



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Modulação da Memória em Adultos Saudáveis
Proposta de integração nutricional, terapêutica e
comportamental

Pedro Filipe Bento Vilas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, Maio de 2014

**“Para que o Homem tenha sucesso na vida,
Deus deu-lhe dois meios, educação e actividade física.
Não separadamente, uma para a alma e para o outro do corpo,
Mas para os dois em conjunto.
Com esses dois meios, o homem pode atingir a perfeição”**

- Platão

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha Mãe, que apesar de todas as adversidades e sacrifício diário, sempre me transmitiu força, confiança e vontade de vencer.

Agradecimentos

Quero agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Francisco Alvarez por ter aceitado o convite para orientação deste trabalho desde logo ambicioso, por toda a sua disponibilidade e a sabedoria transmitida.

Um muito obrigado ao Projecto UCAN, ao Professor Rúben Cunha e à Dra Carla Caixinha pelo inestimável apoio prestado.

À Soraia por todo o carinho, por todas as críticas, por todo o interesse, por tudo.

Resumo

Contexto: O estudo de moduladores cognitivos está em franca expansão, motivada quer por pressões sociais, quer pelo avanço da técnica e ciência. Os profissionais de saúde devem ser os primeiros preparados para correctamente acompanhar e aconselhar os indivíduos no sentido de procurar esquemas terapêuticos equilibrados entre um desempenho cognitivo óptimo e redução de efeitos adversos. Assim torna-se necessário uma contínua actualização e avaliação das evidências disponíveis.

Métodos: Com base numa pesquisa exaustiva remetendo a livros e artigos, preferencialmente de revisão, serão apresentados sumariamente os processos neurológicos intervenientes, seguindo-se uma revisão da literatura dos factores comportamentais, nutrientes, fitoterapêuticos, fármacos, e agentes de estimulação eléctrica relevantes, e por fim procurar-se-á estabelecer uma integração dos moduladores cognitivos.

Resultados: A literatura actual revela agentes com acção benéficas comprovadas na memória e reduzidos efeitos adversos. Apesar da existência de resultados inconsistentes, é possível propor um plano terapêutico integrado.

Conclusões: Actualmente não existe uma resposta simples para a optimização da memória ou funções cognitivas no geral. Fica patente a necessidade de realizar estudos clínicos sensíveis e continuação do estudo da neurofisiologia da memória. Existem actualmente métodos seguros e capazes de desencadear benefícios cognitivos em adultos saudáveis. A sua utilização deveria ser acompanhada por profissionais de saúde a par de discussões éticas e sociais sobre a legitimidade da sua utilização.

Palavras-chave

Memória Declarativa; Aprimoramento Cognitivo; Nootrópicos; Modulação Integrada da Memória; Metabolismo Cerebral.

Abstract

Background: The study of cognitive modulators is booming, driven by both social pressures and scientific advances. Health professionals should be first prepared to properly monitor and advise individuals seeking balanced regimens between optimal cognitive performance and reduced adverse effects. As so, continuous updating and review of available evidence becomes a necessary.

Methods: Based on extensive research in relevant books and articles, preferably review articles, there will be brief introduction of the relevant neurological processes, followed by a literature review of relevant behavioral factors, nutrients, herbal agents, drugs , and electrical stimulating agents. Finally, it will seek to establish an integration of the various cognitive modulators.

Results: The current literature reveals agents with proven beneficial action in memory while producing reduced adverse effects. Despite the inconsistent results, it is possible to propose an integrated treatment plan.

Conclusions: Currently there is no simple answer to the optimization of memory, or cognitive functions in general. The need for sensitive clinical studies and continued study of the neurophysiology of memory is clear. Currently there are safe methods capable of triggering cognitive benefits in healthy adults. Its use should be accompanied by health professionals abreast social and ethical discussions about the legitimacy of their use.

Keywords

Declarative Memory; Cognitive Enhancement; Nootropics; Integrated Memory Modulation; Cerebral Metabolism.

Índice

Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
1 Introdução	1
2 Métodos.....	1
3 A Memória.....	2
4 Memória Declarativa.....	3
4.1 Memória Curta Duração - Memória de Trabalho.....	3
4.2 Memória de Longo Prazo. Episódica e Semântica.....	3
4.2.1 Codificação e Consolidação	4
4.2.2 Armazenamento de Longo Prazo	6
4.3 Evocação Consciente de Memórias.....	7
5 Avaliação da Memória.....	7
6 Agentes Moduladores de Processos Cognitivos.....	9
6.1 Agentes Nutricionais:.....	9
6.1.1 Metabolismo Energético	9
6.1.2 Proteínas.....	14
6.1.3 Ácidos Gordos.....	15
6.1.4 Vitaminas	18
6.2 Fitoterapêuticos	21
6.2.1 Compostos fenólicos	22
6.2.2 Ginkgo Biloba	22
6.2.3 Ginseng.....	23
6.2.4 Cafeína	23
6.3 Farmacológicos	24
6.3.1 Estimulantes Inespecíficos:	24
6.3.2 Medicamento de acção específica nas perturbações do ciclo sono-vigília	25
6.3.3 Utilizados no Tratamento Sintomático das Alterações das Funções	
Cognitivas	26
6.4 Estimulação Eléctrica	29
6.4.1 Transcranial direct current stimulation (tDCS).....	29

6.4.2	<i>Transcranial magnetic stimulation (TMS)</i>	30
6.4.3	Deep Brain Stimulation (DBS) e Direct Vagus Nerve Stimulation (dVNS)	30
6.5	Factores Comportamentais.....	30
6.5.1	Educação e Enriquecimento ambiental	30
6.5.2	Exercício Físico	31
6.5.3	Sono	33
7	Conclusões	34
	Referências Bibliográficas.....	37
	Anexos	43
	Anexo I - Classificação Clínica de Memória	43
	Anexo II - Classificação Neurocognitiva de Memória.....	45

Lista de Figuras

Figura 1 - Circuito Córtex-Parahipocampo-Hipocampo adaptado de Sweatt JD. 2004 (16)	4
Figura 2 - Esquema de tipos de memória. Adaptado de Marques-Teixeira J. 2012 e Budson A, <i>et al</i> , 2005 (9,11)	43
Figura 3 - Circuito de Papez. Adaptado de Budson A, <i>et al</i> , 2005 (10). Componentes chave incluem a formação hipocampal, o fornix, os corpos mamilares (M), o núcleo anterior do tálamo, o giro cingulado e o presubiculo.	44
Figura 4 - Diagrama de três sistemas cerebrais de memória. Adaptado de Eichenbaum H. 2010 (11).	45

Lista de Tabelas

Tabela 1: Resumo dos multivitamínicos utilizados em ensaios clínicos 20

Lista de Acrónimos

µg	Micrograma
ACh	Acetilcolina
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AMPA	Ácido α-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionico
ATP	Adenosina Trifosfato
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BOLD	Blood Oxygen Dependent Responses
B-on	Biblioteca do conhecimento online
CA	Cornu Ammonis
CaMKII	Ca ²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase II
cAMP	Adenosina Monofosfato ciclica
CPF	Cortéx Pré-Frontal
CREB	cAMP response element-binding protein
CVLT	California Verbal Learning Test
CYP2C19	Citocromo P45 2C19
DA	Doença de Alzheimer
DBS	Deep Brain Stimulation
DS-WAIS	Digit Span sub-test of the WAIS
dVNS	Direct Vagus Nerve Stimulation
EEG	Electroencefalograma
E-LTP	Early Long-Term Potentiation
FDA	United States of America Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
Gr	Gramas
H	Horas
IGF	Factor de Crescimento Semelhante à insulina (Insuline-like Growth Factor)
IU	Unidades Internacionais

IV	Intravenoso
L-LTP	Late Long-Term Potentiation
LNAAs	Large Neutral Aminoacids
LTD	Long-Term Depression
LTP	Long-Term Potentiation
mA	Miliamperes
MAO-A	Monoamina oxidase A
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kg	Miligrama por kilograma
Min	Minutos
mL	Mililitro
mmol/L	Milimol por litro
MMSE	Mini-exame do estado mental (Mini-Mental Status Examination)
NA	Noradrenalina
NAD ⁺	Nicotinamida Adenina Dinucleótido oxidada
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido reduzida
NADP	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NGF	Nerve Growth Factor
NMDA	N-metil-D-aspartato
PKC	Protein Kinase C
PKM ^ζ	Protein Kinase M zeta
QI	Quociente de Inteligência
rAMPA	Receptor glutaminérgico AMPA
REM	Rapid Eye Movement
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMNf	Ressonância Magnética Nuclear funcional
rNMDA	Receptor glutaminérgico NMDA
rTMS	Repetitive TMS

S	Segundos
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transcranial Magnétic Stimulation
VGCC	Voltage gated Ca^{2+} channel
WAIS	Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler (Wechsler's Adult Intelligence Scale)
WMS	Escala de Memória de Wechsler (Wechsler's Memory Scale)

1 Introdução

Na sociedade competitiva em que vivemos, crescentes pressões são exercidas no sentido de aumentar a eficácia e eficiência intelectuais para aumento da produtividade (1,2). Consequentemente, há uma procura crescente e muitas vezes mal informada, por parte de indivíduos saudáveis, de agentes diversos que possibilitem a redução dos sintomas de *stress* e *burnout*, e que auxiliem na manutenção ou aprimoramento do desempenho cognitivo ótimo de forma sustentável(3,4). Neste âmbito, é de extrema importância que os profissionais de saúde, em particular a comunidade médica, devido à sua posição privilegiada junto dos utentes, sejam os primeiros preparados para correctamente acompanhar e aconselhar os indivíduos no sentido de procurar esquemas terapêuticos equilibrados entre um desempenho cognitivo ótimo e redução de efeitos adversos.

A monografia procura valorizar esta discussão, analisando a evidência actual dos benefícios cognitivos e efeitos adversos dos possíveis métodos de aprimoramento cognitivo, dando ênfase à memória declarativa. Serão apresentados sumariamente os processos neurológicos intervenientes, seguindo-se uma revisão da literatura dos moduladores cognitivos relevantes e por fim procurar-se-á estabelecer uma integração dos vários métodos de modulação.

2 Métodos

A informação encontra-se dispersa pelo que se procedeu a uma pesquisa exaustiva remetendo a livros e artigos, preferencialmente de revisão, de diversas áreas do saber, nomeadamente neurologia, neuropsicologia, neurobiologia e neurociência cognitiva. Para pesquisa de artigos recorreu-se às bases de dados da Pubmed e B-On com utilização das seguintes palavras-chave: *nootropics, cognition, memory, nutrients, pharmacological enhancement, cognitive enhancement, creatine, NADH, tryptophan, tyrosine, omega-3, vitamins, ginkgo biloba, ginseng, herbal extracts, exercise, atomoxetine, methylphenidate, sleep, naps, meditation, cholinesterase inhibitors, modafinil, piracetam, levetiracetam, vincamine, vinpocetine, vinburnine, idebenone, donepezil, memantine, rivastigmine, galantamine, tDCS, TMS, DBS, e dVNS* limitando a pesquisa a artigos publicados até 30 de junho de 2013.

3 A Memória

A Memória é um dos componentes das funções cognitivas superiores, juntamente com a Atenção, Função Executiva, Linguagem, Percepção e Coordenação Motora (4). Estas atuam de modo interdependente para promover o reconhecimento de objectos, identificação de componentes relevantes, tratamento de estímulos complexos, armazenamento de aspectos da informação, planeamento e execução de respostas, sendo representadas em sistemas neuronais distintos (5-7).

As queixas de memória estão para a neuropsicologia como a febre está para a medicina; por detrás de uma queixa de memória pode esconder-se uma grande variedade de problemas cognitivos(8). Os sintomas podem ser secundários a síndromes de depressão, *burnout* ou lentificação cognitiva, ou ainda deverem-se a alterações noutros sistemas cognitivos erroneamente atribuídas à memória. O doente pode referir “falta de concentração” ou “falta de memória” quando na realidade pode sofrer de afecções no sistema de atenção. Por exemplo, ineficiência dos sistemas de atenção na exclusão de itens irrelevantes está associada a retenção de informação desnecessária, e a fraco desempenho na Memória de Trabalho(9). Estão disponíveis métodos para proceder a estudo mais aprofundado destas alterações, como por exemplo o teste de *Stroop* para o sistema atencional.

Várias classificações são utilizadas para caracterização e hierarquização das memórias. Alguns autores distinguem a memória de um ponto de vista temporal em Memória Imediata, caracterizada pela memória icónica, Memória de Curta Duração, caracterizada pela memória de trabalho, e dois tipos de Memória de Longa Duração, implícita/inconsciente e explícita/declarativa - Anexo I(8,10), classificação utilizada na prática clínica. Outros estabelecem uma relação do ponto de vista modal, diferenciando em Memória Processual, Memória Emocional e Memória Declarativa - Anexo II. Extensa descrição das definições actuais de Memória seria possível, contudo esta monografia será focada na Memória Declarativa.

Ambas as teorias apresentadas anteriormente definem Memória Declarativa como aquela que permite a evocação, voluntária e consciente, de informação de possível utilização na solução de problemas. Esta memória é frequentemente dividida em Memória Episódica, Memória Semântica e Memória de Trabalho. A primeira refere-se a acontecimentos que foram experienciados pelo sujeito, sendo a segunda definida por informação factual culturalmente partilhada (8,10,11). A Memória de Trabalho tem propriedades executivas e de memória de curta duração, permitindo a manipulação e retenção simultânea de informação antiga e recente por tempo limitado (8,10,12).

Seguidamente descrevem-se os mecanismos relevantes.

4 Memória Declarativa

4.1 Memória Curta Duração - Memória de Trabalho

A Memória de Trabalho, tal como referido, é uma forma de memória de curta duração que faz também parte da Função Executiva, permitindo a manipulação e manutenção temporária de informação orientada para objectivos (5). Esta informação é codificada através de actividade neuronal sustentada, sendo por isso flexível, limitada ao número de elementos a serem tratados e propagável para outras áreas de cérebro(5).

A memória de trabalho é expressa num sistema frontoparietal sendo o processamento de informação associado ao núcleo lateral do córtex pré-frontal (CPF), e o armazenamento ao córtex parietal. De facto, a actividade no córtex parietal posterior reflecte a quantidade de itens visuais a serem retidos na memória de trabalho(5,9,13).

Do CPF, destacam-se os núcleos dorsolaterais e ventrolaterais (5,9). O núcleo ventrolateral recebe *inputs* dos córtices sensoriais e é responsável pela manutenção destes na memória de trabalho assim como pela recuperação de memórias de longa duração(5). O núcleo dorsolateral recebe a informação do ventrolateral e desempenha funções executivas como a monitorização de múltiplos comportamentos e manipulação de informação. Adicionalmente está descrito que o polo frontal (área 10 de Broca), porção mais anterior do lobo frontal, é responsável por controlar a transferência de informação entre o núcleo dorsolateral e ventrolateral(5).

4.2 Memória de Longo Prazo. Episódica e Semântica

A recordação de novos factos, Memória Semântica, e eventos, Memória Episódica, requerem múltiplas áreas cerebrais, como a região hipocampal (áreas CA, giro dentado e subiculum), a região parahipocampal (córtex entorhinal e perirhinal), e as ligações subcorticais para corpos mamilares e tálamo dorsal. Estas áreas funcionam em conjunto no processamento cognitivo e memória, formando um Circuito Córtex-Parahipocampo-Hipocampo (figura 1) o qual é modulado por factores neurotróficos, como o NGF e BDNF (5,14).

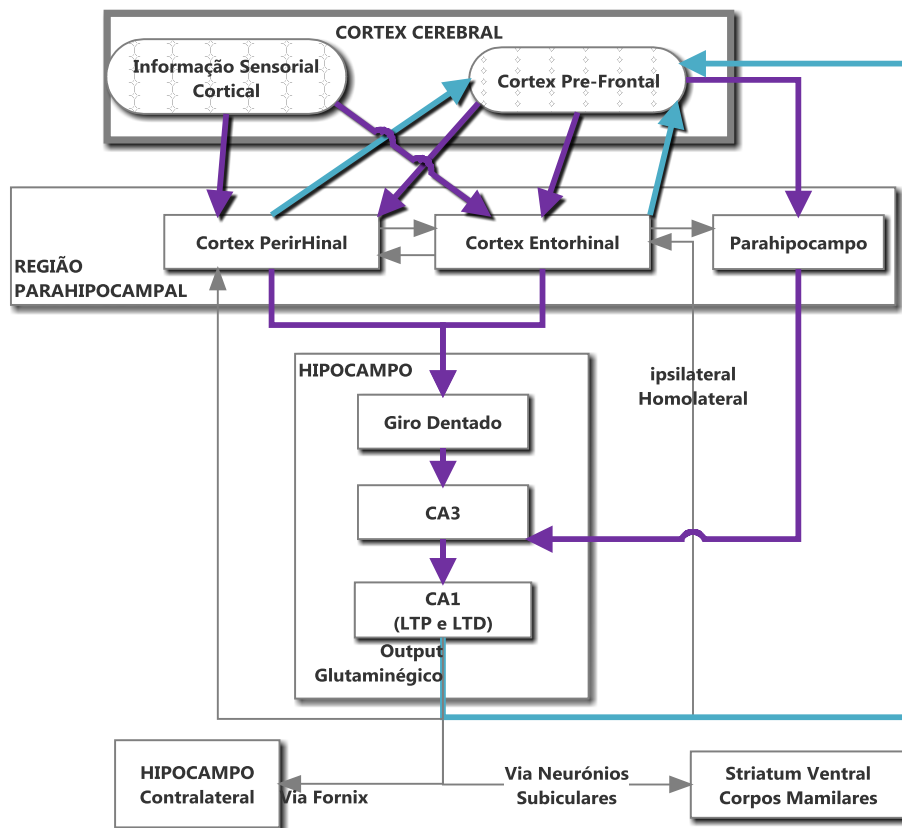


Figura 1 - Circuito Córtex-Parahipocampo-Hipocampo adaptado de Sweatt JD. 2004 (16)

O circuito torna a informação disponível para recollecção consciente de um modo rápido e flexível, comparando com os sistemas de memória não declarativa (5). Dano neste circuito mantém intacta a percepção, as memórias antigas, a memória de trabalho, as formas de memória suportadas por outros sistemas (Memórias Intrínsecas) e outras funções motoras e intelectuais(5).

Clinicamente é comum separarem-se 4 processos envolvidos na memória: a codificação e consolidação, o armazenamento e a evocação.

4.2.1 Codificação e Consolidação

O processo de criação de memórias episódicas e semânticas é iniciado com a transferência da informação dos córtices de associação, secundária e terciária, até ao hipocampo onde ela é codificada e posteriormente consolidada, descrevendo o circuito exposto na figura 1.

O termo codificação refere-se ao fenómeno de tradução de informação para linguagem neuronal. Este processo permite elaboração da informação e é modulado por sistemas atencionais e emocionais(15). No contexto de memória episódica e memória semântica, a codificação da informação dá-se pelo aumento ou diminuição dos pesos sinápticos nomeadamente entre os neurónios hipocámpicos CA3 e CA1, por *Long-Term Potentiation* (LTP) ou *Long-Term Depression* (LTD) respectivamente. A codificação através do peso sináptico permite que uma grande quantidade de informação seja armazenada, sendo relativamente

menos flexível que a memória de trabalho, pois a informação é expressa apenas quando os circuitos são activados (5).

A consolidação corresponde à perpetuação de alterações nos pesos sinápticos com diversos graus de duração. Estão descritos 3 graus de consolidação: o E-LTP, de duração inferior a 90min; o L-LTP, de duração superior a 90min; e a consolidação por reorganização de memórias ao longo de semanas a anos, ao que alguns autores chamam de reconsolidação(5). Paralelamente existe um circuito de consolidação emocional, o circuito amigdalóide, que, apesar de interagir e modular circuitos de memória declarativa, não será explorada pois não é considerada parte da memória declarativa(5).

Tipicamente, a indução de LTP pós sináptica entre CA3 e CA1, responde ao mecanismo Hebbiano e ocorre com a activação do rNMDA, entrada de Ca^{2+} e despolarização pós-sináptica concomitante. Esta indução apenas ocorre quando se verificam características específicas do estímulo. Um estímulo de alta frequência induz LTP, sendo que um estímulo de baixa frequência induz LTD. A activação do rNMDA é inibida por Mg^{2+} e conjectura-se que dependa de uma acção prolongada no rAMPA. Este apesar de apresentar menor permeabilidade a Ca^{2+} , não exhibe inibição por Mg^{2+} dependente de voltagem(5,16). Paralelamente, o receptor metabotrópico pós-sináptico VGCC induz LTP de forma independente de rNMDA. Este tem uma activação lenta, 20-30min, e apresenta especificidade para o *input* (5).

Quando o estímulo é eficaz no aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} é iniciada uma cascata de sinalização com fosforilação de enzimas dependentes de Ca^{2+} . Quando o estímulo é eficaz na diminuição da concentração de Ca^{2+} é activada a desfosforilação de proteínas, induzindo LTD. Assim LTD e LTP são processos competitivos, ambos bloqueados por quelantes de Ca^{2+} (5).

O processo de perpetuação das alterações no peso sináptico é modulado por outros sistemas neurológicos e pelas características do estímulo. O aumento na intensidade dos estímulos, através da cooperação entre estímulos e/ou associação de estímulos fracos a outros fortes, induz uma consolidação mais duradoura(5). Por outro lado são necessários vários estímulos separados no tempo para elevar o limar de potenciação possível (17).

Um estímulo eficaz induz E-LTP, e a manutenção deste é dependente da persistência dos substratos proteicos fosforilados, como as formas autonomamente activas de PKC e CaMKII, pelo que estas alterações têm duração inferior a 90min (5).

Um estímulo mais intenso, para além da cascata de sinalização dependente de Ca^{2+} , activa também a transcrição génica e fosforização de CREB, através da cascata cAMP e MAPK, processo ao qual se chama L-LTP(5). A Manutenção do L-LTP ocorre ao nível da expressão génica, síntese proteica e actividade da Proteína Quinase M zeta (PKM^{ζ}), necessária para o incremento pós-sináptico de receptores AMPA, pelo que este tem uma duração superior a 90 min(5).

Com a idade, a codificação hipocampal fica mais rígida, a intensidade e frequência de estímulo necessária para alcançar LTP aumenta e este degrada-se mais rapidamente.

Adicionalmente, a integridade das fontes de *input* cortical, como o córtex entorhinal, e de cadeias específicas de neurotransmissores, são susceptíveis a comprometimento(5).

Para além do glutamato, também a acetilcolina e o sistema monoaminérgico desempenham funções importantes na capacidade de consolidar e evocar informação, e na atenção (5,16,18,19). A acetilcolina tem sido descrita como um neurotransmissor importante na memória hipocampal, estando alterações neste sistema historicamente associadas a défices de memória declarativa, demência e DA. Actualmente existe evidência que o sistema colinérgico exerce um efeito de forma bifásica. A activação do sistema colinérgico hipocampal durante a aprendizagem é facilitadora da codificação, e a diminuição da actividade colinérgica após a aprendizagem é facilitadora da consolidação e evocação (20). Contudo são necessárias quantidades óptimas de acetilcolina para que ocorra aprendizagem (18). O sistema monoaminérgico facilita memória explícita e dificulta memória implícita (13). A libertação de adrenalina, secundária a *stress*, aumenta a consolidação de memória, interagindo com os níveis de alerta. A neuromodulação serotoninérgica do hipocampo pode verificar-se através de estimulação ou inibição da actividade colinérgica e/ou glutaminérgica, dependendo da localização dos receptores(21).

Já os glucocorticóides e GABA inibem a consolidação de memória, estando associado o aumento na aprendizagem à presença de quantidades reduzidas de GABA (14,18).

4.2.2 Armazenamento de Longo Prazo

No processo de formação de memórias declarativas, as projecções dispersas dos córtices de associação convergem em primeiro lugar para o hipocampo. Em seguida a informação é processada com formação de LTP/LTD, como analisado nas secções anteriores, e posteriormente redireccionada para áreas especializadas do córtex cerebral que medeiam a percepção desses atributos, formando as “redes de auto-associação”. Por exemplo a cor de um objecto é armazenada no córtex occipital ventral, mesmo em frente da área envolvida na percepção da cor. Já uma acção é armazenada no giro temporal médio, em frente à área envolvida na percepção de movimento. Desta maneira percepção e memória são processos distintos mas intimamente relacionados (5).

Uma memória complexa não reside em uma sinapse ou célula, ela está distribuída ao longo das “redes de auto-associação”. Estas redes exibem uma capacidade de completar os padrões de actividade neuronal mesmo quando o estímulo fornecido não é completo. Se é apresentado um estímulo parcial, a rede de auto-associação pode completar o padrão, produzindo um *output* que é aproximadamente aquele que se esperaria do estímulo completo. Ocorrem algumas alterações na força das despolarizações mas o padrão base é mantido, a este fenómeno chama-se “Degradação Graciosa” da memória(5).

Após formação da memória, os processos de consolidação continuam a ocorrer ao longo de semanas a anos, ao que alguns autores chamam reconsolidação(22). Estes ocorrem no sistema

hipocampal em interacção com a região parahipocampal e córtex cerebral. Os detalhes da informação contida nas áreas do neocortex são recuperados pelo hipocampo, que reactiva a memória cortical, reforça, modula e otimiza a sua representação neuronal (5,15).

4.3 Evocação Consciente de Memórias

Ao processo de acesso a informação armazenada, através de reconhecimento, recordação ou de forma implícita, chama-se Evocação (8). Para tal são utilizados os sistemas neurológicos activados na memória de trabalho, estando o hemisfério não dominante primariamente associado à evocação de memória episódica e o hemisfério dominante associado à memória semântica (8,13).

Quando um individuo tenta evocar informação declarativa presente nas memórias de longa duração, são activadas regiões do lobo frontal, núcleo dorsolateral e anterolateral, juntamente com as áreas modais específicas do córtex. Estudos revelam que a visualização mental gera padrões de activação no córtex temporal ventral semelhantes a sua visualização directa (5).

Apesar da controvérsia em relação à necessidade ou não do lobo temporal medial para evocação de memórias de longa duração, este é importante durante a consolidação inicial e armazenamento, como discutido anteriormente (7,8).

5 Avaliação da Memória

Os métodos de avaliação da memória procuram descrever o desempenho do individuo em estudo num determinado momento. O conceito por trás destes métodos é a suposta separação entre os processos envolvidos na memória. Idealmente a codificação é medida variando-se a natureza e/ou o modo como a informação é processada durante a aprendizagem; o armazenamento é medido através do grau de esquecimento de informações aprendidas; e a evocação é medida através da evocação livre, quando, por exemplo, é pedido ao paciente que se lembre do maior número de palavras de uma lista previamente apresentada (8). Inevitavelmente estes processos estão interligados e as avaliações vão reflectir também o desempenho do individuo noutras funções cognitivas, como a percepção, atenção, linguagem e função executiva. O estado de motivação actual do individuo, assim como o humor, a fadiga e do ritmo circadiano também influenciam os resultados(23). Estudo português não encontrou correlação entre queixas subjectivas de falta de memória e a avaliação objectiva, numa população dos 18 aos 87 anos, estando as primeiras correlacionadas com sintomas depressivos (após exclusão de indivíduos com historia de depressão *major*), e a segunda com educação formal, género e idade (24). Assim reunir as condições necessárias para a avaliação de um componente cognitivo específico requer a aplicação de uma bateria de testes bem escolhidos (23).

Em contexto de ensaios clínicos a memória é frequentemente avaliada com testes neuropsicológicos, escalas clínicas e/ou medidas de observação geral, cuja diversidade dificulta uma análise sistemática (25)(23).

Em relação à memória de trabalho, a capacidade de armazenamento fonológico é testada vendo-se quantos dígitos um sujeito consegue repetir na ordem correcta, imediatamente após os ter ouvido. Esta capacidade, intitulada “sequência de dígitos”, depende da eficiência do armazenamento fonológico passivo e da activação do material armazenado(8). O subteste de sequência de dígitos (DS) da WAIS demonstra ser dos mais frequentemente utilizados em ensaios clínicos para avaliação de memória de trabalho (25).

A capacidade visuo-espacial da memória de trabalho é testada vendo-se quantos quadrados aleatoriamente colocados um sujeito consegue apontar na ordem correcta, sendo o Teste dos Blocos de Corsi um dos testes utilizados (8).

Adicionalmente são também frequentemente utilizados em ensaios clínicos testes de tarefas de cancelação, *Trail Making Test-A* e o teste 7/24 de Barbizet-Cany(25).

Na avaliação da memória episódica em ensaios clínicos, os testes mais frequentemente utilizados são o sub-teste de memória lógica da WMS - que avalia a recordação livre, imediata e após intervalo, de parágrafos ou histórias apresentadas oralmente; o teste de recordação selectiva de Buschke - que corresponde a um paradigma de avaliação de recordação livre e recordação com pistas de uma lista de palavras ou desenhos apresentados visualmente; e o sub-teste de aprendizagem de associações emparelhadas do WMS - corresponde à aprendizagem de uma lista de palavras semanticamente relacionadas e não relacionadas apresentada oralmente num paradigma de recordação com pistas(25).

Na avaliação da memória semântica procura-se testar a capacidade do sujeito de evocar conhecimentos e declara-los de forma explícita. Recorre-se frequentemente a testes como a nomeação de objectos de Boston, o emparelhamento palavras-figuras, os testes de fluência de categorias (que não são sensíveis a modulações do sistema colinérgico), o sub-teste de vocabulário da WAIS, o CVLT e a testes de conhecimento geral (24). Testes de emparelhamento figura-figura como o teste de Pirâmides e Palmeiras procuram obviar os possíveis confundidores linguísticos na avaliação desta memória(8).

Várias escalas clínicas e cognitivas são utilizadas quer no contexto de clínica, quer no contexto de ensaios clínicos. Destacam-se como as mais frequentemente utilizadas o MMSE e a ADAS. Estas têm boa sensibilidade e especificidade para os estádios precoces de demência, no entanto apresentam sensibilidade limitada para a caracterização do funcionamento cognitivo em indivíduos com uma linha basal elevada (8). Esta limitação deve-se ao facto de avaliar maioritariamente capacidades cerebrais posteriores, negligenciando alterações na função executiva, memória de trabalho e memória episódica (25). Assim são pouco sensíveis

na detecção de sinais precoces de declínio cognitivo, alterações associadas a envelhecimento normal ou na detecção de melhorias subtis (23). As escalas de Avaliação Clínica Geriátrica de Sandoz, a escala de Gottfried-Bräne-Steel, as escalas WAIS e WMS, entre outras, têm demonstrado ser mais úteis que MMSE e ADAS na caracterização de efeitos verificados em ensaios clínicos(25).

As medidas de observação geral são de natureza subjectiva e não são psicometricamente estruturadas ou validadas. Estas dependem da detecção de alterações por parte de um observador clínico experiente durante uma entrevista clínica através de perguntas e da utilização dos seus próprios instrumentos, com ou sem a presença de um cuidador(25).

De um modo geral a avaliação cognitiva deve incluir testes de memória sensíveis assim como escalas que conjuguem uma avaliação emocional e comportamental. Adicionalmente a sensibilidade para alterações depende da dificuldade dos testes, sendo que tarefas de maior exigência cognitiva são, por exemplo, mais sensíveis a detectar os efeitos da administração aguda de macronutrientes(23,26).

6 Agentes Moduladores de Processos Cognitivos

Este capítulo irá apresentar agentes que são frequentemente associados a acções nootrópicas com vista o aprimoramento cognitivo. Classicamente, o termo nootrópico define uma classe de agentes que 1) melhora capacidades cognitivas como a aprendizagem e memória para além do que é necessário para manter ou restaurar o estado de saúde 2) têm acção neuroprotectora 3) não tem propriedades dos excitantes, tranquilizantes e anti-psicóticos clássicos 4) e têm efeitos secundários muito limitados ou inexistentes (27,28).

6.1 Agentes Nutricionais:

Neste capítulo vão ser explorados os nutrientes cuja suplementação possa de alguma forma aumentar o desempenho em tarefas cognitivas, potencialmente revelando pontos limitantes das reacções metabólicas.

6.1.1 Metabolismo Energético

6.1.1.1 Suplementação de Oxigénio

Apesar da sua reduzida massa, o cérebro consome 25% do O₂ corporal estando estudado que a oxigenação do tecido cortical pode estar reduzida em até 30% com a idade. Redução adicional do fluxo sanguíneo total ou regional pode ser observada em pacientes com perda de memória

(29). Com base nestas observações foram feitos ensaios clínicos de posologias variadas, avaliados por testes psicométricos.

Estudos de administração aguda em jovens adultos saudáveis demonstraram uma curva de efeito em U invertido. A administração de O₂ aumenta a saturação por 4 a 5 minutos e administração contínua, por mais de 10 minutos, levou ao declínio no desempenho. Verificou-se que a eficácia no aprimoramento cognitivo varia, nomeadamente, consoante a duração da administração: para testes de atenção, a duração óptima seria 30s, sendo esta de 1 a 3 min para evocação imediata e demorada de palavras, quando comparados com ar atmosférico (29). Os efeitos são mais verificáveis em tarefas de maior exigência cognitiva. Num estudo comparando O₂ a 40% e 21%, existe um aumento no benefício sobre a precisão das respostas quanto maior o nível de dificuldade. De facto, verificou-se uma correlação entre variações na SatO₂% e o desempenho cognitivo no grupo em O₂(29).

A administração crónica de oxigénio hiperbárico, 2h por dia durante 15 dias, em idosos saudáveis, teve efeito positivo na média dos quocientes de inteligência de Wechsler, quando comparados com resultados iniciais, mas sem grupo controlo(29).

Apesar da elevada disparidade entre as metodologias aplicadas, a literatura sugere que pequenos aumentos na disponibilidade do substrato metabólico Oxigénio podem aumentar o desempenho cognitivo(29). Este benefício é verificável quanto maior a dificuldade da tarefa avaliada, levantando a possibilidade de que a saturação cortical possa ser um factor limitante ao desempenho cognitivo.

6.1.1.2 Glicose

O aumento na actividade neuronal está associado a aumento do consumo de glicose pelo cérebro (30). Apesar de alguns estudos indicarem glicemias entre 2.2 a 2.8 mmol/L ou 40 a 50mg/dl como o limiar abaixo do qual se verifica declínio em tarefas cognitivas(30), a administração de glicose tem demonstrado um “efeito facilitador” em componentes cognitivos, especialmente na memória. Nestes estudos há tipicamente a administração de uma solução aquosa de 25 a 50 gr glicose VS adoçante, 2h após a última refeição, decorrendo os testes cognitivos 10min a 2h após ingestão (pico de glicémia aos 30min, com normalização às 2h) (31). As tarefas de subtracção de 7 em série (memoria de trabalho), evocação livre de palavras e evocação de palavras com pistas demonstraram ser as avaliações mais sensíveis às variações induzidas pela administração aguda de glicose (26).

O consumo de uma refeição rica em hidratos de carbono tende a produzir efeitos de sonolência e calma, assim como aumento no tempo de reacção e deterioração de atenção (30). Contudo a administração de 25gr glicose em adultos jovens saudáveis, antes e/ou depois de episódio de aprendizagem, demonstrou afectar consistentemente a memória declarativa episódica com possibilidade de beneficiar também tarefas independentes de memória. O efeito verifica-se com maior fiabilidade em situações de atenção dividida e/ou elevado nível de exigência, respondendo a uma curva dose resposta em U invertido (29)(31). Foi proposta a dose de 300mg/kg como a que melhor beneficia a recordação imediata (31).

A memória episódica é a mais consistentemente modulada pela ingestão de glicose, pelo que o hipocampo tem sido proposto como a principal região cerebral a mediar o efeito facilitador, apesar de efeitos positivos em outras tarefas não suportadas pelo hipocampo sugerirem uma acção mais global (28,31). No hipocampo, a concentração extracelular de glicose flutua dependendo da exigência cognitiva a que é exposto. Foi descrito uma redução da glicemia com a execução de uma prova cognitiva mais exigente como a subtracção de 7 em série. Verificou-se então que administração de glicose oral é eficiente em facilitar desempenho da memória ao reabastecer o hipocampo e aumentar a estimulação dos receptores de insulina, densamente concentrados nesta área. Adicionalmente estudos pré-clínicos propõem que a administração de glicose oral, 250mg/kg, aumente a taxa de síntese e *output* de ACh Hipocampal (28). Concomitantemente, a administração de glicose acompanhada com pouca ou nenhuma proteína induz um aumento nos níveis de triptofano cerebral, produzindo efeitos no humor, apetite e propensão ao sono, semelhantes aos efeitos da administração do aminoácido isolado (32). Apenas 25gr de glicose são suficientes para aumentar o rácio plasmático de triptofano por 30 a 50%, o que é suficiente, em animais, para aumentar o triptofano cerebral por 39%, aumentar a libertação espontânea de serotonina por 28% e a libertação induzida por despolarização por 14% (32). Contudo a adição de 4% de proteína numa refeição com rácio elevado de carboidratos/proteína pode abolir o efeito de transporte selectivo de triptofano na barreira hemato-encefálica (30).

6.1.1.3 Piruvato

Outro agente no metabolismo energético, a administração de piruvato a nível pré-clínico tem demonstrado bom desempenho em modelos neurodegenerativos e de depleção energética, havendo contudo pouca investigação na avaliação dos efeitos em parâmetros cognitivos. Este agente é transportado pela Barreira Hemato-Encefálica a uma velocidade inferior à do transporte de glicose contudo existem trabalhos que sugerem que a elevação da concentração plasmática de piruvato induz entrada significativa no cérebro.

A administração de piruvato é neuroprotectora em situações de isquemia, hipoglicémia e excitotoxicidade. É bem tolerado, tendo como efeitos secundários a ocasional indisposição gástrica e diarreia (29).

6.1.1.4 Creatina

A creatina assiste a célula no metabolismo energético, difunde-se mais rápido que o ATP para zonas distantes do citoplasma e serve como um *buffer* de ATP, gerando energia de forma 12 vezes mais rápida do que a fosforilação oxidativa (33)(34).

A necessidade diária é aproximadamente 2gr/dia. Uma dieta não vegetariana fornece diariamente 0,25 a 1gr/dia creatina e a síntese endógena a partir dos aminoácidos, glicina, arginina e metionina, corresponde a 1gr/dia. O *turnover* diário espontâneo para creatinina corresponde a 1,7% do *pool* total no organismo (29).

A suplementação com creatina monohidratada, bastante frequente em contextos desportivos, é eficiente no aumento da concentração de creatina/fosfocreatina cerebral com efeitos mais pronunciados após 4 semanas. Estudos em pacientes recomendam a utilização de uma fase de carga de 15 a 20g ou 0,3g creatina/kg peso por dia durante 3-7dias, seguido de fase de manutenção de 5 a 10g ou 0,03g creatina/kg peso por dia durante pelo menos 2-3meses, estimando-se um aumento de 10% na concentração cerebral de creatina(33). Outro estudo verifica que a administração de 2gr/dia durante 30 dias aumenta a concentração no cérebro de fosfocreatina e creatina por 8,7%. Sabe-se que 5gr creatina monohidratada por via oral induz um pico de 120mg/l no plasma, 1 a 2 h após ingestão, com meia-vida de 3h. Adicionando glicose à toma de creatina aumenta o transporte para o músculo(29). Deficiência no transporte de creatina está associada a graves complicações (34).

A suplementação com creatina poderá ser neuroprotectora contra isquémia e processos neurodegenerativos agudos e/ou prolongados (29). A maioria dos estudos duplamente cegos controlados por placebo que visam o desempenho cognitivo e função cerebral em indivíduos saudáveis relatam achados favoráveis da suplementação com creatina(29).

Em adultos saudáveis não vegetarianos, foi demonstrada redução da fadiga mental, atenuação do declínio no desempenho em tarefas de velocidade de reacção após privação de sono, melhor memória de curto-prazo e tendência para melhor raciocínio abstracto. Verificam-se maiores efeitos em tarefas de maior exigência, nomeadamente em testes de memória e QI. Contudo alguns ensaios não encontraram efeito após administração de 0,03g/kg/dia creatina durante 6 semanas numa bateria de testes cognitivos. Justificação para isto poderá prender-se com a dificuldade reduzida das tarefas (33). Estudos com recurso a RMNf verificaram uma diminuição no contraste BOLD após suplementação, que pode ser justificado por diminuição da exigência metabólica, aumento na captação de oxigénio ou alterações na resposta vascular (33).

A suplementação com creatina é na generalidade considerada segura e bem tolerada em humanos. Especialistas concordam de que há suficiente evidencia para indicar que 5g/dia de creatina é inofensivo em humanos saudáveis, mas não há evidência suficiente para indicar contra ou a favor de administrações superiores a 5g/dia. A suplementação induz uma inibição totalmente reversível da síntese endógena de creatina(29). Existe evidência de desconforto gastrointestinal com diarreia, náusea e vômitos, desconforto abdominal e aumento ou diminuição de apetite(33). Aumento de peso corporal foi relatado, provavelmente devido à acção osmótica da creatina que induz retenção intracelular de água. Este peso é perdido com a descontinuação de creatina(29). A suplementação aumenta os níveis de creatinina, o que pode ser falsamente interpretado como indicador de disfunção renal. Um grande volume de estudos conclui que é inofensivo para os rins quando utilizado segundo recomendações(33). Existe a possibilidade de que a suplementação possa aumentar o risco de mania ou depressão em indivíduos susceptíveis(33).

6.1.1.5 L-Carnitina/ Acetil L-Carnitina

A carnitina é sintetizada no fígado e rins, através de vitamina C e lisina ou metionina, e transporta cadeias longas de grupos acil dos ácidos gordos para a matriz mitocondrial para β -oxidação. L-carnitina é a sua forma biologicamente activa, contribui para a síntese de acetilcolina e acetil l-carnitina, e o seu aumento pode aumentar a oxidação de ácidos gordos com redução da utilização de glicose, contudo em condições normais não é considerada um factor limitante. A acetil l-carnitina tem uma maior biodisponibilidade e atravessa a barreira hemato-encefálica eficientemente. Tem efeitos na modulação do metabolismo de fosfolípidos e energia cerebral, e na modulação de macromoléculas celulares, morfologia e transmissão sináptica. Dados pré-clínicos indicam características neuroprotectoras em situações de hipoglicémia e promoção de recuperação neuronal em isquemias focais(29). Pensa-se que influencie o sistema colinérgico funcionando como um agonista dos receptores colinérgicos (27).

A suplementação ocorre quer sobre a forma de acetil l-carnitina quer sobre a forma de l-carnitina. Numa meta-análise de estudos de pelo menos 3 meses de suplementação de Acetil L-carnitina em demências ligeiras, a uma dose de 1,5 a 3gr/dia revela efeitos benéficos em escalas clínicas e testes psicométricos, com resultados melhores em tratamentos de maior duração. A administração de 3g/d durante 1 ano em doentes com diagnóstico provável de DA demonstrou redução significativa da velocidade de progressão da deterioração cognitiva relacionada com DA precoce (diagnóstico antes do 65 anos). A amostra foi limitada a indivíduos que completaram o estudo e cumpriram o regime terapêutico(27). Estudo em centenários, com administração de 2gr L- Carnitina /dia durante 6 dias, demonstra benefícios fisiológicos na massa gorda, massa muscular, carnitina plasmática total, cadeias longas e curtas de acetilcarnitina plasmática, menor fadiga e melhor função cognitiva no MMSE. Não foram encontrados estudos de efeito na função cognitiva em populações jovens saudáveis. Contudo alguns autores consideram que esta população poderá beneficiar em situações fisicamente exigentes e stressantes (27,29).

6.1.1.6 NADH

O NADH, ou coenzima 1, é uma substância natural presente em todas as células do corpo. Juntamente com o NAD⁺, é uma coenzima fundamental para a cadeia transportadora de electrões, contribuindo para a criação de ATP, numa relação de 1 para 3 (35).

O NADH contido na comida é altamente instável e pensa-se que seja degradado pelas enzimas digestivas. Foi desenvolvido um suplemento oral de NADH estabilizado que começa a ser estudado em patologias como síndrome de fadiga crónica, doenças degenerativas, em atletas e em indivíduos com privação de sono. Com relatos de efeitos positivos e sem efeitos secundários graves, faz parecer promissor a suplementação com NADH estabilizada (35).

Em atletas, 5mg de NADH oral durante 4 semanas levou a uma melhoria na capacidade de concentração e tempos de reacção. Estudo duplo cego, controlado por placebo em pessoas com *jet-lag*, dose única de 20mg NADH oral levou a menos relatos de sonolência e melhor

desempenho em testes cognitivos, designadamente em testes de percepção visual e memória. Estudo em 470 pacientes com doença de Parkinson, 5mg oral de NADH durante 2 semanas, revelou 20% de melhoria dos sintomas, como habilidade motora, fala, andar e mimica (35).

Por outro lado, outros estudos em pacientes com síndrome de fadiga crónica ou DA, suplementados com 10mg NADH oral por um período de 8 semanas a 6 meses, revelam resultados pouco consistentes, requerendo amostras maiores (35).

Os estudos não relatam ou não observam efeitos secundários, com excepção de estudos na síndrome de fadiga crónica que relatam sintomas leves de nervosismo e perda de apetite nos primeiros dias de tratamento com NADH. Alguns autores consideram que o NADH estabilizado parece ser bastante seguro em doses de 20mg/dia ou menos, contudo mais estudos são necessários (35).

6.1.1.7 Insulina

Foi sugerido que a infusão intranasal de insulina possa ter efeitos positivos no desempenho da memória. Este método permite uma administração directa para o sistema nervoso central sem alteração do nível plasmático de glicose ou insulina (31).

Administração de 20 IU de insulina intranasal durante 4 meses demonstrou benefícios na evocação demorada em indivíduos com défice cognitivo ligeiro a moderado ou DA leve a moderada (36).

6.1.2 Proteínas

Neste capítulo vão ser expostos os efeitos na memória da modulação das concentrações de Tirosina e Triptofano. A administração de aminoácidos isolados ou a variação da razão de carboidratos/proteína de uma refeição tem sido estudada como um método de modular a actividade de neurotransmissores específicos. Tal é possível pois as enzimas que convertem triptofano, tirosina, treonina e glutamina para neurotransmissores, encontram-se insaturadas de substratos. Assim o aumento na quantidade cerebral de substrato induz um aumento na síntese de serotonina, catecolaminas, glicina e GABA respectivamente (32).

6.1.2.1 Tirosina

A tirosina é um aminoácido condicionalmente essencial, presente em peixe, soja, ovos, leite e bananas. Populações saudáveis consomem em média 7mg/kg dia, sendo que as necessidades mínimas diárias de um adulto são de 14 mg/kg (o mesmo para a fenilalanina). A tirosina é um precursor dos neurotransmissores catecolaminérgicos, noradrenalina, adrenalina e dopamina. Suplementação com tirosina, ou dietas contendo tirosina, aumentam os seus níveis plasmáticos e aumentam a libertação cerebral de dopamina e noradrenalina (32,37).

Administração de tirosina em voluntários sujeitos a *stress* ou em privação de sono atenuada a depleção de catecolaminas cerebrais e parece afectar um largo espectro de parâmetros cognitivos, como vigiância, memória e humor (38,39). Estudos demonstram que suplementação com tirosina entre 100mg/kg e 170mg/kg em situações de *stress*, melhora as

respostas a testes de vigilância, tempo de decisão, reconhecimento de padrões, codificação e comportamentos complexos como leitura compasso-mapa. Atenua os sintomas adversos associados à situação estressante, e reduz os estados negativos de humor, como fadiga, confusão e tensão (37-39).

Estudo relata que 150mg/kg de tirosina em adultos saudáveis preveniu a diminuição no desempenho da memória de trabalho em condições de multitarefa (39). Adicionalmente, estudo do efeito agudo da administração de 2g de tirosina em adultos saudáveis verifica promoção da actualização e monitorização de representações na memória de trabalho, avaliado por tarefa *N-back*. Os autores concluem que métodos de avaliação mais exigentes são mais sensíveis para os efeitos positivos da suplementação. Adicionalmente discutem que, pelo menos a curto prazo, a suplementação com tirosina ou a ingestão de alimentos ricos em tirosina para facilitar processos cognitivos é saudável e segura, podendo ser vista como uma alternativa a nootrópicos como o metilfenidato ou modafinil (37,39).

6.1.2.2 Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial que quando administrado como um suplemento aumenta a produção e libertação neuronal de serotonina, com possível acção na regulação de funções cognitivas e do humor, particularmente a depressão e o estado de alerta (32,38). É frequentemente encontrado em qualquer alimento que contenha proteínas. A sua depleção na dieta leva a uma diminuição da serotonina, défices na consolidação de novas informações e na evocação de memórias episódicas e semânticas (13,14,21,38).

Para indivíduos saudáveis, estudos verificam que aumentos em até 80% da razão triptofano/LNAA têm efeitos benéficos na memória. Administração de 40g de α -lactoalbumina (elevação da razão triptofano/LNAA entre 6 a 29%) ou de bebida rica em carboidratos (elevação da razão triptofano/LNAA por 29%) resultou em benefícios na memória de longo prazo para figuras abstractas e reconhecimento de palavras (21).

Para indivíduos vulneráveis, os maiores benefícios na memória, atenção e humor parecem ser obtidos para aumentos da razão de triptofano/LNAA entre 20 e 60%, sendo que níveis superiores a 151% estão associados a efeitos negativos em diversos domínios cognitivos (21). Considera-se que a vulnerabilidade está correlacionada com estados hipo-serotonérgicos, sendo estes modulados por factores genéticos, de género, traços de personalidade, stress pré-natal, factores ambientais como utilização de drogas e stress (21).

6.1.3 Ácidos Gordos

O consumo de dietas ricas em ácidos gordos saturados está associado a dificuldades de aprendizagem e memória, contudo, enquanto classe de macronutrientes, os ácidos gordos são elementos fundamentais ao desempenho cognitivo óptimo (30).

6.1.3.1 Fosfolípidos

Os fosfolípidos são componentes fundamentais na constituição das membranas neuronais e a suplementação com fosfolípidos tem sido sugerida como uma possível terapia na prevenção do declínio cognitivo relacionado com a idade. Tal deve-se ao facto do declínio cognitivo estar associado a alterações na composição lipídica do cérebro (40).

6.1.3.1.1 Fosfatidilserina

A fosfatidilserina é um fosfolípido do folheto interno das membranas celulares. Nas membranas neuronais desempenha funções na transdução de sinal, comunicação entre células e regulação de crescimento celular. A citidine 5'-difosfocolina é um precursor essencial da síntese.

A suplementação com fosfatidilserina geralmente segue um plano de 300mg/dia durante 2 a 6 meses. Em adultos saudáveis, com idades entre 50 e 75 anos, 300mg/dia durante 12 semanas, produziu efeitos modestos. À 6ª semana de suplementação verificavam-se melhores resultados na aquisição e evocação de associações nome-face. No fim do tratamento apenas se verificava uma diferença significativa no teste de reconhecimento de faces. O mesmo estudo verificou benefícios significativos, comparando com controlo, para todas as avaliações de memória (27).

Num estudo randomizado, controlado por placebo, em idosos com queixas de memória, 300mg fosfatidilserina e 79mg de ácido eicosapentaenóico durante 15 semanas, verificou-se melhor desempenho cognitivo(40). Em idosos com défice cognitivo ou demência, a administração de 600 a 1000mg/dia de Citidine 5'-difosfocolina, sugeriu efeitos positivos no comportamento e na memória de curta e media duração(40).

Estudo randomizado em idosos com 300 a 600mg/dia de fosfatidilserina derivada de soja, durante 12 semanas, não se verificou efeitos na memória ou outras funções cognitivas(40).

A suplementação com fosfatidilserina é considerada bem tolerada para as doses utilizadas (40).

6.1.3.1.2 Fosfatidilcolina

A fosfatidilcolina é um dos principais constituintes das membranas sinápticas. É sintetizada a partir de colina, uridina e ácido eicosapentaenóico ou ácido docosahecaenóico. As enzimas envolvidas apresentam baixa afinidade para os substratos, pelo que aumentos na concentração intracelular são acompanhados por aumentos na síntese de fosfatidilcolina no cérebro humano(32). A fosfatidilcolina é a principal fonte alimentar de colina, e é tipicamente administrada como lecitina de soja(27).

A suplementação com uridina, ácido docosahecaenóico e colina durante 4 semanas é acompanhado por um aumento de 30% dos níveis de fosfolípidos cerebrais (32). Não foram encontrados estudos em pacientes saudáveis, contudo vários artigos de revisão da utilização de fosfatidilcolina em doentes com DA relatam uma eficácia uniformemente negativa. A

literatura não suporta a ideia de que a suplementação em doentes com provável DA possa atenuar a deterioração cognitiva(27).

6.1.3.2 Ácidos Gordos Polinsaturados

Os ácidos gordos polinsaturados são nutrientes essenciais muito conhecidos pelos seus efeitos na redução de doenças cardiovasculares (40). Estes também contribuem para o funcionamento cognitivo óptimo, actuando como precursores de mediadores lipídicos e como ligandos directos de factores de transcrição envolvidos na neurogénese, sinaptogénese, diferenciação celular, inflamação e *stress* oxidativo (CREB e BDNF entre outros). Apresentam um papel na modulação da função e manutenção da estrutura de balsas lipídicas e membranas neuronais; na redução da síntese de citosinas pró-inflamatórias, implicadas na patogénese da DA, e na redução de β -amilóide por diminuição da produção e aumento de depuração (40,41).

6.1.3.2.1 Omega3 e Omega6

Dentro dos ácidos gordos polinsaturados destacam-se os Omega3 e Omega 6. Os Omega 3 incluem o ácido α -linolenico, o ácido eicosapentaenóico, o ácido docosapentaenóico e o ácido docosahecaenóico, e podem ser obtidos pelo consumo de vegetais e peixe. Os Omega 6 incluem o ácido linoleico, o ácido araquidónico e o ácido docosapentaenóico, e podem ser obtidos pelo consumo de carne e produtos lácteos (41).

Estudos observacionais sugerem que suplementação com ácidos gordos ómega 3 e consumo elevado de peixe podem ter efeito protector na cognição em adultos cognitivamente intactos, apesar deste achado não ser demonstrado consistentemente. Estudo controlado por placebo com administração de 4g de óleo de peixe durante 35 dias em adultos saudáveis relatou efeitos benéficos na velocidade de reacção em tarefas de atenção, assim como melhorias nas avaliações de humor. Contudo uma meta-análise de estudos duplamente cegos com suplementação com ómega 3 conclui que não havia benefícios substanciais em indivíduos saudáveis(41).

Estudos em idosos saudáveis verificam benefícios leves da suplementação com omega3, sendo sugerido que os efeitos benéficos são mais manifestos em populações idosas ou com comprometimento cognitivo, potencialmente deficiente de omega3(41).

Suplementação com 900mg de ácido docosahexaenóico durante 24 semanas em adultos com mais de 55 anos e declínio cognitivo leve derivado da idade, verificou duplicação dos valores plasmáticos de ácido docosahexaenóico e concomitante aumento significativo no desempenho da memória episódica. Estudo prospectivo em homens idosos com consumo médio de ómega 3 diário de 280 mg não encontrou associação com melhorias na função cognitiva nem com diminuição da velocidade de declínio cognitivo(40). Ensaio em homens com idades entre 70 e 79 anos, suplementação durante 24 meses de omega3: 200mg ácido eicosapentaenóico e 500mg ácido docosahexaenóico, ou placebo com azeite, avaliado por CVLT, não verificou diferenças na evocação de palavras(40).

Não foram encontrados estudos focando especialmente a administração de ómega 6.

A administração de Omega3 é bem tolerada (40).

6.1.4 Vitaminas

Os suplementos vitamínicos são os mais tomados em países desenvolvidos (42). Dados antropológicos sugerem que o consumo diário de vitaminas, designadamente de vitamina C, em populações humanas deveria ser pelo menos 10 vezes superior ao recomendado pela maioria das autoridades internacionais (42).

6.1.4.1 Vitamina A

A vitamina A, que se refere ao retinol e aos metabolitos activos retinaldeído e ácido retinóico, é derivada de retinóides preformados ou carotenóides provitamínicos, sendo o β -caroteno o mais prevalente nas fontes alimentares. Para além da acção antioxidante, a vitamina A desempenha um papel essencial na estabilidade membranar, regulação génica, neurogénese em adultos, plasticidade sináptica no hipocampo e na função e sinalização dopaminérgica (40,42)

Estudo randomizado controlo por placebo, com suplementação de 50mg de β -caroteno em dias alternados em médicos, verificou que uso de curta duração não tem impacto no desempenho cognitivo, mas que utilização a longo prazo tem benefícios cognitivos, nomeadamente em avaliações de evocação(40).

Estudo randomizado controlado por controlo em mulheres idosas com risco elevado de doença cardiovascular, com administração de 50mg β -caroteno em dias alternados durante 8,9 anos, não verificou associação com benefícios cognitivos(40).

6.1.4.2 Vitamina C

A Vitamina C tem acção antioxidante e contribui para a síntese de tirosina, carnitina, catecolaminas e hormonas peptídicas. A nível do sistema nervoso central, acumula-se em elevadas concentrações nas áreas ricas em neurónios, como o hipocampo, córtex e cerebelo. Desempenha um papel na maturação neuronal, neuromodulação colinérgica e catecolaminérgica. Os efeitos são expressos pelo ácido ascórbico e pelo metabolito activo, o ácido dehidroascórbico, ambos disponíveis directamente nas fontes alimentares (42).

Estudo randomizado controlado por placebo em mulheres idosas com risco elevado de doença cardiovascular, com administração diária de 500mg vitamina C durante 5 anos, verificou associação com melhor desempenho cognitivo em doentes que desenvolveram um evento cardiovascular durante o estudo. Contudo com base no número reduzido de estudos, não há evidência de eficácia até à data (42)

6.1.4.3 Vitamina D

A vitamina D pode ser sintetizada na pele como vitamina D3 (colecalfiferol) ou obtida de fontes alimentares na forma de vitamina D3 ou D2 (ergocalciferol). Desempenha funções na regulação homeostática do cálcio neuronal, na modulação da síntese de óxido nítrico, suprarregulação do glutatião, e modulação sináptica do neo-cortex e hipocampo através da suprarregulação de factores neurotróficos(42). Estão descritos efeitos anti-neurodegenerativos por propriedade neutrofílicas, anti-inflamatórias, anti oxidativas e anti isquémicas (40). Existem poucos estudos da suplementação isolada com vitamina D. Contudo foi demonstrada uma associação entre consumo diário inadequado e desempenho cognitivo inferior (42).

6.1.4.4 Vitamina E

O termo vitamina E compreende os derivados de tocoferol e tocotrienol. O α -tocoferol é a forma estandardizada para uso médico. É proposto que o *stress* oxidativo contribua para o desenvolvimento de demência, pelo que se poderia utilizar antioxidantes lipossolúveis que atravessem a barreira hemato-encefálica, como a vitamina E, para prevenção e tratamento (40).

Estudo observacional de 5 anos de duração verificou que idosos saudáveis que utilizavam antioxidantes, incluindo vitamina E e C, e combinações multivitamínicas, eram 50% menos prováveis de sofrerem declínio cognitivo. Contudo o risco de desenvolvimento de demência não foi reduzido (40).

Ensaio randomizado controlado por placebo com administração de 600 UI/dia Vitamina E em mulheres com mais de 65 anos, acompanhadas de 2 em 2 anos num total de 9,6 anos em média, não verificou diferenças no desempenho cognitivo (40).

Cohort com 5395 participantes, seguidos por 9,6 anos, verificou que os participantes pertencentes ao terço superior no consumo de alimentos ricos em vitamina E eram 25% menos prováveis de desenvolver demência que os do terço inferior(40).

Com base no número reduzido de estudos até à data, não há evidência de eficácia da suplementação isolada de vitamina E (42).

6.1.4.5 Vitaminas B

Os suplementos com vitaminas do grupo B são um dos mais frequentemente utilizados(40). Este grupo é composto por várias vitaminas:

- B1 ou tiamina, tem um papel essencial em reacções de carboxilação. Funciona como cofactor no metabolismo de hidratos de carbono;
- B2 ou riboflavina, é fundamental à cadeia respiratória mitocondrial;
- B3 ou niacina, é a precursora de NAD e NADP, fundamental a reacções Redox;
- B5 ou ácido pantoténico, actua no ciclo de Krebs
- B6 ou piridoxina, é um cofactor essencial no metabolismo de homocisteína a cisteína. Essencial à síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina. Regula os níveis de serotonina;

- B7 ou biotina, é cofactor no metabolismo de ácidos gordos e aminoácidos
- B9 ou ácido fólico, actua como um dador de grupos metil;
- B12, é necessária na metilação de homocisteína (42).

Como níveis elevados de homocisteína estão associados a risco aumentado de demência, e a causa mais comum desta elevação é a deficiência de vitaminas B6, B9 ou B12, considerou-se que poder-se-ia obter optimização do metabolismo de homocisteína com suplementação com estas vitaminas(40).

Ensaio clínico com administração de doses entre 400 a 500µg de B12, 10 a 25mg de B6 e 1 a 2mg de ácido fólico durante 2 a 8 anos em idosos cognitivamente intactos ou com demência ligeira a moderada, verificaram diminuição dos níveis de homocisteína mas não demonstraram benefícios cognitivos, não houve redução significativa no risco de degradação cognitiva e demência, nem demonstrou benefício na velocidade de progressão da demência(40).

Não se verificou que modulação directa dos níveis de homocisteína resultasse em benefícios no desempenho cognitivo(42). Autores de várias revisões concluem que há pouca evidência da eficácia da administração de B6, B9 e B12 na função cognitiva, até à data (42). Estudos geralmente não relatam efeitos adversos significantes (42).

6.1.4.6 Multivitamínicos e Minerais

Alguns autores defendem que dadas as inter-relações funcionais entre vitaminas e minerais, a administração de um ou dois micronutrientes vai simplesmente mover o efeito de gargalo para o próximo factor metabólico limitante. Assim seria de esperar um aumento na eficácia da administração de multivitamínicos, comparado com vitaminas isoladas, numa serie de parâmetro de saúde(42).

Em seguida são apresentadas os resultados de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo com durações compreendidas entre os 28 dias e 1,2 anos, em populações com mais de 17 anos sem queixas de memória. Foram utilizadas fórmulas contendo minerais e vitaminas de múltiplos grupos, em quantidades variáveis, como apresentadas na tabela1 (42).

Vitaminas	A: 3334 IU ou 800µg	B1: 1,4mg a 15mg	B2: 1,6mg a 16mg	B3: 18mg a 180mg	B5: 6mg a 23mg	B6: 2mg a 22mg
	B7: 45µg a 2mg	B9: 200µg a 4mg	B12: 1µg a 0,03mg	C: 60mg a 1000mg	D: 5µg	E: 10mg a 100mg;600IU
Minerais	Cálcio: 100mg a 120mg	Fosforo: 126mg	Crómo: 25µg	Cobre: 0,75mg a 900 µg	Fluor: 1,5mg	Iodo: 75µg a 150µg
	Ferro: 8mg a 14mg	Magnésio: 45mg a 100mg	Manganês: 1mg a 1,8mg	Molibdenum: 45 µg	Selénio: 55µg a 60µg	Zinco: 8mg a 15mg

Tabela 1: Resumo dos multivitamínicos utilizados em ensaios clínicos

Estes estudos verificaram benefícios na atenção, maior precisão e velocidade de resposta no desempenho de tarefas, e efeitos benéficos na fluência verbal. Os dois estudos que relataram

um padrão de melhorias cognitivas mais evidente foram aqueles que incorporaram tarefas computadorizadas sensíveis(42).

Adicionalmente foi verificado um padrão consistente de benefícios em escalas psicológicas de avaliação de *stress*, saúde mental, humor, fadiga e ansiedade: melhores classificações no *General health questionnaire*; melhorias significativas em escalas de *stress*, ansiedade e bem-estar geral; redução da ansiedade, *stress*, sintomas físicos e cansaço secundário à realização de tarefas; melhoria na classificação subjectiva de concentração e energia mental após tarefas (42).

6.1.4.7 Colina

A colina é uma vitamina essencial que pode ser obtida na dieta ou através de síntese hepática. Esta síntese pode ser aumentada com a administração de vitaminas B12, B9 e B6. É um precursor de acetilcolina e tem um transportador selectivo na barreira hemato-encefálica (38).

Quando administrada de forma isolada aumenta a produção e libertação de acetilcolina cerebral sem afectar a síntese a fosfatidilcolina. Quando administrada juntamente com uridine e ácidos gordos omega3, verifica-se um aumento na produção de fosfolípidos membranares, facilitando assim a sinaptogénese (32). Administração de 1000mg/dia de citicolina durante 42 dias em idosos com queixas leves a moderadas de problemas de memória verificou melhoria no desempenho no componente de eficiência de aquisição num teste de memória, apenas em indivíduos com QI elevado(27).

A suplementação é geralmente bem tolerada, tendo sido relatadas queixas de insónia, desconforto gástrico, cefaleia, palpitações. Indivíduos no grupo placebo apresentaram mais queixas que o grupo com colina(27).

6.2 Fitoterapêuticos

Os fitoterapêuticos correspondem a um grande volume de vendas de suplementos mundialmente (43). Vários fármacos utilizados actualmente derivam de propriedades verificadas em alguns destes agentes - por exemplo a atropina, derivada da planta *Atropa Belladonna*(43). Contudo os motivos que levam os metabolitos vegetais a exercerem efeitos no cérebro humano não são claros. Alguns autores sugerem que tal casualidade se deva ao facto dos mamíferos manterem alguma semelhança bioquímica com as plantas e/ou insectos/herbívoros que exercem pressões evolutivas nas plantas (43). É também interessante notar que o ser humano perdeu a capacidade de sintetizar vários micronutrientes, vitaminas, antioxidantes e fitoquímicos que seriam ubíquos na dieta ancestral (43).

Seguidamente serão abordados alguns dos fitoterapêuticos mais relevantes.

6.2.1 Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são encontrados em plantas e são caracterizados pela presença de um ou mais grupos fenóis. Os Flavenóides e Curcuminóides são os principais subgrupos de fenóis com efeitos cerebrais demonstrados(44).

6.2.1.1 Curcumina

A curcumina é o principal componente da planta *Curcuma longa*, a qual é utilizada como especiaria na Índia, o caril, há várias gerações. Autores indicam que há evidência substancial indicando que a curcumina tem um forte capacidade antioxidante exercida ao aumentar os depuradores de radicais livres e reduzindo a peroxidação lipídica(44).

Estudo epidemiológico com mais de 1000 indivíduos asiáticos não demenciados com idades entre 60 e 90 anos verificou evidência de melhor desempenho cognitivo em consumidores frequentes ou ocasionais de caril, quando comparado com não-consumidores (43).

6.2.2 Ginkgo Biloba

O Ginkgo Biloba é uma espécie de árvore cuja folha, directamente ou em extracto, é frequentemente utilizada no contexto da saúde cognitiva. Contem uma serie de agentes biologicamente activos, como a bilobalida, ginkgolidos A, B, C, e J, e glicosídeos flavonóides. Só no ano de 2000 estima-se que os norte-americanos tenham gasto 250 milhões de dólares em suplementos de ginkgo biloba (40).

Conjectura-se que o Ginkgo Biloba pode levar a um aumento do desempenho na função cognitiva devido a alterações na circulação cerebral, através de vasodilatação por aumento da biodisponibilidade de NO e antagonismo do factor de activação plaquetar, redução dos radicais livres, e devido á inibição da MAO-A e atenuação do declínio de receptores de neurotransmissores relacionado com a idade (40,43). É um suplemento identificado no Prontuário terapêutico do Infarmed 2013 como Vasodilatador em doses de 40mg 3xdia (45). A sua utilização não é recomendada no “tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas”. A posologia frequentemente utilizada em ensaios clínicos para estudo de efeitos na memória é de 120 a 240mg/dia(45).

Meta-análise da Cochrane com estudos que envolviam demência ou défices cognitivos relacionados com a idade concluiu que “no geral, existem evidências promissoras de benefícios na cognição associados ao Ginkgo”. Numa posterior actualização, o mesmo grupo considerou que a evidência era “inconsistente e pouco convincente” (43).

Alguns autores defendem que a não verificação de efeito se deve ao facto de terem sido aplicadas medidas de avaliação global, ocultando os efeitos em domínios cognitivos específicos (43). Numa revisão de estudos randomizados que efectuaram testes mais específicos, concluiu-se que administração crónica de ginkgo biloba resulta em benefícios na atenção, função executiva e memória de longa duração (43).

O ginkgo biloba pode interagir com antiagregantes e anticoagulantes. Pode interagir também com medicações metabolizadas por CYP2C19, como o omeprazole, ácido valpróico e fenitoina(40).

6.2.3 Ginseng

O ginseng é um dos mais populares suplementos para aprimoramento cognitivo, sendo o seu extracto derivado das raízes da planta *Panax ginseng* (40,43). É descrito na literatura de medicina alternativa como um “adaptogénio”, uma substância que aumenta a resistência a *stress* físico, químico e biológico, aumenta a vitalidade e capacidade mental(40). Os principais agentes activos são as saponinas e os ginsenosídeos. Estes últimos podem atenuar a toxicidade induzida pela β -amilóide, e podem ter uma acção antioxidante.

Estudos randomizados têm demonstrado benefícios na precisão de tarefas de memória, na velocidade execução de tarefas de atenção, na execução de tarefas aritméticas mentais difíceis, e diminuição da latência dos potenciais evocados (43).

Revisão da Cochrane da utilização em adultos saudáveis e em adultos com défices cognitivos ligeiros ou demência relata melhoria em alguns aspectos da função cognitiva (40).

Administração combinada de ginseng e ginkgo durante 12 semanas em mulheres com idades compreendidas entre os 38 e 66 anos sem queixas de memória revelou benefícios significativos nos testes de memória de trabalho e evocação após 4 semanas de suplementação(27).

Estudos em adultos saudáveis verificaram benefícios em tarefas envolvendo a evocação de memória declarativa, aspectos da memória de trabalho, aritmética mental e velocidade em processos de atenção. A administração de 200mg durante 12 semanas esteve relacionada com aumento no desempenho em tarefas de aritmética mental (46).

Não tem efeitos adversos significativos(40).

6.2.4 Cafeína

A cafeína é um alcalóide que atravessa a barreira hemato-encefálica e actua como antagonista competitivo da adenosina nos receptores A1 e A2 dos neurónios cerebrais (38,43). Este antagonismo com a adenosina induz um aumento na actividade dopaminérgica e glutaminérgica e aumenta o *turnover* de noradrenalina no cérebro. A cafeína tem também um efeito vasoconstritor afectando a circulação cerebral e periférica por inibição dos receptores vasculares de adenosina A2a, e actua como um inibidor competitivo, não selectivo, da fosfodiesterase (36,43).

Em ensaios clínicos são frequentemente utilizadas doses entre 100 e 300 mg de cafeína, sendo que um café contém entre 65 e 110 mg de cafeína (38). Menos de uma hora após administração, verificam-se aumentos subjectivos do estado de alerta, humor elevado, e melhor desempenho em tarefas de atenção. Aumenta o desempenho em competências motoras, em tarefas que são dificultadas por diminuição do estado de alerta, e aumenta a velocidade de codificação e resposta a novos estímulos(43).

Efeitos em tarefas mais complexas são controversos. Efeitos da cafeína na memória e aprendizagem são discutidos na literatura sendo que os efeitos positivos podem ser largamente atribuídos a efeitos indirectos de elevação da atenção no momento de codificação do estímulo (43). Contudo, verificam-se benefícios no desempenho em tarefas de vigilância, memória de trabalho e aprendizagem incidental, independentemente do veículo de administração (28,47).

Quando consumida em altas doses, a cafeína pode aumentar a ansiedade, inquietação e interferir com o sono (38).

6.3 Farmacológicos

Em seguida será feita a análise dos agentes farmacológicos relevantes, aprovados para utilização em humanos em Portugal, seguindo a apresentação do Prontuário Terapêutico 2013 do Infarmed(45).

6.3.1 Estimulantes Inespecíficos:

Utilizado nas doses promotoras das funções cognitivas, os psicostimulantes exercem acções locais restritas, elevando os níveis extracelulares de catecolaminas e aumentando o processamento neuronal de sinais preferencialmente no CPF, tendo um papel proeminente nos receptores D1 e $\alpha 2$ (48).

6.3.1.1 Atomoxetina

É um inibidor selectivo da recaptção de noradrenalina estudado principalmente no tratamento de Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção, revelando efeitos benéficos a longo prazo e menos efeitos adversos que metilfenidato (5,49).

Administração melhorou a inibição de respostas em indivíduos saudáveis, através da activação do giro frontal direito contudo estudos em indivíduos saudáveis são escassos (48).

6.3.1.2 Metilfenidato

O metilfenidato é utilizado no tratamento da Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção nas doses de 20 a 30mg/dia. Actua aumentando a libertação de NA e dopamina e bloqueando a recaptção de dopamina e diminui a quantidade de glicose necessária pelo cérebro para desempenhar tarefas cognitivas (5,48). Doses promotoras de funções cognitivas aumentam preferencialmente a responsividade neuronal no CPF (48).

Estudos sugerem que o efeito primário ocorre no aumento do estado de alerta, o qual pode facilitar a atenção e memória de trabalho (50).

Estudo duplamente cego, controlado por placebo em modelo *cross-over*, verificou benefício na evocação demorada de lista de 30 palavras não verificando efeito na evocação imediata. Resultado sugere benefício selectivo da consolidação da memória declarativa dependente da dose. Efeitos foram encontrados nas doses de 20 e 40mg metilfenidato em homens jovens

saudáveis, 90 a 270min após administração. Foram encontrados benefícios na atenção e inibição de resposta, não tendo sido encontrados efeitos na memória de trabalho ou planeamento. Os efeitos foram acompanhados por uma diminuição dos níveis séricos de prolactina 60 a 240min após administração do fármaco, níveis que se relacionam inversamente com os níveis séricos de dopamina (51).

Revisões sistemáticas concluem que metilfenidato demonstra efeitos positivos na consolidação de memória episódica e semântica de longo prazo com resultados verificáveis 2h horas após aprendizagem (50). Verificam melhorias na memória de trabalho espacial em humanos saudáveis, nomeadamente na resolução de problemas novos em indivíduos com baixo nível basal de desempenho, e no teste de sequência de dígitos (50), acompanhados de redução no fluxo sanguíneo no núcleo dorsolateral do CPF e córtex parietal posterior(52). Alguns estudos encontraram efeitos negativos no controlo atencional(28).

Geralmente bem tolerado, tem como efeitos secundários o aumento frequência cardíaca, cefaleia, ansiedade, nervosismo, tonturas, sonolência e insónia (28).

6.3.2 Medicamento de acção específica nas perturbações do ciclo sono-vigília

6.3.2.1 Modafinil

O modafinil é um inibidor da recaptção de dopamina, noradrenalina e serotonina, e agonista α_1 (48). Atinge a concentração máxima entre 2-4h, com meia-vida de 12-15h(46). Revisão das acções no sistema nervoso central (53). É um agente promotor do estado de alerta, com impacto positivo em funções emocionais e motivacionais (28). Estudo revela uma tendência para redução da ansiedade, fadiga/inércia e raiva/hostilidade, com um aumento no vigor/actividade (54). Análise retrospectiva de vários estudos concluem que modafinil não produz aprimoramento “global” da cognição (50).

Aplicado a indivíduos saudáveis em privação de sono, verificam-se benefícios na atenção, memória e função executiva, sendo os efeitos mais pronunciados nos indivíduos com menor desempenho basal (47). Em indivíduos acordados durante 54,5h os benefícios na atenção e desempenho cognitivo foram comparáveis aos da administração de 600mg cafeína (52)

Em indivíduos saudáveis sem privação de sono, modafinil aumentou a eficácia do processamento cognitivo de informação no CPF em tarefas de memória de trabalho e controlo atencional, simultaneamente diminuindo a reactividade da amígdala a estímulos adversos (48).

Estudo com administração de doses entre 100mg e 200mg verificou um aumento da velocidade de reacção e da precisão em tarefas de reconhecimento de padrões e planeamento executivo (46).

Revisão sistemática indica que modafinil apresenta benefício no desempenho em vários testes cognitivos de planeamento, memória de trabalho e atenção, mas não promoveu a

aprendizagem nem a evocação demorada (28,48). Existe evidência que os efeitos do modafinil dependem em certa medida do nível de desempenho basal dos indivíduos(28).

O fármaco foi considerado bem tolerado, tendo como efeitos adversos cefaleia, tontura, queixas gastro intestinais, aumento da diurese, taquicardia, palpitações, nervosismo, inquietação e distúrbios do sono(28).

6.3.3 Utilizados no Tratamento Sintomático das Alterações das Funções Cognitivas

6.3.3.1 Utilizados em Alzheimer

Os fármacos nesta categoria são os inibidores da enzima acetilcolinesterase e o antagonista dos rNMDA. Ambas as categorias apresentam efeitos após várias semanas de suplementação. A eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase Donepezilo, Rivastigmina e Galantamina no tratamento de DA leve a moderada é baixa e limitada no tempo (apresentando em média melhorias de 4% no MMSE) (55).

Em voluntários saudáveis, os inibidores da acetilcolinesterase apresentam efeitos facilitadores da atenção, detecção de estímulos, processamento perceptual e na codificação de informação (55). Contudo a consolidação de memórias declarativas é prejudicada pela activação colinérgica (56).

Não foi encontrado nenhum ensaio randomizado em indivíduos saudáveis utilizando galantamina. O único ensaio utilizando rivastigmina, a administração aguda demonstrou benefício na memória de trabalho visuo-espacial e piorou a memória episódica verbal e visual em idosos saudáveis (47).

Os estudos utilizando donepezilo relataram benefícios em tarefas de memória episódica em adultos jovens saudáveis, memória declarativa em idosos saudáveis, e no desempenho numa tarefa complexa de aviação em simulador(28,47). Estudo em fumadores com 5mg donepezilo durante 4 semanas, apresenta benefícios na memória de trabalho e um efeito positivo ligeiro numa tarefa de atenção sustentada, sem benefícios no tempo de reacção ou precisão(57). Contudo alguns estudos relatam efeitos negativos passageiros na memória de trabalho (28).

Num estudo de privação de sono, os défices na memória e atenção resultado de 24h de privação foram atenuados. Nesse estudo não se verificaram efeitos em participantes sem privação(28).

Estes estudos aplicam uma grande bateria de testes neurofisiológicos reportando benefícios em apenas alguns deles - este facto pode ser justificado pela acção específica dos fármacos em estudo, ou pelo efeito apenas ser revelado na tarefa mais exigente para o individuo. Outra explicação é que inibidores da acetilcolinesterase requerem um estado patológico de diminuição de transmissão colinérgica, não sendo possível por isso verificar efeitos positivos em indivíduos saudáveis (28).

Em relação ao antagonista dos rNMDA memantina, não está publicado nenhum estudo de administração repetida de memantina em indivíduos saudáveis. Estudos de dose única de 30mg não verificaram benefícios em tarefas de atenção, evocação imediata ou demorada de memória verbal ou visuo-espacial. Verificou-se um declínio no período de atenção em participantes introvertidos, e no desempenho de reconhecimento de objectos, mas não no reconhecimento de caras (58). Em relação a efeitos subjectivos, a dose de 30mg diminuiu o estado excitação, aumentou a velocidade de pensamento e tontura (58)

Na maioria dos estudos os fármacos foram bem tolerados. Para donepezilo, foram relatados queixas gastrointestinais, cefaleia, tontura, insónia, pesadelos e perturbações do sono (28). Não foram relatados efeitos adversos com doses únicas de donepezilo. No estudo de dose única de rivastigmina, foram relatados efeitos adversos suaves de sonolência, tontura, náusea e vômitos. Nos estudos de memantina não foram mencionados efeitos adversos excepto tontura em participantes classificados como extrovertidos(58)

6.3.3.2 Outros

6.3.3.2.1 Idebenona

A idebenona é um análogo sintético da coenzima Q10, apresenta efeitos antioxidantes potentes, inibe a peroxidação lipídica e protege contra danos cerebrais induzidos por isquemia (59). Adicionalmente, preserva a formação de ATP durante estados isquémicos e estimula a produção de NGF (59).

Actualmente a sua utilização está aprovada para tratar distúrbios cognitivos associados com enfarte, hemorragia e arteriosclerose cerebrais em doentes de todas as idades (59). Doses de 90mg/dia resultaram em efeitos positivos em vários testes psicométricos e escalas de demência em doentes com DA, demência vascular, demência multi-enfarte e ataxia de Friedreich (59). Num estudo em 203 participantes com DA leve a moderada, a administração de 360mg/dia de Idebenona durante 60 semanas teve melhores benefícios que a administração de 160mg/dia de tacrina (59).

É considerado um agente bem tolerado, sendo que os efeitos adversos de distúrbios gastrointestinais, vertigem, ansiedade e distúrbios de sono são raros, reversíveis e transitórios (59).

6.3.3.2.2 Piracetam

O piracetam é um fármaco molecularmente derivado do GABA desenvolvido em 1967 e foi o primeiro agente classificado como um nootrópico(27). Actua como um modulador positivo fraco dos receptores AMPA, e facilita a actividade de vários sistemas de neurotransmissores como o colinérgico, noradrenérgico e dopaminérgica (36). Combate o declínio do número de rNMDA e receptores colinérgicos relacionado com a idade e parece aumentar a actividade da fosfolipase A2. Considera-se que o piracetam actue como um potenciador do metabolismo e da eficácia neuronal (27).

Meta-análise revela benefício em 60,9% em indivíduos com comprometimento mental relacionado com a idade, contra os 32,5% verificado no grupo placebo (60).

Estudos com piracetam falharam em demonstrar efeitos benéficos em idosos com comprometimento mental ligeiro. Parece beneficiar mais a memória em doentes com deterioração da memória de curto prazo induzida por acidente vascular isquémico e distúrbios cerebrovasculares crónicos. Nestes últimos os efeitos antidepressivos foram mais manifestos que o benefício na memória (60). Contudo, em adolescentes com lesão cerebral traumática o benefício na memória e atenção foi mais manifesto (60).

Num estudo que combinou administração de piracetam (2,4g/d ou 4,8g/d) com sessões semanais de 90 min de treino de memória durante 6 semanas em indivíduos com média de idades de 68,7 anos e queixas de memória, os grupos de piracetam e piracetam+treino demonstraram benefícios dependente da dose em provas de evocação (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (27). Estudos pré-clínicos demonstram que efeitos mnemónicos do piracetam são potenciados pela administração de colina(27).

É considerado um fármaco bem tolerado, não estando relatados efeitos adversos para as doses típicas de 2,4 a 4,8 g/dia (27). Raramente, de forma suave e transitória, pode surgir ansiedade, insónia, agitação e sonolência (60)

6.3.3.2.3 Vincamina, Vinpocetina e Vinburnina

Vinburnina e vinpocetina são alcalóides derivados da vincamina (extraído da planta pervinca). A vinburnina e a vincamina actuam como ligandos alostéricos dos receptores muscarínicos M1 até M4, tendo o primeiro maior afinidade para receptor M1 e M3, e o segundo para M2 e M3 (36). Não foram encontrados estudos com estes agentes em populações saudáveis destes dois agentes.

A vinpocetina aumenta a irrigação cerebral e pode aumentar o transporte e captação de glicose para os neurónios (27). Pode ser neuroprotector reduzindo o dano provocado por isquemia cerebral. Pode aumentar os níveis de acetilcolina(27). Estudos em populações com patologia cerebral de duração entre 3 meses a 1 ano demonstraram benefícios cognitivos, avaliados por testes psicométricos e escalas. Verificou-se também efeitos fisiológicos, com aumento da afinidade da hemoglobina ao oxigénio e aumento da concentração de ATP nos eritrócitos (61). Estudo em mulheres saudáveis com administração de 40mg/dia durante 3 dias aumentou significativamente a capacidade de memorização (61).

Estudo em adultos saudáveis com administração combinada de ginkgo biloba e vinpocetina demonstrou efeitos positivos na velocidade de reacção e memória de trabalho(61).

Os efeitos adversos são considerados semelhantes a placebo. Possível interacção com anticoagulantes e antiagregantes(27).

6.3.3.2.4 Piritinol

O piritinol é uma substância molecularmente semelhante à vitamina B6, mas sem actividade como vitamina B6 (62). Pensa-se que actue potenciando o metabolismo da glicose em circulação. A dose recomendada é de 200mg três vezes por dia (62).

Estudos em doentes com demência, com durações entre 3 e 6 meses, relataram benefícios em testes cognitivos (62).

6.4 Estimulação Eléctrica

Vários estudos demonstram efeitos positivos na memória e aprendizagem, motora e declarativa, através de métodos de estimulação cerebral, nomeadamente através de técnicas de tDCS, TMS, DBS e dVNS. A eficiência da estimulação cerebral depende da sua aplicação no local correcto, sendo mais bem-sucedidos os estudos que utilizam colocação de eléctrodos guiada por RMNf (28). Os estudos apresentados foram aplicados em indivíduos saudáveis.

6.4.1 Transcranial direct current stimulation (tDCS)

Envolve enviar uma pequena corrente eléctrica (1 a 2 mA) entre dois eléctrodos colocados no escalpe. A técnica parece funcionar alterando a excitabilidade de neurónios em partes superficiais do córtex. Neurónios sob o polo negativo (ânodo) tornam-se hiperpolarizados e menos excitáveis, enquanto neurónios sob o polo positivo (cátodo) tornam-se despolarizados e mais excitáveis. Isto produz efeitos diferentes dependendo da polaridade e localização, podendo estes durar mais de uma hora após retirados os eléctrodos(28).

Estimulação anodal do núcleo dorsolateral do CPF esquerdo suscitou benefícios na aprendizagem e evocação de palavras, fluência verbal, na precisão em tarefa de Memória de trabalho 3-back, e em tarefas de classificação e suposição estatística (28,63). Estimulação anodal sinusoidal sobre CPF durante sono de ondas lentas suscitou benefícios na consolidação e evocação de memória declarativa, possivelmente por potenciar as oscilações de ondas lentas(28,63).

Estimulação anodal do lobo temporal anterior direito demonstrou benefício na evocação de nomes de pessoas famosas, mas não de monumentos, e na consolidação de memória visual (28,63). Estimulação anodal no lobo temporal anterior direito e catodal no esquerdo beneficiou a codificação e evocação de memória visual (63).

Estimulação anodal sobre a área perisilviana esquerda durante aprendizagem declarativa melhorou o desempenho desta memória(63). Estimulação anodal sobre a área de Broca surtiu benefícios na aprendizagem gramatical. (63)

Os efeitos positivos na aprendizagem associada ao tDCS parecem alargar-se à aprendizagem implícita e numérica (28,63).

Estão reportados poucos efeitos adversos(28).

6.4.2 Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Envia pulsos magnéticos breves para o escalpe, induzindo correntes eléctricas no cérebro, induzindo diferenças na excitabilidade e inibição como na tDCS(28).

TMS pode melhorar a evocação de memória fonológica reduzindo a interferência entre palavras homófonas (28). Particularmente, estimulação no núcleo dorsolateral de CPF esquerdo beneficiou a codificação de memória declarativa e aumentou a velocidade de raciocínio analógico sem alterar a taxa de erro (28). Estudo monitorizado por RMNf verificou que a aplicação de TMS no núcleo dorsolateral do CPF esquerdo suscita efeitos em áreas relacionadas com a memória de trabalho, não encontrando alterações significativas no humor nem no desempenho da tarefa de memória de trabalho (n-back)(64).

Estimulação do núcleo dorsolateral de CPF direito revela benefício na evocação de memória declarativa (28).

TMS na área de Broca e área de Wernicke aumentou a velocidade da verificação imagem-palavra e a nomeação de imagens, respectivamente(28). rTMS no lobo frontal ou parietal aumentou a precisão numa tarefa de rotação mental (28).

Tem um número reduzido de efeitos secundários relatados em indivíduos saudáveis. Tipicamente cefaleias ou dor localizada, mas é geralmente considerada segura. O risco mais sério é o de convulsão, frequentemente devido a parâmetros incorrectos de estimulação ou utilização de medicação que baixam o limiar de indução de convulsões. Em pacientes epiléticos o risco de convulsão durante TMS é de 1.4% (28).

6.4.3 Deep Brain Stimulation (DBS) e Direct Vagus Nerve Stimulation (dVNS)

No DBS é implantado um eléctrodo em estruturas cerebrais profundas, sendo usado para modular a actividade neuronal através de estimulação de alta frequência. DBS tem a potencialidade de afectar directamente a modulação dos sistemas da memória(28).

dVNS estimula fibras vagais aferentes para modular o sistema nervoso central.

Ambas as técnicas requerem cirurgia, mas permitem estimulação continua (28).

6.5 Factores Comportamentais

6.5.1 Educação e Enriquecimento ambiental

O enriquecimento ambiental e a educação, nomeadamente o desempenho académico, são dos aspectos comportamentais aqueles que maior impacto positivo podem ter na integridade cerebral e nas funções cognitivas, especificamente na memória declarativa (65).

Aqui verifica-se a optimização dos componentes cognitivos específicos para as tarefas que os indivíduos têm que executar. Assim ocorre o desenvolvimento de *perícia*, através de modificações específicas em partes do córtex. Estudos verificam que o aumento do tamanho

das representações corticais relevantes às características da tarefa, correlacionam-se com o aumento do desempenho (5).

A meditação e programas em computadores parecem exercer também pressões positivas no desenvolvimento de competências cognitivas. Especificamente a meditação, quer na forma de meditação de atenção focada ou meditação de monitorização aberta, parece desenvolver benefícios a médio e longo prazo em componentes da atenção e memória de trabalho, acompanhados por volumes significativamente maiores do hipocampo direito e córtex orbitofrontal, maior espessura cortical em regiões associadas com a atenção, interocepção e processamento sensorial, incluindo o CPF e insula anterior direita (28,66).

Estudos com a utilização de programas em computador para treino cognitivo verificam que a sua utilização melhora componentes cognitivos específicos para as tarefas treinadas. Contudo existe pouca evidência da transferência das habilidades adquiridas para outras tarefas na vida real. Excepção parece ser o jogo N-Back, no qual o aumento no desempenho é acompanhado por benefícios na memória de trabalho e em tarefas de inteligência fluida (28).

A utilização de mnemónicas pode ser vista como uma serie de estratégias cognitivas internas fortes e fiáveis capazes de intensificar a memória e aprendizagem através da gestão da codificação a que a informação é sujeita. O “método de *loci*”, o “sistema fonético” e o “método do teclado” são exemplos de métodos de memorização. Em vez de uma informação de passar por um procedimento lento e ineficiente de repetição persistente na memória de curta duração, estas técnicas permitem aumentar a eficácia da evocação do material aprendido activando áreas envolvidas na memória espacial (28). Outra estratégia é a “prática de evocação” de informação aprendida. Esta por si só demonstrou produzir grandes ganhos na retenção a longo-prazo em estudos de aprendizagem de idiomas estrangeiros e materiais de texto, comparado com estudo repetido, produzindo efeitos mais significativos que estratégias de estudos elaboradas. Neurologicamente, evocação repetida leva a maior actividade cerebral no córtex cingulado anterior, o que foi interpretado como aprimorando a consolidação das representações em memória (28).

6.5.2 Exercício Físico

6.5.2.1 Efeito de episódio único/isolado

Está estudado que episódios agudos de exercício físico desencadeiam uma cascata de reacção neuroendócrina com aumento de adrenalina e noradrenalina no plasma dependente da duração do exercício(67), aumento na razão entre Triptofano livre/LNAA com elevação da serotonina cerebral (30), estimulação da expressão cerebral de genes dos sistemas BDNF, IGF e rNMDA, redução da expressão de genes relacionados com o sistema GABAérgico, e aumento no volume de sangue no giro dentado(28,44).

Estas alterações são acompanhadas por efeitos de uma magnitude pequena a média no desempenho em tarefas cognitivas. Alguns autores defendem que estes são devidos a factores motivacionais, aumento do estado de alerta e alterações na alocação de recursos atencionais (28,67).

Os benefícios cognitivos dependem do modo específico de exercício e são limitados pela ocorrência de fadiga e desidratação (28,68). O aumento da duração e intensidade do exercício é acompanhado por benefícios na capacidade de processamento cognitivo, especificamente na velocidade de reacção, reconhecimento de padrões e na resolução de problemas, assim como por relatos subjectivos de aumento de fadiga e esforço (68). Demasiada exigência física ou exigência insuficiente estão associados a desempenhos físicos e cognitivos sub-ótimos, sendo que alguns autores defendem que são necessários exercícios de 20min de duração para se verificarem benefícios cognitivos (68,69).

No decorrer de exercícios aeróbios com duração até 60min e intensidade de moderada a submáxima, verifica-se efeito facilitador em fases específicas do processamento de informação, com maior velocidade de decisão em tarefas simples e complexas, sem aumentar a taxa de erros (67,70).

Exercícios intensos anaeróbios ou de resistência muscular resultam em efeitos negativos pouco significativos(67,69). Contudo, exercício intenso, na forma de corrida anaeróbia de elevado impacto, demonstrou melhorar fortemente a velocidade de aprendizagem em uma tarefa de memorização de vocabulário(28).

Exercício aeróbio em conjunto com anaeróbio tem efeito sinérgico. Os maiores efeitos positivos foram observados em medidas de pesquisa visual, stroop cor ou palavra, velocidade de decisão, fluência verbal, tempo de reacção incompatível, stroop de interferência e memória visual de curto tempo(69).

Após o exercício, os benefícios verificados no processamento de informação mantêm-se pelo menos durante 50min, sendo que exercícios de maior intensidade estão associados a maior duração dos benefícios (67,69,70). Adicionalmente existe evidência de benefícios consistentes na velocidade mental e processos de memória (28). Especificamente, efeitos positivos relativamente grandes verificados em medições de inteligência cristalizada podem sugerir efeito facilitador na evocação de memória de longo prazo(69).

6.5.2.2 Exercício físico regular

Para além dos benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares e na preservação de um bom estado de saúde geral, existe um número crescente de estudos descrevendo efeitos positivos da actividade física regular na função cerebral (28,71).

Adultos fisicamente activos demonstram maior perfusão hipocampal, maior volume do lobo temporal medial e hipocampo, e níveis superiores de BDNF, associado a melhores desempenhos em tarefas cognitivas que indivíduos fisicamente inactivos(28,71). Adicionalmente, o condicionamento físico parece ser um factor preditivo de maiores benefícios cognitivos verificados durante os episódios de exercício, especialmente em tarefas cognitivas complexas (68,69). Após o exercício, os efeitos positivos foram observados em todos os níveis de condicionamento (69).

Em adultos ou idosos, o treino aeróbio, como andar 45min 3 dias por semana durante pelo menos 6 meses, esta associado à promoção da angiogénese cerebral, ao aumento dos valores

circulantes de BDNF, a aumentos significativos do volume e conectividade funcional dos córtices frontal, temporal e hipocampo anterior(28,71). Estas alterações estruturais são acompanhadas por aumento do desempenho em tarefas de atenção, velocidade de processamento, função executiva, memória espacial, memória episódica, sendo os efeitos menos consistentes na memória de trabalho (28,71).

6.5.3 Sono

Literatura sugere que uma das funções importantes do sono é de aprimorar capacidades cognitivas, em particular a memória(28). Nomeadamente, a repetição de padrões enquanto acordado favorece a sua repetição durante as fases REM e de Ondas Lentas, contribuindo para um efeito positivo na consolidação de memória (5).

Estudos recentes sugerem que o paradigma de que REM suporta consolidação de memória processual e Não-REM suporta memória declarativa é demasiado simplista. O papel fisiológico de microprocessos que ocorrem durante o sono ganharam enfoque. Em particular, pensa-se que a interacção de *Sharp wave ripples* hipocampais, *spindles* tálamo-corticais do sono e oscilações corticais lentas desempenhem um papel fisiológico na consolidação de memórias declarativas(28).

Estudos revelam que em indivíduos sem privação de sono, tempo de sono adicional (sestas) beneficiam o funcionamento da memória. O benefício parece depender do tipo de memória: em memória declarativa o efeito é médio; em aprendizagem de procedimentos ou perceptual o efeito é elevado a muito elevado. Para alguns sistemas de memória o benefício de uma sesta é comparável a uma noite de sono inteira(28).

Sesta de 2 horas resultou em benefício na evocação de material de memória declarativa e preveniu contra o esquecimento de material aprendido, independentemente da sesta ser às 7h ou 15h (72).

Sesta de 60 min, que não permite ocorrência de sono REM, verificou benefícios em tarefas de memória declarativa, nomeadamente retenção significativamente melhor de memória de associação directa e memória relacional, melhor desempenho na evocação livre de palavras. Benefícios foram mais manifestos em indivíduos que tiveram sono de ondas lentas, aos quais estava associado aumento da actividade theta no EEG (72,73).

Sestas de 6 a 36 min foram suficientes para melhorar a evocação de memória declarativa, comparando com igual período de vigília (72).

7 Conclusões

Actualmente não existe uma resposta simples para a optimização da memória ou funções cognitivas no geral. Existem contudo métodos seguros e capazes de desencadear benefícios cognitivos em adultos saudáveis de magnitude variável.

Como apresentado anteriormente, alguns dos possíveis moduladores apresentam resultados inconclusivos. Para além das limitações científicas e técnicas, as limitações metodológicas têm sido apontadas como um dos factores que impossibilita uma análise conclusiva das acções dos moduladores da memória. A categorização dos moduladores como factores limitantes, factores facilitadores ou pressões positivas poderá facilitar a avaliação dos seus efeitos em ensaios clínicos.

Neste molde, os moduladores que desenrolam funções de factores limitantes seriam aqueles com uma acção no aumento da eficácia cognitiva. São aqueles sem os quais não é possível maior desenvolvimento de determinada função neuronal ou cuja introdução permite mas não impõe maior desenvolvimento. Os efeitos destes manifestam-se quando indivíduos são estimulados a responder a tarefas progressivamente mais exigentes e, preferencialmente, ao longo de um período alargado de tempo. O indivíduo revela maior desenvolvimento que outro ao fim do tempo.

Os factores facilitadores são os moduladores que afectam a eficiência de determinados circuitos e que por sua acção directa possibilitam uma redução na utilização de recursos neuronais para responder a determinada tarefa cognitiva. Estes revelam um efeito a longo e curto prazo, podem estar associados a manifestações neurológicas, como a redução do fluxo sanguíneo cerebral e diminuição de metabolismo local, mantendo o mesmo nível de desempenho. Estes também beneficiam o desempenho cognitivo com tarefas progressivamente mais desafiantes, podendo demonstrar resultados supra-máximos.

O termo pressões positivas refere-se a actividades como meditação, ensino, interacção social, N-Back, que fornecem estímulo ao desenvolvimento/optimização de áreas/circuitos neuronais. Os seus efeitos testam-se comprovando a evolução no desempenho numa determinada tarefa. O seu valor é proporcional à capacidade de transferência da competência da tarefa treinada para uma não treinada.

Alguns métodos apresentam características transversais a 2 ou 3 grupos, por exemplo a actividade física que é uma pressão positiva para a aquisição de habilidades motoras, é um factor limitante pois contribui para um bom estado geral, e é um factor facilitador pois influencia parâmetros cognitivos exteriores à actividade física.

Com vista a aplicação prática dos benefícios relatados, a evidência actual suporta a existência de sinergismos entre vários destes agentes, para além dos mencionados nos capítulos anteriores. Sinergismos entre a dieta e exercício são vários (44). A suplementação com ácido docosahecaenóico e a prática de exercício físico influenciam a plasticidade

hipocampal activando circuitos de sinalização semelhantes, sendo que estes efeitos são maiores com a aplicação simultânea de ambos os métodos(44). A combinação de exercício com uma dieta rica em flavonóides teve efeitos positivos na plasticidade neuronal com diminuição o concomitante da expressão de genes envolvidos na inflamação e morte celular (44). A combinação de curcumina e ácido docosahecaenóico tem maiores efeitos que a sua aplicação separada (44). Têm sido relatados efeitos sinérgicos decorrentes da aplicação conjunta de treino comportamental/aprendizagem e fármacos(47). Administração conjunta de cafeína, ginseng e ginkgo biloba demonstrou efeitos positivos na atenção e memória episódica, maiores que os agentes em separado(31).

De um ponto de vista clínico, um plano terapêutico integrado deverá ser guiado por avaliações psicométricas, estado de motivação e humor, e iniciado de forma progressiva.

Em primeiro lugar deve ser excluída a presença de patologia relevante, fomentado a importância de uma dieta equilibrada, regularização do sono e possível introdução de curcumina. Devem haver condições que estimulem as capacidades cognitivas com um adequado grau de dificuldade. Em idosos com algum grau de deterioração a manutenção das tarefas quotidianas já poderão ser desafiantes o suficiente, ao passo que um adulto jovem poderá ter de incluir ao seu quotidiano tarefas de exigência acrescida.

Em seguida poderá ser iniciada uma terapêutica combinada com creatina, fosfatidilserina, ómega-3, NADH, multivitaminas e minerais, e um plano de exercício físico adequado. A introdução de novas fontes de pressão positiva, como meditação, técnicas mnemónicas e programas de computador, deve ser estudada e aplicada com vista ao desenvolvimento de componentes cognitivos relevantes às tarefas do utente. O utente pode ser encorajado a realizar sestas curtas, com vista a benefícios no estado de alerta e consolidação de memórias. A utilização de moduladores com acção a curto prazo, como a glicose, triptofano, exercício físico e tirosina, deve ser programada em função dos momentos de necessidade cognitiva e enquadrada no regime alimentar.

Este nível primário de saturação de nutrientes relevantes, introdução de factores de pressão positiva e indicações de benefício agudo, é caracteristicamente despojado de efeitos adversos.

Secundariamente poderá entrar-se no campo dos moduladores com efeito facilitador, gerindo os possíveis efeitos adversos associados. No ponto de vista a longo prazo deve ser considerada a administração de ginseng, piracetam e vinpocetina. Adicionalmente a idebenona e o ginkgo biloba podem ser considerados contudo estes são suportados com menor evidência. Do ponto de vista de efeitos a curto prazo, deverá ser considerada a cafeína e tDCS ou TMS. A técnica mnemónica de “prática de evocação” e tDCS durante o sono de ondas lentas poderão ser aplicados em conjunto com vista a benefícios na evocação de memória declarativa. Por último deverá ser titulada a introdução de metilfenidato ou modafinil, dependendo se há

maior necessidade de estimulação da evocação de memória declarativa ou memória de trabalho, respectivamente.

Esta proposta de plano terapêutico integrado visa potencializar os efeitos sinérgicos entre os vários moduladores, contudo carece de demonstração clínica.

O estudo de moduladores cognitivos está em franca expansão, motivada quer por pressões sociais, quer pelo avanço da técnica e ciência. A sua utilização deveria ser acompanhada por profissionais de saúde a par de discussões éticas e sociais sobre a legitimidade da sua utilização. Fica patente nesta monografia a necessidade de realizar estudos clínicos sensíveis para alcançar resultados consistentes. Por outro lado, muito da neurofisiologia da memória está para ser descoberto, o que irá precipitar o desenvolvimento de novos psicofármacos com acções progressivamente mais específicas.

Referências Bibliográficas

1. Ragan CI, Bard I, Singh I. What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2013 Sep 21];64:588-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732441>
2. Flaskerud JH. American culture and neuro-cognitive enhancing drugs. *Issues Ment Health Nurs* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Sep 29];31(1):62-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951164>
3. Marin M-F, Lord C, Andrews J, Juster R-P, Sindi S, Arseneault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Nov [cited 2014 Jan 12];96(4):583-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376129>
4. Bostrom N, Sandberg A. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Jan 12];15(3):311-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543814>
5. Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, Lac S du, Ghosh A, Berg D. *Fundamental Neuroscience*. 3rd ed. Elsevier; 2008.
6. Iversen S. The pharmacology of memory. *Comptes Rendus l'Académie des Sci ...* [Internet]. 1998 [cited 2013 Sep 30];209-15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0764446997898241>
7. Purves D. *Neuroscience*. 4th ed. Sinauer Associates, Inc; 2008.
8. Marques-Teixeira J. *Manual da Disfunção Cognitiva na Prática Clínica*. VVKA, Lda.; 2012.
9. Bor D, Owen AM. Working Memory: Linking Capacity with Selectivity. *Curr Biol* [Internet]. 2006 Feb 21 [cited 2013 Sep 25];16(4):R136-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488865>
10. Budson A, Price B. Memory: clinical disorders. *eLS* [Internet]. 2005 [cited 2013 Oct 13]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/npg.els.0004052/full>
11. Eichenbaum H. Memory systems. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* [Internet]. 2010 Mar 22 [cited 2013 Dec 17];n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/wcs.49>
12. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 30];64:135-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020641>
13. Vakalopoulos C. Neuropharmacology of cognition and memory: a unifying theory of neuromodulator imbalance in psychiatry and amnesia. *Med Hypotheses* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Sep 29];66(2):394-431. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300905>
14. Izquierdo I, Cammarota M, Medina JH, Bevilaqua LRM. Pharmacological findings on the biochemical bases of memory processes: a general view. *Neural Plast* [Internet]. 2004 Jan;11(3-4):159-89. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2567046&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Machado A. Neuroanatomia Funcional. 2^a ed. Atheneu; 2006.
16. REVIEWS Acetylcholine : a neurotransmitter for learning and memory ? 1996;21:285-300.
17. Lynch G, Kramár E a, Babayan AH, Rumbaugh G, Gall CM. Differences between synaptic plasticity thresholds result in new timing rules for maximizing long-term potentiation. Neuropharmacology [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2013 Sep 19];64:27-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820276>
18. Chapouthier G. From the search for a molecular code of memory to the role of neurotransmitters: a historical perspective. Neural Plast [Internet]. 2004 Jan;11(3-4):151-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2567045&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Demeter E, Sarter M. Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. Neuropharmacology [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2013 Sep 26];64:294-304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22796110>
20. Micheau J, Marighetto A. Acetylcholine and memory: a long, complex and chaotic but still living relationship. Behav Brain Res [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Aug 10 [cited 2014 Jan 23];221(2):424-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21130809>
21. Silber BY, Schmitt J a J. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Sep 27];34(3):387-407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715722>
22. Nader K, Einarsson EO. Memory reconsolidation: an update. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jan 23];1191:27-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392274>
23. Benton D, Winichagoon P, Ng TP, Tee ES, Isabelle M. Symposium on nutrition and cognition: towards research and application for different life stages. Asia Pac J Clin Nutr [Internet]. 2012 Jan;21(1):104-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374567>
24. Mendes T, Ginó S, Ribeiro F, Guerreiro M, de Sousa G, Ritchie K, et al. Memory complaints in healthy young and elderly adults: reliability of memory reporting. Aging Ment Health [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jan 12];12(2):177-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389397>
25. Simard M, van Reekum R. Memory Assessment in Studies of Cognition-Enhancing Drugs for Alzheimer?s Disease. Drugs Aging [Internet]. 1999;14(3):197-230. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002512-199914030-00004>
26. Hoyland A, Lawton CL, Dye L. Acute effects of macronutrient manipulations on cognitive test performance in healthy young adults: a systematic research review. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Sep 29];32(1):72-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629947>
27. McDaniel M a., Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? Nutrition [Internet]. 2003 Nov [cited 2013 Sep 21];19(11-12):957-75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900703000248>

28. Dresler M, Sandberg A, Ohla K, Bublitz C, Trenado C, Mroczko-Wąsowicz A, et al. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 20];64:529-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828638>
29. Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Sep 29];3(8):735-55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Dye L, Lluch A, Blundell J. Macronutrients and mental performance. *Nutrition* [Internet]. 2000 [cited 2013 Sep 30];9007(00). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900700004500>
31. Smith M a, Riby LM, Eekelen JAM Van, Foster JK. Glucose enhancement of human memory: a comprehensive research review of the glucose memory facilitation effect. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jan [cited 2013 Sep 29];35(3):770-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883717>
32. Wurtman RJ. Non-nutritional uses of nutrients. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Sep [cited 2014 Jan 23];668 Suppl S10-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816139>
33. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 May [cited 2013 Sep 21];36(5):1442-62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3340488&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Pfefferle AD, Warner LR, Wang CW, Nielsen WJ, Babbitt CC, Fedrigo O, et al. Comparative expression analysis of the phosphocreatine circuit in extant primates: Implications for human brain evolution. *J Hum Evol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Feb [cited 2013 Nov 13];60(2):205-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190724>
35. Kelley C, HD R. NADH-Monograph. 2006 [cited 2013 Sep 30];(June). Available from: http://www.nuhairproducts.co.uk/global/NADH_monograph6136_sales.pdf
36. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Mar 24];32(4):793-887. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22886028>
37. Colzato LS, Jongkees BJ, Sellaro R, Hommel B. Working memory reloaded: tyrosine repletes updating in the N-back task. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jan 10];7(December):200. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3863934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Lieberman H. Nutrition, brain function and cognitive performance ☆. *Appetite* [Internet]. 2003 Jun [cited 2013 Sep 30];40(3):245-54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195666303000102>
39. Deijen JB. Tyrosine. *Nutr Brain Behav*. 2005;363-81.
40. Hung MGW. Common dietary supplements for cognitive health. *NIH*. 2012;8(1):89-97.

41. Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2013 Sep 18];64:550-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841917>
42. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: what is the evidence? *Drugs* [Internet]. 2011 Oct 22;71(15):1957-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985165>
43. Kennedy DO, Wightman EL. Herbal Extracts and Phytochemicals : Plant Secondary Metabolites and the Enhancement of Human Brain Function 1. 2011;32-50.
44. Gomez-Pinilla F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Jun [cited 2013 Sep 29];52 Suppl 1:S75-80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3258093&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário Terapêutico - 11. INFARMED AN do M e P de SIM de S*, editor. 2012.
46. Neale C, Camfield D, Reay J, Stough C, Scholey A. Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Mar 24];75(3):728-37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3575939&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Husain M, Mehta M a. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Mar 23];15(1):28-36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3020278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Froestl W, Pfeifer A, Muhs A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 3: drugs interacting with targets other than receptors or enzymes. *disease-modifying drugs. J Alzheimers Dis* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2014 Mar 19];34(1):1-114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186990>
49. Fredriksen M, Halmøy A, Faraone S V, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Mar 21];23(6):508-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917983>
50. Lynch G, Palmer LC, Gall CM. The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Aug [cited 2013 Sep 29];99(2):116-29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3114293&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Linsen a MW, Vuurman EFPM, Sambeth a, Riedel WJ. Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2012 Jun [cited 2013 Sep 29];221(4):611-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3360847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

52. De Jongh R, Bolt I, Schermer M, Olivier B. Botox for the brain: enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Sep 24];32(4):760-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295885>
53. Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Mar 19];229(3):415-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934211>
54. Rasetti R, Mattay VS, Stankevich B, Skjei K, Blasi G, Sambataro F, et al. Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Mar 24];35(10):2101-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3013347&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Deiana S, Platt B, Riedel G. The cholinergic system and spatial learning. *Behav Brain Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Aug 10 [cited 2014 Jan 23];221(2):389-411. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21108971>
56. Pepeu G, Giovannini MG. Cholinesterase inhibitors and memory. *Chem Biol Interact* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Sep 6 [cited 2014 Mar 24];187(1-3):403-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941841>
57. Ashare R, Ray R, Lerman C, Strasser A. Cognitive effects of the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, in healthy, non-treatment seeking smokers: A pilot feasibility study. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 [cited 2014 Apr 6];126:263-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871612001457>
58. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jun [cited 2014 Mar 24];61(6):473-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20193764>
59. Evaluation A. Idebenone : a guide to its use in Alzheimer ' s disease , other age-related cognitive disorders and Friedreich ' s ataxia. 2010;1-6.
60. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* [Internet]. 2010 Mar 12;70(3):287-312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166767>
61. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2011 Jan;63(3):618-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857073>
62. Diamond B, Johnson S, Torsney K, Morodan J, Prokop B, Davidek D, et al. Complementary and alternative medicines in the treatment of dementia: an evidence-based review. *Drugs Aging* [Internet]. 2003 Jan;20(13):981-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561102>
63. Kuo M-F, Nitsche M a. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Mar 19];43(3):192-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956647>
64. Gaudeau-Bosma C, Moulher V, Allard A-C, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, et al. Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a

- randomized double blind study. *Brain Stimul* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jul [cited 2014 Mar 23];6(4):569-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194830>
65. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Sep 22];16(5):292-305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542563>
 66. Prakash R, Rastogi P, Dubey I, Abhishek P, Chaudhury S, Small BJ. Long-term concentrative meditation and cognitive performance among older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Mar 30];19(4):479-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149237>
 67. Tomporowski PD. Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol (Amst)* [Internet]. 2003 Mar;112(3):297-324. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595152>
 68. McMorris T, Tomporowski P, Audiffren M. *Exercise and Cognitive Function*. McMorris T, Tomporowski P, Audiffren M, editors. Wiley-Blackwell; 2009.
 69. Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 May 9 [cited 2013 Sep 16];1453(250):87-101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480735>
 70. Joyce J, Graydon J, McMorris T, Davranche K. The time course effect of moderate intensity exercise on response execution and response inhibition. *Brain Cogn* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Oct [cited 2013 Sep 26];71(1):14-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346049>
 71. Kraft E. Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Apr 8];19(1-2):248-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313174>
 72. Ficca G, Axelsson J, Mollicone DJ, Muto V, Vitiello M V. Naps, cognition and performance. *Sleep Med Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2014 Mar 20];14(4):249-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962331>
 73. Lau H, Tucker M a, Fishbein W. Daytime napping: Effects on human direct associative and relational memory. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 May [cited 2014 Apr 3];93(4):554-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176120>

Anexos

Anexo I - Classificação Clínica de Memória

Existem várias formas de memória como descrito no esquema(8,10).

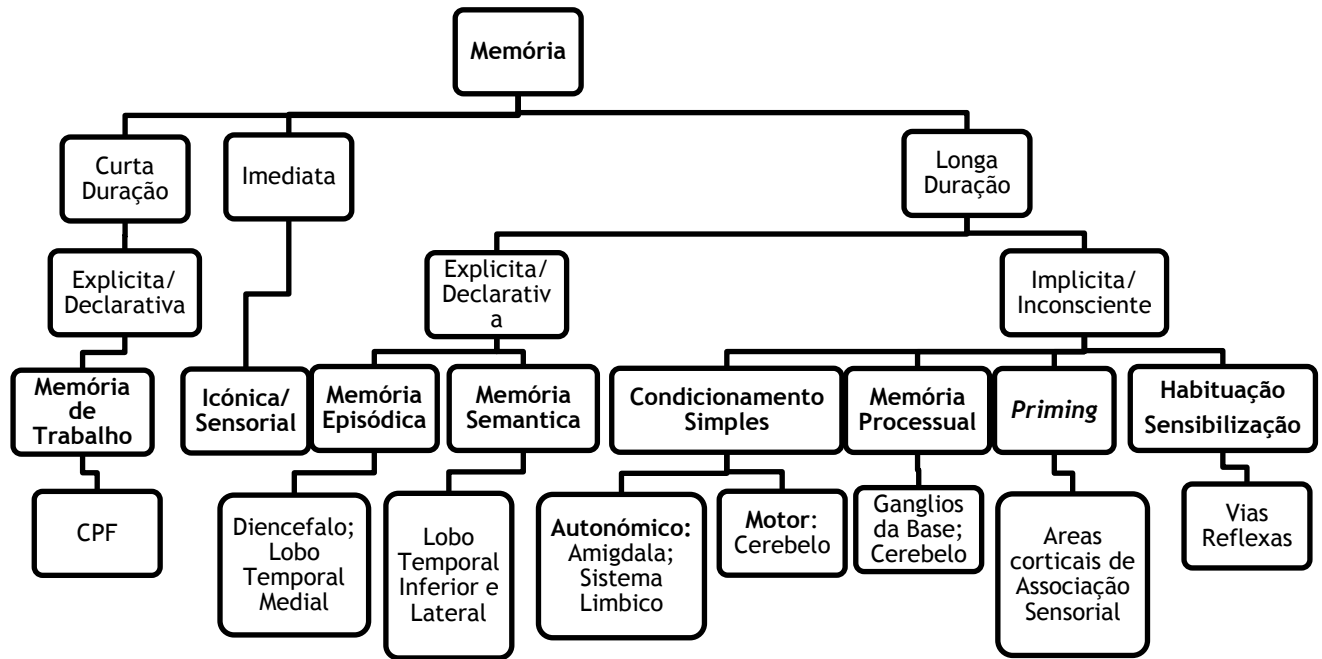


Figura 2 - Esquema de tipos de memória. Adaptado de Marques-Teixeira J. 2012 e Budson A, *et al*, 2005 (9,11)

Memória de Trabalho (ou Memória Imediata) manipula e mantém a informação *online*. Importante para comportamento orientado para objectivos. Envolve áreas Corticais e subcorticais e necessita do CPF (CPF)(10), nomeadamente Núcleo Dorsolateral e Orbitofrontal. Após mais alguns minutos, a Memória de Trabalho torna-se *offline* pelo que é requerido a formação de outro tipo de memória (13). Outro tipo de memória imediata é a “**Memória Icónica**”/”**Memória Sensorial**” que se refere ao rasto remanescente breve de um evento sensorial recente, sendo diferente da Memória de trabalho pois não sustém as memórias na presença agentes distractivos(5).

Memória Episódica diz respeito à recordação de eventos experienciados. A informação é processada corticalmente, fazendo *loops* sucessivos com o hipocampus através do giro cingulado: *circuito de Papez* (figura 3).

Memória Semântica diz respeito ao armazenamento de conhecimentos factuais e conceptuais. Envolve todas as regiões corticais. Informação Visual perto das áreas de Processamento visual, Lobo Temporal Lateral preferência por nomes (maior no hemisfério esquerdo), e no Lobo Frontal Esquerdo verbos.

Memória não declarativa, envolve os gânglios da base, CPF, Amígdala, Córtices de associação sensorial e cerebelo. No *Priming* perceptual consiste na influência, indisponível para evocação consciente, de informação previamente encontrada numa execução de uma tarefa subsequente, dependente dos córtices de associação sensoriais (7).

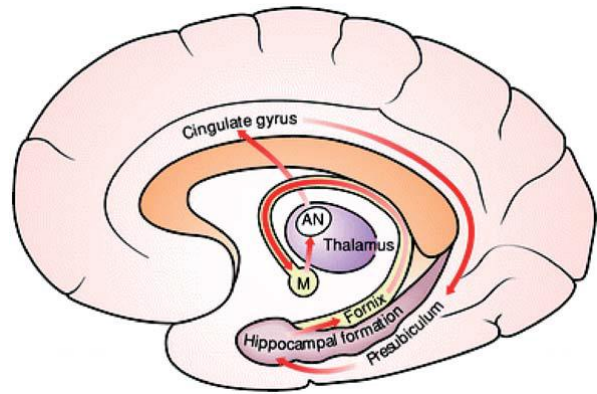


Figura 3 - Circuito de Papez. Adaptado de Budson A, *et al*, 2005 (10). Componentes chave incluem a formação hipocámpica, o fornix, os corpos mamilares (M), o núcleo anterior do tálamo, o giro cíngulo e o presubiculo.

Condicionamento Clássico Simples é a associação de um estímulo condicionado com um estímulo incondicionado, de uma forma inconsciente, não declarativa. A Amígdala é necessária para o condicionamento e o Cerebelo é o mais importante para condicionamento motor.

Memória Processual são comportamentos, algoritmos e competências cognitivas aprendidas que são automáticas e inconscientes. Envolve o Cerebelo e Gânglios da Base. Este é activo quando uma nova competência é aprendida. O Sono é importante revelado pelo aumento da precisão e rapidez após uma noite de sono.

Priming ocorre quando um encontro anterior com um item em particular altera a resposta ao item actual (10).

Habituação e Sensibilização ocorrem com alterações nas vias reflexas que exibem a alteração.

Anexo II - Classificação Neurocognitiva de Memória

Seguidamente descreve-se resumidamente outra classificação da memória, de base neurocognitiva (11) .

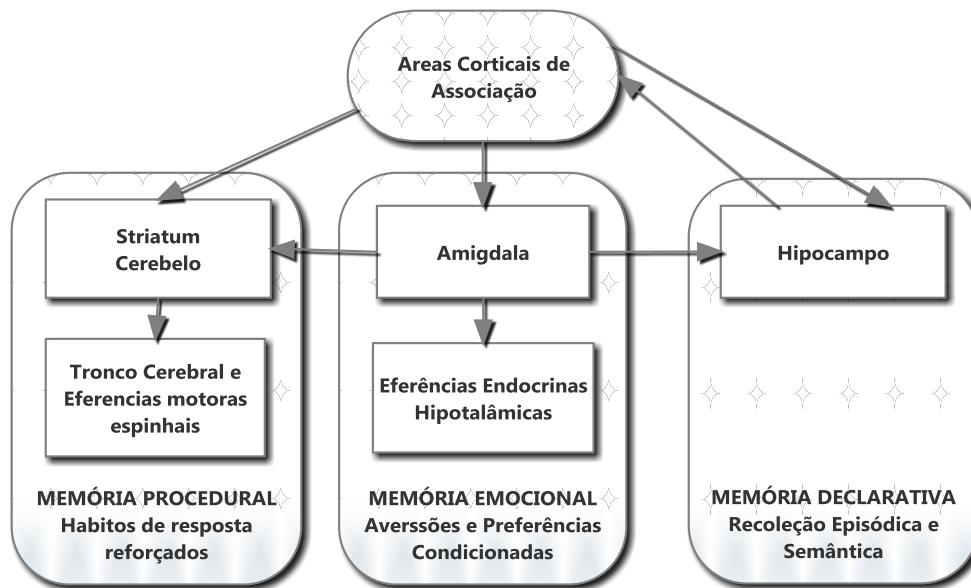


Figura 4 - Diagrama de três sistemas cerebrais de memória. Adaptado de Eichenbaum H. 2010 (11).

Segundo os autores, áreas do córtex cerebral estão envolvidas na origem de cada um dos sistemas de memória, em particular as áreas corticais de associação e áreas de processamento perceptual e motor.

Circuito para Hipocampo - Esta via recebe aferências corticais pelo parahipocampo até ao hipocampo sendo posteriormente o *output* redireccionado para áreas corticais, nomeadamente para as áreas que originaram o *input*. Considera-se que este circuito define a Memória Declarativa.

Circuito para *Striatum* e Cerebelo - Este sistema envolve o Cerebelo, mediando vários aspectos de adaptações motorosensoriais. Um circuito paralelo envolve o *Striatum* na associação de informação cortical, motora e sensorial, com respostas voluntárias, via o sistema motor do tronco cerebral. Considera-se que estes sistemas se tenham especializado na aprendizagem de hábitos e *skills*, duas formas de memória processual.

Circuito para Amígdala - Este circuito, que envolve a amígdala, associa *inputs* sensoriais exteroceptivos a *outputs* emocionais efectuados via o eixo hipotálamo-hipófise, sistema nervoso autónomo, assim como a influências emocionais em áreas cerebrais difusas. Considera-se que este sistema seja especializado em Memória Emocional.