

PIRACETAM: USOS APROVADOS E *OFF-LABEL* NA PRÁTICA CLÍNICA

PIRACETAM: APPROVED AND OFF-LABEL USES IN CLINICAL PRACTICE

PIRACETAM: USOS APROBADOS Y OFF-LABEL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Riordan Kennedy Broseguini de Souza¹

Resumo

O piracetam é um medicamento nootrópico que tem seu uso consagrado em clínica, no tratamento dos sintomas mentais de síndrome psico-orgânica, dislexia e vertigem de origem não-motora e não-psíquica. Foram levantadas informações acerca de seus usos e farmacologia, com o objetivo de descrever os possíveis mecanismos de ação, os usos clínicos aprovados e os *off-label* do piracetam. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas acredita-se que tenha efeitos positivos na reologia de membranas celulares e mitocondriais e aja como modulador em receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Tem sido utilizado de forma *off-label* como estimulante dos processos cognitivos e na consolidação de memória e também no tratamento de diversas patologias, incluindo discinesia tardia, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, ansiedade, anemia falciforme, compulsão alimentar, entre outras. Um estudo dos seus usos aprovados pode contribuir à prática clínica de pacientes que possuam as patologias supracitadas e o estudo de seus usos *off-label* pode contribuir com tratamentos alternativos por apresentar poucos efeitos colaterais e ser bem tolerado.

Palavras-chave: Piracetam. Farmacologia. Usos clínicos. *Off-label*.

Abstract

Piracetam is a nootropic drug that has its use enshrined in clinical, in the treatment of mental symptoms of psycho-organic syndrome, dyslexia and vertigo of non-motor and non-psychic origin. Information about its uses and pharmacology was collected in order to describe the possible mechanisms of action, the approved clinical uses and the off labels of piracetam. Its mechanism of action is not fully elucidated, however it is believed to have positive effects on the rheology of cell and mitochondrial membranes and acts as a modulator in alpha-amino-3-hydroxy-methyl-5-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors. It has been used off-label as a stimulant of cognitive processes and memory consolidation and also in the treatment of various pathologies, including late dyskinesia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, anxiety, sickle cell anemia, binge eating, among others. A study of its approved uses may contribute to the clinical practice of patients who have the aforementioned pathologies and the study of their off-label uses can contribute to alternative treatments because it has few side effects and it is well tolerated.

Keywords: Piracetam. Pharmacology. Clinical uses. Off-label.

Resumen

El *piracetam* es un medicamento nootrópico que tiene su uso consagrado en clínicas, en el tratamiento de los síntomas mentales de síndrome psico-orgánico, dislexia y vértigo de origen no-motor y no-psíquico. Se buscaron informaciones acerca de sus usos y farmacología, con el objetivo de describir los posibles mecanismos de acción, los usos clínicos aprobados y los *off-label* del *piracetam*. Su mecanismo de acción no ha sido completamente elucidado, pero se cree que tenga produzca positivos en la reología de membranas celulares y mitocondriales y actúe como modulador en receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Ha sido usado de forma *off-label* como estimulante de procesos cognitivos y en la consolidación de la memoria, así como en el tratamiento de diversas patologías, incluida la discinesia tardía, el mal de Parkinson, el mal de Alzheimer, la ansiedad, la anemia falciforme, la compulsión por alimentos, entre otras. El estudio de sus usos aprobados puede aportar a la práctica clínica con pacientes afectados por las patologías supracitadas y el estudio de sus usos *off-*

¹ Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar, Uninter. E-mail: riordansouza@yahoo.com.

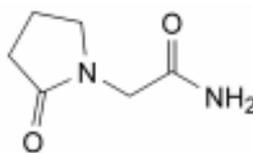
label puede contribuir con los tratamientos alternativos, por presentar escasos efectos colaterales y ser bien tolerado.

Palabras-clave: Piracetam. Farmacología. Usos clínicos. *Off-label*.

1 Introdução

O piracetam, ou 2-oxo-1-pirrolidina-acetamida (C₆H₁₀N₂O₂), é um derivado cíclico do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). De acordo com Requetim (2013), o piracetam é considerado um nootrópico e foi o protótipo desta classe, termo criado em 1972 pelo Dr. Corneliu Giurgea. Os nootrópico foram definidos como substâncias capazes de aumentar a aprendizagem e memória e proteger o cérebro de danos químicos e físicos e com poucos efeitos secundários. Possui uma variedade de efeitos fisiológicos: atua modulando atividade de neurotransmissores, tem características anticonvulsivantes e neuroprotetoras, e melhora a capacidade de plasticidade neuronal. Acredita-se que seus efeitos são atribuídos, pelo menos em parte, à sua capacidade de restaurar a fluidez da membrana neuronal. Teria também efeitos positivos sobre a oxigenação tecidual e processos de hiperpolarização neuronal (WINBLAND, 2005; HERNÁNDEZ; ESQUIVEL; LÓPEZ, 2014). A figura 1 representa a estrutura química em duas dimensões do piracetam.

Figura 1: Estrutura do Piracetam.



Fonte: Farmacopeia Europeia (2000, p. 4006).

Os usos aprovados de um medicamento são os para qual ele é devidamente registrado em agência reguladora. Esse uso registrado baseia-se em informações e estudos reconhecidos internacionalmente. Já o uso *off-label* de medicamentos são usos não aprovados do medicamento por agência reguladora ou de formas diferentes das orientadas em bula e incluem o uso em grupo etário, dose, via de administração, frequência e indicação diferentes do que foi aprovado (CARVALHO *et al.*, 2012).

A bula do Nootropil®, marca de piracetam comercializada no Brasil, traz como usos aprovados a sua indicação no tratamento da parte mental da síndrome psico-orgânica, dislexia em crianças, e vertigem (exceto as vasomotoras ou psíquicas). A bula descreve que o piracetam atua melhorando capacidades mentais relacionadas com a memória, atenção, aprendizagem e

consciência e por isso está indicado no tratamento de perda de memória, perda de atenção e senso de direção, e dificuldade de aprendizado. A mesma bula também indica que o piracetam tem capacidade de diminuir a viscosidade sanguínea, reduzir funções plaquetárias de agregação, diminuir vasoespasmos e adesão de hemácia ao endotélio e melhorar as capacidades de deformabilidade de hemácias.

Possíveis efeitos colaterais incluem hipercinesia, aumento de peso, nervosismo, sonolência, depressão, astenia, hemorragias, reações anafilactoides, agitação, alucinação, ataxia, tontura e edemas. Há relato de um paciente que fez ingestão oral de 75 g de piracetam e sofreu de diarreia sanguinolenta e dores abdominais, pois a formulação continha sorbitol, mas nenhum efeito colateral foi relacionado ao piracetam (NOOTROPIL®: PIRACETAM, 2015).

O estudo dos usos do piracetam oferece aos profissionais de saúde conhecimentos clínicos para auxiliar pacientes que possam se beneficiar de seu uso. O estudo dos usos *off-label* pode trazer conhecimentos sobre possíveis novos usos com poucos efeitos colaterais.

Uma pesquisa rápida pelos termos “piracetam” e “*off-label*” traz diversos resultados acerca deste seu uso. Há um relato antigo (1974) de Ribeiro *e cols.* da utilização de piracetam na paralisia cerebral. Há relatos também da utilização de piracetam na prevenção de apneia emotiva (HERNÁNDEZ; ESQUIVEL; LÓPEZ, 2014), aumento de memória (MADAN, 2014), melhora cognitiva (CAKIV, 2009), discinesia tardia e doença de Parkinson (ALIMI *e cols.*, 2013), diminuição da ansiedade e depressão (KNAPP *et al.*, 2002), visão (OVANESOV *et al.*, 2002) e como neuroprotetor durante cirurgias (MALYKH; SADAIE, 2010).

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada através dos periódicos Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico (Google Scholar em inglês) e PubMed, e tem por objetivo identificar a farmacologia e os usos do piracetam na prática clínica em artigos originais de pesquisa clínica, pesquisa em animais e *in vitro* e em artigos de revisão.

Pesquisou-se o termo “piracetam” na base de dados SciELO e selecionaram-se os artigos compreendidos entre os anos 2000 e 2018. Buscaram-se artigos com o termo “piracetam” sozinho e em combinação com: “vertigem”, “dislexia”, “*off-label*”, “memória”, “cognição”, “performance”, “visão”, “anemia falciforme”, “cirurgia”, “farmacologia”, “mecanismo de ação” e correspondentes em espanhol e inglês nas demais bases de dados. As listas geradas no PubMed foram organizadas pelas opções “mais recentes” e “*best matches*” e

prosseguiu-se com a análise dos 20 primeiros de cada uma das listas. No Google Acadêmico, foram analisados os 20 primeiros artigos. Para o estudo das publicações, foram considerados como critérios de inclusão textos que possuíam o termo “piracetam” no título ou resumo, com resumo ou texto completo disponível na forma online e gratuita. Foram selecionadas publicações entre os anos de 2000 a 2018. As pesquisas foram realizadas entre os dias 17 e 30 de junho de 2018.

3 Resultados e discussão

3.1 Farmacologia

O piracetam, apesar de sua estrutura semelhante ao GABA, não tem mecanismo de ação relacionado com este (WINBLAD, 2005). De acordo com Winblad (2005) e Nascimento e Bastos (2011), o piracetam tem a capacidade de melhorar as propriedades reológicas e de fluidez das membranas celulares e mitocondriais dos neurônios. Assim é capaz de contribuir com uma melhora na captação de glicose e geração de ATP por estas células.

Leuner *e cols.* (2010) descrevem, com mais detalhes, as capacidades e propriedades do piracetam, destacando que seu mecanismo de ação não foi totalmente elucidado. O aumento da fluidez das membranas (celular e mitocondrial) *poderia* ser explicado pela sua interação com as cabeças polares dos fosfolípidios de membrana, que levaria a um arranjo mais flexível das estruturas da membrana que tiveram seus ácidos graxos oxidados e se tornaram mais rígidas. A melhora na fluidez de membrana poderia explicar, além de melhor captação de glicose e geração de ATP, os efeitos do piracetam relacionados à melhor transdução de sinais, como maior densidade e função de receptores de membrana, melhor liberação de neurotransmissores, e diminuição de apoptose. Ainda de acordo com Leuner *e cols.* (2010), cérebros saudáveis em pessoas jovens pouco podem se beneficiar desses efeitos do piracetam por não sofrerem desses processos patológicos.

Winblad (2005) expõe, além de algumas características supracitadas, que o piracetam tem diversos efeitos sobre o endotélio vascular e hemácias, como a adesão de hemácias, diminuição de espasmos vasculares. Conta ainda que o piracetam leva a uma diminuição do fibrinogênio e fator de Von Willebrand. Winblad continua seu relato dizendo que o piracetam tem capacidade de melhorar o fluxo sanguíneo cerebral em humanos com isquemia cerebral e em gatos hipotensos; e melhora o fluxo sanguíneo renal.

Um artigo publicado por Winnicka, Tomasiak e Bielawska (2005) traz que o piracetam tem a capacidade de inibir a agregação plaquetária e normaliza a função de plaquetas hiperativas em diabetes e ataques isquêmicos, alterando assim as propriedades reológicas sanguíneas. Ressaltam que o mecanismo pelo qual isso ocorre é ainda debatido, mas sugerem que o piracetam pode diminuir a responsividade de plaquetas a ADP, inibição da produção de tromboxano A2 e estimular a síntese de prostaciclina no endotélio.

Ahmed e Oswald (2010) propõem que o piracetam atua como um fraco modulador dos receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), mais especificamente receptores GluA2 e GluA3, e estes são receptores ionotrópicos da família dos receptores de glutamato. Os receptores AMPA são essenciais na plasticidade neuronal e a sua modulação pelo piracetam favorece, de acordo com Malykh e Sadaie (2010), a entrada de cálcio no neurônio, ativando uma cascata bioquímica associada à neuroplasticidade.

Uma pesquisa tentou determinar a influência do piracetam nos fatores mitocondriais específicos da cascata da caspase independente como o fator indutor de apoptose e a endonuclease-G na neuroproteção induzida por piracetam. Células N2A, divididas em 3 grupos, foram tratadas com endotoxinas bacterianas do tipo LPS (lipopolissacarídeos) e piracetam, apenas piracetam ou apenas LPS. Células tratadas com apenas LPS exibiram citotoxicidade grave, função mitocondrial prejudicada, e estresse oxidativo, e LPS induziu nestas oxidações do DNA, translocação do fator indutor de apoptose, endonuclease-G e fatores inflamatórios. Células tratadas com endotoxinas LPS e piracetam absorveram o piracetam em maior grau que as células tratadas com apenas piracetam e os efeitos do LPS sobre a oxidação do DNA, fatores mitocondriais específicos e indução de fatores da inflamação foram atenuados (VERMA *et al.*, 2018a).

O piracetam é rapidamente absorvido após administração oral com biodisponibilidade próxima a 100%. É excretado em sua forma original pela urina, atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária e é muito bem tolerado (WINBLAD, 2005).

3.2 Vertigem

Vertigem é um sintoma, e não uma doença, e ocorre devido a perturbações no vestibulo. Pode ser tratada com medicamentos, terapias físicas, psicoterapias, e, raramente, cirurgia. Neurotransmissores colinérgicos, adrenérgicos e glutamatérgicos estão envolvidos nos circuitos sinápticos centrais e periféricos do sistema vestibular. Ainda hoje há escassos estudos sobre o tratamento da vertigem, mas são úteis alguns anticolinérgicos, anti-histamínicos e antagonistas

dopaminérgicos, cinazarina, betaístina, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, simpaticomiméticos, *gingko biloba*, piracetam e outros (SINGH; SINGH, 2012).

Um estudo de caso realizado por Akcay, Kelebek e Aladag realizado em 2016 relatou o uso de piracetam em paciente de 43 anos e do sexo feminino com vertigem posicional paroxística benigna, causada por ressonância óssea do maxilar em implante dentário. O Piracetam intravenoso foi utilizado junto à manobra de Epley por 10 dias e a paciente se recuperou totalmente.

Os efeitos da monoterapia com betaístina vs. terapia de betaístina e piracetam no tratamento de vertigem periférica vestibular foram investigados por Melnikov *e cols.* (2015) e foi demonstrado que, ao final do estudo, 27% dos pacientes tratados com monoterapia de betaístina não apresentavam sintomas, contra 47% dos pacientes dos pacientes tratados com betaístina e piracetam. Um estudo realizado por Agnus e seus colaboradores intitulado “*Clinical and Demographic Features of Vertigo: Findings from the REVERT Registry*” de 2013 e o estudo “*Interdisciplinary approach to vestibular system impairment*” de 2011 também falam sobre o uso de betaístina e piracetam em pacientes com vertigem.

Pesquisas realizadas por Dogan *e cols.* (2015) e Ozdemir, Akinci e Coskun (2013) analisam a eficácia do piracetam frente ao uso de dimenidrinato no tratamento de vertigem, em estudos randomizados e duplo-cego, em departamentos de emergência de hospitais e demonstraram melhor compensação vestibular do piracetam e menor incidência de efeitos colaterais.

3.3 Dislexia

A dislexia é uma dificuldade específica no aprendizado de leitura e o piracetam é um dos medicamentos de uso aprovado para seu tratamento (MARTÍNEZ; HENAO; GÓMEZ, 2009).

Um estudo randomizado com 40 crianças, de 7 a 12 anos e com dislexia, demonstrou a capacidade do piracetam em tratar dislexia. Nesse estudo, 12 crianças receberam a dose de 100 mg/kg diariamente e 22 crianças não receberam o medicamento e foram o grupo controle. Das crianças que receberam o piracetam, 56% demonstraram melhora na fluência, leitura e soletração/ortografia, demonstraram menos erros disfonéticos e visuoespaciais no ditado, frente a 10% das crianças no grupo controle (ZAVADENKO; RUMIANTSEVA; TOLSTOVA, 2009).

3.4 Memória e Cognição

Diversos estudos relacionam o uso de piracetam e seus efeitos na memória. Grossman *e cols.*, em estudo publicado em 2011, relatam que o piracetam tem efeitos de aprimoramento de memória e ansiolíticos em humanos e conduziu estudos de efeitos desse medicamento em peixes-zebra. Este estudo visou observar os efeitos comportamentais e endócrinos (cortisol) em peixe adulto. Não foram observadas alterações nos níveis de cortisol, mas os peixes tiveram melhores performances em diversos testes nos quais tinham que aprender caminhos por labirintos.

Foi demonstrado por Samartgis *e cols.* (2012) que o piracetam aumenta a consolidação de memória em pintos. Nesse estudo, pintos receberam a dose de 10 mg/kg e tiveram a consolidação de memória facilitada por até 24h. Já Riabchikova *e cols.* (2001) mostraram que o piracetam facilita a fixação da memória reflexa.

Os autores Winnicka, Tomasiak e Bielawska (2005) afirmam que o piracetam tem a capacidade de melhorar a memória e capacidade de aprendizado em condições de hipóxia. O piracetam mostrou-se também eficaz na prevenção de déficits de memória induzidos por ingestão excessiva de álcool. A administração de piracetam em ratos jovens preveniu alterações de plasticidade sináptica, apoptose e de ativação de caspases-3 causada por toxicidade etílica (YANG *et al.*, 2017). Fresenko (2009) mostrou que o piracetam é capaz de evitar amnésia após anestesia geral, enquanto Wang, Li e Chen (2016) demonstraram o efeito do piracetam de prevenir déficits de memória frente ao uso de propofol em ratos.

Em estudo publicado na revista *Neurochemical Research* em 2013, pesquisadores demonstraram que o piracetam foi capaz de prevenir uma redução de memória e dos níveis de adenosina-trifosfato difosfohidrolase, 5'-nucleotidase e adenosina desaminase no hipocampo e córtex cerebral de ratos induzida por escopolamina. Em estudo *in vitro*, o piracetam foi igualmente capaz de prevenir os efeitos da escopolamina sobre a atividade dessas enzimas. A manutenção da atividade dessas enzimas está relacionada à melhora de memória em animais (MARISCO *et al.*, 2013).

Estudantes, que estão sob intensa demanda de memorização, performance cognitiva, e competição entre alunos, estão, muitas vezes, propensos a usos de substâncias que alteram sua capacidade cognitiva; estudos demonstram que de 1.3% a 33% utilizam tais substâncias. Os medicamentos mais utilizados com essa finalidade incluem metilfenidato, modafinil, piracetam, corticoides, cafeína e betabloqueadores (CARTON *et al.*, 2018).

Morgan *e cols.* (2017) investigaram o uso de substâncias utilizadas como psicoestimulantes por estudantes do curso de medicina da FURGS. Eles afirmam que essas substâncias são frequentemente utilizadas para melhora cognitiva, que incluem funções mentais como memória, atenção, concentração, estado de alerta, inteligência e raciocínio rápido. 200 alunos responderam ao questionário aplicado e, destes, 4% relataram o uso do piracetam como psicoestimulante na época do questionário e 5% tinham-no utilizado no passado.

Estudo realizado por Lobaugh *e cols.* (2001) tentou investigar se o piracetam era capaz de melhorar capacidades cognitivas em crianças com síndrome de Down. Neste estudo, os pesquisadores não conseguiram encontrar melhora de cognição nestas crianças, mas identificaram aumento de agressividade, agitação, irritabilidade, pouco sono, diminuição do apetite e aumento de desejo sexual.

3.5 Anemia Falciforme

Winblad (2005) e Winnicka, Tomasiak e Bielawska (2005) descrevem o uso do piracetam no tratamento de anemia falciforme. Ambos descrevem que o piracetam aumenta as capacidades de deformabilidade da hemácia e diminui sua adesão ao endotélio. Em estudo realizado por Nalbandian *e cols.* (1983) apud Winblad (2005), sangue de pacientes normais e com anemia falciforme foram incubados em solução salina ou solução de piracetam 1,5mmol/L por 30 minutos e em seguida incubados em cultura de células endoteliais, e hemácias normais e de pacientes com anemia falciforme previamente incubadas com piracetam tiveram sua adesão às células endoteliais significativamente reduzidas. Winblad (2005) segue a descrever que o piracetam também tem capacidades de diminuir vasoespasmos, reduzir níveis de fibrinogênio e fator de Von Willebrand, e melhora o fluxo sanguíneo; fatores estes que combinados demonstram sua eficácia em anemia falciforme.

Há descrição na literatura de estudos que demonstram que o piracetam foi capaz de evitar desidratação de hemácias e reduzir as crises e dores na anemia falciforme por mais de um ano e meio (RIDDINGTON; FRANCESCHI; 2002; NAGALLA; BALLAS, 2016), contudo, alguns autores afirmam que estes estudos são poucos e de baixa qualidade, não trazem evidências suficientes e novos estudos e de qualidade melhor são necessários para demonstrar a eficácia do piracetam nestes pacientes (ALVIM *et al.*, 2005; AL HAJERI *et al.*, 2018).

Em uma pesquisa no Hospital Universitário Beni Suef, Egito, 30 pacientes com anemia hemolítica, 14 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, com idade entre 5 e 16 anos e de 18 a 33 kg, foram divididos em 3 grupos com 10 pessoas cada. Um grupo A recebeu 80 mg/kg

diários de piracetam, outro grupo B recebeu 160 mg/kg diários, e o último grupo C foi o grupo controle. Ao final de seis meses, nas crianças dos grupos A e B, se observou significativa melhora na saúde geral e palidez, diminuição dos níveis de ferritina sérica, diminuição do número de crises e hospitalizações, diminuição das frequências de transfusão sanguínea, aumento do tempo entre as transfusões, e aumento dos níveis de hemoglobina sérica e estes resultados foram mais proeminentes no grupo B. Contudo, a contagem de reticulócitos aumentou em todos os grupos. O estudo também demonstrou que o uso do piracetam foi bem tolerado, e apenas um dos pacientes apresentou dor de cabeça transiente como efeito colateral (MOSTAFA *et al.*, 2012).

3.6 Usos em Cirurgias

Devido a capacidades supracitadas de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e capacidades mitocondriais, o uso de piracetam foi estudado como neuroprotetor em cirurgias que tinham a capacidade de causar uma hipoperfusão cerebral. Foram encontrados diversos artigos que discutiam o uso do piracetam principalmente em cirurgias do coração e ponte artocoronária. Os artigos foram selecionados e discutidos conforme metodologia.

Em estudo duplo-cego, 64 pacientes do sexo masculino com indicação para revascularização cirúrgica com circuito extracorpóreo foram divididos aleatoriamente em: grupo placebo - tratado com infusão de solução salina estéril - e grupo tratado com infusão de piracetam 12 g imediatamente antes de cirurgia. Testes para avaliação da capacidade verbal, memória de curto prazo e atenção foram realizados um dia antes e três dias após cirurgia para avaliação do efeito do piracetam. O grupo tratado obteve melhores resultados após cirurgia que o grupo placebo nos testes de memória de curto prazo e atenção. Este estudo demonstrou que o piracetam tem capacidade neuroprotetiva de curto prazo para pacientes que passaram por cirurgia de ponte e que seus efeitos neuroprotetores em longo prazo devem ser mais investigados (UEBELHACK *et al.*, 2003).

Em estudo randomizado realizado por Szalma *e cols.* (2006), 98 pacientes agendados para cirurgia de ponte artocoronária foram divididos em grupo placebo e grupo tratado. O grupo tratado recebeu dose de piracetam 150 mg/kg um dia antes da cirurgia e, 6 dias após, dose de 300 mg/kg no dia da cirurgia e 12 g diários por seis semanas seguintes. As funções cognitivas dos pacientes foram avaliadas antes e após seis semanas da cirurgia por 12 testes neuropsicológicos, testes para avaliação de depressão e ansiedade também foram aplicados, e os resultados avaliados. Os testes não revelaram diferenças significativas entre os grupos antes

da operação. Os resultados após cirurgia indicaram que o piracetam foi capaz de promover melhora significativa na função cognitiva dos pacientes tratados. Os níveis de ansiedade reduziram em ambos os grupos, contudo reduziram mais nos pacientes tratados.

Um estudo de meta-análise que visava discutir os efeitos protetivos do piracetam em cirurgias de ponte artocoronária foi realizado por Fang *e cols.* (2013). Foram incluídos dois ensaios randomizados que envolviam 184 pacientes. As funções cognitivas de pacientes nos ensaios revisados foram medidas por testes que envolviam lembrar-se de fotos, reconhecimento de figuras, lembrar palavras, e leitura; e os estudos indicaram uma real proteção do piracetam nestes pacientes.

Holinski *e cols.* (2008) pesquisaram, em estudo duplo-cego, os efeitos neuroprotetores do piracetam na possível prevenção da redução de funções cognitivas em 120 pacientes que passaram por cirurgia de ponte artocoronária. Tais pacientes foram divididos em grupo controle e grupo tratado com 12 g de piracetam logo antes da operação. Testes neuropsicológicos para determinar função cognitiva foram realizados antes e após cirurgia cardíaca e seus resultados não foram significativamente diferentes antes da cirurgia. Os resultados encontrados após a cirurgia demonstraram redução da cognição em ambos os grupos, contudo, essa redução de função foi muito maior no grupo controle em relação ao grupo tratado com piracetam. Os autores concluíram então que o uso do piracetam foi capaz de reduzir consideravelmente o declínio da função cognitiva.

Holinski *e cols.* (2011) investigaram, então, o efeito neuroprotetor do piracetam em pacientes que passaram por cirurgia de coração aberto. Neste estudo, 88 pacientes, com idade média de 67 anos, agendados para cirurgia de ponte cardiopulmonar foram divididos em grupo controle e grupo tratado. O grupo tratado recebeu uma dose de 12g de piracetam imediatamente antes da cirurgia. As cirurgias duraram em média 110 minutos. Os autores decidiram pesquisar os efeitos neuroprotetores do piracetam em cirurgia de coração aberto, pois já conheciam os efeitos protetores deste na cirurgia de ponte artocoronária, e era conhecido que a cirurgia cardiopulmonar poderia causar redução das funções cognitivas em pacientes. Testes para determinar a capacidade neuroprotetiva do piracetam foram conduzidos antes e após cirurgia e se constatou que ambos os grupos tiveram deterioração da capacidade cognitiva sem diferenças significantes. Tal estudo concluiu que o piracetam nas cirurgias de coração aberto, diferente das cirurgias artocoronária, não demonstrou efeito neuroprotetor.

3.7 Outros Usos

Ovanesov *e cols.* relataram em 2002 que o uso de piracetam por 4 semanas em pacientes que sofreram traumas cérebro-cranianos severos levou a um aumento da sensibilidade da retina e a uma diminuição no tempo de resposta sensorio-motora. De acordo com os autores, este aumento de sensibilidade estaria relacionado a um efeito nootrópico do piracetam nos processos GABAérgicos da retina.

Estudos realizados em 2002 pesquisaram possíveis usos de piracetam na depressão. Notou-se que animais tratados com piracetam reduziram seu comportamento submisso com o tratamento (KNAPP *et al.*, 2002). Em linhas consanguíneas de ratos BALB/c utilizadas como modelo em um trabalho e que apresentavam déficit cognitivo e ansiedade foram tratados com piracetam 200 mg/kg diariamente e apresentaram efeitos ansiolíticos em 7 dias (KOVALEV *et al.*, 2013).

Hernández, Esquivel e López (2014) relataram o uso de piracetam no tratamento preventivo de apneia emotiva. Neste estudo de caso, uma criança de 15 meses de idade que sofria de apneia emotiva cianótica grave, cujos gatilhos eram dor, nojo ou medo, foi tratada com piracetam para prevenir/reduzir as apneias emotivas. Os autores relatam que esse objetivo foi alcançado em um mês graças às propriedades do piracetam de aumentar oxigenação nos tecidos e a hiperpolarização neuronal. Azam *et al.* (2008) relataram, em estudo com 52 crianças com espasmo afetivo, que o piracetam foi capaz de abolir completamente os sintomas em 81% destas.

Alimi *e cols.* (2013) descreveram, em uma revisão sistemática que incluía artigos de 1997 a 2011, que o uso do piracetam no tratamento de discinesia tardia e doença de Parkinson era superior ao uso de placebo e que não apresentava riscos. Pesquisa conduzida por Cloud, Zutsi e Factor (2014) também relatam o uso de piracetam em discinesia tardia.

Estudos realizados por Waegemans *e cols.* (2002) e Flicker e Evans (2004) tratam o uso de piracetam para o tratamento de doença de Alzheimer, déficit cognitivo e demência. Enquanto Waegemans *e cols.* afirmam haver evidências atraentes para o uso de piracetam nestas patologias, Flicker e Evans alegam que o uso deste medicamento não traz benefícios.

A indução de disfunção mitocondrial em células PC12 e células desassociadas de cérebro de murinho por peptídeo β -amiloide foi conduzida por pesquisadores a fim de simular as alterações encontradas no mal de Alzheimer. Estas células foram tratadas com piracetam e observou-se melhora da função mitocondrial. Ratos transgênicos para o precursor de proteína amiloide humano também se beneficiaram com o tratamento com piracetam. Nestes, os níveis de proteína β -amiloide solúvel estavam notavelmente diminuídos (KURZ *et al.*, 2010).

Os efeitos metabólicos do piracetam demonstraram atividade no tratamento da doença neurodegenerativa. Estresse oxidativo foi induzido em ratos com endotoxinas LPS e os efeitos protetivos do piracetam foram analisados. Em animais tratados, o piracetam demonstrou proteção contra estresse oxidativo, indução de citocinas inflamatórias, ativação de astrócitos e apoptose (VERMA *et al.*, 2018b).

É conhecido que o trauma severo é capaz de causar morte e deficiência. Durante a hipovolemia e choque hemorrágico, os mecanismos autorreguladores de proteção do cérebro tem capacidades limitadas e com o aumento da hipovolemia ou choque os déficits neurológicos e apoptose de células cerebrais se instalam. Estratégias de neuroproteção nestes casos que incluíam o piracetam e outras terapias foram estudadas por Nistor *e cols.* (2017), e o uso do piracetam foi promissor.

Foi investigado também o efeito do piracetam sobre a cognição de ratos com déficits cognitivos causados por hipoperfusão cerebral. Hipoperfusão cerebral foi induzida por oclusão bilateral das carótidas por 30 dias, causando amnésia, dano neuronal e dificuldades de aprendizado e memória. A administração oral de 600 mg/kg diários por 30 dias resultou em melhora de memória, conteúdo de aminoácidos no hipocampo, e atenuou dano neuronal nos animais tratados (HE *et al.*, 2008).

A eficácia do piracetam no tratamento das consequências do traumatismo craniano foi descrita em outro trabalho. Em um estudo, 42 pacientes de 12 a 18 anos foram divididos em grupo controle e grupo tratado (piracetam 4-50 mg/kg), e os efeitos positivos do piracetam sobre a cognição (memória, atenção, funções executivas) e coordenação motora foram demonstrados nesse estudo (ZAVADENKO; GUZILOVA, 2008).

Um trabalho realizado por López-González *e cols.* em 2011 narra o tratamento de pacientes com surdez idiopática repentina com esteroide, piracetam, antioxidantes e música e mostrou que mais de 79% destes recuperaram mais da metade da audição.

Pacientes com trauma acústico da cóclea também podem se beneficiar do uso de piracetam e papaverina. Em pesquisa realizada por Kum *e cols.* (2018), 18 ratos foram expostos a ruídos por 8 horas para indução de trauma acústico e divididos em três grupos: grupo controle tratado com salina, grupo tratado com papaverina e grupo tratado com piracetam aplicados por via intraperitoneal. Análises histológicas e eletrofisiológicas da cóclea de ratos tratados com papaverina e piracetam demonstraram menos apoptose e maior capacidade de recuperação histofisiológica quando comparados aos ratos do grupo controle.

Winnicka, Tomasiak e Bielawska (2005) afirmam que o piracetam, por aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, tem capacidade de melhorar a fala de pacientes pós-derrame. Kessler *e cols.*

(2000) investigaram os benefícios do uso de piracetam na recuperação da fala em pacientes com afasia pós-derrame e concluíram que o piracetam melhorou significativamente a fala nesses pacientes. Zhang *e cols.* (2016) concluíram estudos semelhantes, mas com resultados diferentes e encontraram que o piracetam apenas melhorava habilidades com a linguagem escrita.

Ince Gunal *e cols.* (2008) pesquisaram sobre os efeitos do piracetam em ataxia cerebelar autossômica dominante e seus estudos revelaram que este medicamento foi capaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes ao reduzir a marcha atáxica.

11 pacientes com epilepsia mioclônica incapacitante e progressiva tiveram o piracetam, em uma dose de 3,2 g/d, adicionados à sua terapia e seu impacto na capacidade motora, habilidade funcional e avaliação global foi medido após 1, 6, 12 e 18 meses. O piracetam demonstrou melhoras significativas e seu uso na terapia destes pacientes foi efetivo, bem tolerado e sustentado. A eficácia do piracetam aumentou até o 12º e depois se estabilizou (FEDI *et al.*, 2001).

Em pesquisa conduzida por Hussain e Krishnamurty em 2018, ratos com compulsão alimentar foram tratados com piracetam 200 mg/kg intraperitoneal. A compulsão alimentar foi induzida por acesso a biscoitos (cookies) palatáveis e confirmada por ingestão compulsiva e ganho de peso. O piracetam foi capaz de reduzir a ingestão alimentar compulsiva nestes ratos e níveis de estresse nestes animais.

Devido ao seu efeito de promover metabolismo cerebral e oxigenação, o piracetam teria a capacidade de diminuir o sofrimento fetal durante o parto. 96 mulheres grávidas, com suspeita de sofrimento fetal durante o parto foram divididas em grupos placebos ou tratadas com piracetam. O piracetam foi associado a uma tendência menor de necessidade de cesárea, contudo, não houve diferença estatística significativa na morbidade, medida pela dificuldade respiratória neonatal, ou no índice de Apgar (HOFMEYR; KULIER, 2012).

3.8 Segurança

Diversos estudos lidos relataram que o piracetam é um medicamento seguro, com poucos efeitos colaterais e bem tolerado. Um estudo específico discute o efeito do piracetam na viabilidade de células cultivadas com piracetam *in vitro*.

Células da linhagem L929 e células embrionias de neurônio de pinto foram cultivadas por 24 h com concentrações de piracetam de 0 a 70 mM. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em concentrações de piracetam de até 7 mM, contudo a viabilidade das células foi reduzida nas células da linhagem L929 com concentrações de 70 nM

quando comparadas às células do grupo controle. Apesar disso, não foram avaliados os efeitos do piracetam após doses repetidas ou em períodos longos de tempo (BRITZ *et al.*, 2007).

4 Considerações finais

O piracetam é um fármaco com excelente tolerabilidade. Os estudos dos usos aprovados do piracetam podem contribuir à clínica de pacientes com síndrome psico-orgânica, vertigem e dislexia. Os estudos de seus usos *off-label* podem contribuir com tratamentos alternativos de doenças com poucas opções terapêuticas, por apresentar poucos efeitos colaterais.

Referências

AHMED, Ahmed H.; OSWALD, Robert E. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 53, n. 5, p. 2197-2203, 11 mar. 2010. American Chemical Society (ACS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jm901905j>.

AKCAY, Huseyin; ULU, Murat; KELEBEK, Seyfi; ALADAG, Ibrahim. Benign Paroxysmal Positional Vertigo Following Sinus Floor Elevation in Patient with Antecedents of Vertigo. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 351-354, 2 abr. 2016. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-016-0891-9>.

HAJERI, Amani Al; FEDOROWICZ, Zbys; OMRAN, Ahmed; TADMOURI, Ghazi O. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 31-45, 18 abr. 2007. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006111.pub2>

ALIMI, M.; GAILLARD, P.; CAMUS, V.; EL-HAGE, W. Treatment of tardive dyskinesia: a systematic review (1997-2011). **Eur. J. Psychiat, Zaragoza**, v. 27, n. 3, p. 160-173, set. 2013.

ALVIM, R. C. *et al.* Inefficacy of piracetam in the prevention of painful crises in children and adolescents with sickle cell disease. **Acta Haematologica**, v. 113, n. 4, p. 228-233, 2005.

AZAM, M. *et al.* Piracetam in severe breath holding spells. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 38, n. 2, p. 195-201, 2008.

BRITZ, R. *et al.* Piracetam: its possible mode of action in children with learning disabilities and its effect on in vitro cell growth. **Early Child Development and Care**, v. 176, n. 3-4, p. 285-298, 2006.

CAKIC, V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic

neurology. **Journal of Medical Ethics**, [s.l.], v. 35, n. 10, p. 611-615, 30 set. 2009. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2009.030882>

CARVALHO, Clarissa G. *et al.* Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 88, n. 6, p. 465-470, Dec. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572012000600004>.

CARTON, L.; CABÉ, N.; MÉNARD, O.; DEHEUI, S.; CAOUS, A.S.; DEVOS, D.; COTTENCIN, O.; BORDET, R. Pharmaceutical cognitive doping in students: A chimeric way to get-a-head? **Therapie**, v. 73, n. 4, p. 331-339, sept. 2018. Doi: 10.1016/j.therap.2018.02.005

CARTON, Louise; CABÉ, Nicolas; MÉNARD, Olivier; DEHEUL, Sylvie; CAOUS, Anne-sylvie; DEVOS, David; COTTENCIN, Olivier; BORDET, Régis. Pharmaceutical cognitive doping in students: a chimeric way to get-a-head? a chimeric way to get-a-head? **Therapies**, [s.l.], v. 73, n. 4, p. 331-339, set. 2018. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.005>.

CLOUD, Leslie J.; ZUTSHI, Deepti; FACTOR, Stewart A. Tardive Dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder: therapeutic options for an increasingly common disorder. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 166-176, 10 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-013-0222-5>.

DOĞAN, Nurettin Özgür; AVCU, Nazire; YAKA, Elif; YdLMAZ, Serkan; PEKDEMIR, Murat. Comparison of the therapeutic efficacy of intravenous dimenhydrinate and intravenous piracetam in patients with vertigo: a randomised clinical trial: a randomised clinical trial. **Emergency Medicine Journal**, [s.l.], v. 32, n. 7, p. 520-524, 22 jul. 2014. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/emered-2014-204006>.

FANG, Yu; QIU, Zhandong; HU, Wentao; YANG, Jia; YI, Xiyan; HUANG, Liangjiang; ZHANG, Suming. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: a meta-analysis: A meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 429-434, 26 nov. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1425>.

FARMACOPEIA EUROPEIA. Piracetam. **Pharmeuropa**, v. 12, n. 3, p. 507, 2000.

FEDI, M. *et al.* Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 5, p. 781-786, 2001.

FLICKER, Leon; EVANS, John Grimley. Piracetam for dementia or cognitive impairment. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 1-51, 26 jan. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001011>.

FRESENKO, U. A. Piracetam improves children's memory after general anaesthesia. **Anestezjol. Intens. Ter.**, v. 41, n. 1, p. 16-21, 2009.

GROSSMAN, L. *et al.* Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. **Brain Research Bulletin**, v. 85, n. 1-2, p. 58-63, 2011.

HE, Z. *et al.* Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 28, n. 4, p. 613-627, 2008.

HERNÁNDEZ C.H.M.; ESQUIVEL, P.N.; LÓPEZ E.M. Fisiopatología, diagnóstico diferencial y tratamiento de la apnea emotiva grave: A propósito de un caso clínico. **Rev. Chil. Pediatr.**, v. 85, n. 4, p. 481-485, 2014.

HOFMEYR, G.J.; KULIER, R. Piracetam for fetal distress in labour. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 13, n. 6, p. 2-8, 2012.

HOLINSKI, S.; CLAUS, B.; ALAARAJ, N.; DOHMEN, M.; KIRILOVA, K.; NEUMANN, K.; UEBELHACK, R.; KONERTZ, W. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery. **Med Sci Monit**, v. 14, n. 11, 153-157, 2008.

HOLINSKI, Sebastian; CLAUS, Benjamin; ALAARAJ, Nour; DOHMEN, Pascal Maria; NEUMANN, Konrad; UEBELHACK, Ralf; KONERTZ, Wolfgang. Cerebroprotective Effect of Piracetam in Patients Undergoing Open Heart Surgery. **Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 137-142, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.oa.10.01545>.

HUSSAIN, Yusuf; KRISHNAMURTHY, Sairam. Piracetam attenuates binge eating disorder related symptoms in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s.l.], v. 169, p. 35-47, jun. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2018.04.003>.

INCE GUNAL, D.; AGAN, K.; AFSAR, N.; BORUCU, D.; US, O. The effect of piracetam on ataxia: clinical observations in a group of autosomal dominant cerebellar ataxia patients. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 33, n. 2, p. 175-178, 2008.

KESSLER, J.; THIEL, H.; KARBE, H.; HEISS, W.D. Piracetam Improves Activated Blood Flow and Facilitates Rehabilitation of Poststroke Aphasic Patients. **Stroke**, v. 31, p. 2212-2116, 2000.

KNAPP, R. J. *et al.* Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of submissive behavior model. **European Journal of Pharmacology**, v. 440, n. 1, p. 27-35, 2002.

KOVALEV, G.L.; KONDRAKHIN, E.A.; SALIMOV, R.M.; NEZNAMOV, G.G. The influence of piracetam on behavior and brain receptors in C57BL/6 and BALB/c mice: nootropic and anxiolytic effects. **Eksp. Klin Farmakol**, v. 76, n. 9, p. 3-10, 2013.

KRETSCHNER J.H.; KRETSCHNER C.H. On the dose-effect relationship in the therapy with piracetam (author's transl). **Arzneimittelforschung**, v. 26, n. 6, p. 1158-1159, 1976.

KUM, N.Y.; YILMAZ, Y.F.; GURGEN, S.G.; KUM, R.O.; OZCAN, M.; UNAL, A. Effects of parenteral papaverine and piracetam administration on cochlea following acoustic trauma. **Noise Health**, v. 20, n. 93, p. 47-52, 2018.

KURZ, C. *et al.* The metabolic enhancer piracetam ameliorates the impairment of mitochondrial function and neurite outgrowth induced by β -amyloid peptide. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 2, p. 246-257, 2010.

LEUNER, K.; KURZ, C.; GUIDETTI, G.; ORGOGOZO, J.M.; MULLER, W.E. Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease – the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam. **Front Neurosci.**, v. 4, 2010.

LOBAUGH, N.J. *et al.* Piracetam Therapy Does Not Enhance Cognitive Functioning in Children With Down Syndrome. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 155, n. 4, p. 442-448, 2001.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, M.A.; CAMBIL, E., ABRANTE, A.; LÓPEZ-FERNÁNDEZ, R.; ESTEBAN, F. Sound therapy in sudden deafness. **Acta Otorrinolaringol. Esp.**, v. 63, n. 3, p. 165-172, 2012.

MADAN, C.R. Augmented memory: a survey of the approaches to remembering more. **Front Syst. Neurosci.**, v. 8, n. 30, 2014.

MALYKH, A.G.; SADAIE, M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. **Drugs**, v. 12; n. 70(3), p. 287-312, 2010.

MARISCO, C. *et al.* Piracetam prevents scopolamine-induced memory impairment and decrease of NTPDase, 5'-nucleotidase and adenosine deaminase activities. **Neurochemical Research**, v. 38, n. 8, p. 1704-1714, 2013.

MARTÍNEZ Z., M.; HENAO, L.; G. C.; GÓMEZ, L.A. Comorbilidad del trastorno por déficit de atención e hiperactividad con los trastornos específicos del aprendizaje. **Revista Colombiana de Psiquiatría**, v. 38, n. 1, p. 179-194, 2009.

MELNIKOV, O.A.; LILENKO, S.V.; NAUTA, J.; OUWENS, M.J. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 31, n. 11, p. 1951-1952, 2015.

MOSTAFA, H. *et al.* The role of piracetam in treatment of sickle cell anemia. **Therapy**, v. 6, n. 7, 2012.

NAGALLA, S.; BALLAS, S.K. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 4, n. 3, Mar. 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD003426.pub6.

NASCIMENTO, J.L M.; BASTOS, G.N.T. Psicofármacos para aprimoramento das funções cognitivas. **Neurociências**, v. 7, n. 3, 2011.

NISTOR, M.; BEHRINGER, W.; SCHIMIDT, M.; SCHIFFNER, R. A Systematic Review of Neuroprotective Strategies during Hypovolemia and Hemorrhagic Shock. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 18, n. 11, 2017.

NOOTROPIL®: Piracetam. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA. Farmacêutica Responsável: Silvia Regina Brollo – CRF-SP 9815, 2015. Bula de Remédio.

OVANESOV, K.B.; IVANOV, A.V.; SHIKINA, I.B.; SHCHUROVASKAIA, I. Effect of piracetam on photosensitivity of the retina and timing of the visual-motor reaction with head injury. **Eksp. Klin Farmakol.**, v. 65, n. 6, p. 64-66, 2002.

OZDEMIR, H.; AKINCI, E.; COSKUN, F. Comparison of the effectiveness of intravenous piracetam and intravenous dimenhydrinate in the treatment of acute peripheral vertigo in the emergency department. **Singapore Med. J.**, v. 54, n. 11, p. 649-652, 2013.

RIABCHIKOVA, N. A.; TUSHMALOVA, N. A.; PRAGINA, L. L.; SHUL'GOVSKII, V. V. Effect of piracetam on the conditional reflex memory under probable reinforcement conditions. **Eksp. Klin Farmakol.**, v. 64, n. 6, p. 17-19, 2001.

RIDDINGTON, C.; DE FRANCESCHI, L. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 4, n. 7, 2002.

REQUETIM, Luís Ricardo Charneca. **A utilização em terapêutica de substâncias com atividade nootrópica**. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Algarve, Faro, 2013.

SAMARTGIS, J.R.; SCHACHTE, L.; HAZI, A.; CROWE, S.F. Piracetam, an AMPAkinic drug, facilitates memory consolidation in the day-old chick. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 103, n. 2, p. 353-358, 2012.

SZALMA, I. *et al.* Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 82, n. 4, p. 1430-1435, 2006.

SINGH, K.R., SINGH, M. Current perspectives in the pharmacotherapy of vertigo. **Otorhinolaryngol Clin. Int. J.**, v. 4, n. 2, p. 81-85, 2012.

UEBELHACK, R. *et al.* Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery. **Pharmacopsychiatry**, v. 36, n. 3, p. 89-93, 2003.

VERMA D.K. *et al.* Metabolic enhancer Piracetam attenuates the translocation of mitochondrion-specific proteins of caspase-independent pathway, poly [adp-ribose] polymerase 1 up-regulation and oxidative DNA fragmentation. **Neurotoxicity Research**, v. 34, p. 198-219, 2018a.

VERMA D.K. *et al.* New therapeutic activity of metabolic enhancer piracetam in treatment of neurodegenerative disease: Participation of caspase independent death factors, oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1864, n. 6, p. 2078-2096, 2018b.

WAEGEMANS, T. *et al.* Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 13, n. 4, 217-224, 2002.

WANG, Y.L.; LI, F.; CHEN, X. Piracetam prevents memory deficit induced by postnatal propofol exposure in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 779, p. 59-65, 2016.

WINBLAD, B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. **CNS Drug Reviews**, v. 11, n. 2, p. 169-182, 2005.

WINNICKA, K.; TOMASIAK, M.; BIELAWKA, A. Piracetam ñ an old drug with novel properties? **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 62, n. 5, p. 405-409, 2005.

YANG, Y.; FENG, J.; XU, F.; WANG, J. Piracetam inhibits ethanol (EtOH)-induced memory deficit by mediating multiple pathways. **Brain Res.**, v. 1676, 2017.

ZHANG, J. *et al.* Piracetam for aphasia in post-stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **CNS Drugs**, v. 30, n. 7, 575-587, 2016.

ZAVADENKO, N.N.; GUZILOVA, L.S. The consequences of closed traumatic brain injury and piracetam efficacy in their treatment in adolescents. **Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova**, v. 108, n. 3, p. 43-48, 2008.

ZAVADENKO, N.N.; RUMIANTSEVA, M., V.; TOLSTOVA, V.A. Dyslexia: clinical, neurophysiological and neuropsychological manifestations during the treatment with Nootropil. **Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova**, v. 109, n. 5, p. 36-42, 1 jan. 2009.