



Patrícia Andreia Almeida Fonseca

Fármacos cérebro-ativos: Mitos ou Evidência Científica?

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Patrícia Andreia Almeida Fonseca

Fármacos cérebro-ativos: Mitos ou Evidência Científica?

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Sónia Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Patrícia Andreia Almeida Fonseca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011143385, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, ___ de ____ de 2016

Assinatura:

A Tutora

(Professora Doutora Sónia Silva Santos)

A Aluna

(Patrícia Andreia Almeida Fonseca)

AGRADECIMENTOS

*À Professora Doutora Sónia Silva Santos por ter aceite o convite para orientação desta monografia,
por toda a sua disponibilidade, exigência e sabedoria transmitida.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os professores do meu percurso
académico, pelo despertar da vontade de aprender.*

*Aos meus pais, um obrigado do fundo do coração, pelo apoio incondicional ao longo de todos estes
anos, que me permitiu crescer e concluir mais uma etapa tão importante na minha vida e para o
meu futuro.*

*A toda a família, em especial os avós, pelos conhecimentos partilhados e que só se adquirem com
as experiências vividas.*

*Ao Miguel, pela força transmitida, pelos bons conselhos e pelo apoio em toda a vida pessoal e
académica.*

*Aos amigos de sempre, particularmente à Cátia, à Daniela e ao Marco, pela sua amizade
duradoura e inigualável, e aos conquistados em Coimbra, dos quais a Ângela, a Rita, a Mafalda, a
Lúcia, a Inês e a Sónia, que permanecerão sempre na memória e no coração.*

A Coimbra, hoje e sempre!

ÍNDICE

Resumo	6
Abstract	6
Índice de figuras.....	7
Lista de acrónimos.....	8
I. Introdução	9
II. O Cérebro Humano	10
A. Neurofisiologia.....	10
B. Uptake cerebral de fármacos	10
C. A aprendizagem e a memória.....	11
D. Défice cognitivo e doenças associadas	12
III. Fármacos Cérebro-Ativos.....	14
A. Agentes farmacológicos	14
a. Estimulantes inespecíficos.....	14
i. Anfetaminas.....	14
ii. Atomoxetina.....	15
iii. Metilfenidato	15
b. Tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas.....	16
i. Inibidores da acetilcolinesterase.....	16
ii. Memantina	16
c. Ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília	17
i. Modafinil	17
d. Outros.....	17
i. Nicotina	17
ii. Bloqueadores dos canais de cálcio.....	18
B. Agentes nutricionais e fitoterapêuticos	18
i. Vitaminas	19
ii. Magnésio	23
iii. Ginkgo biloba	24
iv. Ácidos gordos ómega-3.....	24
v. Ginseng	25
vi. Coenzima Q10.....	25
vii. Fosfatidilcolina	26
IV. Conclusão.....	27
V. Referências Bibliográficas	28
Anexos	35

RESUMO

O desempenho cognitivo define-se como a capacidade de atenção, memória, raciocínio, linguagem e compreensão. Estas capacidades podem regredir devido a uma doença, lesão cerebral ou apenas com o envelhecimento. A neurociência tem vindo a estudar os fármacos cérebro-ativos para o tratamento de deficiências cognitivas e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Contudo, na sociedade competitiva em que vivemos, as pressões exercidas são no sentido de melhorar a eficiência intelectual, o que leva à investigação do uso destes fármacos para a melhoria cognitiva em indivíduos saudáveis. Estudos observacionais têm sugerido que, para além dos fármacos utilizados em patologias como a Doença de Alzheimer ou a narcolepsia, vários suplementos alimentares podem retardar o aparecimento de declínio cognitivo associado com a idade e demência. A literatura atual tem apresentado agentes com ação benéfica, porém os resultados ainda são inconsistentes, sendo necessário realizar ensaios clínicos mais sensíveis. Os profissionais de saúde devem ser os primeiros a acompanhar os indivíduos a fim de encontrar o equilíbrio entre um bom desempenho cognitivo e efeitos adversos mínimos, sempre a par de discussões éticas e sociais.

ABSTRACT

Cognition can be defined as the ability of attention, memory, reasoning, language and comprehension. These capacities can be decreased by disease, trauma or because of the natural aging process. Neuroscience has studied pharmaceutical cognitive enhancers to treat cognitive disabilities and improve patients' quality of life. However, in the competitive society we live in, the improvement of intellectual efficiency is increasingly sought out for, which leads to the investigation of these agents for cognitive enhancement in healthy individuals. Observational studies have suggested that, in addition to drugs used in disorders such as Alzheimer's disease or narcolepsy, various dietary supplements may delay the onset of age-associated cognitive decline and dementia. The current literature reveals agents with proven beneficial action, however the results are inconsistent and it is necessary more sensitive clinical studies. Health professionals should be the first to keep up with individuals in order to find the balance between optimal cognitive performance and reduced adverse effects, abreast social and ethical discussions.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Vias de transporte através da BHE.....	10
Figura 2 – Ilustração dos mecanismos moleculares subjacentes a LTP e LDP na sinapse glutamatérgica.....	12

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADHD - *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder*

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BCC - Bloqueadores dos Canais de Cálcio

BHE - Barreira Hematoencefálica

CaMKII - Proteína-cinase II dependente de cálcio e calmodulina

CoQ10 - Coenzima Q10

DA - Doença de Alzheimer

DCL - Défice Cognitivo Ligeiro

DHA - Ácido Docosahexaenóico

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

LTD - *Long-Term Depression* (Depressão de Longa Duração)

LTP - *Long-Term Potentiation* (Potenciação de Longa Duração)

MgT - Magnésio L-Treonato

MIT - Massachusetts Institute of Technology

NERRI - Neuro-Enhancement: Responsible Research and Innovation

NIDA - *National Institute on Drug Abuse*

NMDA - N-metil-D-aspartato

PPI - Proteína Fosfatase I

ROS - *Reactive Oxygen Species*

SNC - Sistema Nervoso Central

ST - Síndrome de Tourette

TSPT - Transtorno de Stresse Pós-Traumático

I. INTRODUÇÃO

Na última década, as tentativas para melhorar a função cognitiva em pacientes com distúrbios cerebrais tornaram-se o foco dos esforços da investigação científica. No entanto, uma tendência emergente recente é a utilização dos potenciadores cognitivos por indivíduos saudáveis.

Muitos destes potenciadores têm como alvo os sistemas neuromoduladores – colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico – que ascendem dos núcleos do tronco cerebral e enervam os sistemas cortical e subcortical.

Apesar destes fármacos apresentarem efeitos positivos modestos e variação inter-individual, eles têm estimulado o interesse pela melhoria cognitiva, não apenas em doentes com distúrbios cerebrais, mas também na população saudável.

Compostos como o metilfenidato e o modafinil são usados por estudantes para obterem melhores notas, por militares para cumprirem longas missões, por idosos receosos do declínio cognitivo e até mesmo por professores universitários para manter o seu desempenho profissional (Husain *et al.*, 2011).

Contudo, a promessa da melhoria cognitiva está também muito presente no mercado dos suplementos alimentares. Nesta área em expansão, há vários compostos cujo objetivo é aumentar a capacidade de concentração e memorização.

O mundo da suplementação – nutracêuticos – é vasto, sério e com evidência científica comprovada. Tem de ser aconselhado por quem sabe e conhece os produtos, a sua qualidade e origem. As farmácias são o espaço de saúde de excelência, com competência profissional para aconselhar, esclarecer e acompanhar.

O problema está na forma como os suplementos entram no mercado: enquanto os medicamentos têm de obter uma autorização de introdução no mercado junto do Infarmed, os suplementos não, pois é apenas necessária uma notificação à Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) para a classificação ser aprovada.

Do Ministério da Saúde há a afirmação da vontade política para alterar a regulação dos suplementos e a passar estes produtos para a tutela da Saúde.

II. O CÉREBRO HUMANO

A. Neurofisiologia

O cérebro é a maior e mais evidente estrutura do encéfalo, constituindo cerca de 80% da massa total deste.

Durante a aprendizagem e a formação de memórias, o nosso cérebro é sujeito a alterações físicas e químicas. Através de um processo designado por transmissão sináptica, grupos de neurónios interagem e transmitem a informação resultante a outros grupos para que ela seja processada e armazenada. O cérebro, o centro de controlo que armazena, computa, integra e transmite a informação, contém cerca de 10^{11} neurónios e cada um deles forma conexões – as sinapses – com outros 200 000 neurónios.

B. *Uptake* cerebral de fármacos

O cérebro está protegido pela barreira hematoencefálica (BHE), que limita e regula a troca de substâncias entre o sangue e o sistema nervoso central (SNC).

A BHE é formada pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, unidas por junções de coesão (*tight junctions*) que englobam as junções oclusivas (barreira à permeabilidade). Por isso, as substâncias não passam entre as células, mas podem passar através das células.

Os vários mecanismos de transporte através da BHE estão resumidos na figura 1.

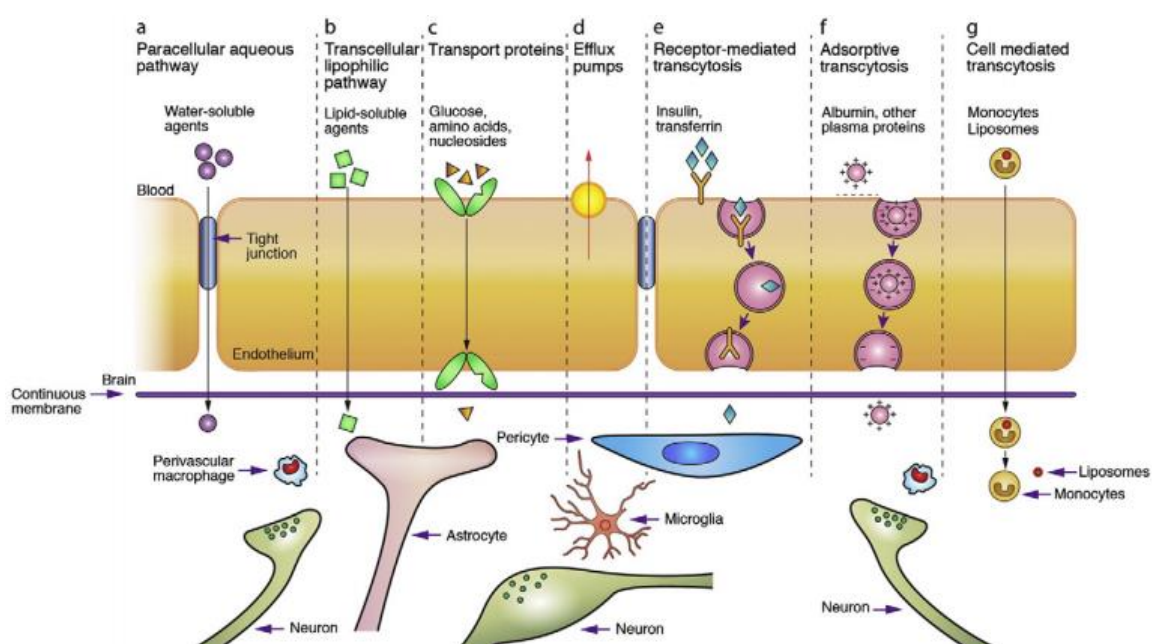


Figura 1 – Vias de transporte através da BHE – Adaptado de Abbott *et al.*, 2006

As vias de **a** a **f** são para moléculas solúveis. A via **g** envolve monócitos, macrófagos e outras células do sistema imunitário e pode ser usada por alguns fármacos livres ou incorporados em lipossomas ou nanopartículas.

A via paracelular, a via transcelular, as proteínas de transporte, as bombas de efluxo e a transcitose mediada por recetores são as vias aceites há mais tempo para justificar a entrada de fármacos no cérebro (Abbott *et al.*, 2006). A transcitose mediada por células é uma pesquisa relativamente recente para o transporte de material terapêutico que tem surgido na última década (Afergan *et al.*, 2008).

Para os fármacos cérebro-ativos, o conhecimento da sua cinética cerebral (e dinâmica) pode ser tão importante quanto o conhecimento da sua cinética sistémica. Com uma maior compreensão da dinâmica e cinética cerebral, poderão surgir oportunidades capazes de melhorar a eficácia e segurança deste tipo de fármacos na prática clínica. É extremamente importante que quaisquer sistemas de entrega desenvolvidos não tenham nenhum impacto significativo, a curto ou longo prazo, sobre as funções do cérebro. Por isso, a segurança, o risco e o benefício para o indivíduo devem ser sempre avaliados (Chen *et al.*, 2012; Upton, 2007).

C. A aprendizagem e a memória

A memória não é uma entidade única. A aquisição, formação e captação das memórias são um conjunto de processos complexos que envolvem vários sistemas neuronais.

O principal mecanismo que sustenta a memória é a plasticidade sináptica, cujo modelo fundamental é a potenciação de longa duração (do inglês, *Long-Term Potentiation* - LTP) – que consiste num aumento persistente da força sináptica após estimulação de elevada frequência de uma sinapse química. Um exemplo clássico deste modelo é a ligação do neurotransmissor glutamato aos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) no neurónio pós-sináptico. Consequentemente há o aumento da sensibilidade deste, pois além de melhorar a eficiência dos recetores já existentes, o número de recetores é aumentado. Assim, a comunicação torna-se mais eficiente, desenvolvendo melhor a região do encéfalo (Silva, 2003; Stuchlik, 2014).

Como efeito oposto, há a depressão de longa duração (do inglês, *Long-Term Depression* – LTD), em que a sensibilidade do neurónio pós-sináptico diminui bem como a quantidade de neurotransmissores libertados pelo neurónio pré-sináptico, podendo levar à remoção de memórias antigas.

Na figura 2, pode ser observada a indução e expressão da plasticidade sináptica, em que o esquema a representa a LTP dependente da ativação pós-sináptica do recetor NMDA e da proteína-cinase II dependente de cálcio e calmodulina (CaMKII), para a sua iniciação. No esquema c, a LTD é acionada pela entrada de cálcio através dos canais pós-sinápticos dos

recetores NMDA, que conduz a um aumento da atividade da calcineurina e da proteína fosfatase I (PPI).

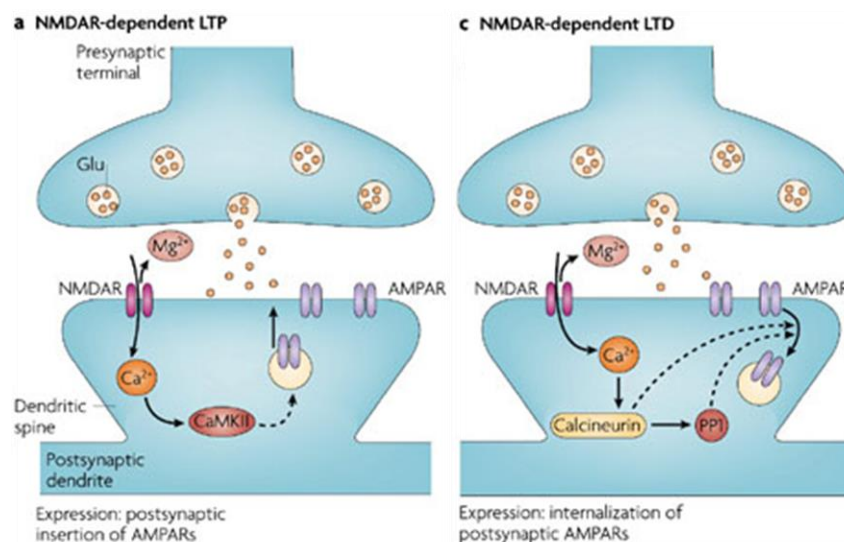


Figura 2 – Ilustração dos mecanismos moleculares subjacentes a LTP e LDP na sinapse glutamatérgica –
Adaptado de Kauer *et al.*, 2007

a representa a LTP dependente da ativação pós-sináptica do recetor NMDA e da proteína-quinase II dependente de cálcio e calmodulina (CaMKII). **c**, representa a LTD acionada pela entrada de cálcio através dos canais pós-sinápticos dos recetores NMDA, que conduz a um aumento da atividade da calcineurina e da proteína fosfatase I (PPI)

Assim, a aprendizagem, a memória e o esquecimento estão associados à formação de novas sinapses (sinaptogénese) e à sua perda, à proliferação de novos neurónios (neurogénese) e à morte celular neuronal (neurotoxicidade e apoptose).

Encontra-se bem estabelecido que, na neurogénese, os novos neurónios são formados no hipocampo, a estrutura do cérebro responsável pela formação de memórias a longo prazo.

Cada fase da formação da memória pode ser afetada por alguma doença ou apenas pelo envelhecimento. Nos casos de cegueira congénita, como não há a capacidade de reter informação visual, os indivíduos têm de adquirir novas experiências através de outros canais de perceção. Por outro lado, os doentes com Alzheimer, apesar de possuírem mecanismos regulares de perceção, não têm a capacidade de armazenar memórias a curto prazo pois as memórias por eles traçadas são transientes e lábeis para serem convertidas em memórias de longa duração.

D. Défice cognitivo e doenças associadas

A cognição é um conjunto de atividades pelos quais o organismo adquire informação e desenvolve conhecimentos, ou seja, é o processo de conhecer. Inclui a memória, a categorização, a atenção, a resolução de problemas, as tomadas de decisão, os tipos de raciocínio e a linguagem.

Quando há perda das capacidades cognitivas numa proporção maior do que é esperado, está-se perante o défice cognitivo.

Atualmente, há uma grande variedade de agentes farmacológicos indicados para o tratamento de sintomas relacionados com o humor e com o défice cognitivo em doenças neuropsiquiátricas específicas, tais como: Transtorno de Stresse Pós-Traumático (TSPT), Síndrome de Déficit de Atenção e Hiperatividade (*Attention Deficit and Hyperactivity Disorder - ADHD*), perturbação depressiva, esquizofrenia e transtorno bipolar.

Nestes transtornos neuropsiquiátricos, o comprometimento cognitivo surge como consequência da disfunção em áreas distintas do cérebro e nos sistemas neurotransmissores.

Apesar da medicação atual já permitir algum sucesso no tratamento do défice cognitivo, são necessários estudos adicionais para perceber melhor os substratos neurobiológicos das doenças neuropsiquiátricas e para desenvolver novos fármacos com maior eficácia na recuperação da função cognitiva.

III. FÁRMACOS CÉREBRO-ATIVOS

Os distúrbios neuropsiquiátricos geralmente manifestam-se com dificuldades na atenção, na aprendizagem e no controlo da função cognitiva.

Alguns fármacos que atuam no SNC, tais como os inibidores da acetilcolinesterase e o metilfenidato, são usados para o tratamento dos sintomas cognitivos da doença de Alzheimer (DA) e da ADHD. Contudo, estes e outros fármacos, incluindo o modafinil, têm vindo a ser cada vez mais usados por indivíduos saudáveis para melhorar o desempenho cognitivo.

De acordo com revisões sistemáticas recentes, o efeito destes estimulantes cognitivos em pessoas saudáveis ainda é modesto, para além de muitas das investigações experimentais serem em dose única e destinadas a avaliar os mecanismos em vez estabelecer o desenvolvimento cognitivo ideal.

A *Food and Drug Administration* (FDA) não tem aprovado nenhum fármaco unicamente para o desenvolvimento cognitivo. No entanto, enquanto não chega ao mercado um fármaco com esta indicação, é legal que os médicos prescrevam outros, os psicoanalépticos – estimulantes do SNC, para utilização off-label (utilização de medicamentos em indicações terapêuticas diferentes das que se encontram aprovadas).

De seguida são apresentados alguns agentes farmacológicos, nutricionais e fitoterapêuticos que possuem a capacidade de aprimorar os processos cognitivos.

A. Agentes farmacológicos

a. Estimulantes inespecíficos

i. Anfetaminas

As anfetaminas têm atividade estimulante no sistema nervoso, sendo indicadas para algumas formas de síndrome de hiperatividade nas crianças e narcolepsia no adulto. Permitem a libertação e acumulação de neurotransmissores na fenda sináptica, promovendo a transmissão contínua do impulso nervoso, o que pode conduzir ao declínio cognitivo por neurotoxicidade. Esta deve-se à auto-oxidação por parte das catecolaminas, dopamina e noradrenalina, ou o seu metabolismo pela MAO, que leva à produção de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species* – ROS) (Capela *et al.*, 2009).

Um grande número de estudos encontrou o efeito positivo da administração de anfetaminas em atividades que requerem memória a longo prazo, vigilância e aprendizagem. Contudo, estes agentes podem levar à dependência, problemas cardiovasculares e morte

súbita, o que torna a sua utilização problemática para fins de melhoria cognitiva, para além de estas substâncias terem sido estudadas maioritariamente em ensaios de dose única e em amostras pequenas de indivíduos saudáveis, tornando os resultados inconsistentes.

Embora se pensasse que o consumo de anfetaminas por razões não médicas fosse mais difundido nos Estados Unidos do que na Europa, um estudo recente afirma que, em França, estas foram usadas com elevada frequência por estudantes de medicina e de farmácia para melhorar o desempenho cognitivo (Micoulaud-Franchi *et al.*, 2014).

ii. Atomoxetina

Aprovada em 2002 para o tratamento da ADHD em crianças e adultos, é um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina.

Trata-se de um composto capaz de aperfeiçoar o desempenho mental em indivíduos com esta patologia, no entanto, o efeito em indivíduos saudáveis ainda é pouco estudado, embora o seu uso para melhorar a atenção dos estudantes seja bastante difundido.

A administração de dose única de atomoxetina melhorou a resposta inibitória (capacidade de pensar antes de agir) contudo, não se verificou melhoria a nível da aprendizagem, pelo que se pode afirmar que uma dose única é insuficiente para avaliar a sua eficácia no desempenho cognitivo (Chamberlain *et al.*, 2006).

iii. Metilfenidato

Utilizado no tratamento da ADHD, o metilfenidato é um fármaco estimulante do SNC que atua aumentando a libertação de noradrenalina e dopamina e bloqueando a sua recaptção. Encontra-se no mercado pelo nome comercial Ritalina® ou Concerta®.

O metilfenidato melhora o desempenho cognitivo na população saudável a nível dos domínios da memória de trabalho e da velocidade de processamento, em menor extensão pode também melhorar a aprendizagem verbal, a atenção e vigilância, o raciocínio e a resolução de problemas, mas não apresenta efeitos a nível da aprendizagem e memória visual (Linssen *et al.*, 2014).

Os efeitos do metilfenidato são dose-dependente e a relação dose-resposta difere entre os diferentes domínios cognitivos.

Deste modo, apesar do metilfenidato ter a capacidade de melhorar o desempenho cognitivo, ainda está associado a efeitos adversos e ao risco de abuso, pelo que são necessários estudos futuros que avaliem adequadamente o risco-benefício deste fármaco.

b. Tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas

i. Inibidores da acetilcolinesterase

Em doentes com DA, os inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina, têm a capacidade de abrandar ou compensar o declínio cognitivo. Estes agentes atuam pelo aumento dos níveis de acetilcolina na fenda sináptica, um neurotransmissor muito usado pelos neurónios hipocámpais e que, na sua ausência, conduz a perdas irreversíveis dos mesmos.

Uma revisão realizada por Repantis (Repantis *et al.*, 2010), na qual se incluíram todos os ensaios clínicos publicados, em ocultação simples e em dupla ocultação, que compararam os inibidores da acetilcolinesterase com placebo, concluiu que os poucos estudos existentes, na sua maioria com donepezilo, não fornecem evidências consistentes de melhoria cognitiva nos participantes. Estes, de ambos os sexos e de todas as idades, foram selecionados previamente, não apresentando nenhum transtorno psiquiátrico, declínio cognitivo ou outras doenças. Uma justificação plausível para tal situação é que os inibidores da acetilcolinesterase precisam de uma patologia de transmissão colinérgica diminuída para se observarem os seus efeitos e, deste modo, não é possível melhorar a *performance* em indivíduos que já têm uma concentração ótima de acetilcolina.

ii. Memantina

A memantina é um antagonista dos recetores do glutamato do tipo NMDA, constituindo uma adição recente à terapia para a DA.

Apesar de vários anos de pesquisa, ainda há pouca evidência dos efeitos da memantina na DA leve, ao passo que na DA moderada ou severa, para o qual o seu uso é aprovado, tem efeitos positivos (Schneider *et al.*, 2011).

Estudos de fármacos antidemenciais usados para melhoria cognitiva em indivíduos saudáveis ainda são escassos, não havendo nenhum publicado com administração repetida de memantina, o que não é adequado para avaliar o seu verdadeiro potencial.

Em estudos com dose única (20-40 mg) de memantina não se verificaram efeitos significativos a nível do humor, da atenção ou da memória verbal e visual-espacial. Há inclusivamente um estudo em que, apesar do reconhecimento facial e da discriminação temporal não terem sido afetados pela ingestão de memantina, a capacidade de reconhecimento de objetos foi prejudicada (Repantis *et al.*, 2010).

Até ao momento, é possível afirmar que, em indivíduos saudáveis tal como em doentes, este tipo de medicamentos só apresenta um efeito potencial depois da ingestão contínua.

c. Ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília

i. Modafinil

O modafinil é um fármaco que diretamente aumenta os níveis de catecolaminas e que indiretamente regula os níveis cerebrais de serotonina, glutamato e histamina e diminui os níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Para além da sua utilização aprovada para a narcolepsia, um distúrbio que causa sonolência excessiva, o modafinil é amplamente utilizado em off-label para o desenvolvimento cognitivo.

A ação do modafinil na modulação cognitiva, em indivíduos saudáveis, tem sido extensivamente estudada e parece ser seguro para uso generalizado. Contudo, as discrepâncias na metodologia e nos resultados da literatura ainda não permitiram um consenso sobre os efeitos do modafinil na cognição, mantendo-se a discussão sobre a adequação ou não do uso off-label (Battleday *et al.*, 2015).

d. Outros

i. Nicotina

A nicotina, que atua como um agonista colinérgico, estimula os recetores nicotínicos da acetilcolina. Tem sido um dos fármacos mais estudados nos humanos e analisados os seus efeitos sobre a capacidade cognitiva.

Ironicamente, apesar dos adesivos de nicotina não terem a total eficácia na sua principal utilização aprovada, podem vir a ser eficazes no tratamento da Doença de Parkinson, Síndrome de Tourette (ST), Esquizofrenia, DA e ADHD (Whetstine, 2015).

Uma meta-análise recente, que incluiu ensaios clínicos com administração de nicotina por vias aprovadas pela FDA, em adultos saudáveis, encontrou efeitos positivos significativos em vários domínios: atenção, tempo de resposta, capacidade motora, orientação e memória de trabalho (Heishman *et al.*, 2010).

O Instituto Nacional para o Abuso de Drogas dos Estados Unidos (NIDA) foi o primeiro a demonstrar que a nicotina influencia a ativação do córtex parietal, que diretamente contribui para a melhoria da atenção.

Tal como o metilfenidato, as anfetaminas e o modafinil, a nicotina também foi estudada maioritariamente em ensaios de dose única e com um número reduzido de indivíduos, o que aumenta a probabilidade de os resultados não corresponderem às verdadeiras propriedades farmacológicas.

ii. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) têm sido investigados a nível dos seus efeitos na capacidade cognitiva, no fluxo sanguíneo e também nos canais de cálcio dependentes de voltagem, que têm assumido grande importância no envelhecimento.

Estudos epidemiológicos sugerem que estes fármacos anti-hipertensores poderão vir a ser relevantes na proteção contra o declínio cognitivo. Um modelo de regressão mostrou que os sujeitos que tomavam BCC, mas não outras classes de anti-hipertensores, apresentaram uma diminuição significativa na taxa de progressão da demência (Lovell *et al.*, 2015).

No geral, os dados atuais, juntamente com estudos de avaliação de risco, indicam que o uso de anti-hipertensores pode alterar significativamente o risco ou a progressão da DA, pelo que, futuramente, poderão vir a ser incluídos na terapêutica farmacológica.

Contudo, até ao momento, não há evidência clara acerca do uso dos BCC e do aumento ou diminuição do risco de declínio cognitivo ou demência em idosos, pelo que é necessário um ensaio clínico robusto para responder a questões que ainda estão por explicar (Peters *et al.*, 2014).

B. Agentes nutricionais e fitoterapêuticos

Apesar de, até ao momento, não existirem intervenções que demonstrem conclusivamente a diminuição do risco de declínio cognitivo associado à idade ou o desenvolvimento de DA, há um amplo grupo de evidências de estudos experimentais sugerindo que vitaminas, nutrientes e suplementos dietéticos podem retardar o início do declínio cognitivo. Têm sido propostos vários mecanismos, incluindo a correção de distúrbios metabólicos ou de deficiências dietéticas, pelos quais podem melhorar a saúde cognitiva.

Muitos dos suplementos existentes no mercado são indicados para fadiga física ou intelectual. A fadiga física diz respeito à incapacidade de os músculos funcionarem de forma ótima durante um certo período de tempo. Por outro lado, a fadiga intelectual ou mental é a incapacidade de manter uma boa performance cognitiva. Embora acabem por estar ambas relacionadas, há sempre uma que prevalece e, no tema que aqui é exposto, a fadiga intelectual é a mais adequada.

Dos suplementos para a fadiga intelectual fazem parte componentes como as vitaminas B, C e E, magnésio, *Ginkgo biloba*, ácidos gordos ómega-3, Ginseng, coenzima Q10 e

fosfatidilcolina, como se pode verificar na pesquisa analítica que reuniu vários suplementos dietéticos, nos quais estes componentes são majoritários (Anexo I).

i. Vitaminas

As vitaminas são nutrientes necessários ao funcionamento fisiológico normal. Muitas delas desempenham funções cruciais no cérebro numa variedade de processos.

- Vitamina B1 – ou tiamina, é uma coenzima do ciclo das pentoses fosfato, que é um passo necessário na síntese de ácidos gordos, esteroides, ácidos nucleicos e aminoácidos para neurotransmissores e outros compostos bioativos essenciais na função cerebral (Kerns *et al.*, 2015).

Desempenha um papel neuromodulador sobre o neurotransmissor acetilcolina e contribui para a estrutura e função das membranas celulares, incluindo neurónios e células da glia (Bâ, 2008).

Numa revisão de ensaios clínicos randomizados controlados envolvendo suplementação com tiamina na dose de 3 mg/dia, os resultados da função cognitiva foram inconsistentes. O tamanho pequeno da amostra e o desenho do estudo inadequado, tal como um estudo cruzado que não é recomendado para doenças progressivas como o Alzheimer, foram as principais causas para essa inconsistência (Rodríguez-Martín *et al.*, 2001).

O limitado número de estudos e a falta de ensaios clínicos randomizados indicam que há evidência insuficiente para tirar conclusões acerca da influência da tiamina na função cognitiva em idosos saudáveis. São necessários melhores estudos coorte e experimentais concebidos nesta área (Koh *et al.*, 2015).

- Vitamina B2 – ou riboflavina, é um poderoso antioxidante obtido a partir da carne e de produtos lácteos. Contudo, apesar dessa sua característica, há poucos estudos de neuroprotecção com riboflavina.

A sua deficiência leva a sintomas como fadiga, mudança de personalidade e disfunção cerebral (Zempleni, 2007).

Baixos níveis de vitaminas B estão associados ao aumento de homocisteína, conhecida por ter efeito neurotóxico direto (Ho *et al.*, 2001).

Num estudo com população idosa coreana, a hiperhomocisteinémia manifestou-se como um fator de risco significativo para o declínio cognitivo. Na população com Alzheimer desse mesmo estudo, não se observou associação entre

a função cognitiva e os parâmetros dietéticos. Por outro lado, nos participantes com déficit cognitivo leve, a ingestão de vitamina B2 influenciou positivamente os testes de memória e de reconhecimento. Já no grupo dos indivíduos saudáveis, não houve associação entre a ingestão de vitamina B2 e a função cognitiva. Contudo, sendo este estudo observacional, não pode provar a causalidade, para além de os resultados serem difíceis de interpretar e aplicar à população em geral, pois não foi usada uma amostra aleatória. Assim, são necessários mais estudos prospetivos para investigar a relação de causalidade entre a função cognitiva e a ingestão de vitamina B2 (Kim *et al.*, 2014).

- Vitamina B3 – ou nicotinamida, tem sido extensivamente estudada como agente neuroprotetor. O tratamento com nicotinamida demonstrou melhoria sensorial, motora e cognitiva (Vonder Haar *et al.*, 2011; Vonder Haar *et al.*, 2014).

Com base na evidência em modelos animais, há um potencial considerável para o uso de nicotinamida em patologias neurológicas, todavia ainda há alguns fatores, nomeadamente o limite máximo para a toxicidade humana e a eficácia na população idosa e a longo prazo, que precisam de ser investigados antes de evoluir para os ensaios clínicos (Vonder Haar *et al.*, 2013).

- Vitamina B6 – ou piridoxina, é essencial à síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina para além de reduzir os níveis de homocisteína, visto que o seu aumento está associado ao risco de doença cerebrovascular e possíveis efeitos tóxicos sobre os neurónios do SNC (Ford *et al.*, 2012).

Estudos epidemiológicos indicam que um nível baixo de vitamina B6 é comum entre os idosos, sendo a hiperhomocisteinémia uma possível causa da demência.

No entanto, numa revisão que incluiu ensaios duplamente cegos e cujo objetivo primário era avaliar a eficácia da suplementação de vitamina B6 na cognição, não foi encontrada evidência do seu benefício, a curto prazo, sobre o humor (sintomas de depressão, fadiga e tensão) ou nas funções cognitivas. (Malouf *et al.*, 2003)

Também num ensaio multicêntrico e duplamente cego, cujo objetivo era a avaliação da eficácia e segurança da suplementação com vitaminas B, entre as quais a B6, não se observou o decréscimo do declínio cognitivo em doentes de Alzheimer (Aisen *et al.*, 2008).

Deste modo, são necessários mais ensaios clínicos para explorar os possíveis benefícios da suplementação com esta vitamina em indivíduos saudáveis bem como com déficit cognitivo e demência.

- Vitamina B9 – ou ácido fólico, tem sido largamente estudado no que diz respeito aos seus efeitos na cognição, particularmente em idosos. Juntamente com a vitamina B6 e a B12, a vitamina B9 é um importante cofator no ciclo da homocisteína, que é crucial para inúmeros processos, incluindo a expressão de ADN e a síntese de creatina, melatonina e noradrenalina (Haar *et al.*, 2015).

Num ensaio clínico randomizado, unicêntrico e controlado, envolvendo 180 indivíduos acima dos 65 anos, foram avaliados os efeitos da suplementação com ácido fólico na função cognitiva dessa mesma população. Nos 159 que completaram o ensaio, verificaram-se melhorias no ácido fólico sérico, na homocisteína e na vitamina B12 sérica. De um modo geral, encontrou-se evidência do efeito benéfico da suplementação, a curto prazo, em dois testes de avaliação da função cognitiva. Num futuro próximo, será necessário realizar ensaios maiores, a longo prazo e cujo um dos resultados a avaliar seja a demência, a fim de se chegar a uma melhor conclusão (Ma *et al.*, 2015).

- Vitamina B12 – ou cianocobalamina, é necessária na metilação da homocisteína. A sua deficiência tem sido associada a doenças neurodegenerativas e comprometimento cognitivo, contudo o tratamento com suplementação de vitamina B12 não altera consideravelmente a função cognitiva em indivíduos com deficiência pré-existente (Moore *et al.*, 2012).

Por outro lado, o tratamento com vitamina B12 e ácido fólico, em indivíduos com comprometimento cognitivo, levou à diminuição da atrofia cerebral (Health Quality Ontario, 2013).

Há ainda uma grande necessidade de ensaios clínicos para compreender a natureza da associação de insuficiência de vitamina B12 com doença neurodegenerativa.

As vitaminas B6, B9 e B12 são essenciais ao normal funcionamento do cérebro à medida que envelhecemos, como resultado da sua ação sobre o metabolismo da homocisteína e outros mecanismos. Contudo, investigações até ao momento ainda

não demonstraram evidência convincente do benefício da suplementação de vitaminas B na capacidade cognitiva, sendo prematuro concluir acerca desta terapia. São necessárias mais pesquisas para avaliar a dose ideal, a janela terapêutica e as diferenças individuais (Forbes *et al.*, 2015).

- Vitamina C – ou ácido ascórbico, é um antioxidante essencial no cérebro que exerce numerosas funções, incluindo a eliminação de ROS, neuromodulação e envolvimento na angiogênese.

Estudos experimentais em animais apontam a vitamina C como um fator chave na prevenção do declínio cognitivo, tanto no envelhecimento como em doenças neurodegenerativas. Contudo, ensaios clínicos em humanos não têm sido capazes de confirmar os efeitos benéficos da suplementação e/ou intervenção da vitamina C, tendo como uma das principais razões a diferença dos critérios de inclusão. Consequentemente, são necessários mais estudos usando a vitamina como única substância, ao invés de combinações de vitaminas, e focando subgrupos específicos com aumento da prevalência de deficiência de vitamina C (Hansen *et al.*, 2014).

- Vitamina E – sob a forma de tocoferóis e tocotrienóis, desempenha um papel crucial na proteção do SNC, atuando como antioxidante. A evidência de que os radicais livres podem contribuir para os processos patológicos da função cognitiva, incluindo a doença de Alzheimer, levou ao aumento do interesse pela utilização de vitamina E no tratamento do déficit cognitivo ligeiro (DCL) e da DA (Mangialasche *et al.*, 2010).

Contudo, há também a evidência de que a vitamina E usada em doses elevadas é considerada tóxica (acima de 3000 UI/dia) e pode estar associada a sintomas como fadiga e distúrbios gastrointestinais, ou mesmo conduzir à mortalidade. Por outro lado, tem havido um aumento crescente de evidências de que a suplementação com esta vitamina, em doses terapêuticas, pode também causar efeitos adversos como o aumento da tendência para hemorragias e a potenciação do efeito da aspirina. (Farina *et al.*, 2012; Miller *et al.*, 2005)

No entanto, as conclusões acerca da eficácia da vitamina são baseadas apenas na forma alfa-tocoferol e, portanto, não é possível comentar acerca das outras formas, sendo necessárias investigações futuras acerca destas para encontrar

provas convincentes de que a vitamina E é ou não benéfica no tratamento de demências (Farina *et al.*, 2012).

ii. Magnésio

Um mineral que, ao longo das últimas décadas, tem sido considerado de elevada importância em várias lesões neurológicas e que interage com outros micronutrientes para manter e promover o desempenho da função cognitiva, tal como a aprendizagem (Huskisson *et al.*, 2007).

O magnésio, o quarto ião mais abundante no corpo humano e um cofator para mais de 300 enzimas, é essencial para todos os organismos. É um dos iões mais importantes no SNC e a sua deficiência na dieta aumenta o risco de neurotoxicidade. Desempenha várias funções fisiológicas e homeostáticas, como a regulação do tónus vascular, e atua como um antagonista do cálcio, levando ao bloqueio não competitivo dos recetores NMDA no cérebro, controlando assim a sua abertura, que é fundamental para a plasticidade sináptica. (Basheer *et al.*, 2015)

Relativamente à plasticidade sináptica (referida anteriormente no subtítulo “A aprendizagem e a memória”), o magnésio é um regulador positivo. O aumento da sua concentração no fluido extracelular, dentro dos níveis fisiológicos, conduz a uma melhoria permanente da plasticidade sináptica em redes de neurónios do hipocampo, cultivados *in vitro*. Portanto, é agora necessário investigar, *in vivo*, se o aumento do magnésio no cérebro melhora ou não a função cognitiva. (Slutsky *et al.*, 2010)

Em publicações recentes, tem-se demonstrado os efeitos positivos de um novo sal de magnésio, o magnésio L-treonato (MgT), nos quais estão incluídos a melhoria da memória e da aprendizagem. No geral, a suplementação de magnésio foi eficaz na correção de deficiências cognitivas moderadas (Moncayo *et al.*, 2015). Este novo composto permite um maior aumento dos níveis de magnésio no cérebro face aos suplementos convencionais, para além de elevar a densidade e plasticidade sináptica, resultando em melhorias da memória e cognição.

Investigadores do MIT testaram a memória de trabalho espacial em modelos experimentais e verificaram que, no caso de suspender o MgT, a capacidade de memória decresce para a linha de base inicial (ver anexo II), o que comprova a sua importância (Alessio, 2012).

Porém, os estudos existentes ainda são na maioria em animais, pelo que é necessário realizar em humanos, a fim de comprovar a influência do magnésio no cérebro.

iii. *Ginkgo biloba*

A *Ginkgo biloba* é uma árvore cujas folhas são frequentemente usadas no contexto da saúde cognitiva. O seu extrato padronizado comercial, EGb 761, é um dos mais amplamente utilizados para a demência e défice cognitivo e um dos melhores avaliados e caracterizados (Tan *et al.*, 2015). Dados da literatura suportam a evidência de que uma dose de extrato com o máximo de 240 mg/dia é segura e não apresenta interações clinicamente relevantes com outra medicação (Dziwenka *et al.*, 2016).

Apesar da *Ginkgo biloba* não ser muito utilizada no tratamento de lesões cerebrais, tem sido explorada para o tratamento de doenças do foro neurológico com efeitos benéficos observados. Meta-análises de nove ensaios clínicos controlados, cujo tratamento teve efeito em 2561 indivíduos com demência e défice cognitivo, mostraram os benefícios gerais da EGb 761 na estabilização/diminuição do declínio na cognição, no comportamento e nas alterações clínicas globais destes doentes. (Tan *et al.*, 2015)

Estudos recentes afirmam que a *Ginkgo* é potencialmente benéfica na melhoria da função cognitiva, nas atividades da vida diária e em situações de comprometimento cognitivo leve ou DA. Contudo, devido à dimensão limitada das amostras, resultados inconsistentes e qualidade metodológica dos ensaios clínicos, são necessárias mais pesquisas e estudos multicêntricos para confirmar a eficácia e segurança e proporcionar uma generalização mais ampla dos resultados no futuro (Yang *et al.*, 2016).

iv. Ácidos gordos ómega-3

Os ácidos gordos ómega-3 fazem parte da gordura polinsaturada, a mais saudável que se pode consumir, encontrada no peixe e nos vegetais, e têm recebido atenção relativamente à prevenção do cancro, de doenças cardíacas e do acidente vascular cerebral (AVC).

Estes nutrientes desempenham um papel multifuncional no SNC, proporcionando um substrato para os fosfolípidos da membrana neuronal, modulação da neurotransmissão e proteção das células contra o stress oxidativo e a inflamação (Niemoller *et al.*, 2009).

Num estudo recente, em que um grupo de fêmeas de ratos foi sujeito a uma dieta adequada e outro a uma dieta deficiente de ácidos gordos ómega-3, descobriu-se que a remoção destes da dieta agrava os problemas de memória, visto que há deficiência do ácido docosahexaenóico (DHA), o principal ácido gordo ómega-3 no cérebro que é retido avidamente pelas membranas neuronais e que promove a neurotransmissão glutamatérgica, através do aumento da expressão do recetor NMDA (Desai *et al.*, 2014).

Outros estudos mostraram que a suplementação, administrada antes da ocorrência de déficit cognitivo, leva a melhorias na capacidade motora e na aprendizagem (Pu *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013).

Assim, há evidência de que a suplementação com ácidos gordos ômega-3 é bastante promissora no tratamento de lesões a nível cerebral para além de não se registarem efeitos adversos associados, contudo, é necessária uma investigação mais aprofundada no que concerne aos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos benéficos (Bos *et al.*, 2016).

v. Ginseng

O ginseng é uma família de plantas com uso difundido por todo o mundo há vários séculos. Os seus efeitos no cérebro e no sistema nervoso têm sido investigados e, com base em estudos laboratoriais e clínicos, sugeriu-se que poderia ter efeitos benéficos no desempenho cognitivo (Geng *et al.*, 2010).

Recentemente, o ginseng ganhou a atenção pelas suas propriedades preventivas na gripe, no cancro e na perda da capacidade cognitiva. Curiosamente, a ligação comum entre estas patologias é o estado inflamatório, que o ginseng é capaz de reduzir. O resultado destes estudos aponta para neuroprotecção, conferida pelos ginsenósidos - constituintes ativos do ginseng - através de uma combinação de mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes (Lee *et al.*, 2011; Yun *et al.*, 2010).

Os efeitos da suplementação de ginseng foram avaliados e concluiu-se que, embora o ginseng pareça ter alguns efeitos benéficos na cognição, no comportamento e na qualidade de vida, são necessários mais estudos rigorosos. Até ao momento, não há provas convincentes de que o ginseng seja benéfico para o cérebro ou em pessoas com demência ou comprometimento cognitivo. A relação entre os efeitos anti-neurodegenerativos e as estruturas dos ginsenósidos ainda não é totalmente conhecida (Khan *et al.*, 2015).

vi. Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10), ou ubiquinona, é uma coenzima essencial na produção mitocondrial de ATP e com atividade antioxidante, estando presente nos órgãos que necessitam de mais energia, tais como músculos, cérebro e coração.

Em estudos com modelos experimentais, a CoQ10 tem reportado melhorias na capacidade cognitiva devido ao aprimoramento do transporte de eletrões na mitocôndria (Dumont *et al.*, 2011; Mischley *et al.*, 2012).

Ao invés, um estudo randomizado controlado mostrou que a suplementação de CoQ10 não influenciou doentes com DA leve a moderada. No entanto, as evidências sobre esta questão ainda são limitadas e não há nenhum estudo prospetivo a avaliar o efeito preventivo da CoQ10 no risco de demência na população em geral (Galasko *et al.*, 2012).

vii. Fosfatidilcolina

A fosfatidilcolina, segundo os proprietários de suplementos alimentares, é um dos fosfolípidos mais comumente usado em idosos com dificuldades a nível da memória (Serby *et al.*, 2010).

Como o envelhecimento está associado a alterações na composição lipídica do cérebro, a suplementação com fosfolípidos tem sido sugerida como uma terapia efetiva na prevenção do declínio cognitivo (Vakhapova *et al.*, 2010).

Nos vários estudos existentes com suplementação de fosfatidilcolina não foram reportados efeitos adversos graves. Contudo, a evidência atual para o uso de fosfolípidos no desenvolvimento cognitivo é limitada, pois os ensaios clínicos são pequenos, a curto prazo e com dosagem, vias de administração e resultados heterogéneos (Gestuvo *et al.*, 2012).

Assim, são necessários estudos de maiores dimensões para confirmar antes de recomendar a suplementação com fosfolípidos.

IV. CONCLUSÃO

Atualmente não há uma resposta simples e direta para a otimização da memória e função cognitiva. Ao invés disso, há possíveis moduladores capazes de desencadear benefícios cognitivos, mas cujos resultados ainda são inconclusivos.

A par da pesquisa na ciência acerca dos mecanismos subjacentes às funções complexas do cérebro, tais como a aprendizagem, a memória e a atenção, têm surgido recentemente estudos com resultados interessantes sobre a modificação dessas mesmas funções.

Muitos dos fármacos aqui mencionados têm capacidade de influenciar as funções do cérebro, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes do foro neurológico, no entanto há uma necessidade urgente em discutir, na sociedade, as implicações éticas destes estimulantes cognitivos. (Normann *et al.*, 2012)

Neste contexto, surgiu o NERRI (Neuro-Enhancement: Responsible Research and Innovation), o primeiro projeto europeu, lançado em 2013, cujo objetivo é promover o diálogo sobre as implicações sociais, éticas e governamentais no campo do melhoramento cognitivo.

Porque somos tão ignorantes sobre o desenvolvimento cognitivo? Esta é uma das grandes questões que ainda se coloca nos dias de hoje. São vários os fatores em jogo, entre os quais se inclui o tamanho da amostra (que raramente excede as 50 pessoas, o que limita o seu poder) e a possibilidade de haver mais do que uma abordagem estatística para analisar o efeito estimulante no cérebro. Como consequência, há uma probabilidade maior de haver falsos positivos (Farah *et al.*, 2015).

De facto, até ao momento, não há evidência consistente e conclusiva de que os fármacos anteriormente referidos têm ação benéfica sobre as capacidades cognitivas para a maioria da população saudável (H. Cheung *et al.*, 2015; Zohny, 2015).

Em suma, e como resposta ao título desta monografia “Fármacos cérebro-ativos: mitos ou evidência científica?”, pode-se afirmar que a existência de fármacos potenciadores do cérebro, mais concretamente da função cognitiva, não são um mito, pois já há alguma evidência científica da sua eficácia, no entanto esta ainda é inconclusiva, havendo a necessidade de realizar estudos clínicos sensíveis para alcançar resultados consistentes.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, N. Joan; RÖNNBÄCK, Lars; HANSSON, Elisabeth - Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. **Nature Reviews Neuroscience**. . ISSN 1471-003X. 7:1 (2006) 41–53. doi: 10.1038/nrn1824.

AFERGAN, Eyal *et al.* - Delivery of serotonin to the brain by monocytes following phagocytosis of liposomes. **Journal of Controlled Release**. . ISSN 01683659. 132:2 (2008) 84–90. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.08.017.

AISEN, Paul S. *et al.* - High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. **JAMA**. . ISSN 1538-3598. 300:15 (2008) 1774–83. doi: 10.1001/jama.300.15.1774.

ALESSIO, Martin - Novel Magnesium Compound Reverses Neurodegeneration. **Life Extension**. 2012) 1.

BÂ, Abdoulaye - Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. **Cellular and molecular neurobiology**. . ISSN 1573-6830. 28:7 (2008) 923–31. doi: 10.1007/s10571-008-9297-7.

BASHEER, M. P. *et al.* - A study of serum magnesium, calcium and phosphorus level, and cognition in the elderly population of South India. **Alexandria Journal of Medicine**. . ISSN 20905068. 2015). doi: 10.1016/j.ajme.2015.11.001.

BATTLEDAY, R. M.; BREM, A. K. - Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: a systematic review. **European Neuropsychopharmacology**. . ISSN 0924977X. 25:11 (2015) 1865–1881. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.028.

BOS, Dienneke J. *et al.* - Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? **European Neuropsychopharmacology**. . ISSN 0924977X. 26:3 (2016) 546–561. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.031.

CAPELA, João Paulo *et al.* - Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. **Molecular neurobiology**. . ISSN 0893-7648. 39:3 (2009) 210–71. doi: 10.1007/s12035-009-8064-1.

CHAMBERLAIN, Samuel R. *et al.* - Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. **Science (New York, N.Y.)**. . ISSN 1095-9203. 311:5762 (2006) 861–3. doi: 10.1126/science.1121218.

CHEN, Yan; LIU, Lihong - Modern methods for delivery of drugs across the blood–brain barrier. **Advanced Drug Delivery Reviews**. . ISSN 0169409X. 64:7 (2012) 640–665. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.010.

DESAI, Abhishek; KEVALA, Karl; KIM, Hee-Yong - Depletion of brain docosahexaenoic acid impairs recovery from traumatic brain injury. **PloS one**. . ISSN 1932-6203. 9:1 (2014) e86472. doi: 10.1371/journal.pone.0086472.

DUMONT, Magali *et al.* - Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. **Journal of Alzheimer’s disease : JAD**. . ISSN 1875-8908. 27:1 (2011) 211–23. doi: 10.3233/JAD-2011-110209.

DZIWENKA, Margitta; COPPOCK, Robert W. - Chapter 49 – Ginkgo biloba. Em **Nutraceuticals**. ISBN 9780128021477. p. 681–691.

FARAH, Martha J. *et al.* - NEUROSCIENCE. The unknowns of cognitive enhancement. **Science (New York, N.Y.)**. . ISSN 1095-9203. 350:6259 (2015) 379–80. doi: 10.1126/science.aad5893.

FARINA, Nicolas *et al.* - Vitamin E for Alzheimer’s dementia and mild cognitive impairment. **The Cochrane database of systematic reviews**. . ISSN 1469-493X. 11:2012) CD002854. doi: 10.1002/14651858.CD002854.pub3.

FORBES, Scott C. *et al.* - Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Canadian geriatrics journal : CGJ**. . ISSN 1925-8348. 18:4 (2015) 231–45. doi: 10.5770/cgj.18.189.

FORD, Andrew H.; ALMEIDA, Osvaldo P. - Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Alzheimer’s disease : JAD**. . ISSN 1875-8908. 29:1 (2012) 133–49. doi: 10.3233/JAD-2012-111739.

GALASKO, Douglas R. *et al.* - Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. **Archives of neurology**. . ISSN 1538-3687. 69:7 (2012) 836–41. doi: 10.1001/archneurol.2012.85.

GENG, Jinsong *et al.* - Ginseng for cognition. **The Cochrane database of systematic reviews**. . ISSN 1469-493X. 12 (2010) CD007769. doi: 10.1002/14651858.CD007769.pub2.

GESTUVO, Mk; HUNG, Ww - Common dietary supplements for cognitive health. **Aging health**. . ISSN 1745-509X. 8:1 (2012) 89–97. doi: 10.2217/AHE.11.92.

H. CHEUNG, Erick; M. PIERRE, Joseph - The Medical Ethics of Cognitive Neuroenhancement. **AIMS Neuroscience**. . ISSN 2373-7972. 2:3 (2015) 105–122. doi: 10.3934/Neuroscience.2015.3.105.

HAAR, Cole Vonder *et al.* - Vitamins and Nutrients as Primary Treatments in Experimental Brain Injury: Clinical Implications for Nutraceutical Therapies. **Brain research**. . ISSN 1872-6240. 2015). doi: 10.1016/j.brainres.2015.12.030.

HANSEN, Stine Normann; TVEDEN-NYBORG, Pernille; LYKKESFELDT, Jens - Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? **Nutrients**. . ISSN 2072-6643. 6:9 (2014) 3818–46. doi: 10.3390/nu6093818.

HEALTH QUALITY ONTARIO, Health Quality - Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. **Ontario health technology assessment series**. . ISSN 1915-7398. 13:23 (2013) 1–45.

HEISHMAN, Stephen J.; KLEYKAMP, Bethea A.; SINGLETON, Edward G. - Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. **Psychopharmacology**. . ISSN 1432-2072. 210:4 (2010) 453–69. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1.

HO, P. I. *et al.* - Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. **Journal of neurochemistry**. . ISSN 0022-3042. 78:2 (2001) 249–53.

HUSAIN, Masud; MEHTA, Mitul A. - Cognitive enhancement by drugs in health and disease. **Trends in cognitive sciences**. . ISSN 1879-307X. 15:1 (2011) 28–36. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.002.

HUSKISSON, E.; MAGGINI, S.; RUF, M. - The influence of micronutrients on cognitive function and performance. **The Journal of international medical research**. . ISSN 0300-0605. 35:1 (2007) 1–19. doi: 10.1177/147323000703500101.

KAUER, Julie A.; MALENKA, Robert C. - Synaptic plasticity and addiction. **Nature Reviews Neuroscience**. . ISSN 1471-003X. 8:11 (2007) 844–858. doi: 10.1038/nrn2234.

KERNS, Jennifer C.; ARUNDEL, Cherinne; CHAWLA, Lakhmir S. - Thiamin deficiency in people with obesity. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**. . ISSN 2156-5376. 6:2 (2015) 147–53. doi: 10.3945/an.114.007526.

KHAN, Salman; TOSUN, Alev; KIM, Yeong Shik - Chapter 31 – Ginsenosides as Food Supplements and Their Potential Role in Immunological and Neurodegenerative Disorders. Em **Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease**. ISBN 9780124114623. p. 303–309.

KIM, Hyesook *et al.* - Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. **Nutrition journal**. . ISSN 1475-2891. 13:1 (2014) 118. doi: 10.1186/1475-2891-13-118.

KOH, Freda *et al.* - Role of dietary protein and thiamine intakes on cognitive function in healthy older people: a systematic review. **Nutrients**. . ISSN 2072-6643. 7:4 (2015) 2415–39. doi: 10.3390/nu7042415.

LEE, Davy C. W.; LAU, Allan S. Y. - Effects of Panax ginseng on tumor necrosis factor- α -mediated inflammation: a mini-review. **Molecules (Basel, Switzerland)**. . ISSN 1420-3049. 16:4 (2011) 2802–16. doi: 10.3390/molecules16042802.

LINSEN, A. M. W. *et al.* - Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**. . ISSN 1469-5111. 17:6 (2014) 961–77. doi: 10.1017/S1461145713001594.

LOVELL, Mark A. *et al.* - Calcium Channel Blockers, Progression to Dementia, and Effects on Amyloid Beta Peptide Production. **Oxidative medicine and cellular longevity**. . ISSN 1942-0994. 2015:2015) 787805. doi: 10.1155/2015/787805.

MA, Fei *et al.* - Effects of 6-Month Folic Acid Supplementation on Cognitive Function and Blood Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial in China. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. . ISSN 1758-535X. 2015). doi: 10.1093/gerona/glv183.

MALOUF, Reem; GRIMLEY EVANS, John - Vitamin B6 for cognition. Em MALOUF, REEM (Ed.) - **Cochrane Database of Systematic Reviews** [Em linha]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2003 [Consult. 11 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004393>.v. 93. p. CD004393.

MANGIALASCHE, Francesca *et al.* - High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**. . ISSN 1875-8908. 20:4 (2010) 1029–37. doi: 10.3233/JAD-2010-091450.

MICOULAUD-FRANCHI, J. A.; MACGREGOR, A.; FOND, G. - A preliminary study on cognitive enhancer consumption behaviors and motives of French Medicine and Pharmacology students. **European review for medical and pharmacological sciences**. . ISSN 2284-0729. 18:13 (2014) 1875–8.

MILLER, Edgar R. *et al.* - Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. **Annals of internal medicine**. . ISSN 1539-3704. 142:1 (2005) 37–46.

MISCHLEY, Laurie K.; ALLEN, Jason; BRADLEY, Ryan - Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**. . ISSN 1878-5883. 318:1-2 (2012) 72–5. doi: 10.1016/j.jns.2012.03.023.

MONCAYO, Roy; ORTNER, Karina - Multifactorial determinants of cognition — Thyroid function is not the only one. **BBA Clinical**. . ISSN 22146474. 3:2015) 289–298. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.04.002.

MOORE, Eileen *et al.* - Cognitive impairment and vitamin B12: a review. **International psychogeriatrics / IPA**. . ISSN 1741-203X. 24:4 (2012) 541–56. doi: 10.1017/S1041610211002511.

NIEMOLLER, Tiffany D.; STARK, David T.; BAZAN, Nicolas G. - Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid is the precursor of neuroprotectin D1 in the nervous system. **World review of nutrition and dietetics**. . ISSN 0084-2230. 99:2009) 46–54. doi: 10.1159/000192994.

NORMANN, Claus; NISSEN, Christoph; FRASE, Lukas - Neuroenhancement strategies for psychiatric disorders: rationale, status quo and perspectives. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**. . ISSN 1433-8491. 262 Suppl :2012) S113–6. doi: 10.1007/s00406-012-0356-1.

PETERS, Ruth; BOOTH, Andrew; PETERS, Jean - A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. **Journal of hypertension**. . ISSN 1473-5598. 32:10 (2014) 1945–57; discussion 1957–8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000273.

PU, Hongjian *et al.* - Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves neurologic recovery and attenuates white matter injury after experimental traumatic brain injury. **Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**. . ISSN 1559-7016. 33:9 (2013) 1474–84. doi: 10.1038/jcbfm.2013.108.

REPANTIS, Dimitris; LAISNEY, Oona; HEUSER, Isabella - Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. **Pharmacological research**. . ISSN 1096-1186. 61:6 (2010) 473–81. doi: 10.1016/j.phrs.2010.02.009.

RODRÍGUEZ-MARTÍN, J. L.; QIZILBASH, N.; LÓPEZ-ARRIETA, J. M. - Thiamine for

Alzheimer's disease. **The Cochrane database of systematic reviews**. . ISSN 1469-493X. 2 (2001) CD001498. doi: 10.1002/14651858.CD001498.

SCHNEIDER, Lon S. *et al.* - Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. **Archives of neurology**. . ISSN 1538-3687. 68:8 (2011) 991–8. doi: 10.1001/archneurol.2011.69.

SERBY, Michael J.; YHAP, Christine; LANDRON, Eva Y. - A study of herbal remedies for memory complaints. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**. . ISSN 1545-7222. 22:3 (2010) 345–7. doi: 10.1176/jnp.2010.22.3.345.

SILVA, Alcino J. - Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. **Journal of neurobiology**. . ISSN 0022-3034. 54:1 (2003) 224–37. doi: 10.1002/neu.10169.

SLUTSKY, Inna *et al.* - Enhancement of Learning and Memory by Elevating Brain Magnesium. **Neuron**. . ISSN 08966273. 65:2 (2010) 165–177. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.026.

STUCHLIK, Ales - Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. . ISSN 1662-5153. 8:2014) 106. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00106.

TAN, Meng-Shan *et al.* - Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**. . ISSN 1875-8908. 43:2 (2015) 589–603. doi: 10.3233/JAD-140837.

UPTON, Richard N. - Cerebral uptake of drugs in humans. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**. . ISSN 0305-1870. 34:8 (2007) 695–701. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04649.x.

VAKHAPOVA, Veronika *et al.* - Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. **Dementia and geriatric cognitive disorders**. . ISSN 1421-9824. 29:5 (2010) 467–74. doi: 10.1159/000310330.

VONDER HAAR, Cole *et al.* - The Use of Nicotinamide as a Treatment for Experimental Traumatic Brain Injury and Stroke: A Review and Evaluation. **Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics**. . ISSN 2167065X. S1:2013). doi: 10.4172/2167-065X.S1-005.

VONDER HAAR, Cole *et al.* - Deficits in discrimination after experimental frontal brain injury are mediated by motivation and can be improved by nicotinamide administration. **Journal of neurotrauma**. . ISSN 1557-9042. 31:20 (2014) 1711–20. doi: 10.1089/neu.2014.3459.

VONDER HAAR, Cole; ANDERSON, Gail D.; HOANE, Michael R. - Continuous nicotinamide administration improves behavioral recovery and reduces lesion size following bilateral frontal controlled cortical impact injury. **Behavioural brain research**. . ISSN 1872-7549. 224:2 (2011) 311–7. doi: 10.1016/j.bbr.2011.06.009.

WANG, Tao *et al.* - Effect of fish oil supplementation in a rat model of multiple mild traumatic brain injuries. **Restorative neurology and neuroscience**. . ISSN 1878-3627. 31:5 (2013) 647–59. doi: 10.3233/RNN-130316.

WHETSTINE, Leslie M. - Cognitive Enhancement: Treating or Cheating? **Seminars in pediatric neurology**. . ISSN 1558-0776. 22:3 (2015) 172–6. doi: 10.1016/j.spen.2015.05.003.

YANG, Guoyan *et al.* - Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Current topics in medicinal chemistry**. . ISSN 1873-4294. 16:5 (2016) 520–8.

YUN, Taik-Koo *et al.* - Non-organ-specific preventive effect of long-term administration of Korean red ginseng extract on incidence of human cancers. **Journal of medicinal food**. . ISSN 1557-7600. 13:3 (2010) 489–94. doi: 10.1089/jmf.2009.1275.

ZEMPLÉNI, Janos. - **Handbook of vitamins**. [S.l.] : Taylor & Francis, 2007. ISBN 9780849340222.

ZOHNY, Hazem - The Myth of Cognitive Enhancement Drugs. **Neuroethics**. . ISSN 1874-5490. 8:3 (2015) 257–269. doi: 10.1007/s12152-015-9232-9.

ANEXOS

Anexo I - Composição de suplementos alimentares para a fadiga intelectual

Azul – Componentes presentes, no mínimo, em 6 dos suplementos mencionados

Verde – Componentes presentes em menos de 6 dos suplementos mencionados, mas considerados relevantes durante a pesquisa

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES						
		Magnésio	Gengibre	Ómega 3 e 6	Aspartato de arginina	Ginseng	Guaraná	Fósforo
Bio-ritmo	Fís. e Intel.	x			x			
Movitum	Fís. e Intel.	x			x	x	x	x
Qi best age	Intelec.							
Absorvit smart 50+	Intelec.							
Magnésio fos	Fís. e Intel.	x						
Cerebrum student	Intelec.							x
Cerebrum forte	Intelec.	x	x			x	x	
Qi energy	Intelec.			x				
Neurozan plus (cp)	Intelec.	x						
Neurozan sénior	Intelec.	x				x		
Cerebrum	Fís. e Intel.	x				x	x	x
Memofante cáps.	Intelec.				x	x		
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.	x				x		
Primus	Intel.	x		x				
Epamar ginkgo	Intel.							
Neuralex	Intel.			x				
Memofix	Intel.	x		x				
Movitum active	Fís. e Intel.				x	x	x	x
Fosfoglutina b6	Fís. e Intel.	x						x

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES						
		Ginkgo	Vit. C	Vit. B 6	Bacopa monnieri	Vit. E	Ácido fólico (B9)	FOS (Fructo-oligossacáridos)
Bio-ritmo	Fís. e Intel.			x				
Movitum	Fís. e Intel.	x	x	x				
QI Best Age	Intelec.	x		x	x	x	x	
Absorvit Smart 50+	Intelec.	x		x	x			
Magnésio FOS	Fís. e Intel.			x				x
Cerebrum student	Intelec.			x			x	
Cerebrum forte	Intelec.		x	x				
Qi energy	Intelec.	x		x		x		
Neurozan plus (cp)	Intelec.	x	x	x		x	x	
Neurozan sénior	Intelec.	x	x	x		x	x	
Cerebrum	Fís. e Intel.							
Memofante Cáps.	Intelec.		x	x			x	
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.							
Primus	Intel.					x	x	
Epamar Ginkgo	Intel.	x				x		
Neuralex	Intel.			x			x	
Memofix	Intel.	x		x		x	x	
Movitum Active	Fís. e Intel.	x	x	x				
Fosfoglutina B6	Fís. e Intel.			x				

FÁRMACOS CÉREBRO-ATIVOS: MITOS OU EVIDÊNCIA CIENTÍFICA?

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES					
		Cafeína	Ác. glutâmico	Fosfatidilcolina	Coenzima Q10	Vit. B 12	Vit. B 2
Bio-ritmo	Fís. e Intel.						
Movitum	Fís. e Intel.	x					x
QI Best Age	Intelec.						
Absorvit Smart 50+	Intelec.		x	x	x	x	x
Magnésio FOS	Fís. e Intel.						
Cerebrum student	Intelec.			x			x
Cerebrum forte	Intelec.	x	x	x			x
Qi energy	Intelec.						
Neurozan plus (cp)	Intelec.			x	x	x	x
Neurozan sénior	Intelec.		x	x	x	x	x
Cerebrum	Fís. e Intel.			x			
Memofante Cáps.	Intelec.					x	x
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.						
Primus	Intel.					x	
Epamar Ginkgo	Intel.				x		
Neuralex	Intel.					x	
Memofix	Intel.			x	x	x	
Movitum Active	Fís. e Intel.						x
Fosfoglutina B6	Fís. e Intel.		x				

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES						
		Vit. B 1	Vit. D	Vit. B 3	Vit. B 5	Cálcio	Manganês	L-Lisina
Bio-ritmo	Fís. e Intel.							
Movitum	Fís. e Intel.	x						
QI Best Age	Intelec.							
Absorvit Smart 50+	Intelec.	x					x	x
Magnésio FOS	Fís. e Intel.							
Cerebrum student	Intelec.	x						
Cerebrum forte	Intelec.	x				x		x
Qi energy	Intelec.							
Neurozan plus (cp)	Intelec.	x	x	x	x			
Neurozan sénior	Intelec.	x	x	x			x	
Cerebrum	Fís. e Intel.					x	x	
Memofante Cáps.	Intelec.	x			x			
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.							
Primus	Intel.							
Epamar Ginkgo	Intel.							
Neuralex	Intel.							
Memofix	Intel.		x					
Movitum Active	Fís. e Intel.	x						
Fosfoglutina B6	Fís. e Intel.					x		

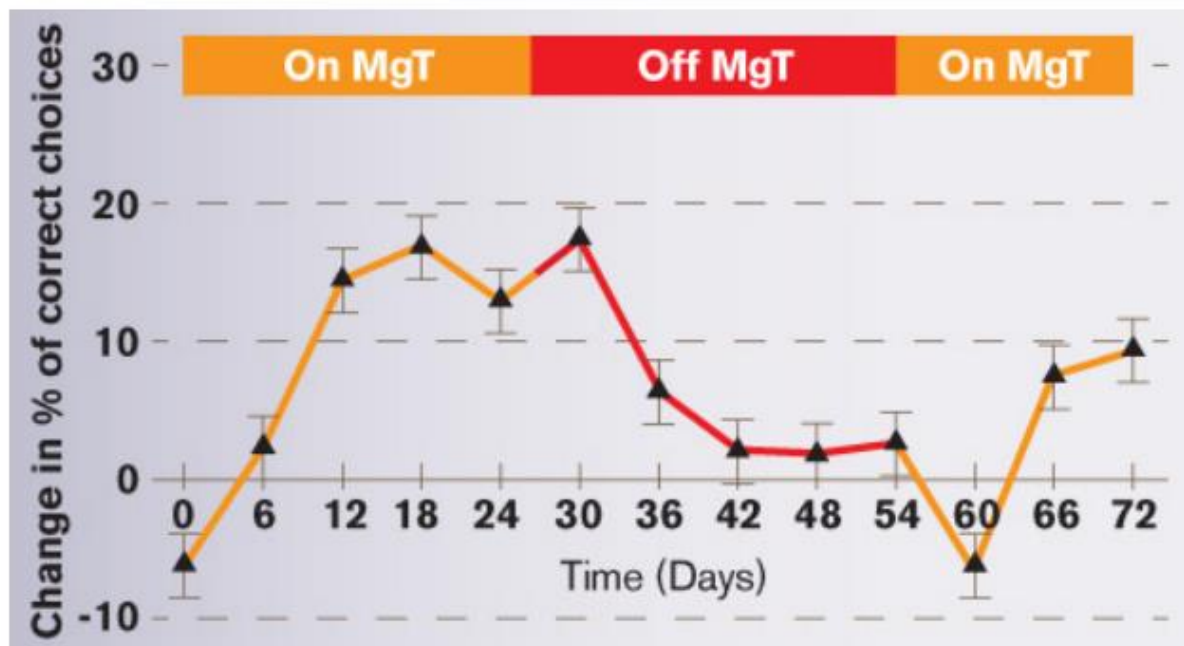
FÁRMACOS CÉREBRO-ATIVOS: MITOS OU EVIDÊNCIA CIENTÍFICA?

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES						
		Resveratrol	Fosfatidilinositol	L-Glutamina	Biotina	Beta-caroteno	Zinco	Metionina
Bio-ritmo	Fís. e Intel.							
Movitum	Fís. e Intel.							
QI Best Age	Intelec.							
Absorvit Smart 50+	Intelec.	x	x	x	x			
Magnésio FOS	Fís. e Intel.							
Cerebrum student	Intelec.							
Cerebrum forte	Intelec.						x	x
Qi energy	Intelec.					x	x	
Neurozan plus (cp)	Intelec.			x			x	
Neurozan sénior	Intelec.						x	x
Cerebrum	Fís. e Intel.							
Memofante Cáps.	Intelec.				x			
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.							
Primus	Intel.							
Epamar Ginkgo	Intel.							
Neuralex	Intel.							
Memofix	Intel.			x				
Movitum Active	Fís. e Intel.							
Fosfoglutina B6	Fís. e Intel.							

SUPLEMENTO	FADIGA	COMPONENTES						
		L-Arginina	Fosfatidilserina	Trigo, milho, aveia	Glicero fosfato	L-Glutatião	Selénio	Fenilalanina
Bio-ritmo	Fís. e Intel.							
Movitum	Fís. e Intel.							
QI Best Age	Intelec.							
Absorvit Smart 50+	Intelec.							
Magnésio FOS	Fís. e Intel.							
Cerebrum student	Intelec.	x	x					
Cerebrum forte	Intelec.	x						x
Qi energy	Intelec.							
Neurozan plus (cp)	Intelec.	x	x					
Neurozan sénior	Intelec.	x	x					
Cerebrum	Fís. e Intel.	x						
Memofante Cáps.	Intelec.		x					
Ginsactiv energy	Fís. e Intel.			x	x			
Primus	Intel.							
Epamar Ginkgo	Intel.							
Neuralex	Intel.							
Memofix	Intel.		x			x	x	
Movitum Active	Fís. e Intel.							
Fosfoglutina B6	Fís. e Intel.							

Recolha de dados no decorrer do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária e no site <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/category/view/s/fadiga-fisica-e-intelectual/id/1138/>

Anexo II – Influência da presença/ausência de MgT na memória de trabalho



Desenvolvimento da memória de trabalho espacial com MgT em animais envelhecidos – Retirado de Alessio, 2012

A suplementação com MgT melhorou a memória de trabalho espacial em cerca de 19% dos animais.

Quando a suplementação foi interrompida, a memória retornou à linha de base em cerca de 12 dias. Quando a suplementação foi reiniciada, a memória recuperou o seu nível também dentro de 12 dias.