



NUTRIMENTE

SAÚDE CEREBRAL ASSOCIADA AO CONSUMO ADEQUADO DE NUTRIENTES E AO MELHOR DESEMPENHO DOS VESTIBULANDOS



PROF.ª DRA. TELMA R. M. ZAKKA - CRM/SP: 33.741

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Taubaté.

Doutora em Ciências pelo Programa de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMUSP).

Médica pesquisadora do Centro Interdisciplinar de Dor e do Grupo de Dor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Membro da Sociedade Brasileira para Estudos da Dor (SBED), coordenadora do Comitê de Dor Urogenital da SBED.

Presidente do Comitê de Dor da Associação Paulista de Medicina (APM).

INTRODUÇÃO

Vestibular, estresse, atividade intelectual intensa, alterações no sono, competição, desgastes físico e emocional. Nesse período turbulento e intenso da vida, é ideal manter o cérebro em condições adequadas para melhorar tarefas mentais específicas, como memória e concentração. Mudanças no estilo de vida, exercícios físicos, higiene do sono, alimentação adequada - incluindo os *brain foods*, ou “alimentos para o cérebro”, em tradução livre - suplementações de vitaminas A, D, E, K, C, as do complexo B e de sais minerais (como o selênio e zinco) certamente contribuem para melhorar a cognição e o desempenho intelectual¹.

COMO ATUAM OS *BRAIN FOODS*?

Desempenham papel essencial na manutenção da saúde cerebral, estimulando as funções de curto e longo prazos, por isso recomenda-se consumi-los durante a vida e, principalmente, nos períodos de maior estresse.

Entre os *brain foods* estão: peixes ricos em ácidos graxos/ômega-3, café, *blueberry* (mirtilo), cúrcuma, brócolis, semente de abóbora, chocolate amargo, nozes, laranjas, ovos, chá-verde².

PEIXES RICOS EM ÁCIDOS GRAXOS / ÔMEGA-3

Os ácidos graxos poli-insaturados são muito importantes para a saúde e o bem-estar. Peixes como o salmão, a truta e a sardinha são fontes ricas de ácidos graxos/ômega-3³.

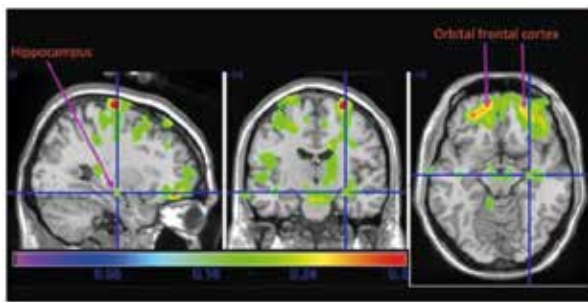
O ômega-3 possui função significativa no aprendizado e na memória, influencia a plasticidade cerebral e o funcionamento do sistema nervoso central, possui ação nas doenças inflamatórias, cardiovasculares e neurodegenerativas⁴. A maioria das dietas ocidentais inclui quantidades abundantes de ácidos graxos saturados e ômega-6 e insuficientes de ômega-3. O equilíbrio entre ômega-6 e ômega-3 é essen-

cial para a formação de lipídios anti-inflamatórios, promovendo a saúde e prevenindo doenças⁴.

Estudos em humanos demonstram as importâncias da nutrição e de vários fatores ambientais no desenvolvimento neurocognitivo, e sugerem que deficiências de vitamina B12 e de ácidos graxos/ômega-3 podem exercer efeitos adversos na cognição e na plasticidade sináptica. A suplementação de ambos seria indicada para reduzir o risco do declínio cognitivo⁵.

Um estudo correlacionou e comparou o estilo de vida e a saúde cerebral em indivíduos que consumiam maior quantidade de peixe assado ou grelhado e os que não comiam peixe. Observaram que os consumidores de peixe apresentavam maior volume da substância cinzenta (áreas verde, amarela e vermelha), substância que se relaciona com a tomada de decisão, a memória e a emoção⁶. (Figura 1)

Figura 1. Efeito do consumo semanal ou diário de peixes assados ou grelhados no hipocampo.



CAFÉ

Na última década, as autoridades de regulação alimentar concluíram que o café (cafeína) não é prejudicial à saúde quando se consomem 200 mg em dose única (cerca de duas xícaras e meia de café) ou 400 mg por dia (cerca de cinco xícaras de café). Entre as ações positivas produzidas no cérebro pela cafeína citam-se: aumentos do estado de alerta e da sensação de bem-estar; auxílio à concentração; melhoras do humor e da depressão. Demonstrou-se, ainda, que a cafeína não parece determinar alterações do sono, da ansiedade e nem causa dependência, salvo em uma minoria de indivíduos mais sensíveis. Sua ação pode potencializar o efeito dos fármacos analgésicos utilizados nas cefaleias e enxaqueca⁷.

A maioria dos efeitos biológicos da cafeína ocorre a partir do antagonismo aos receptores da adenosina A1, A2A, A3 e A2B, por isso sua ação eficaz em funções cerebrais, como cognição, aprendizagem e memória⁸.

Um estudo clínico demonstrou que indivíduos que ingeriam 200 mg de café pela manhã ou quantidades menores ao longo do dia (quatro porções de 65 mg) eram mais eficientes e atentos nas tarefas que exigiam concentração⁹.

Associa-se o consumo de café/cafeína durante a vida à prevenção do declínio cognitivo e às reduções dos riscos de desenvolvimento de acidente vascular cerebral, de doença de Parkinson e de doença de Alzheimer⁷.

BLUEBERRY

É uma fruta rica em polifenóis, substâncias benéficas para o desempenho cognitivo e para o humor. Uma revisão sistemática a respeito da ação da *blueberry* sobre a memória e o humor apontou que seu consumo ou sua suplementação em várias doses e períodos melhoram o desempenho cognitivo, particularmente a memória de curto e longo prazos, além daquela espacial¹⁰. Além disso, tem ação antioxidante, é abundante em vitamina C e magnésio¹¹.

SEMENTES DE ABÓBORA

Contém antioxidantes efetivos que protegem o corpo e o cérebro dos danos provocados pelos radicais livres. São excelentes fontes de micronutrientes importantes para a saúde cerebral, tais como: magnésio, ferro, zinco e cobre¹².

Zinco: tem ação na sinalização neuronal, distribui-se amplamente dentro das vesículas pré-sinápticas, modula a atividade sináptica e a plasticidade neuronal durante o desenvolvimento e na idade adulta. A deficiência de zinco no cérebro pode relacionar-se a distúrbios neurológicos do desenvolvimento cerebral e a alterações no humor^{13,14}.

Magnésio: o Mg (2+) é essencial para o corpo humano, particularmente para o cérebro, o coração e o sistema musculoesquelético. Encontra-se em mais de 600 reações enzimáticas, incluindo o metabolismo energético e a síntese proteica. Sua suplementação é benéfica para a aprendizagem e a memória, nos trata-

mentos da enxaqueca e da depressão. A deficiência de magnésio pode estar ligada à enxaqueca, à depressão e à epilepsia^{15,16}.

Cobre: é importante para o desenvolvimento e o funcionamento do sistema nervoso central. Observa-se seu efeito nas sinapses cerebrais, no bloqueio dos receptores de glutamato e na neurotransmissão excitatória¹⁷.

Ferro: sua deficiência associa-se ao estresse oxidativo e a doenças neurodegenerativas. Ela afeta negativamente várias funções cerebrais, visto o importante papel fisiológico do ferro nos processos neuronais, como mielinização, sinaptogênese, comportamento e plasticidade sináptica. Estudos em humanos demonstraram que a falta de ferro se relaciona a déficits cognitivos, a mudanças na plasticidade neural e a possível substrato celular na memória e na aprendizagem¹⁸.

CHOCOLATE AMARGO

O chocolate constitui rica fonte de flavonoides, principalmente de flavonol, que são potentes agentes antioxidantes e anti-inflamatórios, trazendo benefícios estabelecidos para a saúde cardiovascular. Os flavonoides absorvidos da dieta se acumulam especialmente no hipocampo e em regiões cerebrais envolvidas com o aprendizado e a memória. Possivelmente, as ações neurobiológicas dos flavonóis ocorram a partir de interações diretas, com cascatas celulares produzindo a expressão de proteínas neuroprotetoras e neuromoduladoras que promovem a neurogênese e a conectividade cerebral, assim como melhoram o fluxo sanguíneo e a angiogênese no cérebro e no sistema sensitivo^{19,20}.

A epicatequina, flavonol monomérico presente no chocolate amargo, está associada com a modulação positiva das tarefas que envolvem memória, execução e velocidade de processamento. Os flavonoides do chocolate auxiliam na proteção cerebral, melhoram o humor, a memória e o aprendizado^{21,22}.

NOZES E AMENDOIM

As nozes contêm ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, são pobres em gorduras saturadas e ricas em ácido α -linolênico, ácido graxo essencial importante para a função cerebral. Fornecem ácidos graxos/ômega-3, antioxidantes e vitamina E^{23,24}.

O amendoim contém nutrientes bioativos benéficos para a função vascular cerebral, como demonstrou um estudo que relacionou seu consumo (sem sal e com casca) com a perfusão cerebrovascular e o desempenho cognitivo. Como resultado, notou-se que a ingestão regular de amendoim melhorou as funções cerebrovascular e cognitiva, a memória de curto prazo, a fluência verbal e a velocidade de processamento²⁵.

LARANJA

Laranja e outros alimentos como pimentão, goiaba, kiwi, tomate e morango são ricos em vitamina C²⁶, a qual desempenha papel importante na diferenciação neuronal, na maturação, na formação da mielina e na modulação dos sistemas colinérgico, catecolinérgico e glutaminérgico²⁶. Sua deficiência na fase perinatal de cobaias mostrou reduções do volume do hipocampo, do número de neurônios e da cognição espacial, sugerindo que a falta de vitamina C materna pode gerar graves consequências para a prole²⁷.

OVOS

Os ovos são fonte de vários nutrientes, como vitaminas do complexo B e colina, importantes para o funcionamento e o desenvolvimento cerebrais, além de regular o humor.

Colina: micronutriente significativo na formação da acetilcolina, neurotransmissor que atua nas regulações do humor e da memória. É encontrada em vários alimentos, como ovos e carnes, que fornecem até 430 mg e 100 g, respectivamente. Comer ovo é uma maneira fácil de se obter colina, visto que uma gema contém 112 mg de colina²⁸.

As ingestões adequadas desse micronutriente consistem em 425 mg/dia para as mulheres e em 550 mg/dia para homens²⁸, entretanto a variação de sua exigência dietética relaciona-se ao polimorfismo genético²⁹.

A colina foi reconhecida pelo *Institute of Medicine*, em 1998, como nutriente essencial devido à sua importância em várias funções no corpo humano. Sua ação é importante para o metabolismo humano desde a estrutura celular à síntese de neurotransmissores. Acredita-se que sua deficiência tem impacto em doenças hepáticas, aterosclerose e, possivelmente, em distúrbios neurológicos²⁸.

Vitaminas do complexo B: compreendem um grupo de oito vitaminas hidrossolúveis que desempenham papéis essenciais e intimamente relacionados ao funcionamento celular. Atuam como coenzimas em uma ampla gama de reações enzimáticas catabólicas e anabólicas. Seus efeitos são particularmente prevalentes em numerosos aspectos da função cerebral, incluindo produção de energia, síntese/reparo de DNA/RNA, metilações genômica e não genômica, síntese de compostos neuroquímicos e moléculas de sinalização. Os níveis adequados desse grupo de micronutrientes são importantes para os desempenhos fisiológico e neurológico³⁰.

CHÁ-VERDE

Composto por cafeína, L-teanina e epigallocatequina galato, tem benefícios conhecidos sobre o humor e o desempenho cognitivo, induzindo a clareza mental e o relaxamento.

Isoladamente a cafeína (40 mg) melhora a performance em tarefas cognitivas de longa duração, o estado de alerta, a excitação e o vigor. A L-teanina (200 mg) favorece o relaxamento e a tensão. A associação da L-teanina com a cafeína determina melhor desempenho em tarefas de atenção e alerta, trazendo benefícios sobre a atenção sustentada, a memória e a supressão da distração³¹.

QUAL A AÇÃO DAS VITAMINAS SOBRE A SAÚDE CEREBRAL?

As vitaminas constituem um grupo de compostos orgânicos essenciais para o funcionamento fisiológico normal, não sintetizadas endogenamente pelo organismo, mas absorvidas em pequenas quantidades da dieta. No total, os seres humanos necessitam de porções adequadas de 13 vitaminas: quatro lipossolúveis (A, D, E, K) e nove hidrossolúveis, que compreendem a vitamina C e oito vitaminas B: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantotênico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9) e cobalamina (B12)³⁰.

As funções metabólicas gerais das vitaminas B e seu papel na síntese neuroquímica demonstram o impacto particular sobre a função cerebral. Cada vitamina do complexo B é ativamente transportada através da barreira hematoencefálica e/ou do plexo coróide por mecanismos de transporte e captação celular específicos. Seus níveis são regulados por múltiplos mecanismos homeostáticos no cérebro, o que garante altas concentrações cerebrais³².

Tiamina (vitamina B1): coenzima importante para as sínteses de ácidos graxos, esteroides, ácidos nucléicos e precursores de aminoácidos aromáticos para vários neurotransmissores e outros compostos bioativos essenciais para a função cerebral³³.

Tem ação sobre a neuromodulação da acetilcolina e contribui para a estrutura e a função das membranas celulares, dos neurônios e da neuróglia³⁴.

Ácido pantotênico (vitamina B5): contribui para a estrutura e a função das células cerebrais a partir do seu envolvimento nas sínteses de colesterol, aminoácidos, fosfolípidios e ácidos graxos, além de atuar nas sínteses de múltiplos neurotransmissores e de hormônios esteroides³⁵.

Piridoxina (vitamina B6): cofator no ciclo do folato, a vitamina B6 age sobre o metabolismo dos aminoácidos e a síntese de neurotransmissores, como dopamina, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA), noradrenalina e melatonina. A vitamina B6 também se relaciona com a função imunológica, com a transcrição e a expressão gênicas e com a regulação da glicose no cérebro³⁵. Sua deficiência resulta em *down-regulation*, principalmente nas sínteses de GABA e serotonina, determinando disfunção do sono e descontrole na excreção hormonal hipotálamo-hipofisária³⁶.

FOLATO (VITAMINA B9) E COBALAMINA (VITAMINA B12)

As funções dessas duas vitaminas estão intrinsecamente ligadas devido às ações complementares sobre os ciclos do “folato” e da “metionina”. Dessa forma, a falta de vitamina B12 resulta em deficiência funcional de folato³⁷.

A deficiência de folato, seja real ou funcional, ocasiona reduções das sínteses de purina e pirimidina e das reações de metilações genômica e não genômica no tecido cerebral, diminuindo a estabilidade e o reparo do DNA, além da expressão/transcrição gênica. Tal condição pode dificultar a diferenciação e o reparo neuronal, promover atrofia do hipocampo, a desmielinização e o comprometimento da integridade dos fosfolípidios da membrana, danificando a propagação dos potenciais de ação³⁷. O folato relaciona-se com a regulação das sínteses de proteínas e nucleotídeos necessários para as sínteses de DNA e RNA. Ele também tem ramificações para os tecidos, particularmente os de divisão rápida, ligando-se, portanto, às alterações do desenvolvimento fetal e à anemia megaloblástica, juntamente com aspectos da disfunção neuronal³⁸. O funcionamento eficiente do ciclo do folato também é necessário para a síntese e a regeneração da tetra-hidropterina, um cofator essencial para as enzimas que convertem aminoácidos em neurotransmissores monoamina (serotonina, melatonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina) e óxido nítrico^{38,39}.

Vitamina E: micronutriente importante para a saúde neuronal⁴⁰. Possui ações antioxidante, anti-inflamatória e protetora contra doenças neurodegenerativas⁴¹.

Para investigar o efeito benéfico da vitamina E, induziu-se, em ratos, quadros epilépticos do lobo temporal, aquele que se associa aos comprometimentos da aprendizagem e da memória. Observou-se que o pré-tratamento com vitamina E atenuou significativamente a gravidade e a taxa de incidência de convulsões, melhorou a recuperação e a evitação passiva⁴².

Vitamina D: mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo apresentam deficiência de vitamina D. Embora ela se associe a prejuízos cognitivos, o mecanismo que media essa ligação ainda é pouco compreendido. Atualmente, a matriz extracelular tornou-se um importante participante da plasticidade sináptica pela provável interação com a vitamina D. A deficiência de vitamina D pode determinar irregularidades nas redes perineurais e contribuir para os déficits cognitivos⁴³, assim como para quadros clínicos de fadiga, fraqueza muscular e depressão⁴⁴.

Para avaliar o efeito da vitamina sobre a capacidade de aprendizado e memória, realizou-se um estudo em ratos, com restrições de crescimento fetal e da ex-

pressão do receptor NMDA no hipocampo. Observou-se que a administração de vitamina D aumentou a capacidade de aprendizagem e memória dos ratos provavelmente pela sub-regulação da subunidade NRI do receptor NMDA⁴⁵.

QUAL É A AÇÃO DOS SAIS MINERAIS SOBRE A SAÚDE CEREBRAL?

Os sais minerais desempenham múltiplas funções sobre o sistema nervoso central, auxiliando na manutenção da saúde cerebral e no funcionamento cognitivo. Os mais importantes para a cognição, o aprendizado e a memória são: magnésio, zinco e selênio.

Selênio: micronutriente essencial, com múltiplos e complexos efeitos sobre a saúde. É essencial para o bem-estar devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antivirais⁴⁶.

Zinco: apresenta alta concentração cerebral, desempenhando papel fundamental na formação da memória e nos processos de aprendizagem. A deficiência de zinco resulta em prejuízos cognitivos, déficits de memória, alterações do comportamento neuropsicológico e desenvolvimento motor⁴⁷.

CONCLUSÃO

A dieta inadequada e a falta ou suplementação de vitaminas e sais minerais determinam alterações consideráveis na capacidade cognitiva, na memória, na concentração e no aprendizado. Alimentos com baixo índice glicêmico parecem melhorar a atenção, a memória e a capacidade funcional, enquanto os ricos em açúcares simples se associam às dificuldades de concentração e atenção. A qualidade e o tipo de gordura da dieta também podem afetar as capacidades intelectual e mental. A alta ingestão de gordura saturada pode determinar a deterioração cognitiva, enquanto o consumo de ácidos graxos poli-insaturados e as dietas com inserção de ácidos graxos ômega-6 e 3 (dieta mediterrânea) se associam à melhor capacidade da memória e a um menor risco de deterioração cognitiva⁴⁸.

O cérebro precisa do fornecimento contínuo de aminoácidos para a síntese de neurotransmissores como a serotonina e catecolaminas; níveis baixos de serotonina vinculam-se às diminuições da aprendizagem, do raciocínio e da memória.

As vitaminas do complexo B, D, a colina, o ferro e o magnésio exercem efeitos neuroprotetores e melhoram o desempenho intelectual. Paralelamente, os antioxidantes (vitaminas C, E, A, zinco e selênio) desempenham papel muito importante na defesa contra o estresse oxidativo associado à deterioração mental, além de atuarem sobre a melhora da cognição⁴⁹.

Assim, as suplementações adequadas de proteínas, gorduras, vitaminas e sais minerais otimizam a função cerebral, melhoram a memória, a concentração e o aprendizado, auxiliando os vestibulandos.

Referências

- Luther M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J. Nutr.* 2009;139(3):629-32.
- Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jul; 9(7): 568-78.
- Age-Related Eye Disease Study 2 research group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005-15.
- Wysoczański T, Sokoła-Wysoczańska E, Pękala J, Lochyński S, Czyż K, Bodkowski R, et al. Omega-3 Fatty Acids and their Role in Central Nervous System - A Review. *Curr Med Chem.* 2016;23(8):816-31.
- Rathod R, Kale A, Joshi S. Novel insights into the effect of vitamin B₁₂ and omega-3 fatty acids on brain function. *J Biomed Sci.* 2016;23:17.

- Raji CA, Erickson KI, Lopez OL, Kuller LH, Gach HM, Thompson PM, et al. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. *Am J Prev Med.* 2014;47(4):444-51.
- Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract Neurol.* 2016;16(2):89-95.
- Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(Suppl1):S3-15.
- Brice CF, Smith AP. Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;164(2):188-92.
- Travica N, D’Cunha NM, Naumovski N, Kent K, Mellor DD, Firth J, et al. The effect of blueberry interventions on cognitive performance and mood: a systematic review of randomized controlled trials. *Brain Behav Immun.* 2019;15. pii: S0889-1591(18)31195-4.
- Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012;72(1):135-43.
- Nawirska-Olszanska A, Kita A, Biesiada A, Sokół-Łętowska A, Kucharska AZ. Characteristics of antioxidant activity and composition of pumpkin seed oils in 12 cultivars. *Food Chem.* 2013;15;139(1-4):155-61.
- Prakash A, Bharti K, Majeed AB. Zinc: indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(2):131-49.
- Marger L, Schubert C, Bertrand D. Zinc: An underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem Pharmacol.* 2014;15;91(4):426-35.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015 ;95(1):1-46.
- Serefko A, Szopa A, Wlaz P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):547-54.
- Opazo CM, Greenough MA, Bush AI. Copper: from neurotransmission to neuroproteostasis. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:143.
- Muñoz P, Humeres A. Iron deficiency on neuronal function. *Biometals.* 2012;25(4):825-35.
- Grassi D, Socci V, Tempesta D, Ferri C, De Gennaro L, Desideri G, et al. Flavanol-rich chocolate acutely improves arterial function and working memory performance counteracting the effects of sleep deprivation in healthy individuals. *J Hypertens.* 2016;34(7):1298-308.
- Knezevic B, Komatsuzaki Y, de Freitas E, Lukowiak K. A flavanoid component of chocolate quickly reverses an imposed memory deficit. *J Exp Biol.* 2016;219(Pt 6):816-23.
- Scholey A, Owen L. Effects of chocolate on cognitive function and mood: a systematic review. *Nutr Rev.* 2013;71(10):665-81.
- Haskell-Ramsay CF, Schmit J, Actis-Goretti L. The Impact of Epicatechin on Human Cognition: The Role of Cerebral Blood Flow. *Nutrients.* 2018;27;10(8). pii: E986.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging.* 2005;26(Suppl 1):98-102.
- Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, et al. Vitamin E-gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: implications for treatment. A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;14:81-101.
- Barbour JA, Howe PRC, Buckley JD, Bryan J, Coates AM. Cerebrovascular and cognitive benefits of high-oleic peanut consumption in healthy overweight middle-aged adults. *Nutr Neurosci.* 2017;20(10):555-62.

26. Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;30;9(9). pii: E960.
27. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does Vitamin C Deficiency Affect Cognitive Development and Function? *Nutrients*. 2014;6(9):3818–46.
28. Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW. Dietary Reference Intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(6):699-706.
29. Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev*. 2009;67(11):615-23.
30. David O, Kennedy B. B Vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy - a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
31. Dietz C, Dekker M. Effect of green tea phytochemicals on mood and cognition. *Curr Pharm Des*. 2017;23(19):2876-905.
32. Spector R. Vitamin transport diseases of brain: Focus on folates, thiamine and riboflavin. *Brain Disord Ther*. 2014;3(2):120.
33. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr Int Rev J*. 2015;6(2):147–53.
34. Hirsch JA, Parrott J. New considerations on the neuromodulatory role of thiamine. *Pharmacology*. 2012;89(1-2):111–6.
35. Uchida Y, Ito K, Ohtsuki S, Kubo Y, Suzuki T, Terasaki T. Major involvement of na⁺-dependent multivitamin transporter (SLC5A6/SMVT) in uptake of biotin and pantothenic acid by human brain capillary endothelial cells. *J Neurochem*. 2015;134(1):97–112.
36. Anitha M, Abraham PM, Paulose CS. Striatal dopamine receptors modulate the expression of insulin receptor, Igf-1 and Glut-3 in diabetic rats: Effect of pyridoxine treatment. *Eur J Pharmacol*. 2012;696(1-3):54–61.
37. Stahl SM. L-methylfolate: A vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1352–3.
38. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):949–60.
39. Moat SJ, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Lang D. Folic acid reverses endothelial dysfunction induced by inhibition of tetrahydrobiopterin biosynthesis. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(3):250–8.
40. Lee P, Ulatowski LM. Vitamin E: Mechanism of transport and regulation in the CNS. *IUBMB Life*. 2019;71(4):424-9.
41. Szymańska R, Nowicka B, Kruk J. Vitamin E - Occurrence, Biosynthesis by Plants and Functions in Human Nutrition. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17(12):1039-52.
42. Kiasalari Z, Khalili M, Shafiee S, Roghani M. The effect of Vitamin E on learning and memory deficits in intrahippocampal kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(1):11-4.
43. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci*. 2019;42(4):293-306.
44. Fernandez Filha AH. Via oral suplementada – uso de vitaminas e minerais. In: Pivi AGK, Schultz RR, Bertolucci PHF, editores. *Nutrição em Demência*. São Paulo: Scio; 2013. p. 182-96.
45. Zong L, Chu P, Huang P, Guo Y, Lv Y. Effect of vitamin D on the learning and memory ability of FGR rat and NMDA receptor expression in hippocampus. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):581-6.
46. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*. 2016;68(2):97-105.
47. Zhang SQ, Zhang HB, Cheng Q, Zhu YM, Xia CH, Zhu YH, et al. Zinc-Enriched Yeast Improves Learning and Memory Impairments in Zinc-Deficient Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2019;189(1):180-5.
48. Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, Chong LY, Abraham RP, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;17;12:CD011906.
49. Martinez García RM, Jiménez Ortega AI, López Sobaler AM, Ortega RM. Nutrition strategies that improve cognitive function. *Nutr Hosp*. 2018;7;35(Spec N°6):16-9.

OTIMIZANDO A FUNÇÃO COGNITIVA SEM RISCOS



DRA. NANCY HUANG - CRM/SP: 90.846

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Residência médica em Neurologia no Hospital das Clínicas da FMUSP.

Mestrado em neurologia com enfoque em demências e doutorado em neurociências pela FMUSP.

Vasta experiência clínica na área de neurologia geral e, atualmente, com enfoque em Transtornos de Aprendizagem.

Professora da disciplina de Propedêutica e orientadora de trabalhos científicos dos alunos no curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

No mundo de hoje, com a quantidade e a velocidade de informações invadindo o nosso dia a dia, uma necessidade premente de turbinar a nossa capacidade cognitiva para atender todas as demandas que surgem a cada segundo parece crucial para a nossa sobrevivência. A busca pelas drogas que ofertam supostos efeitos de “doping” mental tem crescido a cada dia. Associado a esse fenômeno, um número crescente de estudos tem apontado vários impactos negativos do uso abusivo de metilfenidato, não apenas nos aspectos individuais, mas também nas esferas familiares e sociais¹.

Na década de 50, o metilfenidato foi considerado como um leve estimulante do sistema nervoso central (SNC), atuando nas melhoras do humor e da performance cognitiva em geral sem causar euforia, sendo também indicado para estados depressivos leves e como supressor de apetite¹. A partir da década de 90, principalmente após a introdução da molécula no Brasil com a indicação aprovada para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em 1998, muitos estudantes, acreditando no potencial estimulante do SNC, recorreram ao uso inadequado ou abusivo dessa droga para manter o desempenho acadêmico sem perder a vida social, um comportamento compreensível e esperado em tal faixa etária. Assim, a literatura foi observando um aumento crescente de eventos adversos relacionados ao uso inadequado desse medicamento.

Apesar de alguns autores acreditarem que o metilfenidato pode aumentar as percepções da produtividade no trabalho, da energia e da motivação, os estudos mais recentes não demonstraram uma real melhora das habilidades cognitivas propriamente ditas². Além disso, nesse cenário no qual o uso abusivo

do estimulante é crescente, há evidências apontando para o aumento do risco do consumo concomitante e excessivo de álcool (e, possivelmente, outras drogas), levando a uma somatória de efeitos prejudiciais à saúde em geral. Acredita-se que isso ocorre porque o metilfenidato pode prolongar o estado de vigília, postergando a embriaguez e permitindo a continuidade do abuso de álcool por mais tempo³.

Há estudos demonstrando uma forte associação entre a utilização inadequada de metilfenidato e os abusos de álcool e outras drogas. Entre os estudantes que se excedem no emprego de drogas estimulantes, 96% relatam que usam metilfenidato como o principal estimulante de escolha⁴. Esses dados, somados aos resultados de vários estudos estatísticos a seguir, compõem um cenário preocupante.

Em adultos, a prevalência de TDAH na população geral é de 2 a 4%. Aproximadamente 50% dos adultos com TDAH abusam de substâncias. Entre os indivíduos com transtornos abusivos de substâncias também se observa uma prevalência alta de TDAH, girando em torno de 20 a 50%. Considerando as exigências dos dias atuais como pano de fundo, todos esses números apontam para uma realidade alarmante de que o TDAH, por si só, pode representar um fator de risco importante para um comportamento de abuso de tais elementos⁵.

O TDAH está associado às atividades insuficientes de dopamina e norepinefrina no SNC, particularmente, no córtex pré-frontal. E o metilfenidato age bloqueando os transportadores tanto de dopamina quanto de norepinefrina, o que leva ao aumento de concentração extracelular desses dois neurotransmissores na região pré-frontal, além de proporcionar o acúmulo da dopamina no corpo estriado, melho-

rando algumas funções cognitivas transitoriamente. Apesar de doses adequadas de metilfenidato resultarem em efeitos desejados terapêuticos, estudos em animais mostram que altas doses podem gerar resultados opostos, causando prejuízo nas funções cognitivas, como a execução das tarefas e a atenção.

Várias pesquisas têm comprovado um efeito deletério de longa duração, principalmente no cérebro ainda em desenvolvimento, resultando em alterações funcionais e potencialmente permanentes nos neurônios excitatórios do córtex pré-frontal e no sistema dopaminérgico. Essa repercussão é mais evidente em animais normais sem o TDAH. Além disso, os dados experimentais apontam que os animais tratados com metilfenidato tendem a ser mais estressados e sensíveis emocionalmente, apresentando níveis séricos mais altos de cortisol em relação ao grupo controle.

Tudo isso sugere que a indicação adequada e o uso correto do metilfenidato podem trazer benefícios. No entanto, nos indivíduos “normais”, sem o diagnóstico definido de TDAH e sem o acompanhamento de um profissional especialista competente, o uso dessa droga pode causar efeitos extremamente danosos e duradouros, potencialmente irreversíveis, principalmente no cérebro ainda em desenvolvimento⁴. Além disso, esses neurotransmissores também desempenham um papel importante na sensação do prazer, outro motivo frequente pelo qual muitos jovens também procuram a droga². Portanto, um dos primeiros passos para mitigar os riscos de consumo abusivo e inadequado de metilfenidato entre os estudantes é entender suas motivações.

A taxa de prevalência do uso “off-label” de estimulantes nas universidades no continente americano gira em torno de 8% a 27,6%. E quando se refere

ao metilfenidato e anfetaminas tal predominância chega a 35% entre os adolescentes e adultos jovens norte-americanos.

Um estudo italiano aponta uma preponderância maior ainda de 73,5% entre os estudantes universitários de 18 a 22 anos⁶. Em diversos estudos populacionais, as principais motivações que levaram ao uso foram: melhorar a concentração (65,2%), o desempenho escolar (59,8%) e o estado de alerta (47,5%). Outros porquês comumente citados foram: obter a sensação de estar “sob efeito (*high*)” e perda de peso. O consumo foi mais frequentemente observado em gênero masculino e está associado ao desejo de experimentação com drogas. Os efeitos mais relatados foram: “aprender de maneira mais rápida” e “realizar mais tarefas/trabalhos em um tempo menor”⁶.

Nessa busca pelo estímulo cognitivo e pelo aumento do rendimento escolar, tem sido observada uma incidência cada vez maior dos eventos adversos associados à utilização do metilfenidato. Os dados recentes de farmacovigilância revelam que, entre os usuários de metilfenidato, a ocorrência de erro de medicação é de 17% em média. E nesse contexto em que há um crescimento do uso inadequado/abusivo de tal medicamento, os responsáveis, tutores e profissionais da área da saúde devem se atentar mais ainda aos eventos adversos mais comuns e às mais graves ou irreversíveis.

Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao abuso dessa droga são agressividade, distúrbios psiquiátricos (depressão, anorexia, inquietação, ansiedade, psicose, paranoia, alucinações, transtornos delirantes e euforia, podendo levar às hospitalizações psiquiátricas), hiperatividade psicomotora, confusão, cefaleia, tremores, crise convulsiva, diminuição de apetite, perda de peso e fadiga⁷. Outras reações comuns são queda de cabelo, redução de libido, insônia e outros transtornos alimentares. Na eventual exposição às altas doses, casos de anorexia e taquiarritmia também foram relatados.

Os eventos impactantes, como aumentos da frequência cardíaca e/ou da pressão arterial, angina e morte súbita, foram descritos como raros. Outro evento esporádico, mas que deve ser informado ao paciente adolescente masculino, é o priapismo. Os médicos devem informar aos garotos e jovens adultos sobre os sintomas e sinais do priapismo e enfatizar a necessidade de tratamento imediato, pois a falta de abordagem imediata pode causar danos permanentes ao pênis.

A hepatotoxicidade é um evento raro, porém possível pela ação tóxica direta do metilfenidato nos hepatócitos. Portanto, o monitoramento da função hepática é altamente recomendado nos pacientes que utilizam esse medicamento⁴.

Há relatos também de episódios gastrointestinais, como dor abdominal, anorexia e náusea. Os sintomas da toxicidade do metilfenidato são hipertermia, euforia, *delirium*, alucinações e crises convulsivas. Uma precaução importante que deve ser salientada é que, nos pacientes virgens de tratamento, a dose tóxica pode ser muito próxima daquela terapêutica⁶.

Diante desse cenário alarmante, assustador, porém realista, que desfavorece o desenvolvimento saudável dos nossos jovens, é de crucial importância conscientizar tal população e seus pais sobre as possibilidades de atingirem os mesmos objetivos de aperfeiçoar as habilidades cognitivas de maneira saudável e sem a necessidade de recorrer ao uso abusivo de estimulantes. A comunidade científica e os estudiosos da área da saúde mental e de família, juntamente às mais conceituadas universidades do mundo em assuntos de bem-estar e saúde, têm realizado pesquisas no sentido de encontrar as melhores e mais eficazes ferramentas para auxiliar no tratamento de distúrbios de aprendizagem, propondo várias orientações baseadas nos graus de recomendações e na força de evidência científica das publicações mais recentes⁸.

NUTRIÇÃO

O equilíbrio nutricional é extremamente importante para o desenvolvimento adequado dos aspectos cerebral e mental da saúde. Para um bom funcionamento cognitivo é necessário que se mantenha uma alimentação saudável, equilibrada e diversificada. Quanto maior o repertório alimentar mais diversificada será a aquisição de elementos necessários para um bom funcionamento cerebral.

Um número crescente de estudos tem reforçado a importância de vários elementos nutricionais associados às atividades cognitivas como, por exemplo, vitaminas B e E, colina e ômega-3⁹⁻¹². Preferir alimentos na sua forma *in natura*, evitar aqueles processados e refinados, fazer um jejum rico em proteínas (por exemplo, com ovos e iogurtes) e se hidratar bem, são hábitos possíveis no dia a dia que podem contribuir para um bom funcionamento cerebral. As fontes alimentares que podem fornecer esses importantes componentes são, por exemplo: vegetais, frutas, grãos, feijões e peixes (sardinha, truta, atum e salmão).

O consumo de todos os nutrientes necessários ao correto funcionamento do organismo pode ser complexo pelo volume necessário de ingestão, pelo elevado custo para uma alimentação completa, pelos diferentes métodos de processamentos dos alimentos e manipulação de matérias-primas. Além disso, o processamento industrial, as formas de armazenamento e os tipos de cozimento podem impactar e/ou modificar os alimentos¹³.

A orientação nutricional é sempre muito bem-vinda para auxiliar na mudança de preferências alimentares não apenas dos jovens, mas também na dos seus familiares. Quando se identifica uma possível carência nutricional, pelas questões orgânicas ou comportamentais, faz-se necessária uma suplementação de tais componentes até as readequações dos hábitos alimentares e do estilo de vida, já que uma reeducação alimentar só é possível em longo prazo⁹.

Hoje já existem associações específicas desenvolvidas para complementar esta nutrição focada, podendo contribuir para que os indivíduos promovam adequada ingestão de nutrientes e vitaminas necessárias ao funcionamento do organismo e da cognição.

ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física diária auxilia no funcionamento do hipocampo e aumenta o volume hipocampal. O hipocampo é uma das estruturas mais importantes relacionadas ao processo de memória e ao desempenho escolar. A evidência científica sobre os efeitos benéficos da atividade aeróbica no hipocampo já está bastante consolidada^{14,15}.

Os exercícios físicos regulares não apenas aumentam o volume das estruturas hipocampais, mas também melhoram a conectividade em repouso dessa estrutura com as outras regiões necessárias para o processamento de memória, beneficiando o funcionamento de toda rede envolvida e resultando numa maior capacidade de memorização^{14,15}. Além disso, vários outros estudos já apontam que esse hábito pode melhorar a capacidade, a atenção sustentada e a velocidade de processamento das informações recebidas, consequentemente potencializando a função cognitiva¹⁶. A atividade física diária também aprimora a capacidade pulmonar que, por sua vez, está relacionada ao aperfeiçoamento das habilidades de matemática e de leitura¹⁷.

Os exercícios físicos não apenas impactam favoravelmente a cognição, mas também podem ter um efeito positivo sobre o humor. Estudos vêm demonstrando uma relação inversamente proporcional entre a atividade física e as ocorrências de tristeza e/ou tentativa de suicídio¹⁸.

Nos dias atuais, há evidências apontando uma relação direta entre o estilo de vida mais sedentário dos nossos adolescentes e jovens adultos e o surgimento das doenças crônicas nessa população cada vez mais precocemente. Um engajamento com as atividades físicas desde a infância não apenas é essencial para uma vida mais saudável, mas principalmente desempenha um papel protetor importante para os aspectos emocionais e cognitivos ao longo da vida¹⁶⁻¹⁸.

MÚSICA

O treinamento musical é uma atividade que reduz a ansiedade e os sintomas depressivos, fomenta habilidades sociais e auxilia no manejo das possíveis comorbidades existentes nessa fase. Aprender a tocar um instrumento musical traz ainda mais benefícios. Um número crescente de dados da literatura comprova a relação direta entre essa prática com a melhora da organização cortical nas regiões do SNC envolvidas em planejamento motor, coordenação, habilidades visuoespaciais, equilíbrio emocional e controle da impulsividade¹⁹.

O engajamento com a música influencia positivamente o desenvolvimento cerebral desde a infância. Os pesquisadores dessa área acreditam que a música pode aumentar a espessura cortical naqueles que recebem tal estímulo regularmente, pois o processamento das informações se torna mais rápido e a capacidade de compreensão também fica maior.

Além disso, os estudos sobre a neuroplasticidade vêm constatando um fenômeno bastante interessante. A música aumenta a plasticidade neural, fazendo com que os jovens assimilem e se apropriem das informações novas com maior facilidade²⁰.

SONO

Segundo o consenso internacional, a necessidade fisiológica de sono das crianças entre 6 a 13 anos é de nove a onze horas; para os adolescentes de 14 a 17 anos são ideais de oito a dez horas²¹. Um sono adequado é crucial para o bem-estar físico e mental. A má qualidade ou a privação de sono pode interferir no processo de aprendizagem, na memória e no humor. Há dados robustos baseados em evidências de que um sono inadequado pode levar ao déficit de atenção, à impulsividade e à agressividade, considerado como um fator de risco para o abuso de substâncias, a obesidade e diversas doenças crônicas.

Uma boa higiene do sono é essencial para otimizar a capacidade cognitiva em qualquer idade. Entre os vários cuidados e recomendações de higiene do sono devem-se ressaltar: garantir a quantidade necessária do sono; ter uma rotina diária das atividades programadas; práticas de relaxamento antes de se deitar; criar hábitos de se deitar e acordar sempre nos mesmos horários todos os dias; ser ativo durante o dia; desligar-se das mídias sociais, do uso de celular, do computador ou de televisão uma hora antes de dormir; proporcionar um ambiente adequado para um sono de boa qualidade (um quarto escuro, silencioso, confortável e agradável); e evitar ingestão de excesso de açúcar antes de dormir^{22,23}.

MINDFULNESS

Um estilo de vida pautado nas práticas de atenção consciente já está sendo incorporado pelas comunidades científica e médica e recomendado como uma das opções terapêuticas para diversas patologias crônicas. O efeito das práticas de meditação baseadas em *mindfulness* na função cognitiva vem sendo estudado, e os resultados, cada vez mais robustos, vêm comprovando a sua eficácia sobre a cognição. Mais recentemente, vários estudos têm desvendado os possíveis mecanismos dessa ação benéfica²⁴⁻²⁶.

A amígdala é uma das estruturas cerebrais responsáveis pela percepção e pela produção de respostas emocionais. A integração entre as regiões amigdaliana e pré-frontais regula a resposta emocional do indivíduo. Os dados mais recentes da literatura científica demonstraram que a prática de atenção à respiração foi efetiva no controle da reação às emoções aversivas, reduzindo a ativação amigdaliana e aumentando a interconectividade das regiões frontais, o que sugere um crescimento da percepção mais consciente dos sentimentos e o aumento do autocontrole emotivo²⁴.

O córtex pré-frontal, além de participar da regulação da emoção junto com a amígdala, é uma das principais regiões envolvidas na maturidade cerebral, regulando a capacidade de raciocínio, o controle de comportamentos e as tomadas de decisões racionais e coerentes. Durante as práticas meditativas baseadas em *mindfulness*, observa-se o aumento da conectividade das áreas pré-frontais e as regiões adjacentes, responsáveis pela função executiva, o que melhora o desempenho desse aspecto da função cognitiva²⁵.

Outro elemento importante da cognição é a memória, e o hipocampo é uma das estruturas cerebrais fundamentais nessa função. Além disso, é crucial no aprendizado e ajuda a regular as atividades da amígdala. Há evidências científicas de que as práticas de *mindfulness* aumentam a atividade e o volume da substância cinzenta de tal região cerebral. Os estudos de neuroimagem têm demonstrado um acréscimo de conectividade em longo prazo na região hipocampal. Em estudos neurofuncionais são observados que os praticantes de meditação apresentam maior volume total hipocampal e maior densidade de substância cinzenta, principalmente no hipocampo direito, a estrutura responsável pela consolidação da memória²⁶.

LEITURA

Estudos recentes randomizados e controlados comprovaram que ler em voz alta, tanto pelos pais quanto pelas crianças, pode reduzir a hiperatividade e os comportamentos inadequados. O engajamento nas atividades de leitura desde o nascimento está associado a maior índice de sucesso escolar²⁷.

Ler em voz alta para as crianças é considerado como uma das atividades mais importantes para estimular o desenvolvimento da linguagem e promover habilidades literárias e sociais no decorrer do processo da maturidade cerebral, principalmente na primeira infância. Fazer uma leitura junto com as crianças pode fomentar empatia e curiosidade, enquanto fortalece a relação entre pais e filhos.

Há várias maneiras de construir e consolidar os hábitos de leitura. Seguem algumas sugestões: fazer visitas periódicas às bibliotecas locais; estabelecer momentos de leitura antes de dormir como rotina; negociar um tempo dedicado à leitura atrelado proporcionalmente àquele despendido com eletrônicos; e demonstrar uma atitude assertiva pela leitura do jovem, usando reforços positivos e/ou conversando sobre as ilustrações ou o que imagina sobre os próximos capítulos²⁷.

PARENTALIDADE POSITIVA

Sobretudo, é indispensável uma participação ativa da família para que todas essas recomendações sejam eficazes, no sentido de aproveitar o máximo do potencial cognitivo de cada indivíduo. Essa participação ativa deve-se pautar na “parentalidade positiva”.

Hoje, o termo “parentalidade positiva” se refere a um conjunto de comportamentos dos responsáveis e estratégias disciplinares que visam a fomentar o desenvolvimento saudável das crianças e dos adolescentes, a partir da construção de um forte vínculo entre

as partes, pautado numa comunicação mútua e respeitosa. Para que isso ocorra, algumas competências cruciais, sempre em constante evolução, adaptação e aperfeiçoamento, devem ser construídas e praticadas ao longo do processo de amadurecimento do público-alvo em questão.

Entre as habilidades-chaves na construção e no aperfeiçoamento da parentalidade positiva podemos destacar: praticar reforço positivo sempre que um comportamento desejado é apresentado espontaneamente pelo jovem; reduzir as “broncas” e punições diante um comportamento indesejável, para não gerar um constante estado de alerta, tensão ou até de estresse; entender o ponto de vista do jovem e o porquê de certas atitudes; estabelecer limites de comportamento consistentes e apropriados para cada idade; prestar atenção aos seus próprios sentimentos ou às suas frustrações e ajustar as ações quando se comunica com uma criança/um jovem; incorporar as práticas de *mindfulness* tanto por parte dos responsáveis quanto pela dos jovens; ouvir as sugestões e responder de maneira clara, coerente e compassiva.

Por fim, é possível, sim, “turbinar” a função cognitiva sem a necessidade do consumo de uma droga. Com a conscientização de que os eventos adversos podem ser potencialmente graves e irreversíveis, principalmente a partir de uma indicação inadequada ou do uso incorreto ou abusivo do medicamento, com a participação ativa do indivíduo e o esforço da família no sentido de se apropriarem de um estilo de vida (orgânico e mental) mais saudável, é factível que todos desenvolvam o máximo do potencial cognitivo intrínseco a cada um e usufruam dele.

Referências

- Domitrovic N, Caliman LV. As controvérsias sócio-históricas das práticas farmacológicas com o metilfenidato. *Psicol Soc.* 2018;29(0):1–10.
- Abelman DD. Mitigating risks of students use of study drugs through understanding motivations for use and applying harm reduction theory: A literature review. *Harm Reduct J.* 2017;14:68.
- Barkla XM, McArdle PA, Newbury-Birch D. Are there any potentially dangerous pharmacological effects of combining ADHD medication with alcohol and drugs of abuse? A systematic review of the literature. *BMC Psychiatry.* 2015 Oct 30;15(1):270.
- Busardò FP, Kyriakou C, Cipolloni L, Zaami S, Frati P. From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate. *Curr Neuropharmacol [Internet].* 2016;14(1):17–27.
- Bihlar Muld B, Jokinen J, Bölte S, Hirvikoski T. Long-term outcomes of pharmacologically treated versus non-treated adults with ADHD and substance use disorder: A naturalistic study. *J Subst Abuse Treat.* 2015 Apr 1;51:82–90.
- Majori S, Gazzani D, Pilati S, Paiano J, Sannino A, Ferrari S, et al. Brain doping: stimulants use and misuse among a sample of Italian college students. *J Prev Med Hyg.* 2017 Jun;58(2):E130–40.
- Chen X, Faviez C, Schuck S, Lillo-Le-Louët A, Texier N, Dahamna B, et al. Mining patients’ narratives in social media for pharmacovigilance: Adverse effects and misuse of methylphenidate. *Front Pharmacol.* 2018 May 24;9:541.
- University of Vermont. Vermont Center for children youth and families. [Internet]. Burlington, VT: University of Vermont; 2019. Disponível em: www.uvm.edu/medicine/vccyf. Acesso em: junho de 2019.
- Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jul; 9(7): 568–78.

- Chianese R, Coccarello R, Viggiano A, Scafuro M, Fiore M, Coppola G, et al. Impact of Dietary Fats on Brain Functions. *Curr Neuropharmacol.* 2017;16(7):1059–85.
- Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients.* 2014;6(4):1701–10.
- Derbyshire E. Brain Health across the Lifespan: A Systematic Review on the Role of Omega-3 Fatty Acid Supplements. *Nutrients.* 2018;10(8). pii: E1094.
- Devi R. Food Processing and Impact on Nutrition. *Sch J Agric Vet Sci.* 2015;2(4A):304–311.
- Stillman CM, Uyar F, Huang H, Grove GA, Watt JC, Wollam ME, et al. Cardiorespiratory fitness is associated with enhanced hippocampal functional connectivity in healthy young adults. *Hippocampus.* 2018;28(3):239–47.
- Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(41):10487–92.
- Pintifex M, Saliba B, Raine L, Piccheitti D, Hillman C. Exercise Improves Behavioral, Neurocognitive, and Scholastic Performance in Children with ADHD. *Adv Appl Probab.* 2012;7(4):745–863.
- Hillman CH, Erickson KI KA. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):58–65.
- Sibold J, Edwards E, Murray-Close D HJ. Physical activity, sadness, and suicidality in bullied US adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(10):808–15.
- Hudziak JJ, Albaugh MD, Ducharme S, Karama S, Spottswood M, Crehan E, et al. Cortical thickness maturation and duration of music training: health-promoting activities shape brain development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(11):1153–61.
- Zatorre RJ, Chen JL PV. When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(7):547–58.
- National Sleep Foundation. National Sleep Foundation Recommends: New Sleep Times. [Internet]. Washington, DC: National Sleep Foundation; 2015. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/press-release/national-sleep-foundation-recommends-new-sleep-times>. Acesso em: junho de 2019.
- de Bruin EJ, van Run C, Staaks J MA. Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;33:45–57.
- Heyde I, Kiehn J-T, Oster H. Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:8–16.
- Doll A, Hölzel BK, Mulej Bratec S, Boucard CC, Xie X, Wohlschläger AM, et al. Mindful attention to breath regulates emotions via increased amygdala-prefrontal cortex connectivity. *Neuroimage.* 2016;134:305–13.
- Taren AA, Gianaros PJ, Greco CM, Lindsay EK, Fairgrieve A, Brown KW, et al. Mindfulness Meditation Training and Executive Control Network Resting State Functional Connectivity: A Randomized Controlled Trial. *Psychosom Med.* 2017;79(6):674–83.
- Lardone A, Liparoti M, Sorrentino P, Rucco R, Jacini F, Polverino A, et al. Mindfulness Meditation Is Related to Long-Lasting Changes in Hippocampal Functional Topology during Resting State: A Magnetoencephalography Study. *Neural Plast.* 2018;2018:5340717.
- Mendelsohn AL, Cates CB, Weisleder A, Berkele Johnson S, Seery AM, Canfield CF, et al. Reading aloud, play, and social-emotional development. *Pediatrics.* 2018 May;141(5).pii: e20173393.

COGMAX

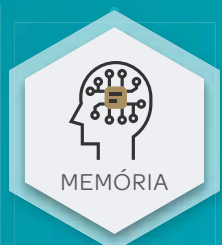
Formulação exclusiva de minerais aminoácidos quelatados (TRAACS) aliados a um conjunto de vitaminas que atuam em sinergia para o bom funcionamento do cérebro.^{1,2}



BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA



Aprimoramento da saúde cognitiva³⁻⁸



Prevenção do declínio cognitivo⁹



Melhora nas queixas de lapsos de memória³



Sugestão de Consumo: 2 cápsulas ao dia.*
Não contém glúten

Cogmax (vitaminas e minerais) Uso: combinação exclusiva de vitaminas e minerais quelatados para atuar na manutenção da saúde mental, sendo presente em sua composição (por porção de 2,6g = 2cápsulas): Proteínas 0,6g; Gorduras totais 1g; Vit. D3 5mcg; Vit. E 10mg; Vit. B1 1,2mg; Vit. B5 5mg; Vit. B6 1,3mg; Vit. B9 240mcg; Vit. B12 2,4mcg; Colina 138mg; Zinco (Bisglicinato) 7mg; Magnésio (Bisglicinato e malato) 130mg; Selênio (metionina) 34mcg.
Precauções: doenças ou alterações fisiológicas, mulheres grávidas e lactantes. Alérgicos: CONTÉM DERIVADOS DE PEIXE E SOJA. PODE CONTER DERIVADOS DE TRIGO. **Posologia:** 2 cápsulas/dia ou a critério médico. Gestantes, nutrizes e crianças (até 3 anos), somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista ou médico. Produto isento de registro conforme RDC 27/2010.

Referências: 1. Folheto do Produto. 2. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jul;9(7):568-78. 3. Knott V, de la Salle S, Choueiry J, et al. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Apr;131:119-29. 4. McCann JC, Hudes M, Ames BN. An overview of evidence for a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(5):696-712. 5. Meck WH, Williams CL. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 Sep;27(4):385-99. 6. Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, et al; NEMO Study Group. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1082-93. 7. Yu X, Ren T, Yu X. Disruption of calmodulin-dependent protein kinase II α /brain-derived neurotrophic factor (α -CaMKII/BDNF) signalling is associated with zinc deficiency-induced impairments in cognitive and synaptic plasticity. *Br J Nutr.* 2013 Dec;110(12):2194-200. 8. Yochim BP, Mueller AE, Segal DL. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults. *J Anxiety Disord.* 2013 Aug;27(6):567-75. 9. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron.* 2010 Jan 28;65(2):165-77. 10. Wallace TC, Fulgoni VL 3rd. Assessment of Total Choline Intakes in the United States. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(2):108-12. 11. Paschoalini B, Oliveira MM, Frigério MC, et al. Efeitos cognitivos do estresse ocupacional em profissionais de enfermagem. *Acta Paul Enferm.* 2008;21(3):487-92. *Preferencialmente à noite.