

EFEITO DE UM COMPOSTO POLIVITAMÍNICO E POLIMINERAL SOBRE A PERDA DE MEMÓRIA EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS

Lidiane Soares Campos,¹ Leiliane Aparecida Diniz Tamashiro,²
Sonia Yurico Omori Del Debbio,³ Renata Alexandra Calixto Pinheiro,⁴
José Maria Soares Junior,⁵ Edmund Chada Baracat⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar os benefícios do suplemento polivitamínico e polimineral (Cogmax®, Eurofarma Laboratórios S.A†) na perda de memória de mulheres pós-menopausa. Metodologia: Estudo clínico de fase IV, não comparativo, com mulheres entre 45 e 60 anos com perda de memória pós-menopausa. Pacientes com declínio cognitivo acentuado ou com alterações de humor significativas foram excluídas utilizando-se a escala MIAR (avaliação de memória ≤ 3) e Inventário de Beck para depressão (≥ 18) e para ansiedade (≥ 30). As participantes foram submetidas a avaliações neuropsicológicas (testes MIAR e SWCT) pré e pós-tratamento. O tratamento consistiu no uso de duas cápsulas de Cogmax® ao dia, pós-prandial, durante 12 semanas. Resultados: A população de análise de segurança foi de 80 pacientes, 10 foram retiradas posteriormente (N amostral final 70). A comparação do escore MIAR evidenciou diferença com aumento dos escores obtidos 6 ($p=0,003$) e 12 ($p<0,001$) semanas após o início do tratamento. Os resultados do SCWT no início e final do tratamento indicaram aumento da atenção ($p<0,001$) e 91,0% das participantes (IC95% = [84,7%; 97,4%]) perceberam algum grau de melhora da memória pós tratamento. Conclusão: Os resultados evidenciaram aumento estatístico e clinicamente significativo do escore do fator auto eficácia do questionário MIAR e do SWCT, além disso a maioria das participantes percebeu algum grau de melhora da memória ao final do tratamento com Cogmax®. O produto mostrou boa tolerabilidade e segurança na população estudada.

Palavras-chaves: Transtornos da Memória; Pós-Menopausa; Suplementos Nutricionais.

¹ Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso e mestrado em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas. Atualmente é médica neurologista do Centro Integrado Neurologia e coordenadora da neurologia - Complexo Hospitalar Ouro Verde. E-mail: lidiane@cerebrovascular.com.br

² Possui graduação em Bacharel/Licenciada/ Psicologia pela Universidade Paulista -UNIP. Atualmente é Coordenadora da Psicologia do Ambulatório da Saúde Mental da Mulher (ProMulher) Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP. Pesquisadora no Ambulatório de Imunologia Genética e Infecção do Trato Reprodutivo da Disciplina de Ginecologia com a Terapia Cognitiva Comportamental.

³ Possui graduação em Medicina pela Escola Paulista de Medicina, especialização em Cardiopatia e Gravidez pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, especialização em Ginecologia e Obstetrícia pelo Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia - SP e residência-medicapela Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros. Atualmente é Médica do Centro Paulista de Investigação Clínica.

⁴ Ginecologista, é Chefe da Equipe Médica do CCBR-Brasil, centro de pesquisas, onde realiza pesquisa clínica com novos fármacos, principalmente nas áreas de saúde da mulher, com destaque para mulheres no período de pós-menopausa.

⁵ Graduei em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Doutorado Sanduíche pela CAPES na Northwestern University Medical School no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Estados Unidos e Livre Docência pelo Departamento Ginecologia da UNIFESP. Tenho bolsa de produtividade em pesquisa do CNPq nível I com a linha de pesquisa em Ginecologia Endócrina e Climatério e Trato genital inferior com ênfase especial em: Melatonina, Anovulação Crônica, Puberdade Precoce e Climatério.

⁶ Professor titular da Universidade Federal de São Paulo (1994) e Professor titular da Universidade de São Paulo (2005). Desde 2019 é Pró-Reitor de Graduação da Universidade de São Paulo. É membro do Conselho Diretor do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e é membro titular do Conselho Deliberativo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

EFFECTS OF A POLYVITAMIN-POLYMINERAL COMPLEX ON MEMORY DECLINE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

ABSTRACT

Purpose: This study aims to evaluate the benefits of multivitamin/mineral supplement (Cogmax®, Eurofarma Laboratórios S.A †) in the loss of memory of postmenopausal women. **Methods:** Phase IV clinical study, non-comparative, with women between 45 and 60 years old with postmenopausal memory loss. Patients with marked cognitive decline or significant mood changes were excluded using the MIAr scale (memory assessment ≤ 3) and Beck's Inventory for depression (≥ 18) and anxiety (≥ 30). The participants underwent neuropsychological assessments (MIAr and SWCT tests) before and after treatment. The treatment consisted of using two Cogmax® capsules a day, postprandial, for 12 weeks. **Results:** The safety analysis population was 80 patients, however 10 were subsequently removed (N final sample 70). The comparison of the MIAr score showed a difference with an increase in the scores obtained ($p = 0.003$) 6 and 12 ($p < 0.001$) weeks after the start of treatment. The results of the SCWT at the beginning and end of treatment indicated increased attention ($p < 0.001$) and 91.0% of participants (95% CI = [84.7%; 97.4%]) noticed some degree of improvement in post-memory treatment. **Conclusions:** The results showed a statistically and clinically significant increase in the self-efficacy factor score of the MIAr questionnaire and the SWCT. In addition, most participants noticed some degree of memory improvement at the end of treatment with Cogmax®. The product showed good tolerability and safety in the studied population.

Keywords: Memory Disorders; Post-Menopause; Nutritional Supplements

INTRODUÇÃO

O período de transição menopáusicas se associa frequentemente a queixas subjetivas de déficit cognitivo, particularmente queixas relacionadas à memória (1-3). Dados sugerem que aproximadamente 30% a 60% das mulheres pós-menopáusicas relatam “esquecimento”, “perda de memória” e/ou “dificuldade de concentração” nesta fase da vida (2,4). Estas queixas refletem dificuldades objetivas com processos cognitivos mediados pela atenção e se associam a outros fatores relacionados à menopausa, como depressão, ansiedade, queixas somáticas e distúrbios do sono².

Os hormônios sexuais femininos têm papel importante nos vários sistemas neurais interativos que influenciam a função cognitiva (5). O estrogênio promove o crescimento e a sobrevivência neuronal e age sobre o sistema colinérgico, intimamente relacionado à função cognitiva, particularmente à memória. Acredita-se que, ao lado de outros achados como distúrbios depressivos, a redução do nível estrogênico presente na menopausa se associe ao comprometimento da função cognitiva (3). Entretanto, há controvérsias sobre o efeito da terapia de reposição hormonal na melhora da função cognitiva (6-9). A extensão do impacto específico dos níveis hormonais sobre o declínio cognitivo de mulheres pós-menopáusicas é ainda desconhecida, particularmente considerando-se que as alterações hormonais observadas acompanham o processo normal de envelhecimento (10).

O papel da nutrição no comprometimento da função cognitiva associada à idade é tópico de interesse crescente. Evidências epidemiológicas apontam o papel protetor de alguns

micronutrientes (vitaminas do grupo B, vitaminas C e E, flavonoides, ácidos ômega-3 e vitamina D) e macronutrientes (peixe) na prevenção do declínio da função cognitiva ou de demências (11). Ao lado de algumas enzimas antioxidantes endógenas, o efeito protetor do consumo de antioxidantes a partir da dieta parece ser fundamental. O envelhecimento se associa ao maior risco de baixo consumo calórico e consumo reduzido de micronutrientes, e resultados de estudos recentes mostraram que a administração de suplementos dietéticos contendo agentes antioxidantes se associa a melhora do desempenho cognitivo e da memória em indivíduos com idade ≥ 45 anos (12).

O magnésio apresenta inúmeros efeitos sobre as funções neuronal e intelectual e sobre a estabilidade e a viscosidade da membrana celular e efeitos tóxicos do cálcio, mecanismos que apresentam papel importante na degeneração neuronal crônica que resulta em demência. O papel do magnésio na demência e em outros distúrbios degenerativos vem sendo muito estudado, tendo-se observado alterações de sua concentração na doença de Alzheimer (13).

Observou-se correlação direta entre ingestão de colina na dieta e o desempenho neurofisiológico (memória verbal e visual) e a presença de baixas concentrações plasmáticas de colina livre se associaram ao pior desempenho cognitivo em idosos (14).

Juntamente com o ferro, o zinco constitui o metal com maior concentração em diferentes regiões cerebrais. Em idosos de instituições de longa permanência, observou-se relação entre baixos níveis séricos de zinco e o desempenho em tarefas relacionadas à concentração e à memória (15).

O selênio e as enzimas que dele dependem são moduladores da função cerebral e sua suplementação pode contribuir para a redução da perda celular observada nas doenças neurodegenerativas (16).

A deficiência de vitamina D em idosos se associa a maior probabilidade de comprometimento cognitivo, com maior risco de declínio da função cognitiva (17).

A vitamina E é um potente antioxidante não enzimático essencial para o desempenho normal das funções neurológicas. Estudos epidemiológicos evidenciaram menor incidência de demência/doença de Alzheimer em portadores de níveis plasmáticos elevados de vitamina E, e níveis plasmáticos reduzidos de alfa-tocoferol foram observados em portadores de doença de Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve (18).

A suplementação com as vitaminas do complexo B se associou a redução da taxa de atrofia cerebral em idosos portadores de comprometimento cognitivo leve, observando-se

lentificação do declínio cognitivo particularmente em pacientes com níveis séricos elevados de homocisteína (19).

Não existe até o momento um tratamento padrão considerado eficaz para o tratamento da perda de memória associada à menopausa e abordagens efetivas constituem uma necessidade médica, e ciência cognitiva com a neuropsicologia e psicologia não atendida nestes casos. A administração de um composto polivitamínico e mineral que contém inúmeros elementos fundamentais para a função cognitiva pode constituir uma opção terapêutica segura. Este estudo foi delineado como avaliação inicial do benefício do suplemento nutricional na memória de mulheres pós-menopáusicas.

METODOLOGIA

Este estudo clínico de fase IV, multicêntrico, não comparativo, foi conduzido em quatro centros de pesquisa brasileiros. O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa (CEPs) dos centros e todas as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram consideradas elegíveis mulheres com idade entre 45 e 60 anos portadoras de queixa de perda de memória associada à menopausa, com amenorreia há pelo menos um ano e não mais de seis anos, FSH sérico >30mUI/mL, estradiol sérico <20pg/mL, domínio da língua portuguesa suficiente para responder aos questionários propostos e escore relativo ao fator autoeficácia (soma dos escores dos domínios “capacidade”, “controle” e “mudança”) do questionário Metamemory in Adulthood Questionnaire – versão reduzida⁷ (MIAr) de avaliação da memória ≤ 3 (20).

Consistiram critérios de exclusão a presença de queixa de fogachos, insônia e/ou distúrbios do sono muito intensos, depressão moderada a grave (escore ≥ 18 à avaliação por meio do Inventário de Depressão de Beck (21)), ansiedade moderada a grave (pontuação ≥ 30 ao Inventário de Ansiedade de Beck (22)), início de terapia de reposição hormonal (TRH) nos seis meses anteriores à inclusão no estudo, diagnóstico de doenças neurológicas associadas a déficit cognitivo (incluindo demência e retardo mental) ou doenças psiquiátricas e doenças graves ou não controladas.

⁷ O questionário Metamemory in Adulthood Questionnaire – versão reduzida (MIAr) é composto por 39 questões (cada questão com escores variando de 1 a 5) agrupadas em sete “domínios” (“capacidade”, “controle”, “mudança”, “ansiedade”, “estratégia”, “metas” e “tarefa”). Este questionário é empregado na avaliação da metamemória, ou seja, percepção de um indivíduo sobre sua própria memória.

O estudo foi complementado com teste neuropsicológico de atenção seletiva, controle inibitório e aspectos das funções executivas do cérebro, o Stroop Color Word Test (SWCT) Versão Victoria⁸ (23).

As participantes incluídas receberam duas cápsulas do produto experimental (Cogmax®, Eurofarma Laboratórios S.A.⁹) uma vez ao dia (após o almoço), durante 12 semanas. O escore relativo ao fator auto-eficácia do questionário MIAr (variável primária de auto-eficácia), o escore total obtido ao questionário MIAr e o escore do SWCT - Versão Victoria foram avaliados no período basal, seis semanas (Dia 42±4) e 12 semanas (Dia 84±4) após o início do tratamento. Uma avaliação global de eficácia foi efetuada pelas participantes ao final do tratamento (Dia 84±4). Dados relativos à ocorrência de eventos adversos (EAs) foram obtidos durante o estudo.

O cálculo do tamanho amostral se baseou no desfecho primário de eficácia (variação do escore relativo ao fator auto-eficácia do questionário MIAr ao final do estudo em relação ao valor basal), considerando-se a hipótese nula (H_0) de que não existe melhora da memória e a hipótese alternativa (H_a) de que existe melhora da memória entre as avaliações inicial (antes) e a final (12 semanas após o início do tratamento). Com base em dados de literatura, o tamanho da amostra necessário para identificar uma melhora de pelo menos 0,2 pontos (melhora considerada clinicamente relevante), com desvio-padrão de 0,6 pontos (23), na média do escore do fator auto-eficácia do questionário MIAr foi estimado em 56 pacientes. Considerando-se a característica da avaliação por meio de escores, recomendou-se o acréscimo de 15% de pacientes para correta aplicação do teste não paramétrico; considerando-se ainda uma perda de aproximadamente 20% dos pacientes, recomendou-se a inclusão de pelo menos 80 pacientes para identificação de melhora da capacidade de memória medida por meio do fator auto-eficácia do questionário MIAr, com poder de 80% e significância estatística de 5% (teste unilateral).

⁸ No SWCT são apresentadas três condições de testagem: utilizando-se de cartões e cronômetro nas três condições, que devem ser executadas o mais rapidamente possível, na primeira condição (Neutra) deve-se apenas nomear as cores, na segunda condição (Congruente), é apresentada uma lista de palavras com os nomes de cores grafadas com cores correspondentes e na terceira condição (Incongruente) são apresentados os nomes das cores impressos em outras cores. Com essas testagens são obtidos escores referentes ao tempo de reação e ao número de erros (falta de atenção).

⁹ Cada porção de Cogmax® (2 cápsulas) contém: proteínas (0,6g), gorduras totais (1,0g), Vitamina D3 (5,0mcg), Vitamina E (10mg), Vitamina B1 (1,2mg), Vitamina B5 (5,0mg), Vitamina B6 (1,3mg), Vitamina B9 – ácido fólico (240mcg), Vitamina B12 (2,4mcg), colina (138mg), zinco (7,0mg), magnésio (130mg), selênio (34mcg). Cogmax® é comercializado no Brasil como suplemento alimentar.

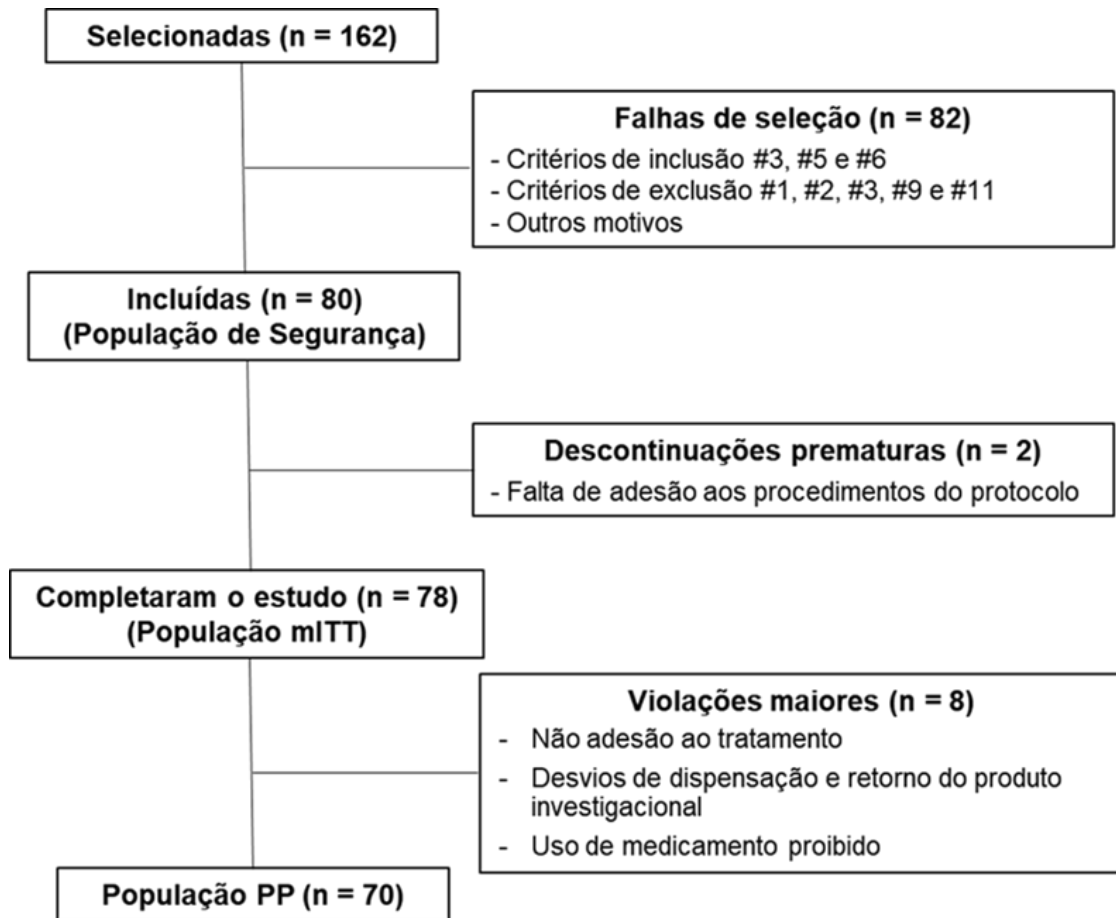
A análise primária de eficácia foi realizada para as populações com intenção de tratamento modificada (mITT), constituída por todas as participantes que realizaram a visita basal, tomaram pelo menos uma dose (duas cápsulas) do produto experimental e realizaram pelo menos uma avaliação pós-basal, e por protocolo (PP), constituída pelas participantes da população mITT que não apresentaram violação maior de protocolo. Calculou-se a média aritmética dos escores obtidos nas 15 questões do questionário MIAR (fator auto-eficácia) dos domínios “capacidade”; “controle” e “mudança”; o teste de Wilcoxon foi aplicado para verificar a diferença entre as avaliações basal e final, sendo a obtenção de significância estatística indicativa da efetividade do tratamento (melhora da perda de memória observada após a menopausa).

As análises secundárias de eficácia foram realizadas apenas para a população mITT. A soma total dos escores relativos às 39 questões do questionário MIAR (escore total) foi calculada, aplicando-se o teste de Friedman para comparação dos resultados obtidos nas visitas em que o questionário foi aplicado. O efeito do tratamento sobre a atenção foi avaliado por meio do SCWT, comparando-se os resultados obtidos no início e ao final do tratamento por meio do teste de Wilcoxon. A avaliação global de eficácia foi realizada pelas participantes ao final do estudo por meio da atribuição de escores (1 = piora da memória; 2 = nenhuma melhora; 3 = memória melhorou um pouco; 4 = memória melhorou muito; 5 = memória voltou ao normal), sendo os resultados obtidos tratados de modo descritivo. As análises estatísticas foram realizadas empregando-se o software SAS (versão 9.2).

RESULTADOS

Entre janeiro e setembro de 2019, 162 pacientes foram selecionadas, das quais 80 foram incluídas no estudo e receberam pelo menos uma dose do produto investigacional (dose inicial administrada no centro de ensaios clínicos). Duas participantes não completaram o estudo, sendo que ambas não realizaram nenhuma avaliação pós-basal e foram descontinuadas do estudo por falta de adesão aos procedimentos previstos em protocolo. Assim, 80 participantes foram incluídas na população de análise de segurança e 78 (97,5%) constituíram a população mITT. Oito participantes da população mITT apresentaram violação maior de protocolo e foram retiradas da população PP, constituída por 70 participantes (Figura 1).

Figura 1 – Disposição das participantes no estudo e populações de análise.



Um resumo tabular dos dados demográficos das participantes incluídas é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos. **Idade**, anos

n	80
Média (dp)	54,7 (3,5)
Mediana	54,8
min : max	45,9 : 60,9
Raça, n (%)	
Branca	53 (66,3%)
Preta	4 (5,0%)
Amarela	1 (1,3%)
Parda	22 (27,5%)
Escolaridade, n (%)	

Ensino fundamental (completo ou Incompleto)	59 (73,8%)
Ensino fundamental (completo ou Incompleto)	17 (21,3%)
Ensino médio (completo ou incompleto)	44 (55,0%)
Ensino superior (completo ou incompleto)	17 (21,3%)
Pós-graduação	2 (2,5%)

dp: desvio-padrão; max: máximo; min: mínimo.

Um resumo tabular das características basais das participantes incluídas é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Características basais

Tempo de menopausa, anos	
n	80
Média (dp)	3,6 (1,3)
Mediana	4
min : max	01:06
Em uso de TRH, n (%)	
Sim ^a	1 (1,3%)
Não	79 (98,8%)
Inventário de Depressão de Beck, n (%)	
Depressão mínima: 0 até 11 pontos	59 (73,8%)
Depressão leve: 12 até 19 pontos	21 (26,3%)
Depressão moderada: 20 até 35 pontos	0 (0,0%)
Depressão grave: 36 até 63 pontos	0 (0,0%)
Inventário de Ansiedade de Beck, n (%)	
Mínima: 0 até 10 pontos	47 (58,8%)
Leve: 11 até 19 pontos	23 (28,8%)
Moderada: 20 até 30 pontos	10 (12,5%)
Grave: 31 até 63 pontos	0 (0,0%)

dp: desvio-padrão; max: máximo; min: mínimo; TRH: terapia de reposição hormonal. (a) Início da TRH >6 meses antes da inclusão no estudo.

A avaliação do desfecho primário de eficácia evidenciou aumento estatisticamente significativo do escore do fator auto-eficácia do questionário MIAr, indicando melhora das participantes quanto à perda de memória subjetiva, tanto na população mITT ($p < 0,001$), quanto na população PP ($p < 0,001$), com escores medianos iniciais de 2,5 (1,5 ; 3,0) pontos e

2,9 (1,9 ; 3,9) pontos ao final do tratamento para ambas as populações. A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos na população mITT.

Tabela 3 – Fator auto-eficácia do questionário MIAR antes (escore basal) e ao final (Semana 12) do tratamento (população mITT)

Fator auto-eficácia ^a (população mITT)	Basal	Semana 12	p-valor
n	78	78	<0,001 ^b
Média (dp)	2,5 (0,3)	2,9 (0,5)	
Mediana	2,5	2,9	
min : máx	1,5 : 3,0	1,9 : 3,9	
Fator auto-eficácia ^a (população PP)	Basal	Semana 12	p-valor
n	70	70	<0,001 ^b
Média (dp)	2,5 (0,3)	2,9 (0,5)	
Mediana	2,5	2,9	
min : máx	1,5 : 3,0	1,9 : 3,9	

dp: desvio-padrão; max: máximo; min: mínimo.

(a) escore médio referente aos domínios CAPACIDADE, CONTROLE e MUDANÇA.

(b) Teste de Wilcoxon

A comparação do escore MIAR total (escore médio das 39 questões do questionário) obtido nas três avaliações realizadas ao longo do estudo evidenciou diferença estatisticamente significativa, com aumento dos escores obtidos seis ($p=0,003$) e 12 ($p<0,001$) semanas após o início do tratamento em relação ao escore basal (Tabela 4).

Tabela 4 – Escore total obtido por meio do questionário MIAR ao longo do estudo (população mITT)

Escore MIAR total	Basal	Semana 6	Semana 12	p-valor	Comparações múltiplas
n	78	78	78	0,0003 ^a	V2 > Vs Vf > Vs
Média (dp)	3,3 (0,2)	3,4 (0,2)	3,4 (0,3)		
Mediana	3,3 (0,2)	3,4 (0,2)	3,4 (0,3)		
min : máx	2,9 : 3,8	2,9 : 3,9	2,7 : 4		

dp: desvio-padrão; max: máximo; min: mínimo.

(a) Teste de Friedman.

A Tabela 5 apresenta a comparação dos resultados do SCWT obtidos no início e ao final do tratamento para o tempo total de realização do teste e o número de erros observados,

indicando aumento da atenção. Não se observou correlação significativa entre os resultados do SCWT e a idade ($p = 0,692$) ou a escolaridade ($p = 0,651$) das participantes.

Tabela 5 – Stroop Color Word Test (SCWT) antes (basal) e ao final (semana 12) do tratamento (população mITT)

Tempo total de realização do teste^a, segundos	Basal	Semana 12	p-valor
N	78	78	<0,001 ^b
Média (dp)	94,4 (33,1)	74,4 (17,7)	
Mediana	87	72,5	
min : máx	44 : 254	43 : 138	
Total de erros^a, número	Basal	Semana 12	p-valor
N	78	78	<0,001 ^b
Média (dp)	2,8 (3,4)	1,2 (1,6)	
Mediana	1,5	1	
min : máx	00:14	0 : 7	

dp: desvio-padrão; max: máximo; min: mínimo.

(a) Soma dos três cartões de avaliação.

(b) Teste de Wilcoxon.

À avaliação global de eficácia, 91,0% das participantes (IC95% = 84,7%; 97,4%) perceberam algum grau de melhora da memória em relação a como estavam antes do tratamento, sendo que 55,1% das participantes disseram que a memória melhorou um pouco, 32,1% referiram que a memória melhorou muito e 3,8% relataram que a memória voltou ao normal, ou seja, a como era antes da menopausa. Apenas sete (9,0%) participantes não observaram qualquer mudança na memória e nenhuma afirmou que a memória piorou em relação ao início do tratamento.

Das 80 participantes que constituíram a população de segurança, 21 (21,3%) apresentaram pelo menos um evento adverso (EA), num total de 32 EAs relatados. A maioria dos EAs foi de intensidade leve, e apenas 5 (6,3%) participantes apresentaram EA de intensidade moderada. Não foram relatados eventos adversos graves (EAGs). Apenas um EA foi considerado provavelmente relacionado ao produto experimental (fezes escurecidas), sendo 7 classificados como tendo relação causal possível (4 casos de cefaleia e 3 casos de eructações). Cefaleia (7,5%) e nasofaringite (6,3%) foram os EAs relatados com maior frequência (Tabela 6).

Tabela 6 - Eventos adversos relatados durante o estudo (população de segurança)

Evento adverso	Participantes		Eventos
	n	(%)	N
Cefaleia	6	(7,5)	9
Nasofaringite	5	(6,3)	5
Dor espinal	2	(2,5)	2
Erução	2	(2,5)	3
Abrasão da pele	1	(1,3)	1
Artralgia	1	(1,3)	1
Dor orofaríngea	1	(1,3)	1
Fezes escurecidas	1	(1,3)	1
Gengivite	1	(1,3)	1
Infecção das vias respiratórias	1	(1,3)	1
Infecção pelo vírus Chikungunya	1	(1,3)	1
Intoxicação alimentar	1	(1,3)	1
Labirintite	1	(1,3)	1
Lesão traumática dos membros	1	(1,3)	1
Obstipação	1	(1,3)	1
Queda	1	(1,3)	1
Unha encravada	1	(1,3)	1
total	21	26,3	32

DISCUSSÃO

Queixas relativas à perda de memória são muito frequentes no período de transição menopáusicas e a efetividade da terapia de reposição estrogênica na melhora cognitiva se mostrou controversa, justificando a busca por novas opções terapêuticas. O produto em investigação possui em sua formulação inúmeros micronutrientes sabidamente relacionados ao bom desempenho cognitivo e este estudo teve por objetivo avaliar o efeito desta formulação na população com queixas mais frequentes, ou seja, pacientes com menopausa recente. Dada a reconhecida associação entre depressão/ansiedade e queixas relativas à memória, foram excluídas da população estudada pacientes com quadros depressivo/ansiosos de intensidade moderada a grave.

A meta-memória consiste no conjunto de ideias e sentimentos a respeito da memória em geral e de sua própria memória em particular (24). Sua avaliação é muito útil, particularmente em idosos, devido à sua relação com aprendizado, função cognitiva e

desempenho da memória. O questionário MIA constitui um dos vários instrumentos de avaliação da meta-memória, sendo o único com versão validada para o português do Brasil. Uma versão reduzida do questionário (MIAr) foi desenvolvida e validada em nosso país, sendo eleita como instrumento de avaliação neste estudo devido seu valor comprovado como teste psicométrico e maior simplicidade de aplicação (20).

O estudo foi complementado com o teste neuropsicológico de atenção seletiva (SCWT), um dos testes mais utilizados para avaliação cognitiva em razão do interesse em avaliar o tempo de aplicação (uso de cronômetro) e a variação dos erros obtidos no decorrer do estudo. Além disso, o SCWT pode fornecer tendências relacionadas a efeitos cognitivos de estímulos visuais que são recebidos devido à promoção de um melhor processamento cerebral, aumentando assim as chances desse estímulo ser percebido conscientemente.

Nossos resultados evidenciaram aumento estatística e clinicamente significativo do escore do fator auto-eficácia do questionário MIAr, indicando uma maior habilidade para realizar tarefas dentro de um certo domínio e melhor desempenho da memória após 12 semanas de tratamento com o complexo polivitamínico e polimineral. Este resultado foi corroborado pelo aumento significativo do escore MIAr total observado seis semanas após o início do tratamento. Os resultados do SCWT evidenciaram melhora significativa da atenção e do desempenho ao final do tratamento. A grande maioria das participantes (91,0%) percebeu algum grau de melhora da memória ao final do tratamento que se mostrou seguro e bem tolerado na população estudada.

O fator auto-eficácia do MIAr é de maior relevância pois avalia as dimensões “capacidade” (percepção sobre o quanto o indivíduo consegue memorizar), “controle” (percepção de como a pessoa regula o próprio processo mnemônico) e “mudança” (percepção sobre as mudanças na capacidade de memorizar ao longo dos anos). Para este fator, observou-se um aumento significativo ($p < 0,001$) entre o período basal e a semana 12, evidenciando o efeito benéfico do tratamento experimental para esses fatores.

A ausência de um grupo comparador tratado com placebo constitui uma limitação do estudo. Ensaio clínico controlado e randomizado constituem o padrão-ouro da pesquisa clínica e ensaios não controlados são considerados fonte geradora de evidências fracas. Entretanto, ensaios clínicos não controlados podem fornecer dados importantes quanto à confiabilidade de potenciais benefícios terapêuticos observados em determinadas populações de pacientes, possibilitando a determinação da magnitude do efeito da intervenção proposta e a avaliação da adequação dos desfechos utilizados.

Digno de nota, dados recentes sugerem a ocorrência de efeito placebo, de magnitude ainda desconhecida, relacionado a funções cognitivas: em indivíduos jovens que receberam placebo juntamente com a orientação de que poderiam receber um fármaco capaz de promover a memória, observou-se melhora da memória de curto prazo, não se observando alteração dos tempos de reação (25). Entretanto, em se tratando de uma avaliação inicial do efeito do produto, julgou-se justificável a ausência de um grupo controle tratado com placebo. Assim, limitamo-nos à avaliação da magnitude do efeito do produto e da adequação do instrumento psicométrico utilizado. Estes dados são indispensáveis para o delineamento de um estudo comparativo futuro.

Em conclusão, o tratamento de pacientes em menopausa recente, não portadoras de depressão ou ansiedade moderada a grave, com Cogmax® (dois comprimidos ao dia durante 12 semanas) se associou a melhora da memória (avaliada por meio do questionário MIAr) e da atenção (avaliada por meio do SCWT). Este benefício se mostrou consistente, justificando a condução de estudos confirmatórios futuros. O produto mostrou boa tolerabilidade e segurança na população estudada.

REFERÊNCIAS

- 1 Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2000; 7(4):257-65.
- 2 Weber M, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PMM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause*. 2012;19(7):735-41.
- 3 Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:90-8.
- 4 Henderson VW. Memory at midlife: perception and misperception. *Menopause*. 2009;16(4):635-6.
- 5 Koebele SV, Bimonte-Nelson HA. The endocrine-brain-aging triad where many paths meet: female reproductive hormone changes at midlife and their influence on circuits important for learning and memory. *Exp Gerontol*. 2017;94:14-23.
- 6 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-62.

- 7 Marinho RM, Soares JM Jr, Santiago RC, Maganhin CC, Machado F, Cota AMM, et al. Effects of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas*. 2008; 60(3-4): 230-4.
- 8 Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003799.
- 9 Moradi F, Sadatmahalleh SJ, Saeideh Ziaei S. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 16(12): ijrm.v16i12.3682.
- 10 Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, Sowers MF, Randolph JF, Zubieta JK, et al. Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1686-94.
- 11 Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger-Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):132-52.
- 12 Kesse-Guyot E, Fezeu L, Jeandel C, et al. French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):892-9.
- 13 Cilliler AE, Ozturk S, Ozbakir S. Serum magnesium level and clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Gerontology*. 2007;53(6):419-22.
- 14 Nurk E, Refsum H, Bjelland I, Devron CA, Tell GS, Ueland PM, et al. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study. *Br J Nutr*. 2013;109(3):511-9.
- 15 Markiewicz-Żukowska R, Gutowska A, Borawska MH. Serum zinc concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117257.
- 16 Schweizer U, Bräuer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaskan NE. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;45(3):164-78.
- 17 Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, Ishani A, Rossom R, Yaffe K, et al. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(10):1092-8.
- 18 Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Moncaglieri F, Infantino V, Naso M, et al. Focus on pivotal role of dietary intake (diet and supplement) and blood levels of tocopherols and tocotrienols in obtaining successful aging. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16: 23227-49.
- 19 Smith AD, Smith SM, Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(9):e12244.

- 20 Campelo G, Zortea M, Saraiva R, et al. A short version of the questionnaire of metamemory in Adulthood (MIA) in Portuguese. *Psicol Reflex Crit.* 2016;29(1): 37-44.
- 21 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
- 22 Beck AT, Epstein N, Brown G & Steer RA. Na Inventory for measuring clinical anxiety. Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1988, 56, 893-97.
- 23 Cunha PJ, Niscastri S, Andrade AG, Bolla KI. The frontal assesement battery (FAS) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning motor programming, and cognitive flexibility. *Addictive Behaviours.*2010;35:875-88.
- 24 Yassuda MS, Lasca VB, Neri AL Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. *Psicol Reflex Crit.* 2005;18(1):78-90.
- 25 Stern J, Candia V, Porchet RI, Krummenacher P, Folkers G, Schedlowski M, et al. Placebo-mediated, Naloxone-sensitive suggestibility of short-term memory performance. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;95(3):326-34.