennista, ex "top 10" del mondo, Fernando Verdasco. La sua positività al metilfenidato è stata riscontrata durante un torneo ATP in Brasile e la sua esenzione a fini terapeutici per il farmaco era scaduta. Verdasco, che ha dichiarato di soffrire di ADHD e di aver assunto il farmaco con prescrizione medica, ha accettato la sanzione di due mesi, ammettendo la responsabilità per il mancato rinnovo del permesso. (International Tennis Integrity Agency (2022)). (Accesso: 21/03/2026)

Questi sono solo alcuni dei casi documentati di atleti, con o senza TUE, che sono risultati positivi a sostanze stimolanti, in particolare al metilfenidato.

5.6. Prevenzione psicologica del doping

Una delle forme più moderne di lotta al doping tenta di sviluppare nei giovani atleti un'educazione antidoping, che si basa sull'informazione delle conseguenze sanitarie e sociali, sulle applicazioni tecniche di modifica del comportamento e sulla persuasione.

A differenza dei programmi antidoping tradizionali, che si limitano a spiegare quali sostanze sono vietate e quali sono i rischi per la salute, nel 2020, Nicholls e colleghi si sono concentrati sui meccanismi psicologici, che portano un atleta a scegliere il doping. Con lo sviluppo del programma "*I play clean*", hanno tentato di rafforzare il carattere morale dell'atleta, in modo che sia lui stesso a rifiutare la sostanza, indipendentemente dai controlli. Questo programma, composto da dieci moduli, si fonda sull'identità morale, sulla resistenza al disimpegno morale e all'efficacia autoregolatoria. Il giovane atleta vede sé stesso come una persona onesta, capace di rifiutare le "scuse mentali" che spesso portano a doparsi ("lo fanno tutti") e capace di dire no ad allenatori o compagni, che gli propongono scorciatoie farmacologiche.

Alcuni programmi hanno dimostrato che il clima interpersonale creato dall'allenatore può influenzare direttamente la vulnerabilità di un atleta verso il doping. Questo approccio adotta uno stile di comunicazione che mira a fornire motivazioni logiche delle regole antidoping, ad ascoltare le preoccupazioni e le pressioni dei giovani atleti e a manifestare le proprie scelte etiche.

Anche organizzazioni nazionali e internazionali hanno sviluppato programmi di educazione antidoping, come l'European Athletics, che ha sviluppato il programma "*I Run Clean*". Dal 2018 questa iniziativa, erogata ad atleti, allenatori e dirigenti, deve essere obbligatoriamente seguita da tutti gli atleti che partecipano ai Campionati Europei di atletica leggera.

Alcuni studi hanno riportato una riduzione degli atteggiamenti antidoping dal pre al post, quindi nel complesso, esistono alcune prove dell'efficacia di questi programmi.

Un limite di molti interventi antidoping è il loro approccio "a tentativi". Questi programmi si basano sull'intuito, ignorando i complessi processi mentali dell'atleta. Fornire solo un'educazione standard, basata su informazioni, spesso non cambia il comportamento perché non agisce sulle leve psicologiche profonde.

Nella recente teoria empirica socio-cognitiva del pensiero e dell'azione morale, gli atleti sono visti come agenti attivi capaci di modificare i propri pensieri per controllare le proprie azioni. I pilastri su cui si fonda questa teoria sono 5:

1. Il comportamento viene influenzato da tre elementi che si condizionano a vicenda: i fattori personali, come i pensieri o le capacità biologiche dell'individuo, l'ambiente di esposizione, come l'allenatore o le pressioni, ed infine le azioni effettive compiute dal soggetto;
2. L'efficacia autoregolatoria: è la fiducia che un atleta ha nella propria capacità di resistere alle pressioni esterne;
3. L'apprendimento vicario: non si impara solo per esperienza diretta, ma soprattutto osservando gli altri. Seguendo modelli positivi, che promuovono lo sport pulito, si rinforza il comportamento etico;
4. Il disimpegno morale: gli standard morali di un atleta possono essere modificati in negativo, portandolo a compiere azioni scorrette, senza sentirsi in colpa. Gli studi hanno costantemente dimostrato una forte relazione positiva tra il disimpegno morale e la probabilità o la suscettibilità al doping;
5. Capacità di autoregolazione: attraverso l'autosservazione e il giudizio, l'individuo può orientare le proprie azioni verso i propri obiettivi, resistendo alle gratificazioni immediate.

Uno studio svolto in Italia ha coinvolto 316 giovani atleti italiani, di diverse discipline sportive (calcio, pallavolo, pallacanestro, rugby, atletica leggera, nuoto, tennis), con un'età media di 17,5 anni e provenienti da 46 club sportivi. I ricercatori, al termine dello studio, hanno utilizzato i dati di 240 di essi, i quali avevano completato tutte le sessioni e i test. Di questi 240 partecipanti, 121 appartenevano al gruppo dell'intervento psicologico mentre 119 al gruppo dell'educazione standard.

Il gruppo di intervento psicologico, basato sulla teoria socio-cognitiva, non si è concentrato sulle sostanze bensì sulle abilità psicologiche: in particolare, sull'identità morale, le emozioni, il disimpegno morale e l'efficacia autoregolatoria.

Invece, il gruppo di educazione standard ha ricevuto una formazione tradizionale, simile a quella fornita dalle organizzazioni antidoping, che tratta i rischi per la salute, le regole WADA, le procedure dei test e le conseguenze legali e disciplinari.

Gli esiti dello studio hanno evidenziato differenze significative tra i due approcci, soprattutto nel lungo termine. Entrambi i gruppi hanno mostrato inizialmente una riduzione della probabilità di doping; tuttavia, solo il gruppo psicologico ha mantenuto questa riduzione significativa anche al controllo effettuato sei mesi dopo. Nel gruppo con la procedura standard educativa, l'effetto tendeva a svanire con il passare dei mesi.

L'intervento innovativo è stato molto più efficace nel ridurre sia la tendenza degli atleti a giustificare comportamenti scorretti, sia nell'aumentare la fiducia nella propria capacità di dire no alle pressioni esterne.

Gli autori hanno concluso che educare gli atleti sui danni del doping, sui rischi degli integratori e sull'importanza di denunciare è altrettanto efficace nel ridurre la probabilità di doping, quanto concentrarsi sui fattori psicologici. Allo stesso tempo un programma empirico che interviene sulla morale, sull'autoregolazione e sulle emozioni è in grado di generare cambiamenti più duraturi nel tempo. (Kavussanu et al., 2025)

6. Conclusioni

Il metilfenidato è una molecola principalmente impiegata per rispondere a specifiche necessità terapeutiche, la cui rilevanza trascende il semplice ambito clinico e si inserisce nel dibattito sulle moderne strategie di neurodoping. Il presente lavoro di tesi ha messo in luce il ruolo del MPH come modulatore della performance e, in particolare, come strumento per eludere il “regolatore centrale” della fatica. In questa prospettiva, la fatica non è più interpretata soltanto come un esaurimento fisico dei substrati energetici, bensì come un meccanismo di difesa neurologica volto a preservare l’integrità biologica. Nell’ottica dell’adattamento evolutivo dell’uomo, la regolazione della performance fisica non è finalizzata alla massimizzazione del risultato atletico a scapito dell’integrità biologica; anzi, il sistema nervoso centrale preserva una riserva funzionale per garantire la sopravvivenza. Il MPH, aumentando la “spinta dopaminergica” nel SNC, è in grado di silenziare temporaneamente segnali d’allarme, consentendo all’atleta di attingere a riserve normalmente inaccessibili. La rimozione di questi “freni inibitori” è ciò che rende la sostanza particolarmente ambita negli sport di endurance, dove il mantenimento di uno sforzo prolungato è il fattore determinante per il successo. Notevolmente allarmante è l’effetto ergogenico che si riscontra in condizioni di calore ambientale elevato: silenziando i segnali di allarme ipotalamici, il MPH impedisce all’atleta di avvertire l’ipertermia. Questa “anestesia della fatica” trasforma la competizione in una pratica ad alto rischio che può comportare un elevato costo biologico. L’analisi dei rischi ha evidenziato che il superamento dei limiti fisiologici può sfociare in eventi fatali, come il colpo di calore, la raddomiolisi o le aritmie cardiache potenzialmente mortali. Sul fronte normativo ed etico, la complessità riscontrata nella gestione delle esenzioni terapeutiche del MPH da parte dell’Agenzia Mondiale Antidoping ha evidenziato quanto sia sottile il confine tra il diritto alla salute e il vantaggio competitivo sleale. Nonostante l’imposizione di regole e controlli antidoping per arginare l’abuso, rimangono in sospeso numerosi dilemmi, tra cui la distinzione tra un uso terapeutico residuo e un’assunzione acuta finalizzata al miglioramento delle prestazioni. L’incremento delle segnalazioni di positività negli ultimi decenni dimostra come uno strumento di guarigione e inclusione per chi soffre di deficit attentivi possa facilmente trasformarsi in un agente di rischio e di alterazione competitiva, se utilizzato fuori dal controllo clinico. Questo sottolinea come il doping non sia solo un’infrazione etica, ma un vero e proprio atto di sabotaggio dei sistemi di sopravvivenza omeostatica del corpo umano, per il solo scopo di vincere.

La sfida per il futuro risiede nella capacità delle autorità sportive e scientifiche di promuovere una cultura dello sport pulito e nella capacità di distinguere con precisione il bisogno terapeutico dal desiderio di superamento illecito del limite umano, preservando non solo l'equità della gara, ma anche la vita stessa dell'atleta.

7. Bibliografia

- Arauz, Y. L. A., Mali, A., Lathouwers, E., Habay, J., Fortes, L. D. S., Meeusen, R., Marusic, U., De Pauw, K., & Roelands, B. (2026). Distinct Roles of Dopamine and Noradrenaline in Physical Fatigue. *European Journal of Sport Science*, 26(2), e70119. <https://doi.org/10.1002/ejsc.70119>
- Arnsten, A. F. T. (2006). Stimulants: Therapeutic Actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2376–2383. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301164>
- Berezanskaya, J., Cade, W., Best, T. M., Paultre, K., & Kienstra, C. (2022). ADHD Prescription Medications and Their Effect on Athletic Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine - Open*, 8(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00374-y>
- Delbeke, F. T., & Debackere, M. (1975). Isolation and detection of methylphenidate, phacetoperane and some other sympatomimetic central nervous stimulants with special reference to doping. *Journal of Chromatography A*, 106(2), 412–417. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)93853-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)93853-6)
- Deventer, K., Roels, K., Delbeke, F. T., & Van Eenoo, P. (2011). Prevalence of legal and illegal stimulating agents in sports. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401(2), 421–432. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-4863-0>
- Docherty, J. R. (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 606–622. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.124>
- Eichner, E. R. (2008). Stimulants in Sports: *Current Sports Medicine Reports*, 7(5), 244–245. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e318186bf44>

- Gahr, M., & Plener, P. L. (2016). Methylphenidate Abuse. In *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (pp. 651–659). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800634-4.00065-2>
- Han, D. H., McDuff, D., Thompson, D., Hitchcock, M. E., Reardon, C. L., & Hainline, B. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder in elite athletes: A narrative review. *British Journal of Sports Medicine*, *53*(12), 741–745.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100713>
- Heal, D. J., & Pierce, D. M. (2006). Methylphenidate and its Isomers: Their Role in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Using a Transdermal Delivery System. *CNS Drugs*, *20*(9), 713–738. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620090-00002>
- Ingle, S. (s.d.). *Wada cyber attack: Williams sisters and Simone Biles targeted by Russian group*.
- Kavussanu, M., Rubaltelli, E., Leo, I., Hurst, P., Giovannoni, M., Barkoukis, V., Lucidi, F., D'Ambrogio, S., & Ring, C. (2025). A psychological intervention reduces doping likelihood in Italian athletes: A replication and extension. *Psychology of Sport and Exercise*, *77*, 102761. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2024.102761>
- Kennedy, C. (s.d.). *BETWEEN DRUG FREE SPORT NEW ZEALAND*.
- King, M., Van Breda, K., Rauch, L. H., Brooks, S. J., Stein, D. J., & Ipser, J. (2018). Methylphenidate alters brain connectivity after enhanced physical performance. *Brain Research*, *1679*, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.026>
- Nair, V. S., Hanelli, F. A., Moore, C., Goodrum, J. M., Miller, G. D., Crouch, A., & Eichner, D. (2025). Evaluation of Minimum Reporting Limits to Determine In-Competition Use of Stimulants. *Drug Testing and Analysis*, *17*(6), 915–922.
<https://doi.org/10.1002/dta.3799>

- Reardon, C. L., & Factor, R. M. (2010). Sport Psychiatry: A Systematic Review of Diagnosis and Medical Treatment of Mental Illness in Athletes. *Sports Medicine*, 40(11), 961–980. <https://doi.org/10.2165/11536580-000000000-00000>
- Reardon, C. L., & Factor, R. M. (2016). Considerations in the Use of Stimulants in Sport. *Sports Medicine*, 46(5), 611–617. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0456-y>
- Reardon, C. L., Hainline, B., Aron, C. M., Baron, D., Baum, A. L., Bindra, A., Budgett, R., Campriani, N., Castaldelli-Maia, J. M., Currie, A., Derevensky, J. L., Glick, I. D., Gorczynski, P., Gouttebauge, V., Grandner, M. A., Han, D. H., McDuff, D., Mountjoy, M., Polat, A., ... Engebretsen, L. (2019). Mental health in elite athletes: International Olympic Committee consensus statement (2019). *British Journal of Sports Medicine*, 53(11), 667–699. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100715>
- Roelands, B., Goekint, M., Heyman, E., Piacentini, M. F., Watson, P., Hasegawa, H., Buyse, L., Pauwels, F., De Schutter, G., & Meeusen, R. (2008). Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. *Journal of Applied Physiology*, 105(1), 206–212. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90509.2008>
- Roelands, B., Hasegawa, H., Watson, P., Piacentini, M. F., Buyse, L., De Schutter, G., & Meeusen, R. R. (2008). The Effects of Acute Dopamine Reuptake Inhibition on Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(5), 879–885. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181659c4d>
- Silczuk, A., Lewandowska, A., Filip, M., Atroszko, P. A., Podolec, J., Gałeczka, M., Madejek, R., & Czyżewski, Ł. (2025). Current insights into the safety and adverse effects of methylphenidate in children, adolescents, and adults—Narrative review. *Pharmacological Reports*, 77(5), 1247–1259. <https://doi.org/10.1007/s43440-025-00763-0>

- Solans, A., Carnicero, M., De La Torre, R., & Segura, J. (1994). Simultaneous detection of methylphenidate and its main metabolite, ritalinic acid, in doping control. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 658(2), 380–384. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(94\)00234-7](https://doi.org/10.1016/0378-4347(94)00234-7)
- Swart, J., Lamberts, R. P., Lambert, M. I., St Clair Gibson, A., Lambert, E. V., Skowno, J., & Noakes, T. D. (2009). Exercising with reserve: Evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. *British Journal of Sports Medicine*, 43(10), 782–788. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.055889>
- The evolution of European legislation on doping: New challenges in the age of NPS.* (s.d.).
- Verneq, A., Healy, D., Banon, T., & Petroczi, A. (2024). Prevalence of therapeutic use exemptions at the Olympic Games and Paralympic Games: An analysis of data from 2016 to 2022. *British Journal of Sports Medicine*, 58(17), 966–972. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108266>
- Volkow, N. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 557–566. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00104-9)
- Zhang, Q., Melchert, P. W., Awad, A., McCurdy, C. R., Krone, B., Newcorn, J., Froehlich, T. E., Stein, M. A., Raeuscher, J., Zhu, H.-J., & Markowitz, J. S. (2025). Increased plasma concentrations of 6-oxo-methylphenidate in CES1 G134E carriers following a single oral dose of methylphenidate. *Medicinal Chemistry Research*, 34(11), 2318–2327. <https://doi.org/10.1007/s00044-025-03477-3>
- Zheng, X., & Hasegawa, H. (2016). Central dopaminergic neurotransmission plays an important role in thermoregulation and performance during endurance exercise.

European Journal of Sport Science, 16(7), 818–828.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2015.1111938>

Agenzia Italiana del Farmaco (2023). *Metilfenidato – ADHD*. Disponibile su [<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-pt-web-metilfenidato-adhd->] (Accesso: 11/02/26)

Athletics Integrity Unit (2023). *Decision of the athletics integrity unit in the case of ms Tyra Gittens*. Disponibile su [https://www.athleticsintegrity.org/downloads/pdfs/disciplinary-process/en/230330-WA-v.-GITTENS_AIU-DECISION_FINAL.pdf] (Accesso: 21/03/26)

International Tennis Integrity Agency (2022). *Spanish tennis player accepts two months ban to resolve inadvertent anti-doping case*. Disponibile su [<https://www.itia.tennis/news/sanctions/fernando-verdasco-banned-for-2-months/>] (Accesso: 21/03/26)

World Anti Doping Agency- WADA (2026). *TUE Physician Guidelines Attention Deficit Hyperactivity disorder (ADHD) in Children and Adults*. Disponibile su [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2026-01/tue_physician_guidelines_adhd_-_version_8.0_-_january_2026.pdf] (Accesso: 08/02/26)

World Anti Doping Agency – WADA (2023). *Guidelines for the International Standard for Therapeutic Use Exemptions*. Disponibile su [<https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/guidelines-international-standard-therapeutic-use-exemptions>] (Accesso: 08/02/26).

World Anti Doping Agency - WADA (2026). *WADA Technical Document - TD2022MRPL*. Disponibile su [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2022mrpl_v1.0_final_eng.pdf] (Accesso: 21/03/26)