

EXPERIÊNCIA
EVIDÊNCIA *VS.*

DR. MARCOS CABRERA

COGNITUS® (BACOPA MONNIERI)
NO TRATAMENTO DA QUEIXA DE MEMÓRIA

Queixa de memória e declínio cognitivo

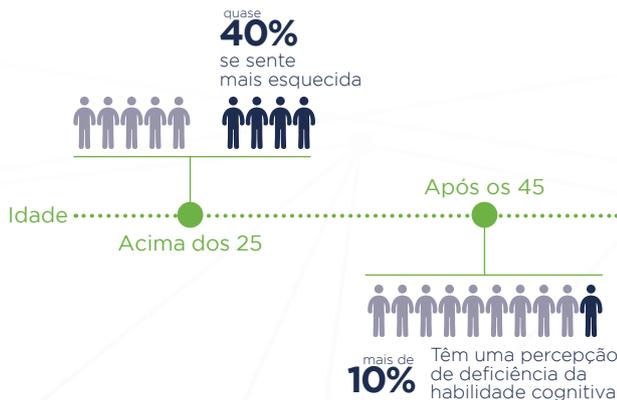
QUESTÕES CONCEITUAIS

Dr. Marcos Cabrera | CRM PR-13.972

• Médico Geriatra • Professor titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina (UEL-PR) • Mestrado em Medicina Interna (UEL-PR) • Doutorado em Ciências Médicas (FMUSP-SP)

A sociedade atual tem passado por transformações que acabam refletindo no perfil de queixas clínicas dos pacientes. Uma das reclamações mais relevantes e prevalentes refere-se à dificuldade de memória. Isso se deve, em parte, à importância que a retenção de informação assumiu atualmente e também ao aumento da expectativa de vida, fato que nos torna mais suscetíveis aos transtornos que afetam a cognição.

No entanto, a percepção de memória ruim não atinge apenas os indivíduos que já envelheceram. Quase 40% da população acima dos 25 anos se sente mais esquecida¹ e mais de 10% dos indivíduos após os 45 anos têm uma percepção de deficiência da habilidade cognitiva².



Adaptado de: Taylor CA, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018.

A consequência mais perceptível para o indivíduo relacionada às dificuldades cognitivas é o comprometimento da capacidade funcional, gerando um prejuízo direto nas atividades básicas e instrumentais da vida diária. Porém, já se reconhece que a perda subjetiva do declínio cognitivo impacta no equilíbrio psíquico e no bem-estar, e isso pode prolongar e potencializar a disfunção percebida³.

A perda da memória pode ser o primeiro sinal na apresentação clínica dos transtornos neurocognitivos maiores (demências) e menores (transtorno cognitivo leve). Para o diagnóstico clínico de demência é necessária a observação do comprometimento de um ou mais domínios cognitivos (aprendizagem e memória, percepção visoespacial, cognição social, função executiva, atenção complexa e linguagem) associados à implicação funcional. Quando os indivíduos, apesar do déficit cognitivo, mantêm íntegra a sua funcionalidade, chamamos de “declínio cognitivo leve”^{4,5}.

Mesmo com a alta prevalência de demências na população, principalmente após os 65 anos (de 6,8% a 7,4%)⁵, ainda vemos muitos indivíduos nessa faixa etária que não apresentam tal enfermidade, mas exibem sintomas de queixa de memória. Isso se deve a outras situações em que a queixa de memória está presente (**Quadro 1**)^{1,6}.

Quadro 1

SITUAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS À QUEIXA DE PERDA DE MEMÓRIA SEM DEMÊNCIA^{6,8}

Uso de medicamentos psicoativos e anticolinérgicos

Distúrbios de humor e ansiedade

Estresse e sobrecarga

Climatério e menopausa

Deficiência gonadal masculina associada à idade

Envelhecimento normal

Adaptado de: Harada CN, et al. Clin Geriatr Med, 2013; Santoro N, et al. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015.

OPÇÕES DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Apesar de serem bastante frequentes e comprometerem a qualidade de vida dos pacientes, não há muitas opções para o tratamento farmacológico dos transtornos neurocognitivos. Atualmente, estão disponíveis os anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina e galantamina) e os antagonistas dos receptores NMDA (memantina). Essas opções medicamentosas limitam-se aos casos de demência, não sendo justificadas em indivíduos com declínio cognitivo leve, declínio cognitivo subjetivo e como sintomáticos nas queixas de memória⁹.

Algumas alternativas já foram propostas, como o uso de psicoestimulantes e suplementos nutricionais. Porém mostraram benefícios pontuais limitados e que não se mantinham por muito tempo¹⁰.

Há outras opções disponíveis que se apresentam como sintomáticos para queixa de perda de memória e como profilaxia para demências, como o uso de polivitamínicos, ômega 3 e *Ginkgo biloba*. No entanto essas indicações não se baseiam em evidências científicas convincentes, sem benefícios comprovados no estágio de demências na doença de Alzheimer⁹.

A vimpocetina é uma substância sintética que apresenta ação vasodilatadora cerebral e antioxidante. Tem um potencial nas doenças cerebrovasculares, mas há poucas evidências clínicas no tratamento e na profilaxia dos distúrbios cognitivos ou como sintomáticos para queixas de memória^{11,12}.

Diante desse cenário de poucas evidências no tratamento dos declínios cognitivos, é crescente o interesse em estudos sobre fitoterápicos para esse fim, baseado na utilização milenar das plantas nos países orientais para tratamento de sintomas psíquicos e neurológicos^{13,14}. Em uma revisão recente, foram elencadas sete plantas que

apresentam evidências de ação farmacológica neurotrópica para o tratamento dos distúrbios cognitivos: *Vitis vinifera* (vinho tinto), *Cammelia sinesis* (chá-verde), *Theobroma cacao* (cacau), *Crocus sativus* (açafrão), *Curcuma longa* (açafrão da Índia), e as duas substâncias já elaboradas como fitomedicamentos: *Ginkgo biloba* e *Bacopa monnieri*¹⁵.

A *Ginkgo biloba* apesar de ser o produto fitoterápico mais estudado nos distúrbios cognitivos, demonstra apenas algumas vantagens na performance cognitiva em comparação ao placebo, principalmente nas atividades de vida diária em pacientes com diagnóstico de declínio cognitivo leve e doença de Alzheimer¹⁶⁻¹⁹. Porém, diante da magnitude da resposta clínica e de limitações metodológicas dos estudos, atualmente não se preconiza como tratamento de escolha em quadros demenciais⁹.

Na abordagem de pacientes não demenciados com queixa de memória, o uso da *Ginkgo biloba* ainda não foi adequadamente estudado, e as poucas evidências encontradas não justificam seu emprego nesse perfil de paciente.

Outro fitomedicamento já disponível no mercado brasileiro é a *Bacopa monnieri* - Cognitus[®]. Nos últimos anos, observou-se um aumento da produção científica qualificada relacionada ao uso da *Bacopa monnieri* em casos de declínio cognitivo^{20,21}. **Os estudos com a utilização da *Bacopa monnieri* em humanos priorizam amostras de indivíduos sem o diagnóstico de demência ou com declínio cognitivo leve e mostram melhoras na performance cognitiva principalmente na atenção e no tempo de reação²². Isso faz da *Bacopa monnieri* uma opção terapêutica real e fundamentada para o tratamento sintomático da queixa de perda de memória não relacionada ao diagnóstico de demências.**

BACOPA MONNIERI (COGNITUS[®]) NA TERAPÊUTICA DO DECLÍNIO COGNITIVO

A medicina do ayurvédica, praticada há milhares de anos na Índia e no Paquistão, preconiza os equilíbrios da mente e do corpo, valorizando hábitos alimentares, técnicas psicodinâmicas e a utilização de plantas medicinais. Entre as plantas medicinais utilizadas no enfrentamento dos sintomas neurológicos e comportamentais destaca-se a *Bacopa monnieri*²³⁻²⁵.

A ação farmacológica neurotrópica da *Bacopa monnieri* tem como principais marcadores os bacosídeos A e B e as saponinas estereoidais²⁶. Os estudos puderam evidenciar vários mecanismos de ação que justificariam o benefício na cognição²⁶. O principal efeito observado é o aumento do neurotransmissor acetilcolina por meio da dupla ação colinérgica

(inibição da anticolinesterase e estímulo da colina acetiltransferase). Também foram identificados redução dos níveis de proteína beta-amiloide, ação antioxidante, diminuição da neuroinflamação, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, multiplicação da serotonina e modulação dos hormônios de estresse cerebral¹⁵.

O uso clínico da *Bacopa monnieri* em humanos apresentou resultados favoráveis na performance cognitiva. A *Bacopa monnieri* foi testada por vários estudos providos de qualidade metodológica adequada para a obtenção de evidências clínicas de prescrição de fármacos²⁷⁻³⁵. Os estudos foram randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo, com definições homogêneas da população estudada e da posologia utilizada, e com controle qualitativo dos vieses metodológicos. Outro aspecto importante nos estudos clínicos com fitoterápicos contemplado nessas análises é a utilização da substância analisada isoladamente (*Bacopa monnieri*), sem a administração de outros elementos ativos que poderiam interferir na resposta clínica.

Na população de idosos e adultos de meia-idade sem o diagnóstico de transtornos neurocognitivos há uma clara e robusta evidência de respostas positivas na atenção e no tempo de reação aos testes cognitivos com a utilização de *Bacopa monnieri* 300-500 mg por dia, por um período de 12 semanas. Esses achados são baseados em nove diferentes estudos que foram analisados de forma conjunta, a partir de uma metanálise²¹ e de uma revisão sistemática³⁶.

A utilização da *Bacopa monnieri* ainda não se justifica em pacientes com diagnóstico de demência. No entanto não se têm estudos suficientes sobre a utilização da *Bacopa monnieri* isolada no tratamento de indivíduos demenciados. Recentemente, a possibilidade do uso de fitomedicamentos neurotrópicos, como a *Bacopa monnieri*, associados a anticolinesterásicos tem sido proposta por alguns autores para a potencialização da resposta clínica³⁷.

Em indivíduos mais jovens há um menor número de estudos com a *Bacopa monnieri*, e a maior parte deles utiliza composições da *Bacopa monnieri* associada a outros fitoterápicos, não sendo assim possível isolar a ação da *Bacopa monnieri* nesses resultados. A literatura científica traz trabalhos atuais com crianças em idade escolar³⁸, adolescentes e até estudantes de medicina³⁹ sob utilização de *Bacopa monnieri* com o objetivo de melhora da cognição. Os resultados apresentam peculiaridades inerentes à metodologia utilizada, mas sempre com respostas positivas na performance cognitiva.

Sendo assim, baseado no atual estágio das publicações, o uso da *Bacopa monnieri* apresenta evidência científica convincente para prescrição em indivíduos com queixas de memória das mais variáveis etiologias, mas sem o diagnóstico de demência. Contudo, é crescente o número de publicações estudando a *Bacopa monnieri* em distúrbios neurocognitivos maiores, associada a outro fitoterápico ou a um anticolinesterásico^{15,40}.

COGNITUS® CONHECENDO MAIS O FITOMEDICAMENTO

Cognitus® é um fitomedicamento produzido sob rigoroso padrão de produção de fitofármacos. É composto por extrato seco de *Bacopa monnieri* em comprimidos de 225 mg. Como na maior parte dos estudos utilizaram-se as doses de 300

a 600 mg diários, preconiza-se a prescrição de dois comprimidos de 225 mg por dia, tomados em uma única dose após à principal refeição⁴¹, devido à possível ação irritativa das saponinas no tubo digestivo.

2X



**Dose
única
diária**

APÓS



**Principal
refeição**

A resposta com melhora dos sintomas de queixa de memória pode ocorrer em até 12 semanas. Até o momento, não se tem uma análise do uso da *Bacopa monnieri* em longo prazo, fazendo com que a continuidade do tratamento após três meses fique dependente da resposta clínica e da adaptação do paciente.

A *Bacopa monnieri*, assim como outros fitoterápicos, tem um perfil de tolerabilidade muito adequado. Os poucos efeitos colaterais estão relacionados a desconfortos gastrointestinais, como cólicas, flatulência e aumento das evacuações⁴¹.

Os bacosídeos foram identificados como

possíveis inibidores de algumas enzimas do sistema P450 e, com isso, podem apresentar interação com outros fármacos, como a clorpromazina e a fenitoína, e psicoativos de uma maneira geral. Também é possível que pela ação colinérgica haja uma interação farmacodinâmica com os medicamentos anticolinesterásicos, potencializando alguns dos efeitos colaterais. O mesmo pode acontecer com administração concomitante aos bloqueadores do canal do cálcio, pois a *Bacopa monnieri* apresenta uma leve ação na homeostase do cálcio⁴¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os progressivos aumentos das doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares, bem como das queixas de dificuldade de memória, cresce também a necessidade de enfrentamento efetivo desses transtornos por parte dos serviços de saúde.

Em relação às medidas não farmacológicas, há um amadurecimento das convicções a respeito dos impactos positivos da atividade física regular, da alimentação saudável, da socialização e do treinamento cognitivo. Entretanto, no que se refere à terapêutica farmacológica, as evidências robustas se limitam ao tratamento sintomático da doença de Alzheimer com os anticolinesterásicos e antagonistas do NMDA.

A apropriação de conceitos da medicina da ayurvédica tem contribuído para ampliar as opções terapêuticas para os déficits cognitivos, com destaque para a utilização da *Bacopa monnieri*. **Cognitus® apresenta-se como uma ótima opção para o tratamento sintomático da queixa de memória em pacientes sem demência.**

Referências Bibliográficas

1. Taylor CA, Bouldin ED, McGuire LC. Subjective Cognitive Decline Among Adults Aged ≥45 Years - United States, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Jul 13;67(27):753-757.
2. Commissaris CIAM, Ponds RWHM, Jolles J. Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient Education and Counseling* 34 (1998) 25-32.
3. Shaina F. Rowell, Jennifer S. Green, Bethany A. Teachman, and Timothy A. Salthouse. Age doesn't matter: Memory complaints are related to negative affect throughout adulthood. *Aging Ment Health.* 2016 December ; 20(12): 1255-1263.
4. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste JV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat. Rev. Neurol* 2014; 10, 634-642.
5. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013 November ; 29(4): 6.
6. Harada CN, Love MCN, Triebel K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013 November ; 29(4): 737-752.
7. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:221.
8. Santoro N, Epperson N, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 September ; 44(3): 497-515.
9. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum Diagnosis and Management. *Med Clin N Am* 103 (2019) 263-293.
10. Hilkka Soininen, Alina Solomon, Pieter Jelle Visser, Suzanne B Hendrix, Kaj Blennow, Miia Kivipelto, Tobias Hartmann. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 965-75.
11. Zhanga Y, Lib J, Yana C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *European Journal of Pharmacology* 819 (2018) 30-34.
12. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi M. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacology reports* 2011 (63): 618-628.
13. Tewari D, Stankiewicz AM, Mocan A, Sah AN, Tzvetkov NT, Huminiecki L, Horban' czuk OL, Atanasov AG. Ethnopharmacological Approaches for Dementia Therapy and Significance of Natural Products and Herbal Drugs. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018 (10) Article 3.
14. Srivastava P, Yadav R.S. Efficacy of Natural Compounds in Neurodegenerative Disorders. In: Essa M, Akbar M., Guillemin G. (eds) *The Benefits of Natural Products for Neurodegenerative Diseases.* Advances in Neurobiology 2016; 12. Springer, Cham.
15. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Botanicals and phytochemicals active on cognitive decline: The clinical evidence. *Pharmacological Research* 2018 (130) : 204-212.
16. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD003120.
17. Charernboon T, Jaisin K, Pysch T. Ginkgo Biloba for Prevention of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 (5): 508-13.
18. Tana MS, Yua JT, Tanb CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015 (43): 589-603.
19. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, Zhou QH, Wang HL, Zheng GQ, Lin Y. Na Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2016|Volume8|Article276.
20. Simpson T, Pase M, Stough C. *Bacopa monnieri* as an Antioxidant Therapy to Reduce Oxidative Stress in the Aging Brain. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, Article ID 615384, 9 pages.
21. Stough C, Lloyd J, Clarke, Downey L, Hutchison CH, Rodgers T, Nathan PJ. The chronic effects of an extract of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2001;156:481-484.
22. Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P, Limpeanchob P, Scholfield CN. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of *Bacopa monnieri* extract. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 151: 528-535.
23. Sangiovanni E, Brivio P, Dell'Agli M, Calabrese F. Botanicals as Modulators of Neuroplasticity: Focus on BDNF. *Hindawi Neural Plasticity* Volume 2017, Article ID 5965371, 19 pages.
24. Roodenrys S, Booth D, Bulzomi S, et al. Chronic effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) on human memory. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:279-281.
25. Farooqui A, Farooqui T, Madan A, Hwee-Jing Ong J, Wei-Yi Ong. Ayurvedic Medicine for the Treatment of Dementia: Mechanistic Aspects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2018, Article ID 2481076, 11 pages.
26. Russo A, Borrelli F. *Bacopa monnieri*, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine* 12 (2005) 305-317.
27. Barbhuiya HC, Desai RP, Saxena VS, et al. Efficacy and tolerability of BacoMind on memory improvement in elderly participants: A double blind placebo controlled study. *J Pharmacol Toxicol* 2008;3:425-434.
28. Benson S, Downey LA, Stough C, Wetherell M, Zangara A, Scholey A. An Acute, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-over Study of 320 mg and 640 mg Doses of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on Multitasking Stress Reactivity and Mood. *Phytother. Res* 2014. 28: 551-559.
29. Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B et al. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2008;14:707-713.
30. McPhee GM, Downey LA, Noble A. Con Stough PhD Cognitive training and *Bacopa monnieri*: Evidence for a combined intervention to alleviate age associated cognitive decline. *Medical Hypotheses* 2016 (95): 71-76.
31. Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med* 2010;16:753-759.
32. Peth-Nui, T., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Tong-Un, T., Piyavhatkul, N., Rangseekajee, P., Ingkaninan, K., Vittaya-arekul, S. Effects of 12-week *Bacopa monnieri* consumption on attention, cognitive processing, working memory, and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2012. 33. Raghav S, Singh, H., Dalai, PK., Srivastava, J.S., Asthana, O.P. Randomized controlled trial of standardized *Bacopa monnieri* extract in age-associated memory impairment. *Indian J. Psychiatry* 2006; 48, 238-242.
34. Sathyanarayanan, V, Thomas, T, Einöther, S.J.L., Dobryyal, R., Joshi, M.K., Krishna-machari, S. Brahmi for the better? New findings challenging cognition and anti-anxiety effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) in healthy adults. *Psychopharmacology* 2013;227: 299-306.
35. Stough C, Downey LA, Lloyd J, et al. Examining the nootropic effects of a special extract of *Bacopa monnieri* on human cognitive functioning: 90 day double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother Res* 2008;22:1629-1634.
36. Pase M, Kean J, Sarris J, Neale C, Scholey AB, Stough C. The Cognitive-Enhancing Effects of *Bacopa monnieri*: A Systematic Review of Randomized, Controlled Human Clinical Trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2012;18(7):647-652.
37. Sahoo AK, Dandapat J, Dasha UC, Kanhara S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *Journal of Ethnopharmacology* 2018 (215) 42-73.
38. Mitra-Ganguli T, Kalita S, Bhushan S, Stough C, Kean J, Wang N, Sethi V, Khadlikar A. A Randomized, Double-Blind Study Assessing Changes in Cognitive Function in Indian School Children Receiving a Combination of *Bacopa monnieri* and Micronutrient Supplementation vs. Placebo. *Frontiers in Pharmacology* November 2017 (8) Article 678.
39. Kumar N, Abichandani LG, Thawani V, Gharpure KJ, Naidu MUR, Ramana GV. Efficacy of Standardized Extract of *Bacopa monnieri* (Bacogynze), on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016, Article ID 4103423, 8 pages.
40. Chaudhari KS, Tiwari NR, Tiwari RR, Sharma RS. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (*Bacopa monnieri*) in Alzheimer's Disease. *Ann Neurosci* 2017;24:111-122.
41. Cognitus [bula]. São Paulo