



FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

A UTILIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA DE SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE NOOTRÓPICA

Luís Ricardo Charneca Requetim

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

2013



FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

A UTILIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA DE SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE NOOTRÓPICA

Luís Ricardo Charneca Requetim

Orientação:

Professor Doutor Bruno Sepodes

Coorientação:

Professora Doutora Custódia Fonseca

2013

A utilização em terapêutica de substâncias com atividade nootrópica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e contam da listagem de referências incluída.

(Luís Requetim)

© Luís Requetim.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao Professor Doutor Bruno Sepodes pela paciência, disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

Aos elementos da direção de curso, Professora Doutora Ana Grenha, Professora Doutora Isabel Ramalinho e Professora Doutora Custódia Fonseca, que tudo fizeram pelo curso de Ciências Farmacêutica e pela disponibilidade para resolverem os problemas que foram surgindo ao longo destes 5 anos.

A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, por todos os conhecimentos transmitidos ao longo deste percurso.

À minha família, pelo apoio incondicional e incentivo demonstrado durante estes anos.

Aos meus amigos, aqueles de sempre e aqueles que conheci no Algarve, tanto do curso como da tuna, e que foram a minha segunda família durante 5 anos. Obrigado pela paciência, amizade e companheirismo. Levo de vocês lembranças para a vida e lições daquelas que não se encontram em livros.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital da Luz e da Farmácia Ferro, que me ajudaram a colocar em prática os ensinamentos adquiridos neste curso.

Resumo

As substâncias nootrópicas têm como principal finalidade o aumento do desempenho cognitivo no ser humano. Define-se como desempenho cognitivo a capacidade de atenção, memória, raciocínio, linguagem e compreensão. Estas capacidades podem ser reduzidas por alguma lesão a nível cerebral, por doença e também com o processo natural de envelhecimento.

Várias patologias são responsáveis pela redução da cognição, como a doença de Alzheimer que é uma doença degenerativa com a capacidade de provocar dificuldades na linguagem e perda de memória. As substâncias nootrópicas ajudam a diminuir a progressão deste tipo de patologias neurodegenerativas e proporcionam aos doentes uma maior qualidade de vida.

Apesar do principal alvo destas substâncias serem indivíduos com problemas cognitivos, nos últimos tempos tem-se registado um aumento da utilização destes fármacos por indivíduos saudáveis.

Em estudos recentes foi possível observar que certos estimulantes, como o metilfenidato (indicado no tratamento do Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade ou da narcolepsia) têm vindo a ganhar popularidade no meio académico como forma de melhorar a *performance* dos estudantes.

Esta dissertação tem como principal objetivo estudar as principais substâncias nootrópicas existentes, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação e a sua relação com as patologias para as quais estão indicadas. Com a crescente utilização, principalmente de estimulantes, em indivíduos saudáveis pretende-se também explorar este uso *off-label* e perceber qual o verdadeiro efeito nas capacidades cognitivas desta população. A venda de suplementos alimentares que afirmam aumentar a *performance* cognitiva está também em crescente expansão e por isso é importante entender de que forma exercem este efeito.

Palavras-chave: Atenção; Cognição; Estimulantes; Memória; Nootrópico

Abstract

Nootropic drugs have as main objective enhance cognition in human beings. Cognition can be defined as the ability of attention, memory, reasoning, language and comprehension. This capacities can be decreased by disease, trauma or because of the natural aging process.

Several pathologies are responsible for the reduction on cognition, like Alzheimer's disease, which is a neurodegenerative problem that can cause language impairment and loss of memory. Nootropics can help to decrease the progress of this kind of pathologies and improve the quality of life in the patients.

The main target of this drugs are subjects with cognitive dysfunction problems, but in recent times, an increase on the use of nootropic substances by healthy people has been observed.

Prescription drugs with stimulant properties, like methylphenidate (recommended in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder or in narcolepsy) have gained popularity in the academic environment with the objective of increase student's performance.

The main goal of this dissertation is to study the principal nootropic substances in the market. I will focus on their mechanism of action and how it affects the pathologies for which they are prescribed. Due to the increase use of this class of drugs among healthy subjects, this *off-label* use and the real effect on this population will also be explored. Dietary supplements that promise a cognitive performance increase are in big expansion, so it's also important to understand in which way they exert their effect.

Keywords: Attention, Cognition, Memory, Nootropic, Stimulants

Índice

Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	x
Lista de Abreviaturas	xi
1) Introdução	1
2) Sistema Nervoso: Princípios Básicos	3
2.1. Divisões do Sistema Nervoso	3
2.2. Sinapse.....	4
2.3. Neurotransmissores.....	5
2.3.1. Acetilcolina (ACh).....	5
2.3.2. Serotonina.....	5
2.3.3. Dopamina.....	6
2.3.4. Noradrenalina (NA) e Adrenalina.....	6
2.3.5. Ácido gama-aminobutírico (GABA).....	6
2.3.6. Glutamato.....	7
3) A cognição e os processos cognitivos	8
3.1. Memória.....	9
3.2. Atenção	10
4) Défice cognitivo: patologias associadas	11
4.1. Doença de Alzheimer (DA)	12
4.2. Doença de Parkinson (DP)	13
4.3. Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade (TDAH).....	13
4.4. Acidente Vascular Cerebral (AVC).....	14
4.5. Esclerose Múltipla (EM)	14
5) Substâncias com efeito Nootrópico	16
5.1. Piracetam.....	16
5.1.1. Mecanismo de Ação	18
5.1.2. Utilização em Terapêutica	19
5.2. Alcaloides da Vinca.....	22
5.2.1. Mecanismo de Ação	23
5.2.2. Utilização em Terapêutica	24

5.3. Memantina	25
5.3.1. Mecanismo de Ação	26
5.3.2. Utilização em Terapêutica	27
5.4. Inibidores da Acetilcolinesterase	29
5.4.1. Mecanismo de Ação	30
5.4.2. Utilização em Terapêutica	32
5.5. Metilfenidato	33
5.5.1. Mecanismo de Ação	34
5.5.2. Utilização em Terapêutica	35
5.6. Atomoxetina	36
5.6.1. Mecanismo de Ação	37
5.6.2. Utilização em Terapêutica	38
5.7. Modafinil	39
5.7.1. Mecanismo de Ação	40
5.7.2. Utilização em Terapêutica	41
5.8. Idebenona	42
5.8.1. Mecanismo de Ação	43
5.8.2. Utilização em Terapêutica	44
5.9. Nicergolina	45
5.9.1. Mecanismo de Ação	46
5.9.2. Utilização em Terapêutica	46
6) O papel do farmacêutico	47
6.1. Suplementos Alimentares	47
6.1.1. Panax Ginseng (Ginseng Asiático)	47
6.1.2. Ginkgo Biloba	48
6.1.3. Ácidos Gordos Polinsaturados	49
6.1.4. Cafeína	49
6.2. Medidas não-farmacológicas	50
7) Substâncias Nootrópicas em indivíduos saudáveis	51
8) Conclusão	53
Bibliografia	55

Índice de Figuras

Figura 2.1- Sinapse química	4
Figura 3.1- Funções cognitivas que contribuem para a performance mental.	8
Figura 4.1- Declínio da memória com a idade.....	11
Figura 7.1- Estrutura química do piracetam	17
Figura 7.2- Estrutura química da vinpocetina.	22
Figura 7.3- Estrutura química da memantina.....	25
Figura 7.4- Estrutura química do donepezilo	30
Figura 7.5- Mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase	31
Figura 7.6- Estrutura química do Metilfenidato	34
Figura 7.7- Mecanismo de ação do metilfenidato.	35
Figura 7.8 - Estrutura química da atomoxetina.....	366
Figura 7.9 - Mecanismo de ação da ATX.	388
Figura 7.10 - Estrutura química do Modafinil	39
Figura 7.11- Estrutura química da Idebenona.	43
Figura 7.12- Estrutura química da Nicergolina	45

Índice de Tabelas

Tabela 7.1 - Características gerais do Piracetam	17
Tabela 7.2 - Características gerais da vinpocetina	23
Tabela 7.3 - Características gerais da memantina.....	26
Tabela 7.4 - Características gerais dos inibidores da acetilcolinesterase.....	30
Tabela 7.5 - Características gerais do metilfenidato	34
Tabela 7.6. -Caraterísticas gerais Atomoxetina	37
Tabela 7.7 - Características gerais modafinil	40
Tabela 7.8 - Características gerais da idebenona.....	43
Tabela 7.9 - Características gerais da nicergolina	46

Lista de Abreviaturas

ACh – Acetilcolina (“Acetylcholine”)

ATX – Atomoxetina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

COMT – Catecol – O - Metiltransferase

CGR - Células Ganglionares da Retina

DA – Doença de Alzheimer

DAT – Transportador de Dopamina (“Dopamine Transporter”)

DP – Doença de Parkinson

EM – Esclerose Múltipla

GABA - Ácido gama-aminobutírico (“*gamma*-Aminobutyric acid”)

ISRS – Inibidor Setetivo da Recaptação de Serotonina

MAO – Monoamina oxidase

NA – Noradrenalina

NAT – Transportador de noradrenalina (“Norepinephrine transporter”)

PUFA – Ácidos Gordos Polinsaturados (“Polyunsaturated fatty acid”)

SAOS - Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TDAH – Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade

TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo

1) Introdução

Com a população cada vez mais envelhecida, surge a necessidade de descobrir e utilizar substâncias capazes de contrariar a degeneração cerebral característica do avançar da idade. O défice cognitivo é um dos fatores que mais afeta as atividades diárias da população idosa.

A cognição pode ser definida como o conjunto de processos que o organismo utiliza para organizar informação. Inclui a aquisição da informação (percepção) e a seleção (atenção), entendimento e retenção (memória) dessa mesma informação. Esta informação guia os nossos comportamentos no dia-a-dia.¹

O estudo dos processos cognitivos, bem como as suas bases fisiológicas remonta ao século XIX. Técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de positrões, ressonância magnética ou a electroencefalografia, permitiram um grande avanço nas últimas duas décadas, no que diz respeito ao estudo desta relação entre o cérebro e a mente.² Com o desenvolvimento tecnológico, torna-se mais fácil perceber como funciona o nosso sistema cognitivo e o que leva à sua disfunção, e assim tentar encontrar fármacos capazes de atuar nesses processos.

Em 1972, em ensaios clínicos realizados, o fármaco piracetam mostrou possuir a propriedade de melhorar a memória. O termo nootrópico surge assim pelas mãos de Dr. Corneliu Giurgea, derivado do grego: “Que atua na mente”.³

Um relatório da Academia de Ciências Médicas de Inglaterra realizado em 2008 estimava que, na altura, mais de 600 compostos em todo o mundo estariam a ser avaliados para o tratamento de doenças neurodegenerativas e que nas próximas décadas um grande número de substâncias com efeito nootrópico estariam disponíveis.⁴

A base molecular por trás do efeito exercido por estas substâncias na cognição, ainda não foi totalmente esclarecida. Acredita-se que atuem na componente química do cérebro ao regularem a libertação de neurotransmissores que estão envolvidos no processamento de informação. Esta regulação é feita através da modulação de recetores e canais iónicos ou afetando a expressão genética a nível neuronal.

A acetilcolina (ACh), glutamato, dopamina e noradrenalina (NA) e as suas cascatas de sinalização são alvos conhecidos de alguns nootrópicos. Por exemplo, a ACh está envolvida na concentração e na formação de novas memórias. Inibidores da degradação deste neurotransmissor, como o donepezilo e a galantamina, são atualmente utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer

O consumo ilícito de algumas substâncias utilizadas em terapêutica cognitiva é um problema atual. Estimulantes como o metilfenidato, utilizado no transtorno do Déficit de Atenção com hiperatividade, são hoje em dia utilizados de forma ilícita por estudantes e trabalhadores com o intuito de diminuir a necessidade de dormir, aumentar a concentração e melhorar a produtividade.

A promessa de melhoria da *performance* cognitiva está também muito presente no mercado dos suplementos alimentares. Neste setor, em constante expansão, são apresentados vários compostos químicos e naturais cujo objetivo passa por aumentar a nossa capacidade de concentração e memorização em alturas de maior esforço.

No âmbito desta dissertação, começarei por descrever de forma geral o sistema nervoso e os seus principais componentes, a função cognitiva e algumas patologias a ela associada. As principais substâncias nootrópicas, o seu mecanismo de ação, uso terapêutico e *off-label* são depois abordados em maior detalhe. Sendo o farmacêutico um dos profissionais de saúde de mais fácil acesso por parte da população, a sua importância nessa temática é destacada neste trabalho. Por fim, disponibilizarei a informação sobre a utilização e eficácia de nootrópicos por indivíduos saudáveis.

2) Sistema Nervoso: Princípios Básicos

2.1. Divisões do Sistema Nervoso

O sistema nervoso está envolvido na maioria das funções do nosso corpo. Este pode ser subdividido no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Em termos estruturais, o primeiro compreende o cérebro e a medula espinal, enquanto o segundo compreende os nervos cranianos (12 pares), os nervos espinais (31 pares), os gânglios nervosos e os recetores sensoriais. Estes recetores encontram-se na pele, músculos, articulações, órgãos internos e em órgãos sensoriais especializados como os olhos e ouvidos.⁵

Após detetarem estímulos externos como a temperatura, a dor, o som e a luz, transmitem essa informação ao SNC através dos nervos aferentes ou sensoriais. O SNP também transmite informação vinda do SNC, aos músculos, glândulas e órgãos internos através dos nervos eferentes ou motores.²

A porção motora do SNP pode ainda ser dividida em Sistema Nervoso Somático e em Sistema Nervoso Autónomo (SNA). O primeiro controla de forma voluntária o músculo-esquelético, e o segundo é responsável pelo controlo de forma involuntária do músculo cardíaco, liso e de glândulas. O SNA regula processos corporais internos, através do sistema nervoso simpático que se encontra mais ativo durante a atividade física e do sistema nervoso parassimpático que controla funções vegetativas.⁵

O sistema nervoso é constituído por células neuronais e células não-neuronais. A maioria das células nervosas são células da glia cuja principal função é apoiar o funcionamento estrutural e metabólico do cérebro. Além das células da glia existem os neurónios, cerca de 10 vezes menos abundantes, mas são eles os elementos fundamentais na transmissão e processamento de informação.⁶

Os neurónios formam redes complexas, através das quais o impulso nervoso viaja. A partir das dendrites de cada neurónio até à, por vezes distante, terminação do seu axónio, o impulso nervoso é transmitido sob a forma de eletricidade.⁷

2.2. Sinapse

A informação é transmitida de um neurónio para outro através de neurotransmissores. Estes são libertados na fenda sináptica, que se localiza no espaço entre dois neurónios. Na porção terminal do neurónio pré-sináptico estão presentes vesículas esféricas carregadas de neurotransmissores, que após entrada de iões Ca^{2+} na célula, são libertados na fenda sináptica através de um processo de exocitose. Este vai depois ligar-se a recetores específicos localizados nas dendrites do neurónio pós-sináptico. O neurotransmissor pode também ligar-se aos chamados autoreceptores, presentes na porção pré-sináptica, e cuja função é regular/inibir a libertação do neurotransmissor.²

Quando o neurotransmissor se liga ao neurónio pós-sináptico, canais iónicos são abertos ou fechados, dependendo do tipo de recetor e do tipo de neurotransmissor. A mudança na conformação destes canais vai alterar o fluxo de iões para dentro ou para fora da célula, afetando assim o potencial de membrana em repouso. O potencial de ação é um sinal elétrico produzido pela célula nervosa, essencial para a transmissão de informação. No seu estado de repouso, a porção intracelular é mais negativa (-70 mV) que o meio extracelular.⁶

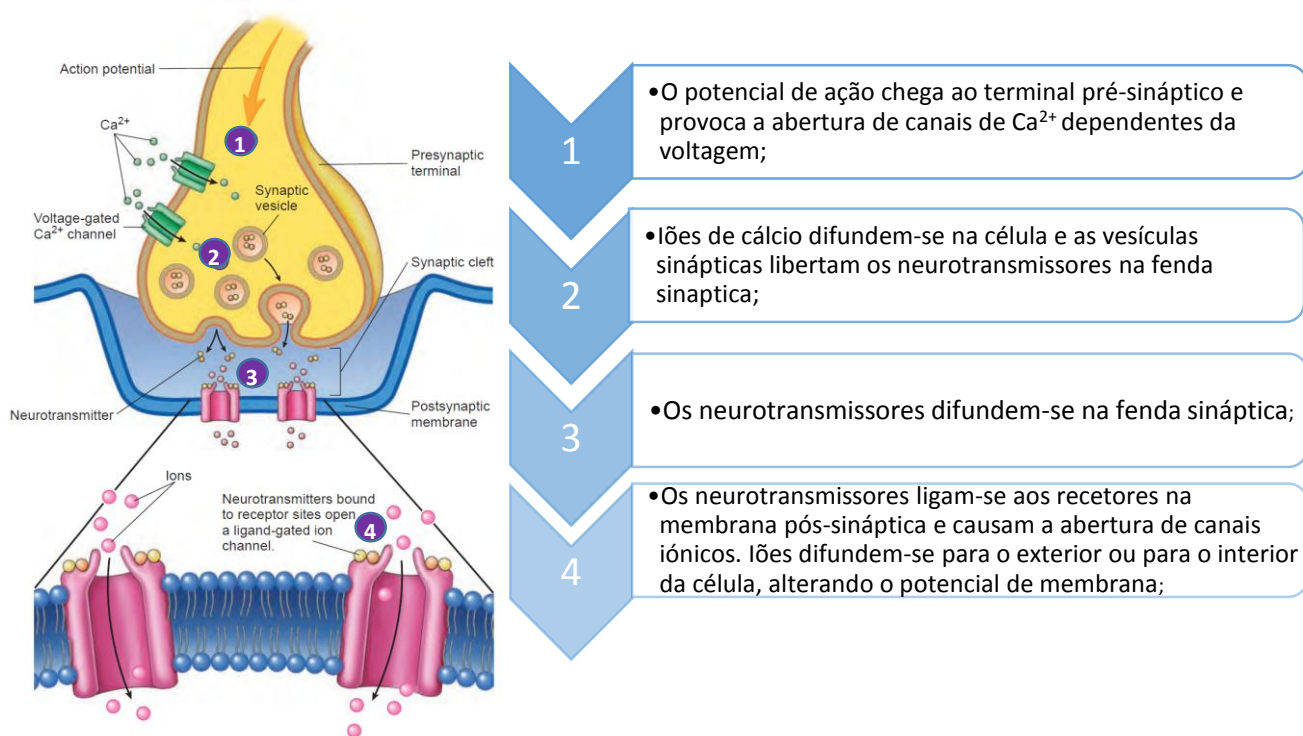


Figura 2.1- Sinapse química.⁵

No caso de existir entrada de iões positivos no interior da célula, dá-se uma depolarização que tem um efeito excitatório a nível pós-sináptico. A hiperpolarização ocorre quando são abertos canais que permitem o influxo de aniões ou efluxo de catiões, o que resulta num efeito inibitório a nível pós-sináptico.⁶

Os neurotransmissores libertados são eliminados da sinapse através de dois mecanismos. Pode haver uma reciclagem do neurotransmissor de volta para o neurónio pré-sináptico (“re-uptake”) ou podem ser degradados por enzimas específicas.⁶

2.3. Neurotransmissores

Várias moléculas foram já identificadas como neurotransmissores. Estes estão envolvidos em diversas funções tanto no SNC como no SNP. Um único neurónio pode produzir vários neurotransmissores.⁷

2.3.1. Acetilcolina (ACh)

A Ach é um neurotransmissor excitatório que desencadeia contração muscular e estimula a excreção de certas hormonas. Está envolvida em diversos processos cognitivos como a memória, atenção e na aprendizagem. É sintetizada a partir da colina, presente em diversos alimentos. Existem dois tipos de recetores pós-sinápticos, aos quais a ACh se vai ligar: os nicotínicos e os muscarínicos. A acetilcolinesterase é a enzima responsável pela degradação da ACh.^{7,8}

2.3.2. Serotonina

A serotonina contribui para diversas funções como a regulação da temperatura corporal, o apetite, humor e a resposta ao stresse. O aminoácido triptofano é o precursor na síntese de serotonina, e é adquirido através da alimentação. A serotonina é eliminada na fenda sináptico através de transportadores específicos (SERT) e é depois degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO).²

2.3.3. Dopamina

A dopamina está envolvida em variados processos como a memória, atenção, motivação e no controlo do movimento e postura. Doenças como o Parkinson e o Síndrome de Tourette estão relacionadas com alterações deste neurotransmissor.

A síntese de dopamina é feita a partir do aminoácido tirosina que é convertido a L-Dopa pela enzima tirosina hidroxilase. Dependendo do recetor, a dopamina pode ter um efeito excitatório ou inibitório. A eliminação desta molécula da fenda sináptica é feita, principalmente, por transportadores proteicos específicos (DAT). Após a sua reciclagem, as enzimas MAO e Catecol-O-Metiltransferase (COMT) degradam a dopamina.²

2.3.4. Noradrenalina (NA) e Adrenalina

O sistema noradrenérgico está intimamente associado a processos cognitivos como a atenção, o estado de alerta e de vigília.⁹ Tem sido também sugerido, que a NA é crucial para manter a concentração e assim prevenir a distração com estímulos irrelevantes.¹⁰

A NA é sintetizada a partir da dopamina, sendo que em algumas células esta não é libertada, mas sim convertida em adrenalina cuja libertação é feita pelas glândulas suprarrenais. Os transportadores de noradrenalina (NAT) são as proteínas encarregues de remover a NA da fenda sináptica, que posteriormente é reciclada ou degradada pelas enzimas COMT ou MAO. Este neurotransmissor está associado a diversos distúrbios psiquiátricos, como a ansiedade e desordens humorais como a doença bipolar.²

2.3.5. Ácido gama-aminobutírico (GABA)

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório existente no cérebro, estando expresso em aproximadamente 30% de todas as sinapses. Está implicado no controlo motor e a sua síntese é feita a partir do aminoácido glutamato. Foram identificado até ao momento, três recetores pós-sinápticos: GABA_A, GABA_B e GABA_C. Os recetores

GABA_A e GABA_C, quando ativados levam à abertura de canais que permitem a passagem do íão cloro. Já o recetor GABA_B ao ser ocupado vai ativar uma cascata de eventos intracelulares da qual resulta uma redução da libertação deste neurotransmissor.²

Tal como os restantes neurotransmissores, o GABA está associado a problemas do foro psíquico como é o caso da epilepsia, o Síndrome de Tourette e o stresse.²

2.3.6. Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório, presente em 50% de todas as sinapses. Está associado às funções cognitivas como a capacidade de guardar memória de longa duração. O glutamato interage com três tipos de recetores: o NMDA, o AMPA e o kainato.² Ambos os recetores induzem a potenciação a longo prazo (Long-Term Potentiation: LTP) entre dois neurónios, processo que está ligado à formação de memória de longa duração.⁷

Algumas desordens como a mania, a doença bipolar e a esquizofrenia, estão ligadas a um excesso de glutamato no córtex pré-frontal.²

3) A cognição e os processos cognitivos

Num sentido mais amplo, cognição refere-se à atividade cerebral que normalmente considera-mos ser a mente. Esta envolve complexas funções conscientes e inconscientes que ocorrem no nosso cérebro.⁶

A função cognitiva consiste em vários componentes individuais que podem ser medidos por testes neurológicos e psicológicos: velocidade de processamento de informação, aprendizagem verbal e visual, memorização e atenção.¹¹ No entanto a cognição também envolve aquela que é conhecida como função executiva, mais complexa e que requiere a coordenação de vários subprocessos para alcançar um determinado objetivo. Esta função engloba ações como a planear, resolver problemas, iniciar ações apropriadas ou inibir ações inapropriadas à luz de nova informação ou criar estratégias.¹²

Os processos cognitivos podem ser assim classificados em quatro categorias principais: memória, atenção, criatividade e inteligência.¹⁰

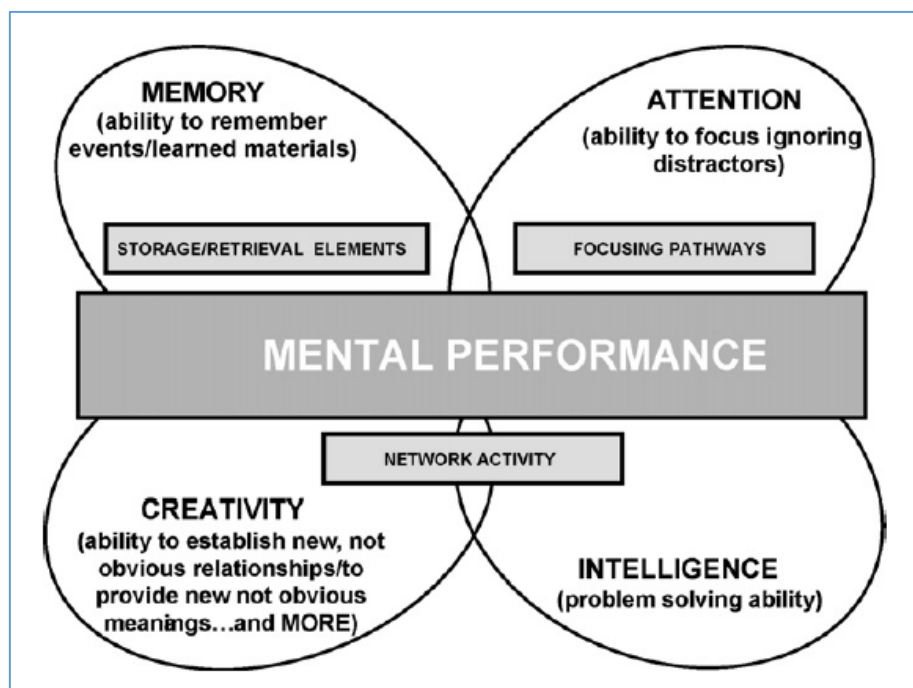


Figura 3.1- Funções cognitivas que contribuem para a *performance* mental. ¹⁰

3.1. Memória

Durante a aprendizagem e formação de memórias, alterações químicas e físicas ocorrem no nosso cérebro. A estas alterações dá-se o nome de plasticidade sináptica, da qual resulta a formação de novas sinapses entre as células nervosas.¹³

Galardoado com o prémio Nobel da Medicina em 2000 pelo seu estudo dos processos relacionados com a memória, Dr. Eric Kandel, descobriu que a aprendizagem ocorria a nível sináptico. À medida que umas sinapses se tornam mais eficientes, o número de recetores dos neurotransmissores aumenta, a superfície sináptica aumenta e mais sinapses são criadas. Descobriu ainda, que todas estas alterações ocorriam quando uma proteína de nome CREB era activada.¹⁴

No que diz respeito à sua duração, algumas memórias podem durar apenas alguns minutos ou horas (memória de curta duração) ou podem durar dias, meses ou ainda toda a nossa vida (memória de longa duração).¹⁰

Em termos de conteúdo, podemos dividir a memória em implícita (conjunto de habilidades motoras, hábitos, sensações e emoções) e explícita (factos, ideias e eventos).¹⁰

A anatomia da memória é bastante complexa, existindo vários circuitos cerebrais envolvidos na formação da mesma. O hipocampo é a área do cérebro onde é feito o armazenamento temporário da memória que virá a ser consolidada. Aqui ela é vulnerável a interferências, até ser enviada para outras regiões cerebrais, como as regiões corticais.¹⁵

Antes que um neurónio aumente naturalmente a quantidade de CREB, certos canais na membrana do neurónio têm de abrir para permitir a entrada de iões positivos na célula. Para tal, neurotransmissores ligam-se a recetores específicos (AMPA e NMDA), o que inicia uma cascata de eventos que leva à formação de novas proteínas cuja função é fortalecer a conexão sináptica entre dois neurónios. Todo este processo resulta no desenvolvimento da memória a longo prazo.¹³

3.2. Atenção

A atenção é o que nos permite concentrar em um subconjunto de informação sensorial recebida, uma vez que não são somos capazes de processar todos os estímulos que recebemos, em simultâneo.¹⁶

Tradicionalmente, divide-se atenção em duas categorias:

- 1) **Atenção seletiva:** capacidade de filtrar os estímulos importantes e bloquear os restantes.⁶
- 2) **Atenção dividida:** habilidade de prestar atenção de forma ativa, a dois ou mais estímulos em simultâneo. Esta pode ser melhorada com a prática. ⁶

Técnicas de neuroimagem mostraram que existe atividade aumentada nas regiões frontal e parietal, principalmente no hemisfério direito, quando é necessária a nossa concentração em determinado estímulo sensorial. Lesões nestas zonas levam a dificuldade em manter esse estado de alerta de forma voluntária. ¹⁰

4) Défice cognitivo: patologias associadas

A disfunção cognitiva, um dos grandes problemas de saúde do século XXI, é responsável por uma diminuição da produtividade e qualidade de vida de quem dela sofre, para além dos enormes custos associados.^{11,17}

É importante distinguir entre disfunção cognitiva natural do avançar da idade e aquela que é decorrente de patologias específicas. À medida que envelhecemos ocorrem alterações a nível dos recetores sinápticos e na transmissão sináptica, bem como a “morte” de alguns neurónios, acabando por haver um défice cognitivo associado à idade.¹⁷

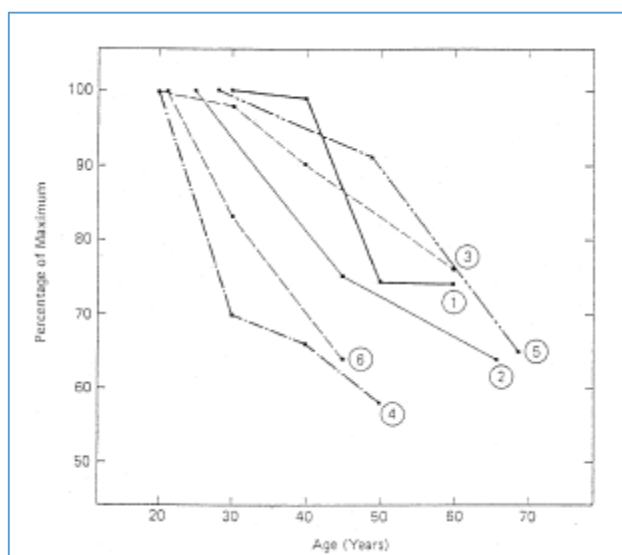


Figura 4.1 - Declínio da memória com a idade. Cada linha representa o resultado obtido em diferentes experiências. A pontuação é expressa em percentagem do resultado máximo obtido em todos os grupos etários.¹⁸

Três grandes alterações ocorrem no cérebro à medida que envelhecemos. Primeiro que tudo, os neurónios apresentam múltiplas alterações, que incluem a acumulação de substâncias não essenciais, como a lipofusina, a perda da mielina que envolve os axónios, o que acaba por tornar mais lenta a propagação do sinal elétrico ao longo do sistema nervoso, e uma contração geral de todos os neurónios.¹⁸

Em segundo lugar, a ligação entre neurónios também se altera com a idade. Há uma redução nas ramificações das dendrites e também uma redução na

disponibilidade de neurotransmissores como a ACh, que está bastante associada à memória.¹⁸

Por último, o sistema cerebrovascular altera-se com a idade, diminuindo a fluxo e volume de sangue a nível cerebral. Em casos de escassez extrema ou mesmo supressão do fluxo sanguíneo, ocorrem situações de isquemia bastante debilitantes.¹⁸

Por outro lado um défice cognitivo pode estar associado a algumas situações patológicas. Entre elas a demência associada à **Doença de Parkinson** e à **Doença de Alzheimer**, a **esquizofrenia**, **depressão**, **Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade**, **traumatismo craniano**, **epilepsia** e os **acidentes vasculares cerebrais**.^{19,20}

Para uma melhor compreensão da terapêutica nootrópica utilizada nestes casos, algumas destas patologias serão abordadas mais detalhadamente.

4.1. Doença de Alzheimer (DA)

A DA é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por uma diminuição progressiva nas capacidades funcionais e cognitivas.²¹

Os sintomas começam com um aumento gradual na dificuldade em lembrar informação recente. Esta falha deve-se a uma dificuldade em originar memória de curta duração de forma eficiente e assim acaba por nunca ser feita a conversão em memória de longa duração.²⁰ Com a progressão da doença outros problemas surgem, tais como: confusão, dificuldade na linguagem, pensamento desorganizado e alterações na personalidade e comportamento. Em estados mais severos as capacidades cognitivas e funcionais são nulas sendo necessário apoio constante para realizar as necessidades básicas do dia-a-dia.²¹

Fatores genéticos têm sido implicados nesta patologia, visto que mutações em alguns genes percursores da proteína amilóide estão associadas a um maior risco de vir a sofrer de Alzheimer. Estes genes são responsáveis pela produção da proteína β -amilóide, cuja acumulação forma placas que se depositam nas fibras nervosas,

degenerando-as. Mutações na apolipoproteína E (apoE), uma proteína transportadora do colesterol no sangue, estão também associadas à DA, visto terem sido encontradas nas placas amilóides, formas mutadas desta proteína (apoE-IV).^{2,5,22}

Constatou-se também que doentes com DA apresentam uma grande perda de neurónios colinérgicos. Visto que o sistema colinérgico está diretamente implicado na capacidade de memória e de atenção, fármacos dirigidos para o aumento da neurotransmissão colinérgica, têm sido usados como uma forma de terapêutica sintomática.^{20,23}

4.2. Doença de Parkinson (DP)

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva que se caracteriza principalmente por três pontos principais: tremor em repouso, bradicinesia e rigidez. A deterioração dos neurónios dopaminérgicos, principalmente na substância nigra, é uma característica desta doença.²⁴

Para além do défice na função motora, em cerca de 40% dos casos de doentes com DP idiopática há também uma elevada disfunção cognitiva, ao ponto de ser mesmo classificada como demência. Nesta situação, os doentes vêm as suas capacidades visuo-espaciais e a sua memória afetada. A perda de células colinérgicas no núcleo basal de Meynert é proeminente na DP associada à demência, daí que inibidores da enzima acetilcolinesterase sejam benéficos nesta situação, apesar de em alguns casos piorarem o tremor.²⁵

4.3. Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade (TDAH)

O TDAH é um dos problemas psiquiátricos mais comuns, afetando cerca de 9% das crianças em idade escolar e 5% dos adultos.²⁶ Este transtorno leva a problemas sérios de comportamento, em casa, na escola e no trabalho.²⁷

Esta síndrome apresenta três categorias de sintomas: hiperatividade, impulsividade e falta de atenção.²⁸ Nos adultos estes sintomas manifestam-se de forma mais subtil.²⁷

Modelos animais sugerem que um desequilíbrio entre o sistema dopaminérgico e noradrenérgico no córtex pré-frontal possa ser uma das causas deste transtorno. Este desequilíbrio reflete-se por uma diminuição na atividade inibitória da dopamina e um aumento da atividade da noradrenalina.²⁹ Uma maior densidade de transportadores de dopamina foi encontrada em doentes com TDAH quando comparado com indivíduos saudáveis, sendo que esta diferença pode ser responsável por uma eliminação mais rápida da dopamina da fenda sináptica.³⁰

Apesar de tudo, a base neurológica do TDAH ainda não foi totalmente esclarecida.

4.4. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC é caracterizado por uma perda rápida da função cerebral, devido a uma perturbação no fluxo sanguíneo em determinada área do cérebro. Com a falta de oxigenação, dá-se início a uma cadeia de eventos neurotóxicos que acabam por resultar em morte neuronal. Entre eles: a libertação de aminoácidos em quantidades tóxicas como o glutamato e a glicina, a produção de radicais livres e a indução da apoptose e da inflamação.³¹

Dependendo da área cerebral atingida, observa-se algumas vezes que a função cognitiva fica comprometida. Desta forma, substâncias capazes de aumentar a capacidade cognitiva são uma boa forma de reabilitação pós- AVC.²⁰

4.5. Esclerose Múltipla (EM)

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória autoimune, caracterizada por uma desmielinização dos neurónios do SNC. Devido a esta destruição da bainha de mielina, as células nervosas têm dificuldade em comunicar entre si.⁵

O efeito da EM na cognição tem ganho uma maior importância ao ser considerado um dos sintomas mais debilitantes nesta doença, afetando cerca de 75% de pessoas com EM. Os domínios neurocognitivos normalmente afetados são: a capacidade de processar e armazenar nova informação, manter um estado de alerta, capacidade de aprendizagem, dificuldades verbais e na resolução de problemas e ainda na percepção visuo-espacial. Estas alterações são resultado da inflamação de certas regiões cerebrais.³²

De forma a impedir que este défice cognitivo aumente, a utilização de fármacos com características nootrópicas (estimulantes e inibidores da acetilcolinesterase) é prática comum, apesar de serem poucas as evidências científicas que corroboram a sua utilização.³²

5) Substâncias com efeito Nootrópico

O termo nootrópico surgiu pela primeira vez em 1972 pelas mãos do Dr. Corneliu Giurgea, que usou a palavra para descrever a farmacologia do piracetam.³ De acordo com ele, para uma substância ser considerada como nootrópica deveria obedecer a algumas características, tais como: aumentar a aprendizagem e a memória, proteger o cérebro de danos químicos e físicos e devia possuir poucos efeitos secundários e apresentar uma toxicidade reduzida.³³

Em 1979, o Dr. V. Skondia surgiu com novos critérios para considerar uma substância como nootrópica. Para ele o composto não devia provocar contração ou dilatação dos vasos sanguíneos, não devia alterar a atividade eletroencefálica, devia atravessar a barreira hematoencefálica e deviam exibir atividade metabólica no cérebro.³⁴

Hoje em dia ainda não há um conjunto de critérios, totalmente aceites pela comunidade científica, para classificar uma substância como tendo um efeito nootrópico. Desta forma para efeito desta dissertação, irei considerar um nootrópico como uma substância com potencial de melhorar processos cognitivos tais como a memória, atenção e aprendizagem.

5.1. Piracetam

O piracetam foi descoberto há mais de 40 anos, e foi conhecido por muitos como o “fármaco sem mecanismo”, até ser inserido numa nova categoria, a dos nootrópicos (do grego: “Que atua na mente”).³⁵

Em termos estruturais, é um composto cíclico derivado do neurotransmissor GABA, mas o seu mecanismo de ação não está relacionado com o desse neurotransmissor.³⁶ Fazem parte da família das pirrolidonas, e até à data mais de 1600 destes compostos foram sintetizados e cerca de 300 chegaram a ensaios pré-clínicos ou até mais longe.³⁷

Existem 6 compostos do tipo-piracetam relevantes no mercado mundial: piracetam, levetiracetam, oxiracetam, aniracetam, pramiracetam e fenilpiracetam.

Destes apenas os dois primeiros são comercializados em Portugal, sendo que o levetiracetam é indicado em monoterapia para as crises epilépticas parciais em doentes com mais de 16 anos e como terapêutica adjuvante nas crises tónico-clónicas.³⁸

Apesar de existir bastante interesse no estudo destes compostos, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação, nenhum consenso foi alcançado.

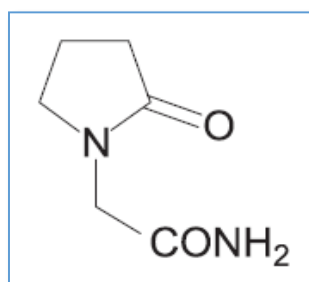


Figura 7.1 - Estrutura química do piracetam³⁶

Tabela 7.1 - Características gerais do Piracetam^{39,40}

PIRACETAM		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
<p>Biodisponibilidade: 100%</p> <p>Tempo de meia-vida: 8,5 horas</p> <p>Eliminação: Renal (necessário ajuste à função renal)</p> <p>Reações Adversas: Diarreia, aumento de peso, sonolência, insónia, nervosismo, depressão, <i>rash</i></p> <p>Interações: Não relevantes</p> <p>Contraindicações/Precauções: Evitar a interrupção súbita do tratamento; insuficiência hepática (IH) ou Insuficiência Renal (IR) grave; gravidez ou aleitamento</p> <p>Posologia: 2,4 a 4,8 g/dia</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⌘ Défice cognitivo ligeiro associado à idade ⌘ Adjuvante do tratamento de mioclonias corticais (20 g/dia) 	<ul style="list-style-type: none"> ⌘ Défice Cognitivo devido a problemas degenerativos ou vasculares ⌘ Afaxia ⌘ Vertigem ⌘ Discinesia tardia ⌘ Dislexia ⌘ Alcoolismo ⌘ Anemia Falciforme

5.1.1.Mecanismo de Ação

Um dos mecanismos que é atribuído ao piracetam admite que ele atua como um modulador fraco do recetor AMPA.⁴¹ Após a sua ligação, observa-se um aumento na densidade deste recetor nas sinapses e um aumento do influxo de Ca^{2+} nas células neuronais.⁴² Estas alterações na membrana pós-sináptica vão acabar por ativar os recetores NMDA o que irá aumentar ainda mais a depolarização inicialmente originada pelo recetor AMPA.⁴³

O Ca^{2+} funciona como um importante mensageiro secundário, ativando diversas cascatas de sinalização intracelular. Uma delas está na origem da potenciação a longo prazo, onde se verifica um aumento estável e durador na magnitude da resposta das células nervosas, processo que se pensa estar associado a um aumento na capacidade de aprendizagem e de memória.⁴⁴

Ao entrar na célula, o Ca^{2+} vai ligar-se à molécula calmodulina, que por sua vez vai ativar várias proteínas cinases, incluindo a proteína cinase cálcio/calmodulina dependente. Esta proteína vai depois interagir com os recetores AMPA de duas formas:

- 1) Fosforilação dos recetores AMPA, aumentando a sua condutividade a iões Na^+ ;
- 2) Promove a movimentação de recetores AMPA para a membrana, havendo assim mais recetores prontos a serem ativados;⁴⁴

Com todas estas alterações a nossa capacidade de resposta a estímulos exteriores vai estar aumentada.

Outro mecanismo de ação estudado propõe que o piracetam aumenta a fluidez da membrana celular que vai ficando menos fluída com a idade. Esta alteração no estado físico da membrana deve-se à capacidade que o piracetam possui em ligar-se aos fosfolípidos da membrana. O piracetam consegue também normalizar os lípidos contidos nos sinaptossomas.^{37,42}

O piracetam apresenta propriedades como inibidor da agregação e adesão plaquetar. Por detrás desta capacidade parece estar uma inibição da síntese de tromboxano A2. Para além dessa inibição, este também estimula a produção de

prostaciclina no endotélio, com a concomitante redução na libertação do fator de von Willebrand.³⁶ Esta cascata de acontecimentos acaba por aumentar a circulação sanguínea e metabolismo a nível cerebral, e também a nossa capacidade mental.

A partir de estudos *in vivo*, observou-se que a melhoria na capacidade cognitiva é mais significativa em animais mais velhos. Daí que se pense que o seu mecanismo de ação possa mesmo passar por provocar alterações nas membranas celulares, visto que no cérebro envelhecido há uma maior concentração de ácidos gordos saturados e uma menor fluidez da membrana, acabando por existirem disfunções nos mecanismos de transdução de sinais.^{36,42}

5.1.2.Utilização em Terapêutica

O piracetam é utilizado há mais de 30 anos na prática clínica de forma a melhorar o défice cognitivo relativo à idade.³⁷ Atualmente, vários estudos referem que este também pode ser utilizado em outras situações.

Utilização Aprovada

➤ **Défice Cognitivo ligeiro associado à idade**

Uma meta-análise, referente a 19 ensaios clínicos, mostra que o uso do piracetam no tratamento do declínio mental associado à idade é sinónimo de melhorias em 60,9% dos doentes em comparação com os 32,5% no grupo placebo.³⁸

A dose recomendada varia entre 2,4 g e 4,8g, dividida em duas ou três doses.⁴⁰

➤ **Epilepsia Mioclónica Progressiva**

Como terapêutica adjuvante com valproato ou com valproato e clonazepam aumenta significativamente a capacidade motora dos doentes.⁴⁵

Utilização off-label ou em investigação

➤ Défice Cognitivo devido a problemas degenerativos ou vasculares

A utilização em terapêutica associada a problemas degenerativos, tais como a DA, é um tanto controversa. Após a análise de 24 estudos realizados, com um total de 11959 participantes, mostrou-se que a utilização de piracetam não mostra benefício no que diz respeito a aumentar a capacidade cognitiva de indivíduos com demência de Alzheimer. Contudo, umas das explicações pode ser a curta duração da maioria dos ensaios (cerca de três meses).⁴⁶

Por outro lado, Croisile et al., concluíram que o uso crónico de altas doses de piracetam (8g/dia) pode atrasar a deterioração da capacidade cognitiva em doentes com Alzheimer.⁴⁷

Após um acidente vascular cerebral isquémico e quando administrado o mais rápido possível, o piracetam pode apresentar um efeito benéfico na reabilitação do doente. Tal facto deve-se às suas propriedades neuroprotetoras e à capacidade de restaurar a circulação sanguínea a nível cerebral. Ao ser capaz de manter a integridade das membranas celulares, o processo de produção de ATP e de libertação de neurotransmissores é mantido, impedindo a morte neuronal.⁴⁸

➤ Afasia

Diversos problemas a nível cognitivo podem surgir após um AVC, entre eles, a dificuldade em formular e interpretar a linguagem. Hoje em dia, acredita-se que o piracetam seja o único fármaco promissor no tratamento da afasia pós-enfarte.

Vários estudos comprovam que a administração de piracetam, complementada com terapia da fala, aumenta as possibilidades de melhoria pós-AVC. Na maioria dos estudos o grupo a receber piracetam apresenta uma maior recuperação em comparação ao placebo. No tipo de recuperação é que se registam algumas diferenças, mas tal pode dever-se ao facto de as baterias de testes utilizadas para perceber qual a melhoria cognitiva não ser idêntica de estudo para estudo.⁴⁹

➤ **Anemia Falciforme**

A anemia falciforme é uma doença hematológica, caracterizada por uma produção anormal de hemoglobina S (Hb S). Esta produção anormal resulta em eritrócitos rígidos e em forma de foice, o que pode originar uma série de complicações.

O piracetam atua nas hemácias, melhorando a deformabilidade das suas membranas, diminuindo a viscosidade do sangue e prevenindo a formação de rolhões eritrocitários. Uma dose de 160 mg/kg/dia demonstrou eficácia na redução do número de crises associadas a esta patologia.^{40,50}

➤ **Vertigem**

A vertigem apresenta-se como uma orientação alterada no espaço e uma ilusão de movimento. Com uma dose entre 2,8 – 4,8 g/dia, o piracetam mostrou-se eficaz no alívio da sensação de vertigem. Pensa-se que seja devido à capacidade de aumento da atividade e metabolismo cerebral na região responsável pelo controlo do equilíbrio. O alívio foi observado tanto na vertigem de origem central (disfunção na área cerebral responsável pelo equilíbrio e processamento da informação espacial) e de origem periférica (disfunção a nível do ouvido interno). A farmacoterapia deveria incidir na causa da vertigem, mas por vezes esta é difícil de detetar.^{51,52}

➤ **Discinesia Tardia**

A discinesia tardia é um efeito secundário comum dos antipsicóticos tradicionais.

Num ensaio realizado em doentes esquizofrénicos, em que lhes foi administrado 4,8g de piracetam por dia durante 4 semanas, 67% dos doentes a receber piracetam responderam de forma positiva enquanto apenas 24% dos doentes a receber placebo responderam da mesma forma. Estudos mais alargados são necessários para comprovar a sua verdadeira eficácia.⁵³

➤ **Dislexia**

Em associação com terapêutica de linguagem e leitura, observou-se que as crianças disléxicas às quais era administrado piracetam diariamente (3,3g/dia) mostraram uma maior progressão durante o ano escolar, relativamente ao grupo placebo. Este facto pode ser explicado, pela ação do piracetam nos sistemas de neurotransmissores associados à memória e aprendizagem.⁵⁴

➤ **Alcoolismo**

O consumo abusivo de etanol leva a uma perda de neurónios a nível do hipocampo. Após o consumo crónico de álcool esta degenerescência continua a aumentar. O piracetam, na fase de abstinência, parece impedir que essa morte neuronal progrida.^{36,55}

5.2. Alcaloides da Vinca

Os alcaloides da vinca são compostos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas.³⁹ Os principais compostos deste grupo são a vinpocetina, vincamina e vinburnina. A sua farmacologia e utilização terapêutica é discutida de seguida, com particular referência à vinpocetina.

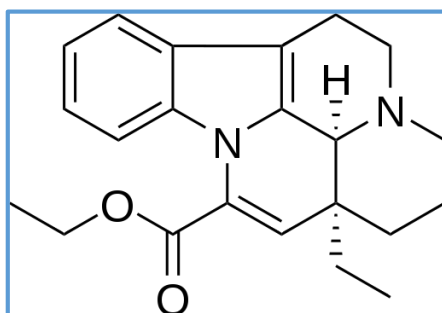


Figura 7.2 - Estrutura química da vinpocetina.¹¹⁸

Tabela 7.2 - Características gerais da vinpocetina^{39,56}

VINPOCETINA		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
Biodisponibilidade: 56% Tempo de meia-vida: 2,5 horas Eliminação: Renal Reações Adversas: Não relevantes Interações: Não relevantes Contraindicações/Precauções: Utilização concomitante com fármacos hipotensores; Gravidez Posologia: 5 mg, 3 vezes ao dia	☒ Alterações resultantes da oclusão cerebrovascular ☒ Défice cognitivo ☒ Aterosclerose cerebral e periférica ☒ Lesões vasculares oclusivas e otorrinolaringológicas	☒ Anticonvulsivante

5.2.1.Mecanismo de Ação

Diversos mecanismos têm sido implicados na ação da vinpocetina.

- **Inibição de canais de Na⁺:** foi demonstrado que o aumento da concentração intracelular de Na⁺ e Ca²⁺ é um dos processos responsáveis pela lesão celular induzida por isquémia ou pelo excesso de glutamato. A inibição seletiva dos canais de Na⁺ sensíveis à voltagem leva a uma diminuição no influxo de Ca²⁺, e desta forma impede a ocorrência deste tipo de lesões.⁵⁷
- **Antioxidante:** através da capacidade de remoção de radicais hidroxilo.⁵⁸
- **Propriedade anti-inflamatórias** por inibição direta do complexo IκB cinase.⁵⁸
- **Inibidor do “re-uptake” de adenosina,** molécula considerada como um anticonvulsivante endógeno e protetor neuronal.³
- **Aumento do metabolismo cerebral,** obtido através de um aumento do fluxo sanguíneo cerebral (graças à vasodilatação), um aumento no consumo de glucose e oxigénio no cérebro, um aumento da produção de ATP nas células cerebrais e um aumento no nível de neurotransmissores envolvidos na memória (noradrenalina, dopamina e ACh).⁵⁸
- **Inibição da agregação de plaquetas e ativação da deformação eritrocitária,** contribuindo para uma maior fluidez sanguínea.⁵⁸

5.2.2. Utilização em Terapêutica

Utilização aprovada

➤ **Alterações resultantes da oclusão cerebrovascular**

A vinpocetina melhora a circulação cerebral, principalmente em doentes com vascularização cerebral danificada. Num estudo piloto a administração de vinpocetina pós-enfarte isquémico mostrou-se capaz de melhorar a capacidade de reabilitação em 60%, segundo a escala de Rankin modificada.⁵⁹

Em doentes com problemas cerebrovasculares crónicos, a administração de 70mg/dia conseguiu diminuir o hematócrito, a viscosidade sanguínea e a agregação de eritrócitos incentivando assim o seu uso.⁵⁸ Contudo ainda não existem evidências suficientes que suportem o seu uso de forma rotineira em todos os doentes com enfarte isquémico, sendo necessários mais ensaios.⁶⁰

➤ **Déficite cognitivo**

Testes realizados em idosos com problemas de memória, associados a disfunções circulatórias ou a demência leve a moderada, mostraram que a administração de vinpocetina resulta na obtenção de melhores resultados em testes de memória e concentração quando comparado com o grupo placebo. As doses variaram entre 15 mg/dia e 30 mg/dia.¹⁸

No entanto o mesmo resultado não foi obtido em doentes com DA. Num estudo com duração de um ano, doses crescentes de vinpocetina (30, 45 e 60 mg/dia) não mostraram nenhuma melhoria cognitiva nem diminuição na progressão da DA.¹⁸

Utilização *off-label* ou em investigação

➤ **Anticonvulsivante**

Esta capacidade anticonvulsivante parece estar associada ao bloqueio dos canais de Na⁺ e à inibição do neurotransmissor glutamato.^{61,62}

Patyar *et al.*, testaram o efeito da vinpocetina (15-45 mg/dia) em 31 doentes com diversas formas de epilepsia. A sua utilização reduziu significativamente a frequência de ataques epiléticos em 20 doentes.⁵⁸

A vinpocetina também se mostrou eficaz na prevenção de convulsões em recém-nascidos com encefalopatia isquêmica devido a traumatismo intracraniano aquando do nascimento.⁵⁸

5.3. Memantina

A Memantina faz parte do grupo de medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas, estando aprovada para o tratamento de doentes com DA moderada a grave. Farmacologicamente é um antagonista reversível do recetor NMDA.^{10,39}

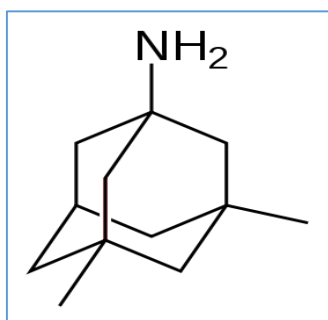


Figura 7.3 - Estrutura química da memantina⁷⁶

Tabela 7.3 - Características gerais da memantina^{39,63}

MEMANTINA		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
Biodisponibilidade: 100% Tempo de meia-vida: 60 - 80 horas Eliminação: Renal Reações Adversas: Pouco frequentes. As mais comuns são sonolência, tonturas, cefaleias e obstipação Interações: Varfarina, antiparkinsonianos, antipsicóticos Contraindicações/Precauções: gravidez e aleitamento, IR grave necessário ajuste de dose Posologia: 20 mg/dia	☒ Tratamento sintomático da doença de Alzheimer moderada a grave	☒ Demência vascular leve a moderada ☒ Prevenção da enxaqueca ☒ Glaucoma ☒ TDAH em pediatria ☒ TOC ☒ Doença Bipolar

5.3.1. Mecanismo de Ação

A hiperativação do recetor NMDA tem sido implicada numa série de patologias neurodegenerativas como a DA, isquemia cerebral e na doença de Huntington.

Os recetores NMDA sofrem um bloqueio dependente da voltagem por parte de Mg^{2+} endógeno e são ainda altamente permeáveis a iões Ca^{2+} .⁶⁴ O glutamato é o agonista mais potente do recetor NMDA e, quando em elevadas concentrações, desencadeia uma série de processos que resultam em morte neuronal. Como já foi abordado o influxo de Ca^{2+} é importante para a formação de memória de longa duração. No entanto, uma desregulação na concentração intracelular de Ca^{2+} está associada a características patológicas próprias da DA. Um aumento na concentração de glutamato na fenda sináptica acima dos níveis fisiológicos leva a uma hiperativação dos recetores NMDA o que resulta em concentrações elevadas de Ca^{2+} intracelular, levando a uma excitotoxicidade por glutamato. Esta excitotoxicidade desempenha um papel importante na acumulação da proteína β -amilóide e na redução do metabolismo neuronal.⁶⁵

Recentemente, propôs-se que o aumento do influxo de cálcio no citoplasma resultava numa acumulação de cálcio na mitocôndria, que por sua vez, conduzia à formação de espécies reativas de oxigénio capazes de destruir a Ca^{2+} -ATPase e

assim reduzir a capacidade da membrana em expulsar os íons de cálcio. Desta forma, os íons de cálcio continuam a acumular-se na mitocôndria e poros de transição presentes na mitocôndria são abertos, de forma irreversível, expulsando o cálcio bem como moléculas capazes de provocar a apoptose.⁶⁵

Outra das implicações do excesso de cálcio, é o aumento da concentração de óxido nítrico, que ao combinar-se com radicais superóxido leva à fragmentação do DNA. Para além, disso como a concentração de cálcio já é bastante elevada, as elevações na quantidade de glutamato decorrentes do processo de aprendizagem e memória não são detetadas, originando um défice cognitivo.⁶⁵

A memantina bloqueia os recetores de NMDA de forma não competitiva e é um bloqueador de “canal aberto”, porque entra no canal e bloqueia o fluxo de Ca^{2+} , só após a abertura deste. Durante o processo de aprendizagem e memória, em que há um aumento na libertação de glutamato, a memantina abandona o recetor e pode ocorrer o processamento do sinal.⁶⁴

5.3.2.Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ **DA moderada a grave**

Normalmente, a dose recomendada é 20mg/dia. Para evitar efeitos secundários, a dose deve ser atingida de forma gradual, aumentando 5mg por semana até atingir as 20 mg. Os indivíduos tratados com memantina, numa forma global, apresentam menos sintomas graves, com base em testes realizados à função cognitiva, comportamento e capacidade de realizar atividades diárias. Os efeitos da memantina foram menos evidentes nas formas mais ligeiras da doença.⁶³

Utilização *off-label* ou em investigação

➤ **Demência vascular leve a moderada**

Dois grandes estudos foram realizados, com cerca de 900 participantes e mostraram que a administração de 20mg/dia de memantina apresenta benefícios em

relação ao grupo placebo. A memantina foi mais eficaz nos casos de demência mais severa.⁶⁶

➤ **Prevenção da enxaqueca**

A enxaqueca é cada vez mais vista como uma situação episódica de grande excitabilidade cerebral. Um aumento na concentração extracelular de K^+ e de glutamato contribui para o início das alterações cerebrais que originam a enxaqueca.

Peeters et al., num estudo experimental realizado em ratas mostraram que o bloqueio dos recetores NMDA pela memantina pode ter interesse terapêutico como uma nova estratégia para combater a enxaqueca.⁶⁷

Um estudo retrospectivo, em que foi administrada memantina como forma de prevenção durante quinze meses, apresentou resultados que apoiam a sua eficácia. Do universo analisado (54 indivíduos que utilizaram memantina pelo menos dois meses), 66.7% reportaram uma redução significativa na frequência das dores de cabeça associadas à enxaqueca. A dose utilizada variou entre as 5 e 20 mg/dia conforme a necessidade. Os efeitos secundários foram raros e geralmente leves.⁶⁸

➤ **Glaucoma**

O glaucoma é uma doença neurodegenerativa em que ocorre uma perda progressiva das células ganglionares da retina (CGR), resultando em perda da visão. A excitotoxicidade devida à hiperativação do recetor NMDA pelo glutamato é um dos fatores que contribui para a destruição das CGR.

A eficácia e segurança da memantina nesta patologia está a ser testada, pois ao bloquear a atividade excessiva do recetor NMDA, pode vir a ser uma boa aposta na terapêutica.⁶⁵

➤ **TDH em doentes pediátricos**

Bidwell et al., analisaram os efeitos da memantina em doentes pediátricos com TDH, e observaram que as crianças tratadas com 20mg/dia de memantina exibiam

melhorias nos sintomas de TDAH relativamente ao grupo tratado com 10mg/dia. Mais investigação é necessária para avaliar esta utilização da memantina.²⁶

➤ **Doença bipolar**

Estudos *post-mortem*, em doentes bipolares, mostraram a existência de uma elevação na quantidade de glutamato, a nível do córtex frontal. Esta e outras evidências mostram que uma disfunção no sistema glutaminérgico possa ser uma das causas desta desordem psíquica. São poucos os estudos clínicos referente à utilização da memantina nesta patologia.

Keck et al., conduziram um estudo em 33 doentes com desordem bipolar e mostraram que a utilização de uma dose de 20mg/dia de memantina resultava numa resposta positiva, segundo a escala de avaliação da mania.^{69,70}

➤ **Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC)**

Um excesso de ativação do sistema glutaminérgico é uma das causas do TOC. Não é por isso de estranhar que a memantina esteja a ser investigada como forma de terapêutica.

Em complemento com a fluoxetina, no modelo animal de TOC, a memantina foi capaz de reduzir o coçar compulsivo em ratos. No primeiro estudo em doentes com TOC resistentes ao tratamento habitual, a memantina em doses de 10mg/dia mostrou resultados positivos. No entanto devido à reduzida amostra mais estudos serão necessários.⁷¹

5.4. Inibidores da Acetilcolinesterase

A abordagem terapêutica para melhorar a *performace* cognitiva em doentes com DA é principalmente baseada na tentativa de potenciar a atividade colinérgica central. Esta é atingida, clinicamente, através da utilização dos inibidores da acetilcolinesterase, como o **donepezilo**, a **galantamina** e a **rivastigmina**. As razões

para tal prendem-se com a perda evidente de neurónios que utilizam a ACh como neurotransmissor, em doentes com DA e também com a sua importância na atenção, memória e aprendizagem.^{10,72}

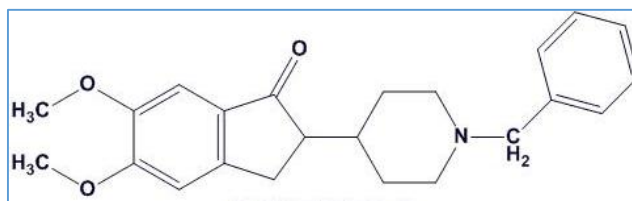


Figura 7.4 - Estrutura química do donepezilo⁷⁶

Tabela 7.4 - Características gerais dos inibidores da acetilcolinesterase^{39,73-75}

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
<p>Biodisponibilidade: Donepezilo: 100% Galantamina: 88,5% Rivastigmina: 96%</p> <p>Tempo de meia-vida: Donepezilo: 70 horas Galantamina: 7 horas Rivastigmina: 1,5 horas</p> <p>Eliminação: Renal, Fecal</p> <p>Reações Adversas: Insónia, diarreia, náusea, câibras, fadiga, bradicardia</p> <p>Interações: antipsicóticos, bloqueadores-beta</p> <p>Contraindicações/Precauções: doentes cardíacos, IH e IR grave</p> <p>Posologia: Donepezilo: 5 a 10 mg/dia Galantamina: 16 a 24 mg/dia Rivastigmina: 3 a 12 mg/dia</p>	<p>α Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave</p>	<p>α Demência vascular</p> <p>α Demência de Parkinson (na rivastigmina a utilização é aprovada)</p> <p>α Síndrome de Down</p> <p>α Síndrome de Korsakoff</p>

5.4.1.Mecanismo de Ação

A colina acetiltransferase catalisa a síntese de ACh: a acetilação da colina com acetil coenzima A (CoA). A maioria da ACh é depois sequestrada em vesículas, situadas nas terminações nervosas. A libertação da ACh ocorre após depolarização da membrana, o que leva à entrada de Ca²⁺ através de canais de cálcio dependentes

da voltagem. Concentrações elevadas de Ca^{2+} promovem a fusão da vesícula com a membrana celular, libertando o conteúdo da mesma para a fenda sináptica. A acetilcolinesterase é depois responsável pela retirada da ACh da fenda sináptica, degradando-a.⁷⁶

A inibição desta enzima faz com que a ACh se acumule na fenda sináptica, e possa produzir efeitos equivalentes aos de uma estimulação excessiva dos recetores colinérgicos.⁷⁶

Em situações em que há uma perda de neurónios colinérgicos, esta é uma forma de aumentar quimicamente a função dos que ainda estão em funcionamento.²⁰

Recentemente, foi proposto que o efeito dos inibidores da acetilcolinesterase pode também passar pela modulação do processamento da proteína precursora amilóide.⁷²

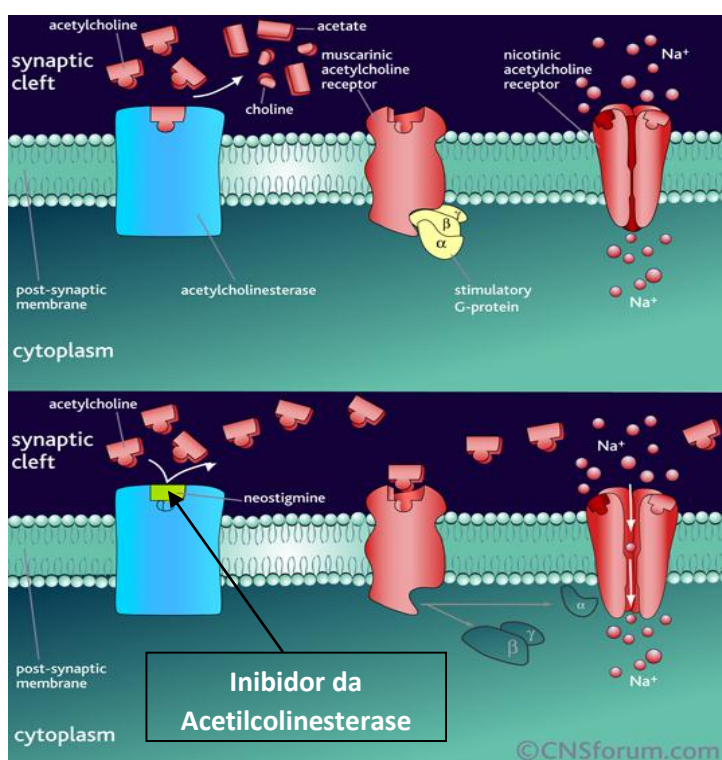


Figura 7.5 - Mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase¹¹⁹

5.4.2. Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ **Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave**

Tanto o donepezilo como a galantamina e a rivastigmina apresentam efeitos benéficos na cognição em comparação com grupos placebo. Estes fármacos conseguem estabilizar a função cognitiva durante um período de um ano, em 50% dos doentes.⁷⁷ Em alguns ensaios clínicos, o efeito benéfico manteve-se até aos 36 meses.⁷²

Apesar de tudo, muitos consideram que esta terapêutica não apresenta uma relação custo-benefício, pois para tal os efeitos positivos destes fármacos deveriam ser mantidos pelo menos 2 anos.²⁰

Não há evidência clara para determinar qual dos três fármacos é mais eficaz. No entanto, analisando alguns estudos de comparação, o donepezilo e a rivastigmina parecem ser ligeiramente mais eficazes que a galantamina e o aparecimento de efeitos adversos parece ser menor com o donepezilo e maior com a rivastigmina.⁷⁸

A dose recomendadas de donepezilo varia entre 5 e 10 mg/dia, a de rivastigmina varia entre 3 e 12mg/dia e a de galantamina varia entre 16 e 24mg/dia.²⁰

Utilização *off-label* ou em investigação

➤ **Demência de Parkinson**

Cerca de 30% dos doentes com Parkinson desenvolvem demência. Contudo, não há atualmente nenhuma terapêutica farmacológica aprovada para esta condição.

A hipótese de que estes doentes apresentam um défice no sistema colinérgico é a base para a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase. Os resultados desta terapêutica (donepezilo ou rivastigmina) foram variados, desde uma melhoria geral da função cognitiva e dos sintomas psicóticos (alucinações) passando por nenhuma alteração e até um agravamento da resposta motora. Alguns autores concluem que

esta é uma aposta benéfica, mas continuam a ser necessários mais e maiores ensaios clínicos.^{77,79}

➤ **Demência vascular**

Um défice colinérgico é também uma característica da demência vascular. Os três inibidores da acetilcolinesterase foram testados para tal, e os resultados foram encorajadores, havendo um aumento da função cognitiva com as três moléculas.⁷⁷

➤ **Síndrome de Down**

Esta síndrome é a doença genética mais comum reconhecível à nascença, e a ela estão associados sérios problemas cognitivos e de adaptação.

Neuropatologicamente e neuroquimicamente existem semelhanças entre a Síndrome de Down e a DA, como a perda de neurónios colinérgicos.⁸⁰

O efeito do donepezilo nesta condição foi testado em quatro ensaios, onde se mostrou uma diminuição no estado de confusão e uma melhoria na função cognitiva.⁷⁷

➤ **Síndrome de Korsakoff**

Esta desordem neurológica, causada pela falta de tiamina no cérebro, está associada a um consumo crónico de álcool ou a uma má nutrição. A falta desta vitamina leva a estados de amnésia.⁸¹ Dois de três estudos que analisaram a utilização do donepezilo para reverter os sintomas desta síndrome, mostraram uma melhoria da memória. No entanto, o universo em estudo foi pequeno para possuir algum significado na prática clínica.⁷⁷

5.5. Metilfenidato

O metilfenidato é um fármaco estimulante leve do SNC, estruturalmente relacionado com a anfetamina, que apresenta efeitos mais proeminentes na função mental do que na função motora.⁷⁶

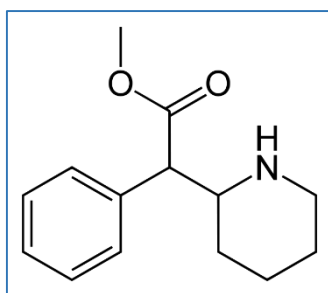


Figura 7.6 - Estrutura química do Metilfenidato⁷⁶

Tabela 7.5 - Características gerais do metilfenidato^{39,82}

METILFENIDATO		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
<p>Biodisponibilidade: 22%</p> <p>Tempo de meia-vida: ~6 horas</p> <p>Eliminação: Renal</p> <p>Reações Adversas: Anorexia, náuseas e vômitos, dores abdominais, cefaleias, inibição do crescimento no uso prolongado em crianças, palpitações, hipertensão, psicose. Dependência.</p> <p>Interações: estimulantes do SNC, IMAO, antidepressores tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e carbamazepina</p> <p>Contraindicações/Precauções: Gravidez, aleitamento, glaucoma, tiques, doença cardíaca, epilepsia.</p> <p>Posologia: 20 a 30mg/dia (adulto) 10 a 20 mg/dia (crianças > 6 anos) 5 a 10 mg/dia (crianças < 6 anos)</p>	<p>α Terapêutica adjuvante do TDAH</p>	<p>α Narcolepsia</p>

5.5.1. Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação deste fármaco ainda não está completamente esclarecido. No entanto, sabe-se que o metilfenidato facilita a neurotransmissão da dopamina na região do Corpus striatum. O metilfenidato inibe o “re-uptake” de dopamina através do bloqueio do DAT. Em doses clinicamente relevantes, este bloqueio leva a um aumento nos níveis de dopamina extracelular.²⁶

Mais recentemente, descobriu-se que o metilfenidato inibia também o NAT mostrando até uma maior afinidade para o NAT do que para o DAT.²⁶

Ambos os processos contribuem para um aumento na neurotransmissão a nível pós-sináptico.²⁶

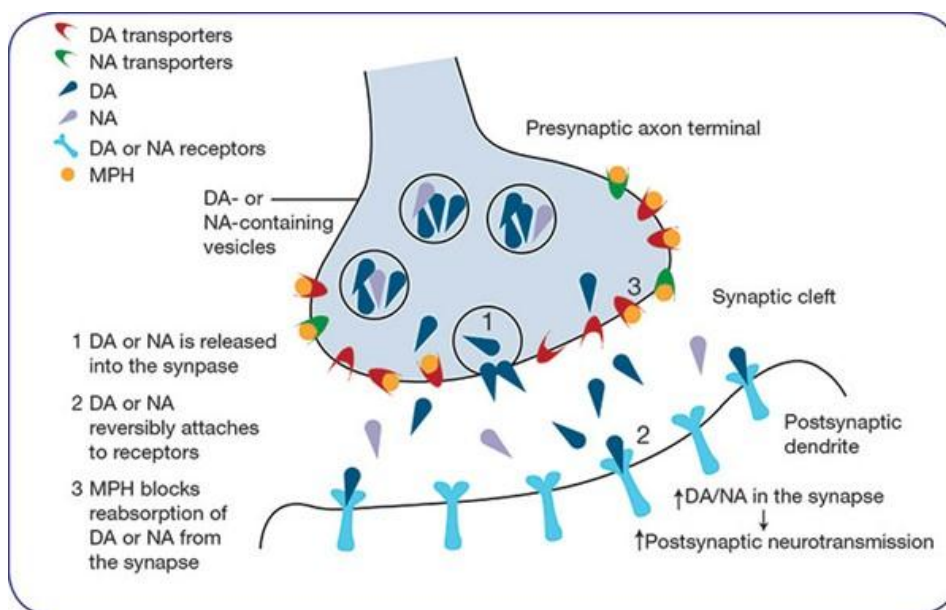


Figura 7.7 - Mecanismo de ação do metilfenidato.¹²⁰

5.5.2.Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ TDAH

Na TDAH os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgico apresentam anormalidades, dando origem aos sintomas característicos da TDAH: a falta de atenção, a impulsividade e atividade motora excessiva.

O maior estudo realizado para analisar o tratamento da TDAH em pediatria, mostrou que o metilfenidato, sozinho ou em combinação com terapias sociais e comportamentais específicas, era mais eficaz do que as outras abordagens terapêuticas existentes. Os benefícios inerentes à utilização do metilfenidato são: aumento da concentração, redução da impulsividade, redução da inquietação motora, uma *performance* escolar ou no trabalho aumentada e um menor comportamento antissocial.⁸³

O uso do metilfenidato é aprovado apenas em crianças com idade superior a 6 anos, mas vários estudos reportam um aumento da prescrição de estimulantes, em crianças com idade inferior a 5 anos.⁸⁴

A utilização em menores é controversa pois pode aumentar a propensão ao abuso de substâncias, causar tiques e atrasar o crescimento.

A dose na formulação de libertação imediata no adulto começa com 5mg duas vezes ao dia, podendo aumentar 5 a 10mg diariamente. Este aumento é feito de forma semanal, sendo que a dose máxima é de 60 mg, dividida por 3 tomas diárias.^{84,85}

Utilização off-label ou em investigação

➤ **Narcolepsia**

A narcolepsia caracteriza-se por sonolência diurna excessiva com episódios de cataplexia, sono incontrolável, paralisia do sono e alucinações. Não existe cura para este problema, e a terapêutica é feita de forma a aumentar a capacidade de alerta dos doentes. O metilfenidato ao aumentar os níveis de NA e dopamina provoca uma estimulação psicomotora, levando a uma melhoria nos sintomas de sonolência em cerca de 85% dos doentes. A dosagem é semelhante à da TDAH.^{85,86}

5.6. Atomoxetina

A atomoxetina (ATX) foi aprovada em 2002 para o tratamento de adultos e crianças com TDAH e foi o primeiro fármaco não-estimulante aprovado para esta patologia. Vários ensaios clínicos de larga escala têm mostrado a eficácia e tolerância do composto, no entanto, ensaios de comparação com as formulações de metilfenidato e de anfetaminas mostram uma maior eficácia nestas últimas.²⁶

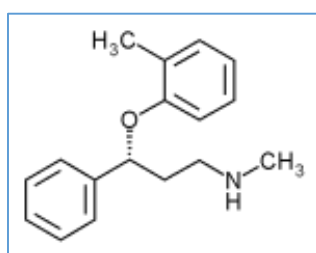


Figura 7.8 -Estrutura química da atomoxetina¹²¹

Tabela 7.6. -Caraterísticas gerais Atomoxetina^{39,87}

ATOMOXETINA		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
Biodisponibilidade: 63-94% Tempo de meia-vida: 3,6 horas Eliminação: Renal Reações Adversas: Reações alérgicas, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial ou hipotensão ortostática, dor abdominal, diminuição do apetite, náuseas ou vômitos Interações: IMAO, salbutamol, prolongadores do intervalo QT, inibidores do CYP2D6 Contraindicações/Precauções: Iniciar 2 semanas após IMAO. Glaucoma de ângulo fechado, hipertensão, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares Posologia: 1,2 mg/kg/dia	⌘ Tratamento do TDAH	⌘ Fadiga associada ao uso de antidepressivos

5.6.1.Mecanismo de Ação

A ATX é um potente inibidor, altamente seletivo, do “re-uptake” de NA. Ao bloquear o NAT existente na membrana pré-sináptica, ocorre um aumento da concentração extracelular de NA principalmente no córtex pré-frontal, zona associada à função executiva. A ATX também inibe o “re-uptake” de dopamina e serotonina, mas de forma muito menos eficiente.

Pensa-se que a ação clínica da ATX, possa também ser mediada por outros processos neuronais, possivelmente processos colinérgicos ou histaminérgicos.

Recentemente, foi descoberto que a ATX pode alterar o ritmo circadiano. Uma disfunção no ritmo circadiano contribui para o TDAH, daí que o mecanismo de ação da ATX possa também estar relacionado com este processo.^{26,88}

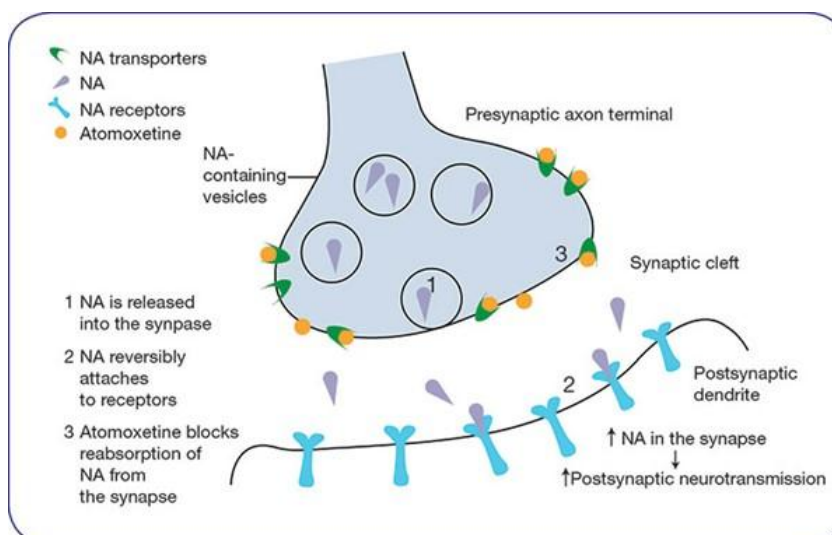


Figura 7.9 - Mecanismo de ação da ATX.¹²⁰

5.6.2. Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ TDAH

Sendo esta a única utilização aprovada, vários estudos foram realizados para analisar a sua eficácia. Nos ensaios realizados, o tratamento com ATX foi sempre associado a uma melhoria significativa na função cognitiva e executiva. Melhoria na memória a curto-prazo, em manter o nível de atenção, no controlo inibitório e na capacidade de resolver problemas estão entre os resultados obtidos com a utilização da ATX em indivíduos com TDAH.²⁶

A dose recomendada para adultos é de 40mg/dia, com possibilidade de aumentar ao fim de 3 dias para 80 mg. A dose máxima recomendada é de 100mg/dia. Em termos pediátricos (≥ 6 anos ou ≤ 70 kg), a dose é de 0,5mg/kg/dia, com possibilidade de aumentar ao fim de 3 dias para 1,2mg/kg/dia. A dose máxima recomendada é de 1,4kg/dia. Em ambas as populações é necessário um ajuste da dose, se houver toma concomitante com inibidores potentes do CYP2D6 (p.ex: paroxetina ou fluoxetina)⁸⁹.

Utilização off-label ou em investigação

➤ Fadiga associada ao uso de antidepressivos

Um dos efeitos secundários associados à utilização de antidepressivos, em situações de depressão Major, são as perturbações no sono e a fadiga.

Um estudo retrospectivo, conduzido pelo Departamento de Psiquiatria do Massachusetts General Hospital, sugere que a terapêutica adjuvante com ATX (40-80mg) pode apresentar melhorias nos sintomas de fadiga. Ensaio prospetivos e controlados são necessário para que esta evidência possa ter importância clínica.⁹⁰

5.7. Modafinil

O modafinil é um fármaco com ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília. Este evita a diminuição dos rendimentos cognitivos (particularmente a memória), psicomotores e neuro-sensoriais induzidos pela privação do sono.⁹¹

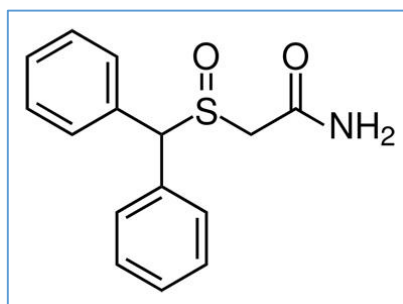


Figura 7.10 - Estrutura química do Modafinil¹²²

Tabela 7.7 - Características gerais modafinil^{39,91}

MODAFINIL		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
Biodisponibilidade: não determinada Tempo de meia-vida: 15 horas Eliminação: Renal Reações Adversas: Anorexia, dor abdominal, cefaleias, alterações da personalidade, insónia, euforia, irritabilidade, boca seca, palpitações, taquicardia, hipertensão, tremor; alterações gastrointestinais e <i>rash</i> Interações: Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, contraceptivos esteroides, varfarina, antidepressivos tricíclicos e ISRS Contraindicações/Precauções: IR e IH, hipertensão moderada a grave não controlada, doentes com arritmias cardíacas, gravidez e aleitamento Posologia: 200 a 400 mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Narcolepsia com ou sem cataplexia 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono ▫ Transtorno do sono por turnos de trabalho ▫ TDAH ▫ Fadiga na EM

5.7.1. Mecanismo de Ação

A principal ação farmacológica do modafinil é a promoção do estado de vigília. Este, aparentemente, atua apenas no hipotálamo ao estimular os centros promotores da vigília e inibir os centros promotores do sono.⁹² A identificação dos alvos moleculares que lhe conferem essa atividade continua a ser investigada.

Num estudo *in vivo*, o modafinil mostrou-se capaz de aumentar a libertação de histamina, a chamada amina do “despertar”, e conseqüentemente a atividade locomotora breves momentos após a sua administração.⁹³ Esta libertação de histamina parece estar relacionada com a ação do modafinil sobre os neurónios orexinérgicos, visto que a orexina aumenta a libertação da histamina a nível do hipotálamo. A orexina é um neuropéptido excitatório, e portanto estimula o estado de vigília.⁹⁴

Os DAT parecem também ser um dos alvos do modafinil, funcionando como um inibidor do “re-uptake” de dopamina.⁹⁵

5.7.2. Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ **Narcolepsia com ou sem cataplexia**

Administrado em doses de 200mg e 400mg por dia, o modafinil mostrou-se benéfico em comparação com o grupo placebo. Os doentes a tomar modafinil mostram-se significativamente mais despertos. A dose recomendada varia entre os 200mg e 400mg por dia administrada de manhã. Não se recomenda a toma após a hora de almoço, pois pode prolongar o tempo de adormecimento.^{91,92}

Utilização *off-label* ou em investigação

➤ **Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)**

Esta síndrome é caracterizada pela obstrução das vias respiratórias durante o sono, que inibe a passagem do ar. Este estado de apneia provoca uma alteração no padrão de sono, passando de um sono profundo para um sono mais superficial, que não é repousante. Por isso, quem sofre com SAOS, manifesta “noites mal dormidas”, fadiga e sonolência durante o dia. O modafinil deve ser utilizado como uma forma de terapêutica adjuvante para combater a fadiga residual associada a esta condição, pois não tem a capacidade de curar esta obstrução das vias aéreas. O seu uso deve ser combinado com a utilização de máscaras de pressão positiva contínua, que previnem o colapso e bloqueio das vias aéreas. A dose recomendada varia entre as 200 e 400mg/dia, em toma única de manhã.^{92,96,97}

➤ **Transtorno do sono por turnos de trabalho**

Trabalhadores cujo horário de trabalho coincide com o período de sono normal estão em risco de serem afetados por este transtorno, que se deve a uma dessincronização do ciclo circadiano e resulta em insónia e sonolência excessiva. A acumulação de privação do sono pode resultar em dificuldade em manter a concentração durante o horário de trabalho, o que acaba por aumentar a probabilidade de ocorrerem acidentes de trabalho. Valentino et al., conduziram um estudo com 209

participantes a receber 200mg de modafinil ou placebo, 30 a 60 minutos antes do início do turno de trabalho. Verificou-se que no grupo a receber modafinil houve uma diminuição da sonolência diurna e aumento da capacidade de concentração no horário de trabalho.⁹²

➤ TDAH

Foi estudada a sua utilização em crianças e adultos, e é hoje, muitas vezes utilizada como uma terapêutica alternativa aos estimulantes tradicionais na população adulta. A eficácia relativa do modafinil é ainda considerada semelhante à do metilfenidato.

O modafinil mostrou melhorias na *performance* em tarefas que avaliam o controlo da atenção, a resposta inibitória e alguns aspetos do funcionamento da memória. No entanto, a sua aprovação para este fim continua pendente devido à presença, em ensaios clínicos, de efeitos secundários dermatológico severos.^{26,92}

➤ Fadiga na esclerose múltipla

A sensação de falta de energia, física e psicológica, para executar as tarefas diárias é um dos sintomas mais debilitantes da esclerose múltipla, e afeta entre 75 e 90% dos doentes. Não há atualmente nenhuma terapêutica aceite para este problema. Estudos preliminares mostram que uma dose de 200mg/dia de modafinil possui um efeito positivo no estado de fadiga.⁹⁸

Outras patologias onde a fadiga é uma característica comum, como a depressão ou a doença de Parkinson, podem também vir a beneficiar com a terapêutica adjuvante com modafinil.

5.8. Idebenona

A idebenona faz parte do grupo de fármacos utilizados para tratamento sintomático das alterações da função cognitiva. Estruturalmente é um análogo sintético da

coenzima Q10 (ubiquinona), o antioxidante vital da membrana celular e um constituinte essencial da cadeia transportadora de elétrons, a partir da qual é produzido o ATP. A idebenona é um potente antioxidante, que possui a habilidade de funcionar em situações de baixos níveis de oxigênio.⁹⁹

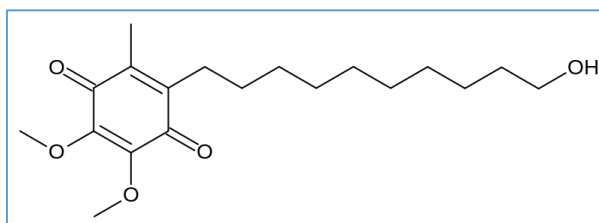


Figura 7.11 - Estrutura química da Idebenona¹²³

Tabela 7.8 - Características gerais da idebenona^{99,100}

IDEBENONA		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
<p>Biodisponibilidade: não determinada Tempo de meia-vida: 18 horas Eliminação: Renal e Fecal Reações Adversas: Náuseas, vômitos, anorexia, epigastralgias, diarreia; agitação psicomotora, tremores, convulsões, estados confusionais, alucinações, insônia ou sonolência Interações: Não relevantes Contraindicações/Precauções: Gravidez e aleitamento Posologia: 90 mg/dia</p>	<p>▫ Hipobulia, alterações afetivas e da fala após AVC</p>	<p>▫ Demência de Alzheimer leve a moderada ▫ Ataxia de Freidrich</p>

5.8.1. Mecanismo de Ação

A idebenona ativa a função das mitocôndrias, estimula o metabolismo melhorando e aumentando o consumo de glucose, atua como transportador de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, estimula a formação de ATP e inibe a peroxidação de lípidos da membrana mitocondrial (antioxidante) contribuindo para manter intacta a sua morfologia e integridade.¹⁰⁰

A idebenona também se mostrou capaz de inibir a perda de ACh e serotonina, prevenir o aumento do lactato e ácidos gordos livres, e preservar a quantidade de ATP

em situações de isquemia cerebral. A idebenona é capaz de inibir a agregação plaquetar *in vitro*, por inibição do tromboxano B2.⁹⁹

A conjugação de todos estes mecanismos neuroprotetores são úteis na terapêutica substitutiva e compensatória do défice cerebrovascular e cognitivo de diversas etiologias.¹⁰⁰

5.8.2. Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ **Hipobulia, alterações afetivas e da fala após AVC**

As suas características neuroprotetoras e de aumento do metabolismo cerebral fazem com que a idebenona seja útil no tratamento de sequelas associadas a AVC. A dose recomendada é de 90 mg por dia.¹⁰⁰

Utilização *off-label* ou em investigação

➤ **Demência de Alzheimer leve a moderada**

Em estudos animais, a idebenona mostrou-se capaz de aumentar a proteína do fator de crescimento neuronal, importante na preservação dos neurónios colinérgicos. Observou-se também um aumento da atividade da acetilcolina transferase. A idebenona parece ser capaz de combater a neurotoxicidade provocada pelas placas senis na DA.⁹⁹

A eficácia e segurança da idebenona foi estudada durante 2 anos, num ensaio com 450 participantes. Concluiu-se que a idebenona exerce o seu efeito terapêutico ao longo da doença ao desacelerar a sua progressão. Neste estudo, observou-se uma clara relação dose-efeito, sendo que a dose de 120mg dia foi mais eficaz que a de 90 mg dia, sem possuir efeitos secundários associados.¹⁰¹

➤ **Ataxia de Freidrich**

Esta doença neurodegenerativa, hereditária, autossômica recessiva que resulta na morte axonal dos neurónios sensoriais. Caracteriza-se por uma ataxia dos membros e marcha, fraqueza, declínio mental e cardiomiopatia progressiva.

Esta patologia deve-se a uma acumulação de ferro na mitocôndria, que leva a um stresse oxidativo, que pode ser combatido pela idebenona devido à sua propriedade antioxidante. No entanto, se esta ação é clinicamente importante continua por esclarecer. Como a idebenona não apresenta efeitos secundários significativos, alguns investigadores acreditam que os poucos dados existentes, fornecem evidência suficiente para a administração da idebenona (5 a 10 mg/kg/dia) de forma contínua, aquando do início dos sintomas de cardiopatia.^{99,102}

5.9. Nicergolina

A nicergolina é um derivado ergolítico, indicado no tratamento sintomático da demência ligeira em idosos.¹⁰³

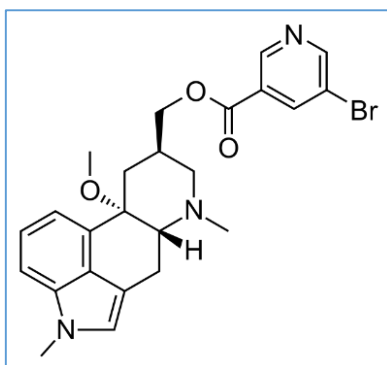


Figura 7.12 - Estrutura química da Nicergolina¹²⁴

Tabela 7.9 - Características gerais da nicergolina^{39,103}

NICERGOLINA		
Caraterísticas Gerais	Utilização Aprovada	Utilização <i>off-label</i> ou em investigação
Biodisponibilidade: < 5% Tempo de meia-vida: 11 horas Eliminação: Renal e Fecal Reações Adversas: Perturbações digestivas, rubor facial, sonolência. Interações: Anti-hipertensores Contraindicações/Precauções: IR, enfarte do miocárdio recente, hemorragia aguda, hipotonia ortostática, bradicardia grave, gravidez e aleitamento Posologia: 60 mg/dia	α Tratamento sintomático da demência ligeira em idosos	

5.9.1. Mecanismo de Ação

A nicergolina possui um espectro de ação amplo. Funciona como antagonista do recetor adrenérgico α_1 , o que induz vasodilatação e aumenta o fluxo sanguíneo arterial. Melhora a transmissão colinérgica e catecolaminérgica e inibe a agregação plaquetar. Promove também a atividade metabólica, o que resulta numa utilização aumentada de oxigénio e glucose.¹⁰⁴

Para além destes atributos, também possui propriedades antioxidantes e neurotróficas.¹⁰⁴

5.9.2. Utilização em Terapêutica

Utilização Aprovada

➤ Demência ligeira

As propriedades da nicergolina, conferem-lhe a capacidade de atuar no tratamento da demência associada a diversas etiologias, como a de origem vascular ou a derivada da DA. A administração de nicergolina, em doses de 30mg duas vezes por dia, resulta numa melhoria da cognição e comportamento em 89% dos doentes. Este efeito é aparente após dois meses de tratamento e mantêm-se até passado doze meses.¹⁰⁴

6) O papel do farmacêutico

6.1. Suplementos Alimentares

São muitos os suplementos alimentares disponíveis na Farmácia Comunitária orientados para a promoção e manutenção do bem-estar físico, cognitivo, mental e mesmo emocional. Posicionam-se na promoção da concentração, “agilidade” mental e desempenho físico, em situações de esforço, cansaço, esgotamento intelectual e fadiga física.¹⁰⁵

São cada vez mais solicitados por utentes de várias faixas etárias, desde o estudante que procura uma ajuda extra para os exames ao idoso que sente que a memória lhe anda a falhar. Em 2006 foi realizado um inquérito à população portuguesa sobre os suplementos alimentares, neste estudo verificou-se que a grande maioria dos entrevistados já consumiu suplementos alimentares e que o principal motivo para o consumo foi o cansaço e/ou falta de concentração.¹⁰⁶

A importância dos profissionais de farmácia na venda deste tipo de produtos é elevada, já que existe uma crença generalizada de que produtos “naturais” são isentos de efeitos adversos. Isto não é necessariamente verdade, uma vez que a realidade do mercado demonstra que vários suplementos podem originar riscos para a saúde pública.

Estes produtos possuem uma composição diversificada, por isso é importante perceber o papel dos principais constituintes que afirmam possuir efeito nootrópico.

6.1.1. Panax Ginseng (Ginseng Asiático)

O Panax Ginseng é uma planta usada há milhares anos na medicina chinesa, sendo que a sua substância ativa mais importante é o ginsenosídeo. O mecanismo de ação deste ingrediente parece ser bastante diversificado.¹⁰⁷

É-lhe atribuído poder protetor contra radicais livres capazes de danificar o endotélio vascular, uma capacidade de promover a vasodilatação e propriedades anti-inflamatórias. A nível neuronal, estudos *in vivo* e *in vitro*, associam o efeito positivo do

Panax Ginseng na função cognitiva a uma ação direta sobre o hipocampo. A capacidade de induzir a proliferação de células progenitoras neuronais pode também ser um mecanismo importante para os seus efeitos nootrópicos. *In vitro*, foi também capaz de contrariar a excitotoxicidade associada ao glutamato. Contudo ainda existe um longo caminho a percorrer desde os ensaios *in vitro* até à comprovação clínica destas características. Os resultados mais animadores apenas se referem à sua associação com Gingko Biloba, onde existe alguma evidência de melhoria da função cognitiva. A dose recomendada é de 400-500mg de extrato, 2 vezes ao dia. ^{105,107}

6.1.2. Ginkgo Biloba

O Ginkgo Biloba e os seus extratos são um dos produtos naturais mais estudados no âmbito da melhoria da capacidade cognitiva, fisiológica e psicológica após situações de DA ou após situações de AVC. Nestas situações a sua administração mostra resultados positivos. ¹⁰⁸

Encontra-se também presente em diversos suplementos naturais que afirmam possuir capacidades nootrópicas. Das substâncias ativas presentes nos extratos de Ginkgo Biloba, os flavonoides, os terpenóides e os ginkgólidos são as mais importantes. ¹⁰⁸

O seu mecanismo de ação envolve um aumento na microcirculação sanguínea a nível cerebral e periférico, na proteção dos tecidos contra o dano oxidativo e um aumento no metabolismo da glucose. Estudos *in vitro*, afirmam que o Ginkgo Biloba pode também aumentar a densidade dos recetores muscarínicos e de serotonina, bem como os níveis de NA. ^{105,108}

Um meta-análise sobre o uso de suplementos de Ginkgo Biloba com o intuito de melhorar a função cognitiva em indivíduos saudáveis concluiu que este apresenta um efeito modesto. ¹⁰⁹

A dosagem que mostra alguma eficácia ronda os 120 e 240 mg de extrato por dia. Essa dosagem não é encontrada na maioria dos suplementos disponíveis. ¹⁰⁵

6.1.3.Ácidos Gordos Polinsaturados

O nosso cérebro é principalmente constituído por lípidos. O estado físico da membrana neuronal é um fator importante para um bom funcionamento do sistema nervoso. Moléculas como o colesterol ou o álcool são capazes de alterar o estado da membrana neuronal, originando problemas na propagação do sinal.¹¹⁰

A quantidade de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) na membrana neuronal é muito importante, bem como o ratio entre os PUFAs ómega-3 e ómega-6 (1:4). Deficiências em PUFAS levam à redução do tamanho dos neurónios, diminuição da concentração de catecolaminas e da capacidade de transporte e utilização da glucose a nível cerebral.¹¹⁰

A suplementação com PUFAs mostrou-se capaz de aumentar a capacidade cognitiva em indivíduos idosos sem sinais de demência e também em adultos saudáveis.^{110,111} Os suplementos de ómega-3 apresentam-se com várias combinações de ácidos gordos e dosagens, mas para ser eficaz, aconselha-se que contenha pelo menos 600 mg de DHA (ácido docosaexanóico). A WHO recomenda que não se obtenha mais de 3 gramas de ómega-3 a partir de suplementos.¹¹²

6.1.4.Cafeína

A cafeína está presente em diversos suplementos alimentares, com a função de aumentar o estado de alerta e concentração em situações de maior exigência intelectual.¹⁰⁵

Funciona como um antagonista do recetor de adenosina, e assim reduz a inibição da atividade no SNC causada por esta. Uma redução na atividade da adenosina leva a um aumento de outros neurotransmissores como a NA, o que provoca um efeito estimulante no SNC. O efeito da cafeína é observado em menos de uma hora após a sua administração. Um dos efeitos típicos desta substância no organismo é um aumento da capacidade de dirigir e manter a concentração para determinado estímulo. Indiretamente, este efeito, provoca um resultado positivo sobre a memória e aprendizagem. Este aumento no desempenho é apenas temporário, seguindo-se um período de diminuição da capacidade de trabalho.¹¹³

A dose recomendada para proporcionar um efeito estimulante varia entre 150 – 300mg/dia. É importante alertar para o cuidado a ter com suplementos contendo cafeína, pois em doses elevadas podem provocar aumento da pressão arterial, ansiedade, insónia e problemas gastrointestinais. O seu consumo está contraindicado em doentes cardíacos, com úlcera peptídica, doença renal ou distúrbios de ansiedade.^{105,113}

6.2. Medidas não-farmacológicas

Para além de todos os suplementos que afirmam aumentar a função cognitivas, é importante informar que alterações no estilo de vida também podem contribuir para melhorar a nossa capacidade cognitiva.

- **Exercício físico:** Uma atividade aeróbia regular possui efeitos benéficos na função cerebral e ajuda a preservar a nossa habilidade mental ao longo da vida. O treino aeróbio melhora a atenção, a velocidade de processamento da informação, a função executiva e a memória. O aumento da circulação sanguínea a nível do hipocampo é uma das explicações desta relação entre exercício e cognição. Recomenda-se pelo menos 30 minutos de atividade física aeróbia cinco vezes por semana.¹¹³
- **Dormir:** é uma função importante para melhorar a capacidade cognitiva, principalmente no que toca à consolidação da memória. A sesta, mesmo de curta duração (6 minutos), beneficia também a capacidade de memória.¹¹³
- **Meditação:** para além de promover o bem-estar geral, melhora a função cognitiva. Apenas quatro sessões foram suficientes para se notar uma melhoria na capacidade de atenção, na capacidade de raciocínio e na memória de curta-duração.¹¹³

7) Substâncias Nootrópicas em indivíduos saudáveis

A aplicação principal das substâncias com efeito nootrópico é reverter o decréscimo da função cognitiva devido a doença, trauma ou ao próprio envelhecimento. No entanto, estas substâncias têm ganho popularidade nos campus universitários e nos locais de trabalho, sendo utilizadas para melhorar a *performance* académica e profissional nestes ambientes competitivos.⁴

Um inquérito realizado nos *campus* universitários americanos, concluiu que 7% dos estudantes destas universidades já utilizaram estimulantes de forma ilícita (Anfetamina ou Metilfenidato) com o objetivo de melhorar o seu desempenho académico, ao estimular as funções cognitivas e diminuir o cansaço físico e mental, e este número chega aos 25% em alguns campus.¹¹⁴

O efeito do metilfenidato em indivíduos saudáveis é controverso. Teoricamente, o aumento na disponibilidade de catecolaminas na fenda sináptica melhora a função executiva, aumenta a capacidade de concentração e de memorização. Numa revisão sistemática realizada em 2010, com o objetivo de perceber qual o efeito do metilfenidato em indivíduos saudáveis, concluiu-se que uma única dose de metilfenidato teve um efeito claro na capacidade de memória de longa-duração. No que diz respeito à atenção, humor e função executiva os resultados não foram significativamente relevantes para se afirmar um efeito positivo. Os efeitos positivos são mais sentidos em indivíduos cuja *performance* normal é mais baixa, e inclusive em alguns ensaios os indivíduos cuja *performance* é naturalmente alta, apresentam piores resultados após a administração de metilfenidato. Esta observação está associada à relação dose-resposta do metilfenidato, que segue o modelo de curva “U invertido”, e assim uma dose muito alta ou muito baixa pode prejudicar a *performance* dependendo do indivíduo em questão.¹¹⁵

Com o intuito de dissuadir os estudantes da utilização de estimulantes, foi realizado um estudo para perceber se estas substâncias poderiam ter um efeito placebo. Este ensaio, realizado em estudantes, mostrou que a suposição de que lhes

tinha sido administrado 20 mg de metilfenidato induziu um efeito placebo substancial, melhorando a consolidação de informação em memória de longa duração.¹¹⁶

O modafinil é muitas vezes prescrito *off-label*, em indivíduos saudáveis que necessitam de se manter alerta e acordados, em situações de privação do sono. Os serviços militares de muitos países mostram grande interesse nesta substância, como substituto dos estimulantes tradicionais, em situações de privação do sono das suas tropas.¹¹⁴ Após uma única dose de modafinil em indivíduos que não foram privados do sono, é possível observar um moderado efeito positivo no que concerne à capacidade de atenção. No que diz respeito a indivíduos privados do sono, um efeito positivo foi observado de forma global: vigília, função executiva e memória. Quando a privação de sono dura vários dias, o modafinil apenas se mostra eficaz em manter o estado de vigília.¹¹⁵ Este fármaco é estudado muitas vezes em pilotos de aviões e médicos, profissões nas quais se trabalha muitas vezes privados de sono, e mostra-se capaz de aumentar a capacidade de memória e atenção. Contudo, uma sesta é mais eficaz que o modafinil em situações de privação de sono longa (48h).¹

Os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina têm sido menos estudados relativamente ao seu efeito em indivíduos saudáveis. Os poucos estudos existentes são na maioria dos casos referente ao donepezilo, e apresentam uma melhoria na retenção do treino de tarefas complexas e na memória episódica (relembrar eventos). Porém é seguro dizer que as expectativas referentes a este grupo de fármacos é superior aos seus verdadeiros efeitos.¹¹⁷

Independentemente dos resultados obtidos através de vários ensaios, a possibilidade de melhorar a função cognitiva continua a ganhar fã, dando origem a uma grande debate sobre as questões éticas e regulamentares deste uso desenfreado.

8) Conclusão

Devido ao grande envelhecimento da população atual e que irá aumentar ainda mais nos próximos anos, o estudo de substâncias nootrópicas em terapêutica deve ser uma das áreas prioritárias da comunidade científica.

Várias alterações ocorrem no nosso organismo decorrentes do envelhecimento, e o sistema nervoso é dos mais afetados. As sinapses ficam mais enfraquecidas, neurónios são destruídos e a bainha de mielina torna-se mais rígida provocando dificuldades na propagação dos impulsos nervosos. Patologias como a DA ou AVC levam a uma destruição ainda mais acelerada do sistema nervoso. As consequências destas alterações afetam gravemente a função cognitiva e consequentemente a qualidade de vida.

Não só o envelhecimento afeta os processos cognitivos, já que o TDAH, que está presente normalmente em crianças, deve-se também a alterações nervosas que resultam numa dificuldade em manter a atenção.

Existem no mercado vários fármacos que intervêm na nossa função cognitiva. No que diz respeito à memória os mais importantes são os inibidores da acetilcolinesterase, a memantina e o piracetam. Mostram-se capaz de melhorar esta função na DA e parar a progressão da doença. Para aumentar a atenção e o estado de alerta o metilfenidato, a ATX e o modafinil são as substâncias de escolha. O primeiro é terapêutica de 1ª linha na TDAH, pois é capaz de equilibrar a concentração de NA e dopamina nas sinapses, ação que se reflete numa melhoria na atenção. Já o modafinil é dirigido para situações de perturbações no sono, pois exerce a sua ação no ciclo sono-vigília.

Não é só na doença que estas substâncias são utilizadas, prova disso é a crescente utilização de estimulantes por estudantes. A ideia de utilizar estes compostos não só para curar tem ganho cada vez mais interesse na sociedade, mas os seus efeitos reais em indivíduos saudáveis é controverso.

Apesar de existir algum arsenal terapêutico disponível, este ainda está longe de ser o ideal no tratamento de problemas do foro cognitivo.

Para além dos medicamentos de prescrição, existe uma grande quantidade de suplementos alimentares cujo objetivo é melhorar a *performance* cognitiva, normalmente em indivíduos saudáveis. Aqui é importante o papel do farmacêutico que deve ter conhecimento destas substâncias para prestar um correto aconselhamento ao público.

Bibliografia

1. Bostrom N, Sandberg A. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. *Science and engineering ethics*. 2009;15(3):311–41.
2. Weyandt LL. *The Physiological Bases of Cognitive and Behavioral Disorders*. 1th ed. New Jersey: Associates, Lawrence Erlbaum; 2008.
3. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology*. 1990;101:147–159.
4. Solomon LM, Noll RC, Mordkoff DS. Cognitive enhancements in human beings. *Gender medicine*. 2009;6(2):338–44.
5. Seeley R, Stephens TD, Tate P. *Anatomy & Physiology*. 8th ed. McGraw-Hill; 2008.
6. Jääskeläinen. Iiro P. *Introduction to Cognitive Neuroscience*. Ventus Publishing; 2011.
7. Dubuc B. The Brain from Top to Bottom. *Canadian Institutes of Health Research: Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction*. 2013.
8. Halbach O von B, Dermietzel R. *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects*. 2th ed.; 2006.
9. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) as a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry*. 1999;3223(1996):1234–1242.
10. Lanni C, Lenzen SC, Pascale A, et al. Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2008;57(3):196–213.
11. ČEŠKOVÁ E. Cognitive Dysfunction and Its Therapy – Challenge for the 21 st Century. *Casopis Lekarů Ceských*. 2005;(801):801–804.
12. Elliott R. Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*. 2003;65(1):49–59.
13. Ingole SR, Rajput SK, Sharma SS. Cognition Enhancers : Current Strategies and Future Perspectives. *Current Research & Information on Pharmaceutical Sciences*. 2008;9(3):42–48.
14. Gazzaniga M. Shaping the Smart Brain with Drugs. In: *The Ethical Brain*.; 2005:71–84.

15. Squire L. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*. 1992;99(2):195–231.
16. Herrmann CS, Knight RT. Mechanisms of human attention : event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and biobehavioral Reviews*. 2001;25.
17. Shineman DW, Salthouse T a, Launer LJ, et al. Therapeutics for cognitive aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1191 Suppl:E1–15.
18. McDaniel M a., Maier SF, Einstein GO. “Brain-specific” nutrients: a memory cure? *Nutrition*. 2003;19(11-12):957–975.
19. Klein R, Mcnamara P, Albert ML. Neuropharmacologic approaches to cognitive rehabilitation. *Behavioural Neurology*. 2006;17(1):1–3.
20. Ringman JM, Cummings JL. Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. *Behavioural neurology*. 2006;17(1):5–16.
21. Cappell J, Herrmann N, Cornish S, Lanctôt KL. The Pharmacoeconomics of Cognitive Enhancers in Moderate to Severe Alzheimer ' s Disease. *CNS Drugs*. 2010;24(II):909–927.
22. Huang J. The Merck Manual Online. *Merck Sharp & Dohme Corp*. 2013. Available at: http://www.merckmanuals.com/professional/neurologic_disorders/delirium_and_dementia/alzheimer_disease.html.
23. Cummings J, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: The cholinergic hypothesis revisited, *Neurology* 47 (1996), 876–883.tle. *Neurology*. 1996;47(4):876–83.
24. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet neurology*. 2006;5(1):75–86.
25. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson ' s disease : diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006;5(March):235–245.
26. Bidwell LC, McClernon FJ, Kollins SH. Cognitive enhancers for the treatment of ADHD. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2011;99(2):262–74.
27. Kolar D, Keller A, Golfinopoulos M, Cumyn L, Syer C, Hechtman L. Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(1):107–21.
28. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007–22.

29. Russell VA. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural brain research*. 2002;130(1-2):191–6.
30. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet neurology*. 1999;354:2132–2133.
31. Romero JR, Babikian VL, Katz DI, Finklestein SP. Neuroprotection and stroke rehabilitation: modulation and enhancement of recovery. *Behavioural neurology*. 2006;17(1):17–24.
32. Pierson SH, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behavioural neurology*. 2006;17(1):53–67.
33. Giurgea C. Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology. *Actualités pharmacologiques*. 1972;25:115–156.
34. Skondia V. Criteria for clinical development and classification of nootropic drugs. *Clinical Therapeutics*. 1979;2.
35. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;32(4):793–887.
36. Winnicka K, Tomasiak M, Bielawska A. PIRACETAM - AN OLD DRUG WITH NOVEL PROPERTIES? *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2005;62(5):405–409.
37. Shorvon S. New drug classes Pyrrolidone derivatives. *The Lancet*. 2001;358:1885–1892.
38. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010;70(3):287–312.
39. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, et al. *Prontuário Terapêutico*. 11th ed. (INFARMED, ed.); 2012.
40. INFARMED. RCM Noostan 1200 mg, Aprovado em 29-03-2011. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6176&tipo_doc=rcm. Accessed September 24, 2013.
41. Ahmed AH, Oswald RE. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53(5):2197–203.
42. Gouliaev a H, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain research. Brain research reviews*. 1994;19(2):180–222.

43. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013;64:13–26.
44. Neuroscience. NMDA and AMPA receptors. 2008. Available at: <http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>.
45. Contribution O. Long-term Efficacy and Safety of Piracetam in the Treatment of Progressive Myoclonus Epilepsy. *JAMA Neurology*. 2001;58(May).
46. Flicker L, J GE. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Review). *The Cochrane Library*. 2012;(2).
47. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, Mauguière F, Billardon M. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(2):301–305.
48. Wheble PCR, Sena ES, Macleod MR. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of piracetam and piracetam-like compounds in experimental stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25(1-2):5–11.
49. Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs & aging*. 2005;22(2):163–82.
50. Mostafa H, Tayel S, Abdelrahim M, Khamees A. The Role of Piracetam in Treatment of Sickle Cell Anemia. *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*. 2012;2(1):58–65.
51. Trkanjec Z, Aleksiaë-shibabi A, Demarin V. Pharmacotherapy of Vertigo. 2007;(January):69–76.
52. Oosterveld W. The effectiveness of piracetam in vertigo. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(Suppl 1):54–60.
53. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y. Efficacy of Piracetam in the Treatment of Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Journal Clinical Psychiatry*. 2007;68:1031–1037.
54. Deberdt W. Interaction between psychological and pharmacological treatment in cognitive impairment. *Life Science*. 1994;55(25-26):2057–2066.
55. Brandão F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*. 95AD;12(3):279–88.
56. INFARMED. RCM Ultra-Vinca 5 mg, Aprovado em 30-05-2007. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8838&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.

57. Bönöczk P, Gulyás B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain research bulletin*. 2000;53(3):245–54.
58. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacological reports : PR*. 2011;63(3):618–28.
59. Feigin VL, Doronin BM, Popova TF, Gribatcheva E V, Tchervov D V. Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001;8(1):81–5.
60. Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke (Review)
Vinpocetine for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database System Review*. 2009;(1):1–3.
61. Molnár P, Erdö SL. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na⁺ channels in rat cortical neurons. *European journal of pharmacology*. 1995;273(3):303–6.
62. Sitges M, Sanchez-Tafolla BM, Chiu LM, Aldana BI, Guarneros A. Vinpocetine inhibits glutamate release induced by the convulsive agent 4-aminopyridine more potently than several antiepileptic drugs. *Epilepsy research*. 2011;96(3):257–66.
63. INFARMED. RCM Memantina 10 mg Alter, Aprovado 10-01-2013. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56481&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.
64. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6(1):61–7.
65. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders--memantine, a new hope. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2005;51(1):1–17.
66. Wilcock GK. Rapid review Memantine for the treatment of dementia. *The Lancet Neurology*. 2003;44:503–505.
67. Peeters M, Gunthorpe MJ, Strijbos PJLM, Goldsmith P, Upton N, James MF. Effects of Pan- and Subtype-Selective N -Methyl- D -aspartate Receptor Antagonists on Cortical Spreading Depression in the Rat : Therapeutic Potential for Migraine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;321(2):564–572.
68. Charles A, Flippen C, Romero Reyes M, Brennan KC. Memantine for prevention of migraine: a retrospective study of 60 cases. *The journal of headache and pain*. 2007;8(4):248–50.
69. Gao Y, Payne RS, Schurr A, et al. Memantine reduces mania-like symptoms in animal models. *Psychiatry research*. 2011;188(3):366–71.

70. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008;32(6):1362–74.
71. Nandhra HS, Murphy CL, Sule A. Novel pharmacological agents targeting memory and cognition in the treatment of anxiety disorders. *Human Psychopharmacology*. 2013;(February).
72. Racchi M, Mazzucchelli M, Porrello E, Lanni C, Govoni S. Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2004;50(4):441–51.
73. INFARMED. RCM Aricept 5mg, Aprovado em 08-03-2007. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=536&tipo_doc=rcm. Accessed September 27, 2013.
74. INFARMED. RCM Reminyl 4mg Comprimido, Aprovado em 19-06-2012. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29692&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.
75. INFARMED. RCM Rivastigmina Ciclum Cápsulas, Aprovado em 24-05-2011. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47137&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.
76. Brunton LL, Parker KL. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10th ed. (McGraw-Hill E, ed.); 2005.
77. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2004;50(4):433–40.
78. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil , galantamine , and rivastigmine for the treatment of Alzheimer ' s disease : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2008;3(2):211–225.
79. Van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2011;17(5):428–41.
80. Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK. Cholinergic therapy for Down's syndrome: An independent pilot study into the accuracy and reliability of home. *The Lancet Neurology*. 1999;353:1064–1065.
81. Jasmin L. Wernicke-Korsakoff syndrome - MedLine Plus. 2012. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000771.htm>.

82. INFARMED. RCM Medicebran 5mg, Aprovado em 26-07-2011. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51264&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.
83. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. *Disease-a-month : DM*. 2007;53(2):70–131.
84. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237–48.
85. Lexicomp. Methylphenidate: Drug information. 2013. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/methylphenidate-drug-information>.
86. Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep medicine*. 2007;8(4):427–40.
87. INFARMED. RCM Strattera Cápsulas, Aprovado em 16-07-2013. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40595&tipo_doc=rcm. Accessed September 29, 2013.
88. O’Keeffe SM, Thome J, Coogan a N. The noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine phase-shifts the circadian clock in mice. *Neuroscience*. 2012;201:219–30.
89. Lexicomp. Atomoxetine: Drug information. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/atomoxetine-drug-information>.
90. Papakostas GI, Petersen TJ, Burns AM, Fava M. Adjunctive atomoxetine for residual fatigue in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2006;40(4):370–3.
91. INFARMED. RCM Modafinil 100mg Wynn, Aprovado 03-03-2011. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52831&tipo_doc=rcm. Accessed September 29, 2013.
92. Valentino RM, Foldvary-Schaefer N. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2007;74(8):561–6, 568–71.
93. Ishizuka T, Murakami M, Yamatodani A. Involvement of central histaminergic systems in modafinil-induced but not methylphenidate-induced increases in locomotor activity in rats. *European journal of pharmacology*. 2008;578(2-3):209–15.
94. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Neuroscience Letters Modanifil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neuroscience Letters*. 2010;483(3):193–196.

95. Zolkowska D, Jain R, Rothman RB, et al. Evidence for the Involvement of Dopamine Transporters in Behavioral Stimulant Effects of Modafinil. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;329(2):738–746.
96. Lexicomp. Modafinil: Drug information. 2013. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/modafinil-drug-information>.
97. Schwartz JRL. Modafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Drug Design, Development and Therapy*. 2008;2:71–86.
98. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002;72(2):179–183.
99. Biochemistry and Pharmacokinetics of idebenone. *Alternative Medicine Review*. 2001;6(1):83–86.
100. INFARMED. RCM - IDECORTEX 45mg, Aprovado em 25-10-2011. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4412&tipo_doc=rcm. Accessed September 28, 2013.
101. Hadler D, Gutzmann H. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:301–310.
102. Cruse R, Puneet O. Friedreich ataxia. 2012. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/friedreich-ataxia>.
103. INFARMED. RCM Sermion 30mg, Aprovado em 20-04-2009. Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7859&tipo_doc=rcm. Accessed September 29, 2013.
104. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;29(9):533–552.
105. CEDIME. Especial Suplementos Alimentares. *Farmácia Prática*.
106. Susana C. Consumo de estimulantes cerebrais nos estudantes de Medicina da Universidade da Beira Interior. 2013:1.
107. Rausch W, Liu S, Gille G. Neuroprotective effects of ginsenosides. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2006;66:369–376.
108. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2000;81(5):668–78.

109. Laws KR, Sweetnam H, Kondel TK. Is Ginkgo biloba a cognitive enhancer in healthy individuals ? A meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2012;27:527–533.
110. Yehuda S. Polyunsaturated fatty acids as putative cognitive enhancers. *Medical hypotheses.* 2012;79(4):456–61.
111. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *European journal of clinical investigation.* 2005;35(11):691–9.
112. Omega-3 fatty acids. *University of Maryland, Medical Center.* Available at: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/omega3-fatty-acids>. Accessed September 23, 2013.
113. Dresler M, Sandberg A, Ohla K, et al. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology.* 2013;64:529–43.
114. Greely H, Sahakian B, Harris J, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature.* 2008;456(7223):702–5.
115. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society.* 2010;62(3):187–206.
116. Mommaerts J-L, Beerens G, Van den Block L, et al. Influence of methylphenidate treatment assumptions on cognitive function in healthy young adults in a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychology research and behavior management.* 2013;6:65–74.
117. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society.* 2010;61(6):473–81.
118. SIGMA-ALDRICH. Vinpocetine. Available at: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/v6383?lang=pt®ion=PT>. Accessed September 29, 2013.
119. Institute L. Mechanism of action of acetylcholinesterase inhibitors. 2013. Available at: http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug_neostig/default.aspx.
120. Institute A. Mechanism of Action: Stimulants. Available at: <http://www.adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/moa-of-treatment/>.
121. RxList. Strattera Drug. 2013. Available at: <http://www.rxlist.com/strattera-drug.htm>. Accessed September 23, 2013.

122. Drugs-Forum. Modafinil. 2013. Available at: <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Modafinil>. Accessed September 29, 2013.

123. Dictionary C. Idebenone. 2009. Available at: http://www.chemicaldictionary.org/dic/I/Idebenone_149.html. Accessed September 29, 2013.

124. Book C. Nicergoline. 2010. Available at: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9728301.htm. Accessed September 23, 2013.