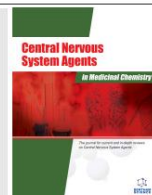


BENTHAM
SCIENCE

Neuronutrientes e Sistema Nervoso Central: Uma Revisão Sistemática



Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida^{1,2}, Idiberto José Zotarelli-Filho^{2,3,*}, Maria Eduarda Nogueira de-Almeida⁴, Caio Gonçalves Souza⁵, Vitorio Luis Kemp⁵ e Williams Santos Ramos⁵

¹Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil;

Brasileira de Nutrologia/ Associação Brasileira de Nutrologia, Catanduva, São Paulo, Brasil;

Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil;

Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil;

²ABRAN - Associação

³FACERES - Faculdade de

Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil;

⁴Departamento de Nutrição e Metabolismo, USP - Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil;

⁵Departamento de Assuntos Médicos, Apsen Farmacêutica, São Paulo, Brasil

© 2023 O(s) autor(es). Publicado pela Editora Bentham Science. Este é um artigo de acesso aberto publicado sob CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

Resumo: Introdução: O cérebro é o órgão mais complexo do corpo humano, com alta e constante demanda de insumos. A nutrição adequada é essencial para o funcionamento completo do cérebro, não só pelo aporte energético, principalmente dos carboidratos, mas também pelo aporte adequado de outros macronutrientes e micronutrientes para a síntese de neurotransmissores e componentes protéicos. Vitaminas, minerais e outros componentes da dieta também constituem os chamados "neuronutrientes".

Objetivo: Foi desenvolver uma revisão sistemática para destacar os principais neuronutrientes e estudos clínicos que direcionam estratégias para um estado nutricional adequado.

Métodos: Seguiram-se as regras da Plataforma de Revisão Sistemática-PRISMA. A pesquisa foi realizada no período de outubro de 2021 a fevereiro de 2022 e desenvolvida com base no Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico. A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE e o risco de vies foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane.

Resultados: Foram encontrados 234 artigos e 167 artigos foram avaliados na íntegra, sendo que 118 foram incluídos e avaliados no presente estudo. De acordo com o instrumento GRADE, a maioria dos estudos (>50%) seguiu um modelo de estudo clínico controlado e teve um bom desenho metodológico. A avaliação geral resultou em 54 estudos com alto risco de vies devido ao pequeno tamanho da amostra. Os macronutrientes mais importantes na neuronutrição são a fosfatidilserina e o triptofano. Os micronutrientes são folato de metila, vitaminas B6 e B12, magnésio, arginina, colina e niacina.

Conclusão: As áreas de neurologia e psiquiatria têm apresentado grandes avanços no aprofundamento do conhecimento em profilaxia e fisiopatologia, bem como no tratamento de doenças estabelecidas. O reconhecimento do papel da nutrição como coadjuvante desses processos está crescendo atualmente. A busca em bases científicas por neuronutrientes revela um grande crescimento de publicações relacionadas a esse tema. No presente texto, alguns desses nutrientes foram explorados para verificar o estado atual do conhecimento.

Palavras-chave: Micronutrientes, macronutrientes, neuronutrientes, neuronutrição, sistema nervoso central, ensaios clínicos, saúde cerebral.

1. INTRODUÇÃO

O cérebro é o órgão mais complexo do corpo humano. Por esse motivo, possui uma demanda alta e constante de insumos [1]. Mesmo correspondendo a cerca de apenas 2% do peso corporal, 20% de toda a energia consumida pelo corpo é utilizada para o seu funcionamento [2]. Da mesma forma, também utiliza 20% de todo o oxigênio inalado.

[2]. Cada vez mais, o ser humano reduz suas necessidades de trabalho com aspectos físicos do corpo e aumenta as demandas ligadas aos processos cognitivos e criativos [3].

Nesse contexto, a busca pelo melhor desempenho cerebral possível e sua manutenção ao longo dos anos torna-se fundamental para a melhor adaptação do homem ao mundo moderno. Pode-se considerar que existem alguns pilares para uma saúde cerebral adequada, que é definida como integridade mental e cognitiva ótima com ausência de distúrbios neurológicos evidentes [4]. Dentre estes, a qualidade do sono, a regularidade

*Correspondência dirigida a este autor na FACERES - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil;
E-mail: dr.idiberto Zotarelli@faceres.com.br

prática ampla de atividade física, socialização, capacidade de controle do estresse, controle de doenças e alimentação são reconhecidas.

Sem dúvida, uma alimentação adequada é essencial para o completo funcionamento do cérebro, não só pelo aporte energético, principalmente dos carboidratos, mas também pelo aporte adequado de outros macronutrientes, sendo os lipídios constituintes fundamentais de toda a estrutura e os aminoácidos são necessários o tempo todo para a síntese de neurotransmissores e componentes protéicos [2]. Além disso, vitaminas, minerais e outros componentes dietéticos também são necessários para aspectos estruturais e funcionais. Tem sido comum o uso do termo “neuronutrientes” para designar as substâncias com maior potencial de impacto no sistema nervoso central (SNC).

Portanto, o presente estudo desenvolveu uma revisão sistemática para destacar os principais neuronutrientes e estudos clínicos que direcionam estratégias para um estado nutricional adequado.

2. MÉTODOS

2.1. Design de estudo

As regras da Plataforma de Revisão Sistemática-PRISMA (Relatórios transparentes de revisões sistemáticas e meta-análises (Disponível em: [HTTP://www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/)) foram seguidas.

2.2. Fontes de dados e estratégia de pesquisa

As estratégias de busca para esta revisão sistemática foram baseadas nos Termos MeSH: “*Micronutrientes; Macronutrientes; Neuronutrientes; Neuronutrição; Sistema nervoso central; Testes clínicos; Saúde do cérebro*”. O processo de busca literária foi realizado no período de outubro de 2021 a fevereiro de 2022 e desenvolvido com base no Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico. Também foi utilizada a combinação das palavras-chave com os booleanos “OR”, “AND” e o operador “NOT” para direcionar os artigos científicos de interesse.

2.3. Qualidade do estudo e risco de viés

A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE, e o risco de viés foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane. Dois revisores independentes (1 e 2) realizaram a pesquisa e a seleção dos estudos. A extração de dados foi realizada pelo revisor 1 e revisada integralmente pelo revisor 2. Um terceiro investigador decidiu alguns pontos conflitantes e tomou a decisão final de escolher os artigos.

2.4. Análise Estatística

Para a análise dos dados foi construído um banco de dados em planilha do Microsoft Excel, que foi exportado para o Minitab 18® programa estatístico (versão 18. Minitab. LLC. State College. Pensilvânia, EUA). O teste de Cohen foi realizado para calcular o tamanho do efeito (tamanho do efeito) e o inverso do erro padrão (precisão ou tamanho da amostra) foi determinado para determinar o risco de viés nos estudos usando o gráfico de funil. Também foi determinado o Teste de Heterogeneidade (Teste do Qui-quadrado – χ^2) dos resultados entre os estudos, com $p < 0,05$ sem diferença estatisticamente significativa, no IC 95%.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 234 artigos. Inicialmente, foi excluída a duplicação de artigos. Após esse processo, os resumos foram avaliados e nova exclusão foi realizada, retirando-se os artigos que não contemplavam o tema deste artigo. Um total de 167 artigos foram avaliados na íntegra e 118 foram incluídos e avaliados no presente estudo (fig. 1).

De acordo com o instrumento GRADE, a maioria dos estudos ($12 = 91,8\% > 50\%$) seguiu um modelo de estudo clínico controlado e teve um bom desenho metodológico, com $p < 0,05$. Considerando a ferramenta Cochrane para risco de viés, a avaliação geral resultou em 54 estudos com alto risco de viés devido ao pequeno tamanho da amostra.

A Fig. (2) apresenta os resultados do risco de viés dos estudos através do Funnel Plot, mostrando o cálculo do Effect Size (Magnitude da diferença) utilizando o Teste de Cohen (d). A precisão (tamanho da amostra) foi determinada indiretamente pelo inverso do erro padrão ($1/\text{Erro Padrão}$). Esse gráfico teve um comportamento simétrico, não sugerindo risco significativo de viés, tanto entre estudos com tamanho amostral pequeno (menor precisão) que são mostrados na base do gráfico quanto em estudos com tamanho amostral grande que são apresentados na região superior.

4. PRINCIPAIS DESCOBERTAS

4.1. Macronutrientes - Neuronutrição

Os carboidratos representam a principal matriz energética para o SNC. As fontes alimentares mais importantes são os carboidratos, representados pelos cereais, tubérculos, raízes, frutas, legumes e açúcares em geral. Eles fornecem 55 a 65% de suas calorias totais. Por fim, todos são convertidos em glicose, que é a única fonte de energia utilizada pelo SNC [1]. As proteínas desempenham um papel fundamentalmente plástico, constituindo praticamente todos os tecidos do corpo humano, inclusive o cérebro. Também desempenha um papel importante no transporte plasmático de várias substâncias e nas defesas imunológicas, e atua como intermediário em inúmeras reações metabólicas, no papel de hormônios, mediadores ou enzimas. Em condições de jejum prolongado, eles fornecem energia por meio de sua conversão em glicose [2].

Os lipídios desempenham um papel plástico, sobretudo na construção da membrana celular, e também como reserva energética. São precursores de várias substâncias importantes, como alguns hormônios e mediadores inflamatórios. Alguns dos macronutrientes mais importantes e seus papéis mais aceitos na neuronutrição são discutidos abaixo [5].

4.2. Fosfatidilserina

A membrana celular é uma estrutura complexa, atualmente definida como um mosaico fluido. É uma bicamada lipídica com componentes proteicos e glicoprotéicos distribuídos ao longo de toda a sua extensão, que atuam como receptores, canais porosos e sinalizadores. Os lipídios que formam essa bicamada são os fosfolipídios, com uma região apolar hidrofóbica e outra polar hidrofílica, sendo a primeira voltada para o centro da membrana e a segunda voltada para o exterior e o interior (citoplasma) da célula. Costuma-se dizer que a membrana é líquida, pois seus componentes

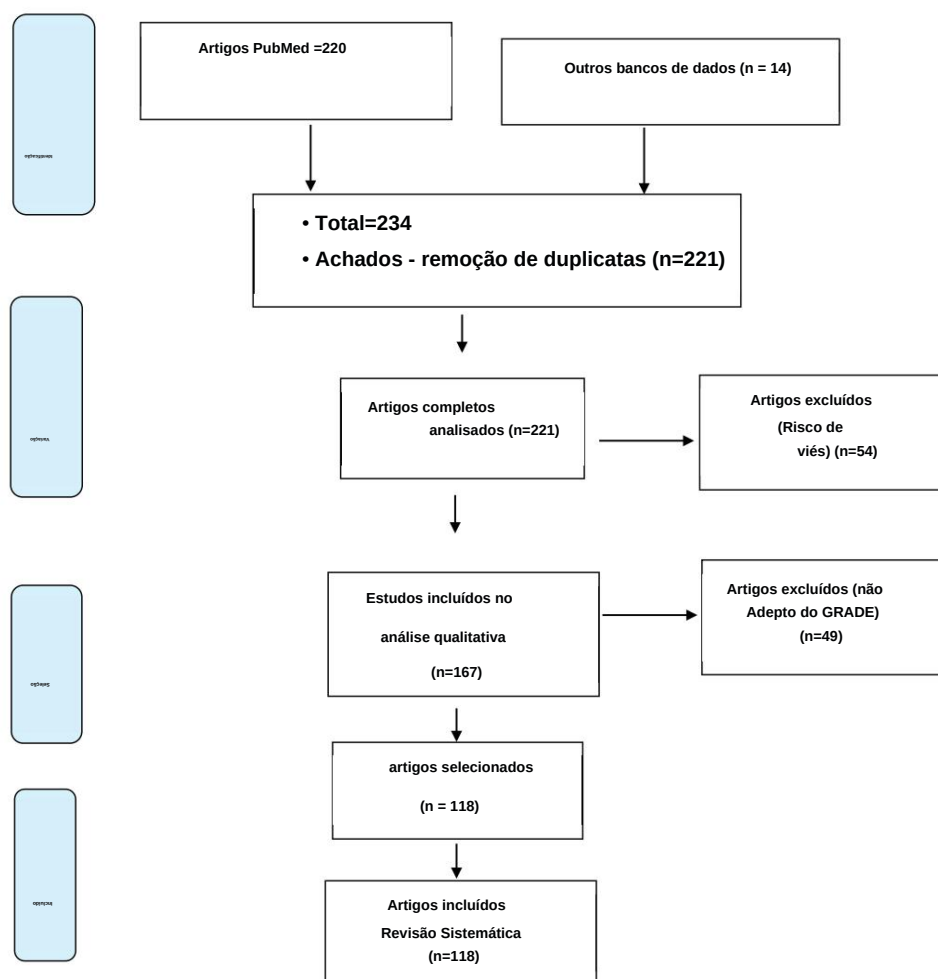


Figura 1). Elegibilidade do estudo (revisão sistemática).

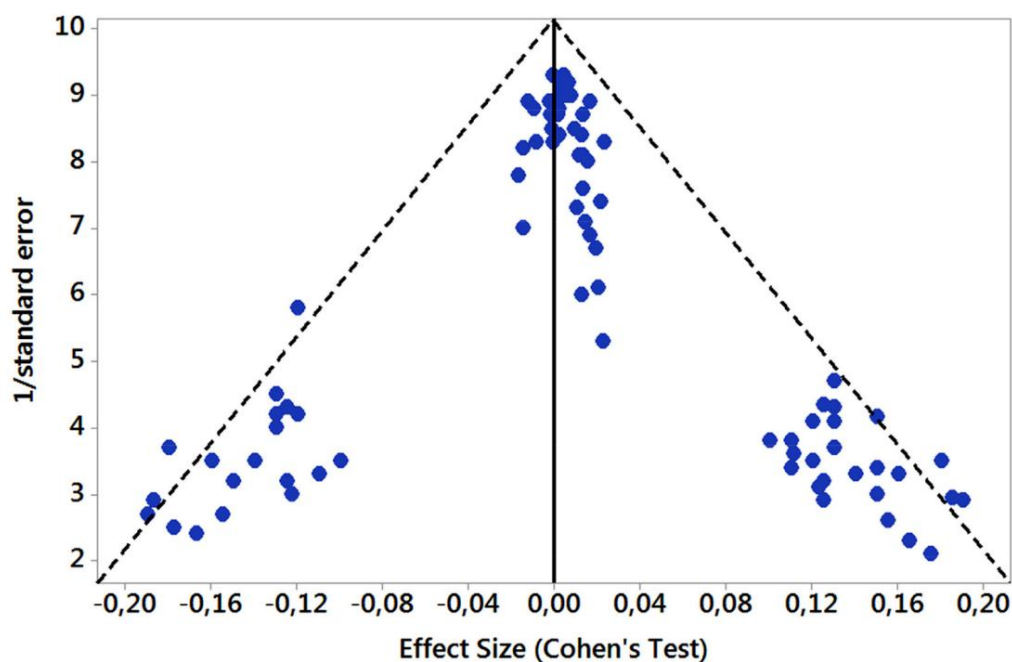


Figura 2). O gráfico de funil simétrico não sugere um risco de viés entre os pequenos estudos de tamanho de amostra mostrados na parte inferior do gráfico. Os estudos de alta confiança e alta recomendação são mostrados acima do gráfico. (Uma versão de maior resolução/cor desta figura está disponível na cópia eletrônica do artigo).

não estão posicionados de forma fixa, mas se movem através da membrana, o que lhe confere um perfil dinâmico [5].

Além disso, a fosfatidilserina é um fosfolípido da membrana celular que se expressa internamente, denominado citosólico. Contribui para as propriedades físicas e estruturais da membrana e, especialmente nas células neuronais, também para o processo de sinalização [5]. A fosfatidilserina atua na transdução de sinais principalmente no que diz respeito à translocação da proteína quinase C (PKC) para a membrana e sua ligação específica a este fosfolípido. Todas as isoformas de PKC são estritamente dependentes da fosfatidilserina para sua atividade [5]. Os membros da família PKC regulam inúmeras respostas celulares, como expressão gênica, secreção de proteínas, proliferação celular, resposta inflamatória e até mesmo processos de apoptose [6]. Eles também atuam no processo de liberação de mediadores na fenda sináptica por exocitose e numerosos receptores sinápticos e proteínas envolvidas nesse processo são modulados por eles [6].

As funções estruturais e regulatórias dos fosfolípidos nas membranas celulares têm despertado o interesse na pesquisa de suas propriedades terapêuticas no SNC. Os estudos iniciais usaram extratos de cérebro bovino ricos em fosfatidilserina, que pareciam ser capazes de reduzir o processo degenerativo observado em certas doenças, como o mal de Alzheimer. A partir da década de 1990, esses estudos pararam de avançar devido aos riscos de contaminação pela “doença da vaca louca”. Mais recentemente, esforços têm sido feitos para extrair essa substância da soja e Schreiber *et al.* [7], em 2000, publicaram resultados favoráveis da suplementação com fosfatidilserina vegetal para o tratamento do declínio cognitivo associado à senilidade. Jorissen *et al.* [8] mostraram em um estudo de 2002 a segurança do uso de fosfatidilserina derivada da soja em humanos na dose de até 600 mg por dia.

Além disso, sabe-se que o processo de envelhecimento leva a alterações tanto na composição quanto no conteúdo lipídico da membrana celular, o que pode levar à redução de sua fluidez, perda de capacidades enzimáticas, redução de receptores e, principalmente, danos aos mecanismos de transdução de sinais elétricos pelos quais as células nervosas se comunicam [9]. Este conhecimento levou à ideia de que a suplementação de fosfatidilserina poderia ajudar a preservar as funções e a estrutura das membranas celulares do SNC, permitindo tanto a prevenção quanto, eventualmente, a reparação de suas propriedades à medida que são progressivamente prejudicadas pela senilidade [10, 11].

Para que esse efeito seja possível, ele deve ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que já foi demonstrado [12]. A fosfatidilserina influencia o funcionamento das membranas neuronais através de vários mecanismos já demonstrados, principalmente em modelos animais, como liberação de vesículas contendo neurotransmissores, transdução de sinal, restauração da liberação adequada de acetilcolina, comunicação entre neurônios, manutenção dos balanços de sódio, regulação do potássio e cálcio-magnésio do crescimento celular, aumento da densidade de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que são reduzidos com o envelhecimento e aumento da eficiência da transmissão sináptica no hipocampo [10, 13-20]. Além disso, o NMDA é um receptor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico e tem um papel importante na mediação de importantes funções nas neurotransmissões, como cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade [21].

Somado a isso, os autores Sun & Sun [22], 1979, publicaram um artigo que descrevia a “hipótese da membrana do envelhecimento”. A ideia defendida por esses autores é que as mudanças observadas ao longo dos anos na estrutura molecular e nas interações entre lipídios e proteínas nas membranas celulares do SNC podem prejudicar suas funções, contribuindo para as perdas cognitivas próprias do envelhecimento. Dentre essas possíveis alterações, relacionadas a processos de perdas estruturais e funcionais da membrana, pode-se incluir a queda na concentração de fosfatidilserina na membrana. Sua quantidade no cérebro humano é maior do que a observada em outros tecidos, mas há uma redução com a idade e, com base nisso, é antiga a ideia de que sua suplementação pode colaborar na redução de danos cerebrais. causada pelo envelhecimento [18].

Alguns ensaios clínicos já foram realizados com a suplementação de fosfatidilserina em humanos. Nesse sentido, uma melhora na função cognitiva já foi demonstrada em pacientes com Alzheimer [23, 24] e com processos de comprometimento cognitivo de diferentes graus ligados à senilidade [23-31] ou comprometimento da memória também ligados ao envelhecimento [27]. Zhang *et al.* [32], estudando modelos humanos e animais de Alzheimer, mostraram que a fosfatidilserina leva à redução da colinesterase, que tem ação colinérgica, melhora a memória e diminui o processo inflamatório hipocampal. É importante lembrar que os medicamentos comumente usados para a doença de Alzheimer buscam aumentar a expressão de neurotransmissores colinérgicos.

Nesse sentido, Fünfgeld *et al.* [33] mostraram que pode ser possível atenuar a demência senil ligada ao Parkinson com suplementação de fosfatidilserina. Segundo Glade & Smith [12], que revisaram esse tópico em publicação de 2015, ele é capaz de dar suporte às funções cognitivas humanas, incluindo a formação da memória de curto prazo e a consolidação das de longo prazo, além da capacidade de recuperar memórias ou criar memórias, aprender e lembrar informações, capacidade de focar a atenção, raciocinar e resolver problemas, habilidades de linguagem, capacidade de se comunicar e, finalmente, também suporta funções locomotoras, especialmente reações rápidas e reflexos.

Além disso, a fosfatidilserina também interfere em processos ligados a aspectos psicológicos. Partoazar *et al.* [34] verificaram sua capacidade de aliviar comportamentos depressivos em modelos animais de acidente vascular cerebral, por meio da atenuação de processos inflamatórios no hipocampo. Baumeister *et al.* [35] demonstraram sua capacidade de restaurar o desempenho cognitivo e a atividade cortical em humanos submetidos experimentalmente ao estresse. Monteleone *et al.* [36] causaram estresse físico em humanos usando uma bicicleta ergométrica e mostraram que a administração prévia de fosfatidilserina foi capaz de reduzir a resposta orgânica ao estresse com redução da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol, efeito semelhante ao obtido pelos mesmos autores quando testaram a administração crônica desse nutriente [37]. Mais e outros. [38] demonstraram os efeitos positivos da fosfatidilserina obtida da lecitina de soja em vários aspectos da doença de Alzheimer, incluindo memória, cognição, atividades diárias e humor. Hirayama *et al.* [39] avaliaram o uso de fosfatidilserina na memória e sintomas de déficit de atenção hi-

transtorno de hiperatividade (TDAH) e mostrou que houve melhora desses sintomas, além de uma resposta favorável na memória auditiva de curto prazo.

A Food and Drug Administration dos EUA tem uma alegação de saúde qualificada aprovada para fosfatidilserina como suplemento, observando que as evidências científicas atuais ainda são preliminares e limitadas: “reduzir o risco de declínio cognitivo e demência em idosos” [40].

4.3. triptofano

O triptofano é um dos aminoácidos essenciais para o ser humano. Isso significa que ele precisa ser ingerido, pois não pode ser sintetizado a partir de precursores. Além de seu papel como constituinte de proteínas, também participa de diversas vias metabólicas. Duas delas são de particular importância: a via da quinurenina, que leva à síntese do ácido nicotínico, precursor da coenzima nicotinamida ade nove dinucleotídeo (NAD), e a via da serotonina, que leva à produção de serotonina e melatonina. A participação do triptofano e seus metabólitos na melanogênese também é reconhecida [41].

Nesse contexto, cerca de 1 a 2% do triptofano ingerido é convertido em serotonina, hormônio que atua em diversas áreas do SNC, com papéis bem estudados no humor, sono, apetite, memória e comportamento sexual [42]. Esses dados já são bem conhecidos do clínico, pois os inibidores da recaptação de serotonina, que agem aumentando sua concentração na fenda sináptica, são utilizados no tratamento de diversas condições, como depressão e obesidade [43]. A ativação exagerada da via neuronal, com desequilíbrio de metabólitos e desvio de precursores, tem sido implicada em diversas doenças neuropsiquiátricas, como depressão, agressividade, suicídio, Alzheimer, esquizofrenia, entre outras [44].

Nesse sentido, alterações nas concentrações sanguíneas de triptofano podem levar à menor produção de serotonina e melatonina, com implicações no surgimento ou agravamento de diversas doenças. Uma metanálise publicada por Ogawa *et al.* em 2014 mostraram que pacientes com depressão maior têm níveis circulantes mais baixos de triptofano [45] e outros estudos mostraram que a presença de alguns fatores agravantes, como ideação suicida e agressão, estava relacionada a concentrações ainda mais baixas de triptofano [41, 46].

Com base nesses achados, vários estudos foram realizados para verificar se o aumento da quantidade de triptofano circulante poderia desempenhar um papel no tratamento de algumas condições psiquiátricas. Nesse sentido, uma metanálise publicada por Sarris *et al.* em 2016 [47] concluiu que o uso de triptofano em conjunto com o tratamento tradicional levou a melhores respostas terapêuticas para pacientes com depressão. E considerando que o triptofano também é um precursor da melatonina, sua suplementação também tem sido avaliada como coadjuvante no tratamento de distúrbios do sono. Um desses estudos usou cereais enriquecidos com triptofano por três semanas versus placebo e os autores descobriram que o grupo de intervenção teve melhor qualidade, sono mais longo e menor fragmentação e latência do sono [48].

4.4. Micronutrientes - Neuronutrição

Micronutrientes são substâncias necessárias em pequenas quantidades e representadas, basicamente, por vitaminas e minerais. O cérebro utiliza praticamente todos os micronutrientes da dieta, porém alguns deles são de particular importância e serão discutidos a seguir.

4.5. Metilfolato

O folato, ou vitamina B9, é uma substância química formada por um anel de pterina e um ácido p-aminobenzóico, que pode conter de uma a seis moléculas de glutamato. Apesar de usarmos frequentemente o termo “ácido fólico”, por ser esta a forma mais encontrada em alimentos fortificados, medicamentos e suplementos, para o corpo humano utilizar este nutriente ele deve ser convertido dentro da célula em tetraidrofolato. O ácido fólico, de origem sintética, é a forma comumente utilizada pelas indústrias alimentícia e farmacêutica, devido à sua estabilidade. A forma L-5-metiltetrahidrofolato (L5-MTHF), ou simplesmente metil folato, é a forma predominante em alimentos naturais, a mais abundante no plasma e a mais metabolicamente ativa, circulando ligada à albumina [49].

No sistema digestivo, a maior parte do folato de metila da dieta é convertida em L5-MTHF. Já o ácido fólico é reduzido nas células da mucosa intestinal, com o auxílio da enzima diidrofolato redutase, a diidrofolato e depois a tetraidrofolato. Posteriormente, o tetraidrofolato é transformado em L5-MTHF, com auxílio das enzimas serina hidroximetiltransferase e 5,10-metilenetetraidrofolato redutase (MTHFR), com posterior liberação no plasma [50]. As fontes nutricionais de folato são vegetais verde-escuros, legumes, algumas frutas e vísceras [50]. Apesar de sua disseminação em uma ampla variedade de produtos, devido à sua habilidade, perdas significativas ocorrem durante a produção agrícola, transporte e cozimento [51].

A biodisponibilidade e absorção de metil folato e ácido fólico da dieta são semelhantes em doses equimolares [49]. No entanto, alguns estudos mostram que 1/3 da população tem mutações genéticas que fazem com que a conversão adequada de ácido fólico em metil folato seja prejudicada [52]. Nesses indivíduos, a ingestão de ácido fólico muitas vezes não é suficiente para manter níveis fisiológicos adequados de folato de metila, levando a sinais e sintomas de deficiência [53]. Além disso, a forma de metilfolato tem menos interações com outras drogas e não mascara a deficiência de vitamina B12, eventos que podem ocorrer com a forma sintética do ácido fólico [52], e alguns estudos mostram que pode até ser mais eficaz no aumento do folato concentrações dentro do eritrócito [54] e até mesmo no plasma [53].

A Tabela 1 mostra que as funções do folato no ser humano corpo pode ser resumido em três grupos [55-57].

Com base nessas principais funções, vários pesquisadores têm procurado avaliar os efeitos da deficiência de folato em humanos, visando estratégias de prevenção e tratamento. O problema mais conhecido refere-se à importância do folato para o fechamento adequado do tubo neural [58]. Outro efeito bem estudado da deficiência de folato é a anemia megaloblástica, devido à eritropoiese ineficaz, muito semelhante à observada na vitamina

deficiência mínima de B12. Os dados também mostram um risco aumentado de alguns tipos de câncer, como cervical, colorretal e de mama [55]. Do ponto de vista cardiovascular, talvez o principal risco esteja ligado ao aumento dos níveis séricos de homocisteína, que afeta a aterogênese. Os efeitos podem ser um acidente vascular cerebral, estenose cártida, doença aterosclerótica coronária e aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares em geral [55]. Para o presente documento, entretanto, estamos particularmente interessados nas consequências neuropsiquiátricas.

Tabela 1. Funções do folato no corpo humano.

1) Metabolismo de proteínas: atua como coenzima em reações envolvendo transferência de carbono. Também participa da produção de metionina, baseada na homocisteína [49]. Este último aspecto é de grande relevância visto que a homocisteína é um aminoácido ligado à fisiopatologia de lesões endoteliais e doenças cardiovasculares, além de ser reconhecido como neurotóxico. A deficiência nutricional de folato leva ao acúmulo de homocisteína [55, 56].
2) Síntese de DNA, RNA e neurotransmissores: o folato é necessário para a produção de purinas e timidilato e, por meio de sua ação como cofator para a conversão de homocisteína em metionina, permite maior conversão desta em adeno silemetionina, um composto fonte de grupos metil usado para sintetizar creatina, fosfolípidios, neurotransmissores e também metilação de DNA e RNA [57].
3) Doenças crônicas não transmissíveis: por estar associado aos processos epigenéticos de metilação do DNA, o folato atua no desenvolvimento celular e na regulação da expressão gênica, além de modular a síntese de neurotransmissores.

A deficiência de folato pode estar ligada a delirium, psicose, depressão e demência [59]. Também são verificados prejuízos cognitivos, visuais, de linguagem, atenção, memória e verbalização [55]. Esses eventos estão ligados ao seu papel como modulador da síntese de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina [60] e também devido à hiperhomocisteinemia [57]. A deficiência também pode reduzir a disponibilidade de biopterina, um cofator para a síntese de dopamina e serotonina [59], tornando possível definir grupos de pacientes candidatos à suplementação [61].

Além disso, um estudo randomizado controlado por placebo de Coppen et al. [62] envolvendo 127 pacientes mostraram que 500 mcg por dia de folato melhorou a ação da fluoxetina na dose de 20 mg/dia. De fato, especialmente em pacientes com risco de deficiência, a suplementação de folato tem sido recomendada como uma estratégia adicional para controlar os processos depressivos habituais [63] e também a depressão maior [64]. Papakostas et al. [65], em um estudo publicado em 2012, foram estudados 148 pacientes com depressão maior resistentes a inibidores seletivos da recaptção de serotonina e, por meio de randomização e controle de placebo e verificaram que a adição de folato de metila foi capaz de auxiliar na remissão dos sintomas de pacientes.

Além disso, Kose & Sayar, em editorial de 2018, reforçam essa nova possibilidade terapêutica [66]. Uma revisão recente da literatura recomenda a adição de folato ao tratamento tradicional em transtornos do humor, especialmente para aqueles pacientes com uma resposta insatisfatória às drogas convencionais [67]. Sarris et al. em um estudo de 2016 [47] descobriu que o uso de folato de metila junto com o tratamento tradicional da depressão levou a

melhores respostas terapêuticas. O folato é metabolicamente relacionado ao DNA, RNA e neurotransmissores [67].

Além disso, vários estudos correlacionaram a demência de Alzheimer ao estado nutricional de folato e homocisteína [56]. Bell e cols. [68] mostraram uma alta correlação entre pontuações baixas em testes cognitivos e a elevação de homocisteína. Clarke e outros [69] encontraram mais casos de Alzheimer em pacientes com concentrações séricas no tercil superior de homocisteína e no tercil inferior de folato. McCaddon et al. [70], em um estudo de casos (Alzheimer) e controles, mostraram maiores concentrações de homocisteína em casos do que em controles. Snow don et al. [71] descobriram que baixas concentrações séricas de folato estavam fortemente associadas a um alto grau de atrofia neocortical.

Nesse sentido, a cognição também tem sido relacionada ao estado nutricional de concentração de folato e homocisteína, principalmente em idosos. Goodwin e outros. [72], Morris et al. [73], e Linderbaum et al. [74] encontraram pontuações mais altas em testes cognitivos em pacientes com concentrações séricas de folato mais altas. Tucker e outros. [75] encontraram uma correlação com índices encefalográficos de cognição, mas não com testes de desempenho. Riggs et al. [76] encontraram uma alta correlação entre alto teor de folato e baixa homocisteína com bons resultados em testes de orientação espacial.

4.6. Vitaminas B6 e B12

As vitaminas B6 e B12 compartilham suas vias metabólicas com o folato e atuam como cofatores mútuos. A maioria dos estudos sobre os efeitos do folato, descritos acima, refere-se a efeitos observados pela interação dessas substâncias, especialmente porque a deficiência de ambas pode levar à hiperhomocisteinemia [57], uma vez que estão envolvidas na produção de metionina sintetase , responsável pela conversão da homocisteína em metionina.

Em casos de hiper-homocisteinemia com comprometimento cognitivo, a suplementação de vitaminas B12, B6 e ácido fólico pode melhorar a função da barreira hematoencefálica, o que pode estar relacionado a um menor risco de demência [77]. A vitamina B6 tem sido estudada, quanto ao seu papel no sistema nervoso central, há mais de 50 anos [78] e o estado nutricional adequado geralmente está associado a um melhor desempenho cerebral [79].

Entre os idosos, uma correlação positiva com a prega cortical local em todo o cérebro já foi demonstrada em casos de incapacidade, associada a pequenas alterações na conectividade funcional [80]. Em associação com a vitamina B12, foi demonstrada uma associação de sua deficiência com depressão, especialmente em vegetarianos [81]. A vitamina B12 é responsável por ativar o ácido fólico, convertendo-o em sua forma biologicamente ativa (tetrahidrofolato). Assim, a deficiência de vitamina B12 leva indiretamente a uma deficiência de ácido fólico.

Mesmo que o estado nutricional do ácido fólico seja adequado, suas funções não são cumpridas adequadamente se não houver vitamina B12 suficiente. Por outro lado, a vitamina B12 não pode funcionar corretamente na reciclagem da homocisteína sem a presença do ácido fólico. Assim, essas duas vitaminas são interdependentes e compartilham o papel de serem responsáveis, quando deficientes, pela maioria das anemias macrocíticas. Também deve ser lembrado que a ingestão excessiva de ácido fólico pode mascarar a deficiência de B12.

Paralelamente aos efeitos compartilhados com o ácido fólico, a deficiência de vitamina B12 leva a alguns sinais e sintomas próprios, especialmente no sistema neurológico, incluindo neuropatia periférica, degeneração combinada subaguda da medula espinhal, neuropatia óptica, disfunção cognitiva, de transtorno mental leve confusão até demência franca e até distúrbios psicóticos [82]. A mielopatia é caracterizada por perda de mielina, degeneração axonal e gliose [57] e manifesta-se inicialmente por parestesias e fraqueza, afetando simetricamente os membros superiores e inferiores e, no curso, ocorrem paraplegia e graus variados de espasticidade [83].

Essas condições são mais comuns em idosos, alcoólatras, gastrectomizados e vegetarianos. As disestesias simétricas iniciam-se nos pés, inicialmente com alterações da sensibilidade posicional e vibracional; mais tarde, ocorrem ataxia, espasticidade e incontinência [57]. A progressão de alguns pacientes para Alzheimer e Parkinson, bem como outros tipos de declínios cognitivos, tem sido associada à deficiência de vitamina B12 [84]. Casos de transtorno depressivo refratário também foram associados à deficiência de vitamina B12 [85]. Não há relação direta entre a presença de distúrbios hematológicos, principalmente anemia megaloblástica, e o aparecimento de sintomas neurológicos e psiquiátricos, e mesmo pacientes com comprometimento grave desses sistemas podem não apresentar anemia megaloblástica [57]. A deficiência de B12 tende a ser mais frequente em pacientes mais velhos. Deve-se lembrar que os estoques de B12 demoram muito para serem esgotados, mesmo diante de um saldo negativo, podendo levar de 5 a 10 anos para que os sinais e sintomas se manifestem [82].

No entanto, entre os deficientes, estima-se que 75 a 90% tenham distúrbios neurológicos [86].

4.7. Magnésio

O magnésio tem sido extensivamente estudado por suas funções no SNC. Muitos estudos mostram seu efeito neuroprotetor após trauma cerebral e processos isquêmicos [87, 88] e os próprios processos de aprendizado e memória se beneficiam da elevação de magnésio no sistema nervoso central [89]. Zhu e outros [90] postularam que o magnésio pode reduzir a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que reduziria o risco de Alzheimer. Como o magnésio participa do processo de liberação de neurotransmissores e excitabilidade neuronal, sua manutenção em níveis fisiológicos no microambiente do SNC tem sido considerada relevante para o controle do processo de perdas cognitivas ligadas ao envelhecimento [91] e a redução do risco de demência [92].

A esse respeito, em um estudo clínico conduzido por Afsharfard et al, a suplementação de 500 mg de magnésio por 8 semanas melhorou os escores na escala de depressão de Beck entre pacientes com depressão [93] e Boyle et al. mostrou um efeito positivo da combinação de magnésio e outros produtos (como chá verde, Rhodiola e vitaminas do complexo B) na proteção do cérebro dos efeitos negativos do estresse [94]. Um estudo recente mostrou que níveis elevados de magnésio sérico estão associados a maiores volumes cerebrais e menores chances de doença cerebrovascular subclínica, sugerindo efeitos benéficos em vias relacionadas a aspectos relacionados à neurodegeneração e à medula espinhal [92].

4.8. arginina

A L-arginina é um aminoácido com diversas funções metabólicas, estando envolvida na geração de uma ampla gama de intermediários biologicamente ativos, como óxido nítrico, poliaminas, creatina e L-aminoácidos [95]. Há uma quantidade crescente de dados envolvendo este aminoácido como um mediador das atividades do sistema nervoso central, e o processo de envelhecimento tem mostrado produzir mudanças relevantes no metabolismo da arginina [96]. Na esquizofrenia, por exemplo, já foi demonstrado que há alteração no metabolismo da arginina [97] e outros estudos também relacionaram sua concentração ao migraine [98]. Em modelos animais, a arginina demonstrou ter efeitos antidepressivos após a indução do estresse através do aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro [99] e também efeitos protetores contra o estresse oxidativo no cérebro [100].

Além disso, no estudo MELAS, a arginina foi capaz de prevenir episódios semelhantes a AVC, embora não tenha evitado a atrofia cerebral [101]. Em outro braço deste estudo, também foi capaz de prevenir a recorrência de AVC em pacientes previamente afetados [102]. Em pacientes em uso de corticosteroides, a D-arginina pode atenuar os efeitos neurotóxicos induzidos por essa substância [103] e também demonstrou atuar como neuromodulador [95]. Pacientes com lesão do sistema nervoso central podem se beneficiar da suplementação de arginina devido ao seu efeito neuroprotetor [104].

4.9. colina

A colina participa de vários processos neuroquímicos e é essencial para o desenvolvimento e funções cerebrais [105]. É um precursor da acetilcolina, um mediador fundamental para a transmissão neuronal, e é um componente dos fosfolípidios da membrana celular [106]. Doenças neurodegenerativas caracterizadas por alterações na neurotransmissão colinérgica estão envolvidas na atividade da colina [106], inclusive através de efeitos epigenéticos [107], e a degeneração do sistema colinérgico está relacionada ao declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer [108].

Os efeitos adversos de uma dieta deficiente em colina incluem doença hepática gordurosa não alcoólica e dano muscular, mas características genéticas e epigenéticas determinam a suscetibilidade a essas condições [109]. Em voluntários saudáveis, a suplementação de colina leva a alterações nas ondas cerebrais, demonstrando sua ação metabólica [110], e a suplementação oral de colina já demonstrou aumentar seus níveis no sistema nervoso central [111]. Estudos mostram que a depressão pode estar relacionada aos níveis de colina, que mudam quando o paciente se recupera [112]. Em pacientes com Alzheimer precoce, o desempenho mental melhora após apenas 1 mês de tratamento com colina [113].

4.10. Niacina

A niacina, também conhecida como vitamina B3 e sua amida correspondente, a nicotinamida, tem funções no metabolismo energético e no reparo do DNA, além de ajudar a remover toxinas e produzir hormônios do estresse. Condições agudas do sistema nervoso central já foram relatadas em casos de deficiência de niacina [114]. Em modelos animais, a vitamina B3 foi capaz de

persiste na recuperação funcional de lesões traumáticas e isquêmicas do SNC [115] e também tem um papel antioxidante [116]. Em ratos, a deficiência de niacina pode afetar a atividade da tirosina hidroxilase, impactando o conteúdo de catecolaminas e serotonina, e há aumento da atividade dessa enzima na deficiência de niacina, com recuperação após suplementação [117].

Além disso, o conteúdo de dopamina e norepinefrina no cérebro é significativamente diminuído na deficiência de niacina [117]. A síndrome cerebral aguda, com redução da consciência, rigidez das extremidades e perda dos reflexos, já foi descrita devido à deficiência nutricional de niacina [114]. Efeitos neuroprotetores e ações sobre o metabolismo também foram demonstrados [118].

CONCLUSÃO

As áreas de neurologia e psiquiatria têm apresentado grandes avanços no aprofundamento do conhecimento em profilaxia e fisiopatologia, bem como no tratamento de doenças estabelecidas. O reconhecimento do papel da nutrição como coadjuvante desses processos está crescendo atualmente. A busca em bases científicas por neuronutrientes revela um grande crescimento de publicações relacionadas a esse tema. No presente texto, alguns desses nutrientes foram explorados para verificar o estado atual do conhecimento.

LISTA DE ABREVIACÕES

- SNC = Sistema Nervoso Central
- NAD = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
- L5-MTHF = L-5-metiltetrahidrofolato
- MTHFR = 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não aplicável.

NORMAS DE RELATÓRIO

As diretrizes do PRISMA foram seguidas.

FINANCIAMENTO

Nenhum.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses, financeiro ou outro.

RECONHECIMENTOS

Nenhum declarado.

MATERIAL SUPLEMENTAR

A lista de verificação PRISMA está disponível no site da editora junto com o artigo publicado.

REFERÊNCIAS

[1] Bourre, JM [O papel dos fatores nutricionais na estrutura e função do cérebro: uma atualização sobre as necessidades dietéticas]. *Rev. Neurol. (Paris)*, **2004**, 160(8-9), 767-792.

http://dx.doi.org/10.1016/S0035-3787(04)71032-2 PMID: 15454864

[2] Hernández-Rodríguez, J.; Manjarrez-Gutiérrez, G. Macronutrientes e formação de neurotransmissores durante o desenvolvimento do cérebro. *nutr. Rev.*, **2001**, 59(8), S49-S59. http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2001.tb05501.x PMID: 11519668

[3] De Masi, D. *Ozio criativo*; Sextante: Rio de Janeiro, **2000**.

[4] Wang, Y; Pan, Y; Li, H O que é saúde cerebral e por que é importante? *BMJ.*, **2020**, 371(m3683). http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3683 Mozzi, R.; Buratta, S.; Goracci, G. Metabolismo e funções da fosfatidilserina no cérebro de mamíferos. *Neurochem. Res.*, **2003**, 28(2), 195-214. http://dx.doi.org/10.1023/A:1022412831330 PMID: 12608694 Kim, H.-Y.; Huang, BX; Spector, A. Phosphatidylserine in the brain: Metabolism and function. *Prog. Lipid Res.*, **2014**, 56, 1-18.

[7] Schreiber, S.; Kampf-Sherf, O.; Gorfine, M.; Kelly, D.; Oppenheim, Y.; Lerer, B. Um ensaio aberto de fosfato tydilserina derivado de plantas para o tratamento do declínio cognitivo relacionado à idade. *Isr. j. Relato de Psiquiatria. Sel.*, **2000**, 37(4), 302-307. PMID: 11201936

[8] Jorissen, BL; Brouns, F.; Van Boxtel, MPJ; Riedel, WJ Segurança da fosfatidilserina derivada da soja em idosos. *nutr. Neurosci.*, **2002**, 5(5), 337-343. http://dx.doi.org/10.1080/1028415021000033802 PMID: 12385596 Schroeder, F. Papel da assimetria lipídica da membrana no envelhecimento. *Neurobiol. Envelhecimento*, **1984**, 5(4), 323-333. http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580(84)90010-1 PMID: 6397694 Nunzi, MG; Milão, F.; Guidolin, D.; Zanotti, A.; Toffano, G. Propriedades Terapêuticas da Fosfatidilserina no Cérebro Envelhecido. Em: *Fosfolipídios: considerações bioquímicas, farmacêuticas e analíticas*; Hanin, I.; Pepeu, G., Eds.; Springer US: Boston, MA, **1990**, pp. 213-218. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-1364-0_17 Toffano, G.; Bruni, A. Propriedades farmacológicas de lipossomas fosfolipídicos. *Pharmacol. Res. Commun.*, **1980**, 12(9), 829-845. http://dx.doi.org/10.1016/S0031-6989(80)80046-4 PMID: 6108574 Glade, MJ; Smith, K. Fosfatidilserina e o cérebro humano. *Nutrição*, **2015**, 31(6), 781-786. http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.10.014 PMID: 25933483

[13] Nishizuka, Y. Turnover of inositol phospholipids and signal trans duction. *Science*, **1984**, 225(4668), 1365-1370. http://dx.doi.org/10.1126/science.6147898 PMID: 6147898 Toffano, G. *O valor terapêutico do efeito da fosfatidilserina no cérebro envelhecido. Lecitina*; Springer, **1987**, pp. 137-146.

[15] Vannucchi, MG; Pepeu, G. Efeito da fosfatidilserina na liberação e conteúdo de acetilcolina em fatias corticais de ratos idosos. *Neurobiol. Envelhecimento*, **1987**, 8(5), 403-407. http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580(87)90034-0 PMID: 3683721 Furushiro, M.; Suzuki, S.; Shishido, Y.; Sakai, M.; Yamatoya, H.; Kudo, S.; Hashimoto, S.; Yokokura, T. Efeitos da administração oral de lecitina de soja transfosfatidilada fosfatidilserina na aprendizagem prejudicada da evitação passiva em camundongos. *Jpn. J. Pharmacol.*, **1997**, 75(4), 447-450. http://dx.doi.org/10.1254/jjp.75.447 PMID: 9469653 Zanotti, A.; Valzelli, L.; Toffano, G. Reversão da amnésia induzida por escopolamina por fosfatidilserina em ratos. *Psychopharmacol ogy (Berl.)*, **1986**, 90(2), 274-275. http://dx.doi.org/10.1007/BF00181257 PMID: 3097711 White, D. A composição fosfolipídica de tecidos de mamíferos. In: *Form and function of phospholipids*, **1973**, pp. 441-482.

[19] Cohen, SA; Müller, WE Alterações relacionadas à idade das propriedades do receptor NMDA no prosencéfalo do camundongo: restauração parcial por tratamento crônico com fosfatidilserina. *Brain Res.*, **1992**, 584(1-2), 174-180. http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(92)90892-D PMID: 1355390

[20] Borghese, CM; Gomez, RA; Ramí rez, OA Fosfatidilserina aumenta a eficácia sináptica do hipocampo. *Cérebro Res. Boi.*, **1993**, 31(6), 697-700.

[21] [http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90143-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(93)90143-Y) PMID: 8100181 Kugaya, A.; Sanacora, G. Além das monoaminas: função glutamatérgica nos transtornos do humor. *CNS Spectr.*, **2005**, 10(10), 808-819. <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852900010403> PMID: 16400244 Sun, AY; Sun, GY

[22] Aspectos Neuroquímicos da Hipótese da Membrana do Envelhecimento. In: *Envelhecimento do SNC e sua Neurofarmacologia*; Basel: Karger, **1979**, vol. 15, páginas 34-53. <http://dx.doi.org/10.1159/000402896> Amaducci, L.

[23] Fosfatidilserina no tratamento da doença de Alzheimer: resultados de um estudo multicêntrico. *Psicofármaco. Boi.*, **1988**, 24(1), 130-134. PMID: 3290936

[24] Caylak, E. Análises bioquímicas e genéticas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância. *Sou. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, **2012**, 159B(6), 613-627. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32077> PMID: 22825876 Caylak, E. A

[25] genética dos distúrbios do sono em humanos: narcolepsia, síndrome das pernas inquietas e síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Sou. J. Med. Genet. A.*, **2009**, 149A(11), 2612-2626. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33087> PMID: 19876894 Crook, T;

[26] Bahar, H; Sudilovsky, A. Deficiência de memória associada à idade: critérios diagnósticos e estratégias de tratamento. *Int J Neurol.*, **1987**, 21-22, 73-82.

[27] Crook, TH; Tinklenberg, J.; Yesavage, J.; Petrie, W.; Nunzi, MG; Massari, DC Efeitos da fosfatidilserina no comprometimento da memória associado à idade. *Neurology*, **1991**, 41(5), 644-649. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.5.644> PMID: 2027477 Kato-Kataoka, A.; Sakai, M.; Ebina, R.; Nonaka, C.; Asano, T.; Miyamori, T. A fosfatidilserina derivada da soja melhora a função de memória de idosos japoneses com queixas de memória. *J. Clin. Bioquim. Nutr.*, **2010**, 47(3), 246-255. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbs.10-62> PMID: 21103034 Maggioni, M.; Picotti, GB; Bondiolotti, GP; Panerai, A.; Cenac chi, T.; Nobile, P.; Brambilla, F. Efeitos

[29] da terapia com fosfatidilserina em pacientes geriátricos com transtornos depressivos. *Acta Psychi atr. Scand.*, **1990**, 81(3), 265-270. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06494.x> PMID: 1693032

[30] Palmieri, G.; Palmieri, R.; Inzoli, MR Ensaio duplo-cego controlado de fosfatidilserina em pacientes com deterioração mental senil. *Clin. Trials J.*, **1987**, 24, 73-83.

[31] Richter, Y.; Herzog, Y.; Lifshitz, Y.; Hayun, R.; Zchut, S. O efeito da fosfatidilserina derivada da soja no desempenho cognitivo em idosos com queixas subjetivas de memória: um estudo piloto. *Clin. Interv. Envelhecimento.*, **2013**, 8, 557-563.

[32] Zhang, YY; Yang, LQ; Guo, LM Efeito da fosfatidilserina na memória em pacientes e ratos com doença de Alzheimer. *Genet. Mol. Res.*, **2015**, 14(3), 9325-9333. <http://dx.doi.org/10.4238/2015.August.10.13> PMID: 26345866 Fünfgeld, EW;

[33] Baggen, M.; Nedwidek, P.; Richstein, B.; Mis tlberger, G. Estudo duplo-cego com fosfatidilserina (PS) em pacientes parkinsonianos com demência senil do tipo Alzheimer (SDAT). *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1989**, 317, 1235-1246.

[34] Partoazar, A.; Seyyedian, Z.; Zamanian, G.; Saffari, PM; Mu hamadnejad, A.; Dehpour, AR; Goudarzi, R. Os lipossomas de fosfatidilserina neuroprotetores aliviam o comportamento do tipo depressivo relacionado ao acidente vascular cerebral por meio da atenuação da neuroinflamação no hipocampo do camundongo. *Psychopharmacology (Berl.)*, **2021**, 238(6), 1531-1539. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-021-05783-1> PMID: 33569644 Baumeister, J.; Barthel, T.; Geiss, KR; Weiss, M. Influência da fosfatidilserina no desempenho cognitivo e na atividade cortical após estresse induzido. *nutr. Neurosci.*, **2008**, 11(3), 103-110. <http://dx.doi.org/10.1179/147683008X301478> PMID: 18616866 Monteleone, P.; Beinat, L.;

[36] Tanzillo, C.; Maj, M.; Kemali, D. Efeitos da fosfatidilserina na resposta neuroendócrina ao estresse físico em humanos. *Neuroendocrinologia*, **1990**, 52(3), 243-248. <http://dx.doi.org/10.1159/000125593> PMID: 2170852

[37] Monteleone, P.; Maj, M.; Beinat, L.; Natale, M.; Kemali, D. Embotamento pela administração crônica de fosfatidilserina do estresse ativação induzida do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em homens saudáveis. *EUR. J. Clin. Pharmacol.*, **1992**, 42(4), 385-388. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00280123> PMID: 1325348 Moré, MI; Freitas, U.;

[38] Rutenberg, D. Efeitos positivos da fosfatidilserina derivada de leci de soja mais ácido fosfatídico na memória, cognição, funcionamento diário e humor em pacientes idosos com doença de Alzheimer e demência. *Adv. Ther.*, **2014**, 31(12), 1247-1262. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-014-0165-1> PMID: 25414047 Hirayama, S.; Terasawa, K.; Rabeler, R.; Hirayama, T.; Inoue, T.; Tatsumi, Y.; Púrpura, M.; Jäger, R. O efeito da administração de fosfatidilserina na memória e nos sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-ensaio clínico controlado. *J. Hum. nutr. Diet.*, **2014**, 27(Supl. 2), 284-291. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12090> PMID: 23495677

[40] Food and Drug Administration (FDA). *Carta Atualizando a Declaração de Saúde Qualificada de Fosfatidilserina e Função Cognitiva e Demência*. **2004**.

[41] Comai, S.; Bertazzo, A.; Brughera, M.; Crotti, S. Triptofano na saúde e na doença. *Adv. Clin. Chem.*, **2020**, 95, 165-218. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2019.08.005> Lucki, I. O espectro de comportamentos influenciados pela serotonina. *Biol. Psychiatry*, **1998**, 44(3), 151-162. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00139-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00139-5) PMID: 9693387 Chu, A.;

[43] Wadhwa, R. Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina. Em: *StatPearls*; Publicação StatPearls: Treasure Island (FL), **2021**.

[44] Schwarcz, R.; Bruno, JP; Muchowski, PJ; Wu, QG Quinureninas no cérebro de mamíferos: quando a fisiologia encontra a patologia. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2012**, 13(7), 465-477. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3257> PMID: 22678511

[45] Ogawa, S.; Fujii, T.; Koga, N.; Hori, H.; Teraishi, T.; Hattori, K.; Noda, T.; Higuchi, T.; Motohashi, N.; Kunugi, H. Plasma L concentração de triptofano no transtorno depressivo maior: novos dados e meta-análise. *J. Clin. Psychiatry*, **2014**, 75(9), e906-e915. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13r08908> PMID: 25295433 Bradley, KAL; Caso, JAC; Khan, O.; Ricart, T.; Hanna, A.; Alonso, CM; Gabbay, V. O papel da via da quinurenina na tendência suicida no transtorno depressivo maior do adolescente. *Psychiatry Res.*, **2015**, 227(2-3), 206-212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.031> PMID: 25865484 Sarris, J.; Murphy, J.; Mischoulon, D.; Papakostas, GI; Fava, M.; Berk, M.; Ng, CH Nutracêuticos adjuvantes para depressão: uma revisão sistemática e meta-análises. *Sou. J. Psychiatry*, **2016**, 173(6), 575-587. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228> PMID: 27113121

[46] PMID: 25295433 Bradley, KAL; Caso, JAC; Khan, O.; Ricart, T.; Hanna, A.; Alonso, CM; Gabbay, V. O papel da via da quinurenina na tendência suicida no transtorno depressivo maior do adolescente. *Psychiatry Res.*, **2015**, 227(2-3), 206-212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.031> PMID: 25865484 Sarris, J.; Murphy, J.; Mischoulon, D.; Papakostas, GI; Fava, M.; Berk, M.; Ng, CH Nutracêuticos adjuvantes para depressão: uma revisão sistemática e meta-análises. *Sou. J. Psychiatry*, **2016**, 173(6), 575-587. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228> PMID: 27113121

[47] PMID: 25295433 Bradley, KAL; Caso, JAC; Khan, O.; Ricart, T.; Hanna, A.; Alonso, CM; Gabbay, V. O papel da via da quinurenina na tendência suicida no transtorno depressivo maior do adolescente. *Psychiatry Res.*, **2015**, 227(2-3), 206-212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.031> PMID: 25865484 Sarris, J.; Murphy, J.; Mischoulon, D.; Papakostas, GI; Fava, M.; Berk, M.; Ng, CH Nutracêuticos adjuvantes para depressão: uma revisão sistemática e meta-análises. *Sou. J. Psychiatry*, **2016**, 173(6), 575-587. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228> PMID: 27113121

[48] Bravo, R.; Matito, S.; Cubero, J.; Paredes, SD; Franco, L.; Rivero, M.; Rodríguez, AB; Barriga, C. Cereais enriquecidos com triptofano ingeridos melhoram o sono noturno, a melatonina, a serotonina, os níveis de capacidade antioxidante total e o humor em humanos idosos. *Age (Omaha)*, **2013**, 35(4), 1277-1285. <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-012-9419-5> PMID: 22622709 Cominetti, C.; Cozzolino, SMF *Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição*. 2a; Manole: Barueri, **2020**. **See More**

[49] Nogueira-deAlmeida, CA; Pimentel, C.; Fonseca, EB Além da nutrição – O impacto da alimentação materna na saúde das futuras gerações: Luiz Martins Editorial, **2019**.

[50] Moreira de Sá, RA Ácido fólico, vitamina B12 e outras vitaminas do complexo B. Além da nutrição – O impacto da nutrição materna na saúde das gerações futuras: Luiz Martins Editorial; Nogueira de Almeida, CA; Pimentel, C.; Fonseca, EB, Eds.; , **2019**.

[51] Lamers, Y.; Prinz-Langenohl, R.; Moser, R.; Pietrzik, K. A suplementação com [6S]-5-metiltetrahidrofolato ou ácido fólico reduz igualmente as concentrações plasmáticas totais de homocisteína em mulheres saudáveis. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **2004**, 79(3), 473-478. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.3.473> PMID: 14985224 Prinz-Langenohl, R.; Brämswig, S.; Tobolski, O.; Smulders, YM; Smith, DEC; Finglas, PM; Pietrzik, K. [6S]-5-metiltetrahyd rofolate aumenta o folato plasmático de forma mais eficaz do que o ácido fólico em mulheres com o polimorfismo 677C/T homozigótico ou de tipo selvagem

da metilenotetrahidrofolato redutase. *Br. J. Pharmacol.*, **2009**, 158(8), 2014-2021. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x> PMID: 19917061

[54] Lamers, Y.; Prinz-Langenohl, R.; Brämswig, S.; Pietrzik, K. As concentrações de folato nos glóbulos vermelhos aumentam mais após a suplementação com [6 S]-5-metiltetrahidrofolato do que com ácido fólico em mulheres em idade reprodutiva. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **2006**, 84(1), 156-161. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/84.1.156> PMID: 16825690

[55] Vannucchi, H.; Monteiro, TH *Funções plenamente reconhecidas dos nutrientes: Ácido Fólico*; ILSI., Ed.; São Paulo: ILSI Brasil, **2010**, pp. 22.

[56] Morris, MS Folato, homocisteína e função neurológica. *nutr. Clin. Care*, **2002**, 5(3), 124-132. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-5408.2002.t01-1-00006.x> PMID: 12134567 Brito, A.;

[57] Hertrampf, E.; Oliveiras, M.; Gaitán, D.; Sánchez, H.; Allen, LH Folato e vitamina B12 na saúde humana. *Chileno Med. J.*, **2012**, 140(11), 1464-1475. de

[58] Benoist, B. Conclusões de uma Consulta Técnica da OMS sobre deficiências de folato e vitamina B12. *Alimentos Nutr. Bol.*, **2008**, 29(Supl. 2), S238-S244. <http://dx.doi.org/10.1177/15648265080292S129> PMID: 18709899 [59] Yeum, TS; Maggiolo, NS; Gupta, CT; Davis, BJ; Nierenberg, AA; Sylvia, LG Terapia nutricional adjuvante para depressão. *Psychiatr. Ann.*, **2019**, 49(1), 21-25. <http://dx.doi.org/10.3928/00485713-20181205-02> Sampaio, JC; Cabral, HB; Teixeira, FLF; Almeida, MZT *Principais transtornos psiquiátricos na contemporaneidade*; Multicultural: Rio de Janeiro, **2019**.

[61] Jain, R.; Manning, S.; Cutler, AJ Bom, melhor, melhor: cenários clínicos para o uso de L-metilfolato em pacientes com MDD. *CNS Spectr.*, **2020**, 25(6), 750-764. <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852919001469> PMID: 31833826 Coppen, A.; Bailey, J. Aprimoramento da ação antidepressiva da fluoxetina pelo ácido fólico: um estudo randomizado, controlado por placebo. *J. Afetar. Disord.*, **2000**, 60(2), 121-130. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00153-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00153-1) PMID: 10967371

[63] Karakuş, H.; Opolska, A.; Kowal, A.; Domanski, M.; Pyötka, A.; Perzyński, J. A dieta afeta nosso humor? O significado do ácido fólico e da homocisteína. *pol. Merkuriusz Lek.*, **2009**, 26(152), 136-141.

[64] Reynolds, EH Metilfolato como tratamento adjuvante na depressão maior. *Sou. J. Psychiatry*, **2013**, 170(5), 560. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010084> PMID: 23632839

[65] Papakostas, GI; Shelton, RC; Zajecka, JM; Etemad, B.; Rickels, K.; Clain, A.; Baer, L.; Dalton, ED; Sacco, GR; Schoenfeld, D.; Pencina, M.; Meisner, A.; Bottiglieri, T.; Nelson, E.; Mischoulon, D.; Alpert, JE; Barbee, JG; Zisook, S.; Fava, M. L-metilfolato como terapia adjuvante para depressão maior resistente a ISRS: Resultados de dois estudos randomizados, duplo-cegos e sequenciais paralelos. *Sou. J. Psychiatry*, **2012**, 169(12), 1267-1274. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071114> PMID: 23212058 Kose, S.;

[66] Sayar, K. L-metilfolato em pacientes com depressão resistente ao tratamento: cumprindo os objetivos da terapia psicofarmacológica personalizada. *Clinica de Psiquiatria. Psychopharmacol.*, **2018**, 28(4), 359-362. <http://dx.doi.org/10.1080/24750573.2018.1552401> Hoepner, C.; McIntyre, R.; Papakostas, G. Impacto da suplementação e intervenções nutricionais nos processos patogênicos dos transtornos do humor: Uma revisão das evidências. *Nutrients*, **2021**, 13(3), 767. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13030767> PMID: 33652997 Bell, IR; Edman, JS; Selhub, J.; Morrow, DF; Marby, DW; Kayne, HL; Cole, JO Plasma homocisteína na doença vascular e na demência não vascular de idosos deprimidos. *Acta Psy chiatr. Scand.*, **1992**, 86(5), 386-390. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb03285.x> PMID: 1485529

[69] Clarke, R.; Smith, AD; Jobst, KA; Refsum, H.; Sutton, L.; Ueland, PM Folato, vitamina B12 e níveis séricos totais de homocisteína na doença de Alzheimer confirmada. *Arco. Neurol.*, **1998**, 55(11), 1449-1455. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.11.1449> PMID: 9823829 [70] McCaddon, A.; Davies, G.; Hudson, P.; Tandy, S.; Cattell, H. Homocisteína sérica total na demência senil do tipo Alzheimer. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **1998**, 13(4), 235-239. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199804\)13:4<235::AID-GPS761>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199804)13:4<235::AID-GPS761>3.0.CO;2-8) PMID: 9646150

[71] Snowdon, DA; Tully, CL; Smith, CD; Riley, KP; Markesbery, WR Folato sérico e a gravidade da atrofia do neocórtex na doença de Alzheimer: descobertas do Nun Study. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **2000**, 71(4), 993-998. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/71.4.993> PMID: 10731508 Goodwin, JS; Goodwin, JM; Garry, PJ Associação entre estado nutricional e funcionamento cognitivo em uma população idosa saudável. *JAMA*, **1983**, 249(21), 2917-2921. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1983.03330450047024> PMID: 6842805 Morris, MS; Jacques, PF;

[73] Rosenberg, IH; Selhub, J. Hiperhomocisteinemia associada a má recordação na terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **2001**, 73(5), 927-933. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/73.5.927> PMID: 11333847 Lindeman, RD; Romero, LJ; Koehler, KM; Liang, HC; LaRue, A.; Baumgartner, RN; Garry, PJ Concentrações séricas de vitamina B12, C e folato na pesquisa de saúde de idosos do Novo México: correlações com funções cognitivas e afetivas. *Geléia. Col. Nutr.*, **2000**, 19(1), 68-76. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2000.10718916> PMID: 10682878

[75] Tucker, DM; Penland, JG; Sandstead, HH; Milne, DB; Caramba, DG; Klevay, LM Estado nutricional e função cerebral no envelhecimento. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **1990**, 52(1), 93-102. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/52.1.93> PMID: 2360555 Riggs, KM; Spiro, A., III; Tucker, K.; Rush, D. Relações de vitamina B-12, vitamina B-6, folato e homocisteína para desempenho cognitivo no Estudo de Envelhecimento Normativo. *Sou. J. Clin. Nutr.*, **1996**, 63(3), 306-314. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/63.3.306> PMID: 8602585

[77] Lehmann, M.; Regland, B.; Blennow, K.; Gottfries, CG O tratamento com vitamina B12-B6-folato melhora a função da barreira hematoencefálica em pacientes com hiperhomocisteinemia e comprometimento cognitivo leve. *Dement. Geriatr. cogn. Disord.*, **2003**, 16(3), 145-150. <http://dx.doi.org/10.1159/000071002> PMID: 12826740 Coursin, DB Vitamina B6 e função cerebral em animais e no homem. *Ana. NY Acad. Sci.*, **1969**, 166 (1 Vitamina B6 em), 7-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb46369.x> PMID: 5262034 Moorthy,

[79] D.; Pedro, I.; Scott, TM; Parnell, LD; Lai, CQ; Crott, JW; Ordovás, JM; Selhub, J.; Griffith, J.; Rosenberg, IH; Tucker, KL; Troen, AM Status de vitaminas B-12 e B-6, mas não de folato, homocisteína e o polimorfismo metilenotetraidrofolato redutase C677T estão associados a cognição prejudicada e depressão em adultos. *J. Nutr.*, **2012**, 142(8), 1554-1560. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.112.161828> PMID: 22739363 Jannusch, K.; Jockwitz, C.; Bidmon, HJ; Moebus, S.; Amunts, K.; Caspers, S.

[80] Uma interação complexa do metabolismo das vitaminas B1 e B6 com cognição, estrutura cerebral e conectividade funcional em adultos mais velhos. *Frente. Neurosci.*, **2017**, 11, 596.

[81] Berkins, S.; Schioth, HB; Rukh, G. Depressão e Vegetarianos: Associação entre a ingestão dietética de vitamina B6, B12 e folato e os volumes cerebrais globais e subcortiais. *Nutrients*, **2021**, 13(6), 1790. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13061790> PMID: 34073949 Streck, EL; Martins, JT; Carvalho-Silva, M. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Inova Saúde.*, **2017**, 6(1), S126-S131.

[83] Vasconcellos, LFR; Corrêa, RB; Chimelli, L.; Nascimento, F.; Fonseca, AB.; Nagel, J. Mielopatia por deficiência de vitamina B12 pré-

Neuronutrientes e Sistema Nervoso Central

apresentando como mielite transversa. *Arco. Neuro-Psiquiatria*, **2002**, 60, 150-154.

[84] Rosenberg, IH Efeitos do folato e da vitamina B12 na função cognitiva em adultos e idosos. *Alimentos Nutr. Boi.*, **2008**, 29(Supl. 2), S132-S142. <http://dx.doi.org/10.1177/15648265080292S118> PMID: 18709888 Fábregas, BC; Vitorino, DF;

[85] Teixeira, AL Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Brasil. J. Psychiatry*, **2011**, 60, 141-143.

[86] Gröber, U.; Kisters, K.; Schmidt, J. Neuroenhancement com vita min B12- significado neurológico subestimado. *Nutrients*, **2013**, 5(12), 5031-5045. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5125031> PMID: 24352086 Sen, AP; Gulati, A. Uso de magnésio

[87] na lesão cerebral traumática. *Neurotherapeutics*, **2010**, 7(1), 91-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.014> PMID: 20129501 Westermaier, T.;

[88] Stetter, C.; Kunze, E.; Willner, N.; Raslan, F.; Vince, GH; Ernestus, RI Tratamento com magnésio para neuroproteção em doenças isquêmicas do cérebro. *Exp. Trad. Stroke Med.*, **2013**, 5(1), 6. <http://dx.doi.org/10.1186/2040-7378-5-6> PMID: 23618347

[89] Slutsky, I.; Abumaria, N.; Wu, LJ; Huang, C.; Zhang, L.; Li, B.; Zhao, X.; Govindarajan, A.; Zhao, MG; Zhuo, M.; Tonegawa, S.; Liu, G. Aprimoramento do aprendizado e da memória pela elevação do magnésio cerebral. *Neuron*, **2010**, 65(2), 165-177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.026> PMID: 20152124 Zhu, D.; Su, Y.; Fu, B.; Xu, H. O magnésio reduz a permeabilidade da barreira hematoencefálica e regula a

[90] transcitose beta-amiloide. *Mol. Neurobiol.*, **2018**, 55(9), 7118-7131. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-0896-0> PMID: 29383689 Billard, JM

[91] Homeostase do magnésio livre do cérebro como um alvo para reduzir o envelhecimento cognitivo. In: *Magnésio no Sistema Nervoso Central*; Vink, R; Nechifor, M, Eds.; University of Adelaide Press © 2011 Os Autores: Adelaide (AU), **2011**.

[92] Alam, AB; Thomas, DS; Lutsey, PL; Shrestha, S.; Alonso, A. Associações de magnésio sérico com morfologia cerebral e doença cerebrovascular subclínica: o risco de aterosclerose no estudo neurocognitivo de comunidades. *Nutrients*, **2021**, 13(12), 4496. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13124496> PMID: 34960048 Afsharfard, M.; Shahraki, M.; Shakiba, M.; Asbaghi, O.; Dashipour, A. Os efeitos da suplementação de magnésio no nível sérico do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e no estado de depressão em pacientes com depressão. *Clin. nutr. ESPEN.*, **2021**, 42, 381-386.

[94] Boyle, NB; Billington, J.; Lawton, C.; Quadt, F.; Dye, L. Uma combinação de chá verde, rodiola, magnésio e vitaminas B modula a atividade cerebral e protege contra os efeitos do estresse social induzido em voluntários saudáveis. *nutr. Neurosci.*, **2021**, 2021, 1-15. <http://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2021.1909204>:1-15 PMID: 33896388

[95] Lameu, C.; de Camargo, A.; Faria, M. Potencial de sinalização da L-arginina no cérebro: O periférico fica central. *Patentes recentes CNS Drug Discov.*, **2009**, 4(2), 137-142. <http://dx.doi.org/10.2174/157488909788453004> PMID: 19519561 Liu, P.; Jing, Y.; Zhang, H.

[96] Alterações relacionadas à idade na arginina e seus metabólitos em estruturas cerebrais associadas à memória. *Neurociência*, **2009**, 164(2), 611-628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.029> PMID: 19699269

[97] Liu, P.; Jing, Y.; Collie, ND; Dean, B.; Bilkey, DK; Zhang, H. Metabolismo cerebral alterado da arginina na esquizofrenia. *Trad. Psiquiatria*, **2016**, 6(8), e871. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.144> PMID: 27529679 Erdélyi-Bótor, S.; Komáromy, H.; Kamson, DO; Kovács, N.; Perlaki, G.; Orsi, G.; Molnár, T.; Illes, Z.; Nagy, L.; Kéki, S.; Deli, G.; Bosnyák, E.; Trauninger, A.; Pfund, Z. Níveis séricos de L-arginina e dimetilarginina em pacientes com enxaqueca com lesões cerebrais na substância branca. *Cephalalgia*, **2017**, 37(6), 571-580. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416651454> PMID: 27206959 Dong, D; Lei, T; Canção, M; Mãe, L; Zhao, H Os efeitos

[99] antidepressivos da l-arginina na depressão induzida por estresse leve crônico por

Agentes do Sistema Nervoso Central em Química Medicinal, 2023, vol. 23, nº 1 11

aumentando a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro em ratos. *Brain Res Bull.*, **2020**, 158, 128-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.02.014>

[100] Hosseini, M.; Anaeigoudari, A.; Beheshti, F.; Soukhtanloo, M.; Nosratabadi, R. Efeito protetor contra danos oxidativos nos tecidos cerebrais como um possível mecanismo para efeitos benéficos de L - arginina na perda de memória induzida por lipopolissacarídeo em ratos. *Droga Química. Toxicol.*, **2018**, 41(2), 175-181. <http://dx.doi.org/10.1080/01480545.2017.1336173> 28640652 PMID: [101] Wei,

Y.; Cui, L.; Pen, B. l-Arginina previne episódios semelhantes a AVC, mas não atrofia cerebral: um acompanhamento de 20 anos de um paciente MELAS. *Neurol. Sci.*, **2019**, 40(1), 209-211. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-018-3573-1> PMID: 30218398 [102] Yoneda, M.; Ikawa, M.; Arakawa, K.; Kudo, T.; Kimura, H.; Fu jibayashi, Y.; Okazawa, H. Imagens cerebrais funcionais *in vivo* e um ensaio terapêutico de l-arginina em pacientes com MELAS. *Biochim. biofis. Acta. Gen. Subj.*, **2012**, 1820(5), 615-618. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.04.018> PMID: 21600268 [103] Griselda, CM Ação da d-arginina contra a neurotoxicidade induzida por glicocorticóides no cérebro. *Neurosci. Biocomportamento. Rev.*, **2011**, 35(6), 1353-1362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.009> 21349287 PMID:

[104] Chiu, LS; Anderton, RS; Knuckey, NW; Meloni, BP O potencial neuroprotetor de peptídeos ricos em arginina para o tratamento agudo de lesão cerebral traumática. *Expert Rev. Neurother.*, **2016**, 16(4), 361-363. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2016.1150180> 26840929 [105] Zeisel, SH Colina: essencial para o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. *Adv. Pediatr.*, **1997**, 44, 263-295.

[106] Tayebati, SK; Amenta, F. Fosfolípidios contendo colina: relevância para as vias funcionais do cérebro. *Clin. Chem. Laboratório. Med.*, **2013**, 51(3), 513-521. <http://dx.doi.org/10.1515/ccim-2012-0559> PMID: 23314552 [107] Bekdash, RA Colina, o cérebro e a neurodegeneração: percepções da epigenética. *Frente. Biosci. (Landmark Ed.)*, **2018**, 23(6), 1113-1143. <http://dx.doi.org/10.2741/4636> [108] Baskin, DS; Browning, JL; Pirozzolo, FJ; Korporaal, S.; Baskin, JA; Appel, SH Colina acetiltransferase cerebral e função mental na doença de Alzheimer. *Arco. Neurol.*, **1999**, 56(9), 1121-1123. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.9.1121> PMID: 10488813 [109] Zeisel, SH As interações entre dieta e gene estão por trás da individualidade metabólica e influenciam o desenvolvimento do cérebro: implicações para a prática clínica derivadas de estudos sobre o metabolismo da colina. *Ann Nutr Metab.*, **2012**, 60(Supl. 3), 19-25. <http://dx.doi.org/10.1159/000337310> [110] Knott, V.; Salle, S.; Smith, D.; Choueiry, J.; Impey, D.; Smith, M. Efeitos do tratamento agudo com CDP-colina nas oscilações cerebrais em estado de repouso em voluntários saudáveis. *Neurosci. Lett.*, **2015**, 591, 121-125.

[111] Babb, SM; Chave.; Lange, N.; Kaufman, MJ; Renshaw, PF; Cohen, BM A colina oral aumenta os metabólitos da colina no cérebro humano. *Res. de Psiquiatria. Neuroimagem*, **2004**, 130(1), 1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4927\(03\)00104-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4927(03)00104-5) PMID: 14972364

[112] Charles, CH; Lazeyras, F.; Krishnan, KRR; Boyko, OB; Payne, M.; Moore, D. Colina cerebral na depressão: detecção in vivo de potenciais efeitos farmacodinâmicos da terapia antidepressiva usando espectroscopia localizada de hidrogênio. *Prog. Farmacologia neuropsicológica. Biol. Psychiatry*, **1994**, 18(7), 1121-1127. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)90115-5](http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846(94)90115-5) PMID: 7846284 [113] Franco-Maside, A.; Caamaño, J.; Gómez, MJ; Cacabelos, R. Atividade de mapeamento cerebral e desempenho mental após tratamento crônico com CDP-colina na doença de Alzheimer. *Métodos Localizar. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1994**, 16(8), 597-607. PMID: 7760585

[114] Martz, DM Síndrome cerebral aguda secundária à deficiência de niacina. *Sou. J. Psychiatry*, **1965**, 122, 215-216.

- <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.122.2.215>
- [115] Hoane, MR; Akstulewicz, SL; Toppen, J. O tratamento com vitamina B3 melhora a recuperação funcional e reduz a expressão de GFAP após lesão cerebral traumática em ratos. *J. Neurotrauma*, **2003**, 20(11), 1189-1199. <http://dx.doi.org/10.1089/089771503770802871> PMID: 14651806 [116]
- Kamat, JP; Devasagayam, TPA Nicotinamida (vitamina B3) como um antioxidante eficaz contra danos oxidativos em mitocôndrias cerebrais de ratos. *Redox Rep.*, **1999**, 4(4), 179-184. <http://dx.doi.org/10.1179/135100099101534882> PMID: 10658823
- [117] Sanada, H.; Nakashima, Y.; Utsuki, Y.; Kawada, S. Efeito da deficiência de niacina no metabolismo de aminas cerebrais em ratos. *J. Nutr. ciência Vitaminol. (Tóquio)*, **1978**, 24(2), 159-166. <http://dx.doi.org/10.3177/jnsv.24.159> PMID: 27594
- [118] Maiese, K.; Chong, ZZ Nicotinamida: O nutriente necessário surge como um novo citoprotetor para o cérebro. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2003**, 24(5), 228-232. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147\(03\)00078-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147(03)00078-6) PMID: 12767721