

Nutrientes neuroprotetores relacionados à memória

Neuroprotects nutrients relate the memory

Nutrientes neuroprotetores relacionados à memória

Neuroprotects nutrients relate the memory

Resumo

A intervenção nutricional no aumento da performance cognitiva tem impulsionado diversas investigações em relação ao potencial de ação de alguns nutracêuticos responsáveis pela prevenção da neurodegeneração. O declínio cognitivo é influenciado pela interação entre genética, meio ambiente, estilo de vida, alimentação, metabolismo e o envelhecimento; fatores estes que podem melhorar ou prejudicar a memória e cognição. Fatores internos como alterações do cortisol, alterações estrogênicas, disbiose intestinal, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, alterações da glicemia, níveis baixos de mastigação, níveis elevados de homocisteína, privação do sono e síndrome metabólica e fatores externos como bebida alcoólica, consumo de gordura trans e saturada, aumento da ingestão de frutose, estresse psicológico, ingestão de medicamento, metais tóxicos, sedentarismo e xenobióticos e excitotóxicos podem ser modulados por fitoquímicos (*bacopa monnieri*, *blue berry*, *ginkgo biloba*, *huperzine serrata*, *panax ginseng*, *rodhiola rósea*, *rosmarinus officinalis L*, *vitis vinifera*), ácido docosahexaenóico (DHA);

flavonóides (ácido elágico ácido ferúlico, ácido lipóico, curcumina, fisetina, quercetina); minerais (magnésio, zinco, fósforo) e vitaminas antioxidantes como (vitaminas como COq10, fofatidilcolina, fosfatidilserina, idebebona B1, B6, B9, B12 e vitamina D e aminoácidos como (acetil L carnitina, L taurina, L teanina), cafeína, DMAE bitartarato e uridina 5 monofosfato. Estas substâncias são envolvidas no mecanismo eletrofisiológico da consolidação da memória decorrente da deficiência ou excesso de neurotransmissores cerebrais, comprometendo a plasticidade sináptica responsável pelos quadros leves de perda ou falha de memória e quadros graves onde ocorre apoptose ou morte neuronal levando a amnésia irreversível como nos quadros das doenças neurodegenerativas, especificamente o Alzheimer.

Palavras-chave: memória, cognição, alzheimer, compostos fenólicos, fitoterápicos

Nutrientes neuroprotetores relacionados à memória

Neuroprotects nutrients relate the memory

Abstract

The Increase of the cognitive through the nutritional intervention has boosted several investigations related to the potential of the action of some nutraceuticals for the neurodegeneration prevention. The cognitive decline is influenced by the interaction between genetics, environment, lifestyle, metabolism and aging. These factors may improve or harm the memory and cognition. Internal factors like cortisol and estrogen alterations, intestinal disbiosis, high levels of homocysteina, low levels of chewing, oxidative stress, glycemia alterations, mitochondrial dysfunction, sleeping (de)privation and metabolic syndrome and external factors like alcoholic beverages, trans fat, high fructose, emotional stress, medication, toxic metal, idleness, xenobiotics and excitotoxics can be modulated by phytochemicals (*bacopa monnieri*, *blue berry*, *ginkgo biloba*, *huperzine serrata*, *panax ginseng*, *rodhiola rósea*, *rosmarinus officinalis L*, *vitis vinifera*); docosahexaenoic acid (DHA); flavonoids (elagic acid ferulic acid

quercetin, lipoic acid, curcumin, fisetin); minerals (magnesium, zinc) and antioxidants vitamins like (COq10, idebebona, phosphatidylcolina, phosphatidylserina, B1, B6, B9, B12 e vitamin D e aminoacids like (acetil L carnitin, L taurin, L theanin) e uridine 5 monophosphato. Those substances involved in the memory consolidation of the electrophysiologic mechanism of the memory derive from deficiency or excess of cerebral neurotransmitters and they undermine the synaptical plasticity responsible for the level cases of failure or loss of memory and in serious cases of apoptosis or neuronal death. This can take to irreversible amnesia like in neurodegenerative disease specifically the Alzheimer.

Keywords: memory, cognition, alzheimer, phenolics compounds, phytotherapics

EPIDEMIOLOGIA

No âmbito da saúde mental, dados epidemiológicos desafiam a ciência de modo a quantificar o diagnóstico da população com declínio cognitivo daqueles portadores de demências, pois estas já representam um problema de saúde pública crescente e são uma das causas mais importantes de morbi-mortalidade (CARRETA, 2012).

O processo do declínio cognitivo é bastante complexo por não possuir um marcador biofisiológico de seu início, porém é importantíssimo avaliar os sinais e sintomas do indivíduo e saber distinguir a senescência (resultado de alterações orgânicas funcionais e psicológicas própria do envelhecimento normal) da senilidade (caracterizada por modificações determinadas por afecções que freqüentemente acomete o idoso), ou seja, é preciso diferenciar o envelhecimento normal do patológico

para que as intervenções sejam adequadas e mais eficazes (CDC,2003; CIÊNCIA E COGNIÇÃO, 2004; CIOSAK,2011).

Assim, é necessário novas investigações, pois apenas o déficit de memória é insuficiente para classificação epidemiológica. O *National Institute of Neurologic Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS - ADRDA). Neto (Neto, 2009) refere que o diagnóstico do declínio cognitivo deve ser clínico, comprovado por testes neuropsicológicos, sendo que exames laboratoriais e de imagem (tomografia por emissão de pósitrons ou a ressonância magnética funcional) são úteis para diagnóstico etiológico da demência (EDUCERE, 2009; MONTANO, 2009).

INTRODUÇÃO

Os processos neurodegenerativos têm aumentado progressivamente, mas, com uma velocidade maior que o limite adaptativo neurofisiológico esteja preparado para enfrentar. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), esses processos têm evidenciado o aparecimento cada vez maior do declínio cognitivo relacionado à perda de memória tanto nos adultos e idosos, mas principalmente nos jovens e crianças (LAKHAN, 2009). O declínio cognitivo não é mais típico da terceira idade e atualmente os distúrbios mentais é mais comum no adulto jovem do que no adulto mais velho (Irani, 2006). Ocorre que, atualmente, o uso intensivo de plataformas digitais

e o excesso de informações mudaram os hábitos de vida da população. Se por um lado essa mudança pode ser benéfica, pois melhora a plasticidade sináptica e performance neuronal, por outro lado, não se sabe ainda se pode causar um efeito reverso provocando falhas no processo de consolidação da memória, ou seja, um efeito amnésico (KANDEL, 2001/2002).

Este artigo tem como finalidade estudar o envelhecimento cognitivo da memória e estabelecer quais são os fatores de risco que estão associados ao declínio cognitivo e quais os fatores protetores que possam atuar como neuroprotetores (ARGIMON, 2006/2008).

DESENVOLVIMENTO

O termo envelhecimento cerebral ativo, ou longevidade saudável traduz o processo de danos cerebrais de menor intensidade, onde as funções nobres do cérebro como afetividade, personalidade, conduta e memória possam ser preservadas através da prevenção de fatores de risco responsáveis pela funcionalidade normal do sistema nervoso central.

Essas mudanças geram um estado de carência nutricional que afeta especificamente o hipocampo cerebral onde ocorre o armazenamento das informações. Esse desequilíbrio pode ser decorrente tanto de causas internas como (alterações do cortisol, alterações estrogênicas, disbiose intestinal, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, níveis baixos de mastigação, níveis elevados de homocisteína, privação do sono e síndrome metabólica) como externas (bebida alcóolica, consumo de gordura trans e saturada, aumento da ingestão de frutose, estresse psicológico, hipoglicemia, hiperglicemia, ingestão de medicamento, metais tóxicos,

sedentarismo e xenobióticos e excitotóxicos).

A associação da intervenção prévia da nutrição associada a causas correlatas do comprometimento da memória constitui importante medida preventiva para evitar que pequenos lapsos e/ou perdas de memória diagnosticadas como normais possam evoluir para um quadro de esquecimento irreversível, incurável e intratável (JACQUELINE, 2006).

Antigamente, acreditava-se que as doenças neurológicas como Alzheimer e Parkinson e lesões como acidente vascular resultavam na perda permanente de neurônios sem qualquer possibilidade de regeneração celular. Hoje, já se sabe que algumas regiões do encéfalo (zona subventricular dos ventrículos laterais e a zona subgranular do giro denteado do hipocampo) são capazes de gerar neurônios novos por toda a vida adulta de mamíferos (AZIZI, 2007; FERREIRA, 2011; SANTOS,2009; SILVA,2009; ZHAO,2008).

O BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) localizado no hipocampo é um fator neurotrófico, ou seja, é uma proteína fabricada pelo neurônio que ajuda a potencializar o crescimento, diferenciação e reparo das sinapses aumentando a sobrevivência dos neurônios (McALLISTER, 2012). O BDNF é produzido durante toda a vida para preservar o aprendizado e memória. Assim, um nível elevado de BDNF pode estar associado a um bom funcionamento cerebral e por outro lado uma diminuição do BDNF tem sido relacionado ao diagnóstico das doenças neurodegenerativas (Ka LOK CHANA, 2008).

Como o hipocampo está relacionado com novas memórias, evidências indicam que fatores neurotróficos derivado do cérebro, possam estar relacionados com novas células cerebrais, denominando o processo de neurogênese (induz a produção de novos neurônios responsáveis em deter as degenerações) (FEHER, 2011; FRANCIS, 2006; RUGGIERO, 2011).

E novos estudos investigatórios, tanto de neurogênese como dos nutrientes neuroprotetores responsáveis pela preservação da capacidade cognitiva e estimulantes das conexões entre as sinapses neuronais, têm descoberto que por meio das intervenções nutricionais seja possível otimizar a regeneração das células cerebrais através da ingestão de compostos bioativos, fitoquímicos e substâncias antioxidantes que melhorem o funcionamento do sistema nervoso e aumentem a liberação de neurotransmissores cerebrais responsáveis pela preservação da memória (PASCHOAL, 2006).

A associação das concentrações dos neurotransmissores no cérebro é influenciada pela dieta, melhorando os quadros de comprometimento da memória. Os neurotransmissores são substâncias encontradas nos neurônios que quando liberados transmitem sinais através das sinapses para outros neurônios no cérebro.

Figura 1- Associação patologia e neurotransmissores

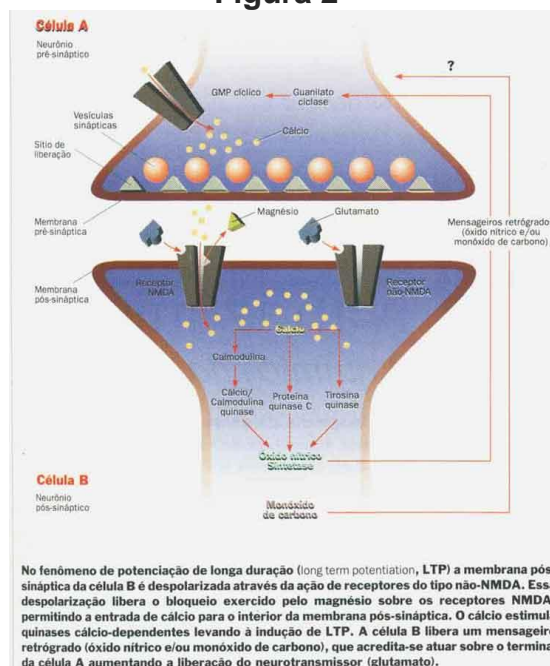
Estado Patológico	Neurotransmissores Moduladores
Alzheimer	Acetilcolina / Dopamina
Huntington	GABA / Glutamato
Parkinson	Dopamina
Desordem de Humor	Serotonina
Inflamação	PGE / Glutamato / ATP
Isquemia	GABA / Glutamato / ATP

Fonte: Extraído e Adaptado de Roberts & Robergs.

O glutamato (L-Glu) é um dos principais neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso central (SNC), exercendo um papel crucial ao mecanismo da plasticidade sináptica. O seu nível normal está associado à cognição e memória (RUGGIERO, 2011), porém o seu excesso pode causar excitotoxicidade devido a uma prolongada ou forte ativação dos neurônios pós - sinápticos que ativam

excessivamente os receptores NMDA gerando um acúmulo na concentração de glutamato na fenda sináptica e conseqüentemente uma maior concentração de cálcio intracelular gerando lise e morte celular (PRADO, 2007). A fisiopatologia do glutamato, portanto está diretamente relacionado às doenças neurodegenerativas (CARDOSO, 2003; JEAN, 2005; RUGGIERO, 2011).

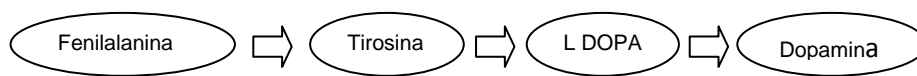
Figura 2 -



Fonte: Extraído de Thomas

A dopamina sintetizada a partir dos aminoácidos fenilalanina e tirosina carecem para sua formação da vitamina C, vitamina B6, ferro, magnésio, manganês, cobre, zinco e ácido fólico. O declínio da concentração cerebral de dopamina é um

fator que contribui para a doença de Parkinson, enquanto que o aumento da concentração desse neurotransmissor afeta o desenvolvimento da esquizofrenia e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDHA) (CARREIRO, 2012).



Cofatores: B6, B9, Mg, Mn, Ferro, Cu, Zn

Fonte: Adaptado de Beal et al.

Já a acetilcolina é um neurotransmissor sintetizado a partir de nutrientes como colina, lecitina, DMAE, vitaminas C, B1, B5, B6 e minerais como zinco e cálcio, responsáveis pela concentração, aprendizado e memória. É neste quadro de deficiência de acetilcolina que acontece a doença de Alzheimer. Ocorre acúmulo da proteína β amilóide (placas e emaranhados de fibras que atrofiam e matam as células cerebrais)

pela deficiência deste neurotransmissor no cérebro. Em condições normais a proteína β amilóide não é tóxica para os neurônios, mas o acúmulo elevado dos emaranhados são potencialmente neurotóxicos. Ocorre uma ativação descontrolada aos receptores NMDA comprometendo a consolidação da memória (ANDRADE, 2012; PRADO, 2007; TORRÃO, 2002).

FISIOLOGIA DA MEMÓRIA

Entender os mecanismos de funcionamento da memória humana constitui um dos grandes desafios da ciência moderna.

De acordo com os pontos de vista atuais, a memória não está localizada em uma estrutura isolada no cérebro; ela é um fenômeno biológico e psicológico envolvendo uma rede de sistemas cerebrais que funcionam juntos (córtex pré - frontal, lobo temporal, tálamo, hipotálamo, hipo-campo e amígdala) onde ela é armazenada, evocada, consolidada ou esquecida (INGUI, 2011).

Ninguém sabe exatamente em que partes do cérebro as informações são armazenadas, mas tudo indica que o processo é coordenado pelo hipocampo e pela amígdala. Já a amígdala está ligada as lembranças mais fortes que existem: as memórias emocionais, garantindo que nos lembremos de informações sobre ameaças ou eventos traumáticos, já que essas recordações podem ser

vitais para a sobrevivência (IZQUIERDO, 2002/2007).

Fisiologicamente, a memória é um processo extremamente complexo envolvendo uma série de reações químicas e circuitos interligados de neurônios dependente da transmissão de informações por meio de neurotransmissores que atingem outras células nervosas através de ligações denominadas sinapses, onde este potencial sináptico pode acentuar ou suprimir a condução de sinais nervosos (RUGGIERO, 2011).

A essa capacidade de modificar a eficiência da transmissão de sináptica é denominada plasticidade sináptica, ou seja, representa a capacidade de adaptação do sistema nervoso às mudanças nas condições do ambiente. Seus efeitos podem envolver alterações no processamento de informações e na comunicação entre regiões cerebrais regulando os processos de formação de memória (RUGGIERO, 2011).

Os fenômenos da plasticidade sináptica podem ser subdivididos em duas categorias: plasticidade sináptica de curta duração e de longa duração (GYTON,1998).

A plasticidade sináptica de curta duração (até 10 segundos) ocorre para informações temporárias (como por ex: guardar um número de telefone). Um padrão de atividade neural gera uma alteração na transmissão sináptica por curto período de tempo, sendo possível observar inibição ou facilitação da resposta neurônio pós – sináptico (GYTON,1998).

Já a plasticidade sináptica de longa duração por sua vez, refere-se às lembranças de toda a vida, gerando alterações que podem duram horas, dias, meses e até anos. Esta pode ser determinada pelo mecanismo de potenciação de longa duração (ou *LTP Long Term Potentiation*) um fenômeno associado ao aprendizado e a memória pelo qual o cérebro aprende e mantém memórias. Similar a estas, a LTP pode ser gerada rapidamente e é fortalecida e prolongada por repetição de estímulos elétricos aplicado em alta

freqüência sobre uma determinada população de neurônios. Ocorre nas sinapses excitatórias da região denominada Cornos de Amon (CA). Constituída de 4 subdivisões, apenas duas delas CA1 e CA3 do hipocampo do giro dentado, são as regiões mais estudadas responsáveis pela consolidação da memória (RUGGIERO, 2011).

Para a memória de curto prazo ser convertida em memória de longo prazo, ela precisa ser consolidada, isto é, precisa ser ativada repetidamente para provocar mudança química, física e anatômica das sinapses. A repetição aumenta a transferência da memória de curto para longo prazo. Daí dizer que para manter as sinapses ativas é preciso exercitá-la. “Use-a ou perca-a” segue a regra do princípio da lei do uso e desuso que modula o funcionamento futuro de nosso cérebro (GYTON, 2006).

Perspectivas e tratamentos

Para muitos pesquisadores, entre eles Kandel, a melhor maneira de explorar os tratamentos para as disfunções cerebrais é estabelecer uma ajustada conexão entre neurônios e manipular a proteína CREB que é um fator de transcrição responsável em ativar a transformação de genes em proteínas para produzir LTP (*long term potentiation*), mecanismo este essencial para a modulação da sinapse, plasticidade sináptica e consolidação da memória (KANDEL, 2001).

Já Lynch (pesquisador de fármacos para a memória) defende o aumento da ativação de receptores AMPA para produzir o fortalecimento das conexões entre os neurônios tornando mais ativos os receptores

através da fosforilação (por ex. adicionando grupos fosfato a fim de tornar mais ativos os receptores) ou aumentando a vida útil desses receptores para evitar a sua degradação (KNAFO, 2012).

Outros pesquisadores como Isquierdo; Bottino Laks & Blay, testaram o uso de drogas anticolinérgicas ou de bloqueadores de receptores de NMDA, porém até agora não tiveram muito sucesso (PRADO, 2007; SNYDER, 2001).

A pesquisa de Knafo, provou que a plasticidade sináptica pode ser formulada farmacologicamente com a finalidade de melhorar os fenômenos bioquímicos e genéticos nas etapas da formação da memória.

Fatores Internos e Externos relacionados à memória

FATORES INTERNOS

Alterações laboratoriais de cortisol.

Neurologicamente há evidências que o estresse é um importante fator na diminuição da neurogênese e comprometimento da memória (BALLONE, 2008; SCORZA, 2006).

Alterações estrogênicas.

Tanto as mulheres na perimenopausa e menopausa quanto os homens na andropausa, referem declínio cognitivo neste período de transição. Estudos epidemiológicos evidenciam que os andrógenos e os estrógenos têm um papel protetor contra a neurodegeneração (NICHOLLS, 2001). O estrogênio reduz glutamato e β amilóide e aumenta a atividade da acetilcolina atuando como um potente preservador da memória. Apresenta, portanto uma ação neuroprotetora prevenindo o dano causado pela proteína β amilóide (CARDOSO, 2003; SHEPERD, 2001). Muitos pacientes observaram melhora dos domínios declarativos e processuais sob tratamento de reposição hormonal

(NOLTENI, 2004). Fitoestrógenos como *Cimicifuga rancemosa*, soja, isoflavonas, blueberry, inhame, semente de linhaça podem respaldar o preparo nutricional para a menopausa (CARDOSO, 2003; VALE, 2011).

Disbiose intestinal.

A integridade da parede intestinal é responsável pela permeabilidade da mucosa que determina a capacidade de selecionar o que deve e o que não deve entrar no organismo. Uma vez que a mucosa produz neurotransmissores cerebrais, é responsável pela absorção de vitaminas, minerais, demais nutrientes e absorção de metais tóxicos, conclui-se que a microbiota saudável é essencial para manter um bom funcionamento cerebral (CARREIRO,2012).

Disfunção Mitocondrial.

Já está muito bem estabelecido que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo estão diretamente relacionados a causa da maioria das

doenças neurodegenerativas. As mitocôndrias são as maiores fontes de radicais livres provocando dano oxidativo por apoptose e necrose celular. As evidências crescentes sugerem a abordagem de antioxidantes mitocôndrias-alvo para proteger a mitocôndria do estresse oxidativo e prevenir a morte das células neuronais (SZETO, 2006).

Alterações da Glicemia.

Hipoglicemia.

Hipometabolismo de glicose cerebral está relacionado a níveis reduzidos de insulina, baixa expressão dos receptores e deficiência na sinalização de insulina, que juntamente com alterações de tiamina podem resultar em degeneração neuronal e déficits cognitivos (LAUGUREN, 2013; NERY,2008). **Hiperglicemia.** Níveis altos de açúcar no sangue, assim como a ingestão de grandes quantidades de açúcar, podem prejudicar o cérebro provocando reações de glicação (proteínas anormais glicosiladas). Este processo de glicosilação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycation End Products*) é um dos responsáveis pela destruição das células cerebrais que

levam a doenças neurodegenerativas, e até mesmo a perda de memória relacionada ao envelhecimento. Os AGEs aumentam o estresse oxidativo provocando alterações morfofuncionais de diversas estruturas biológicas (BARBOSA,2008). Alguns pesquisadores afirmam que a sobrecarga de açúcar provoca a hiperinsulinemia, levando a hipertensão, com implicações significativas para derrame, disfunção cerebral e acúmulo da proteína beta amiloide no cérebro (BARBOSA, 2010; FERREIRA,2011).

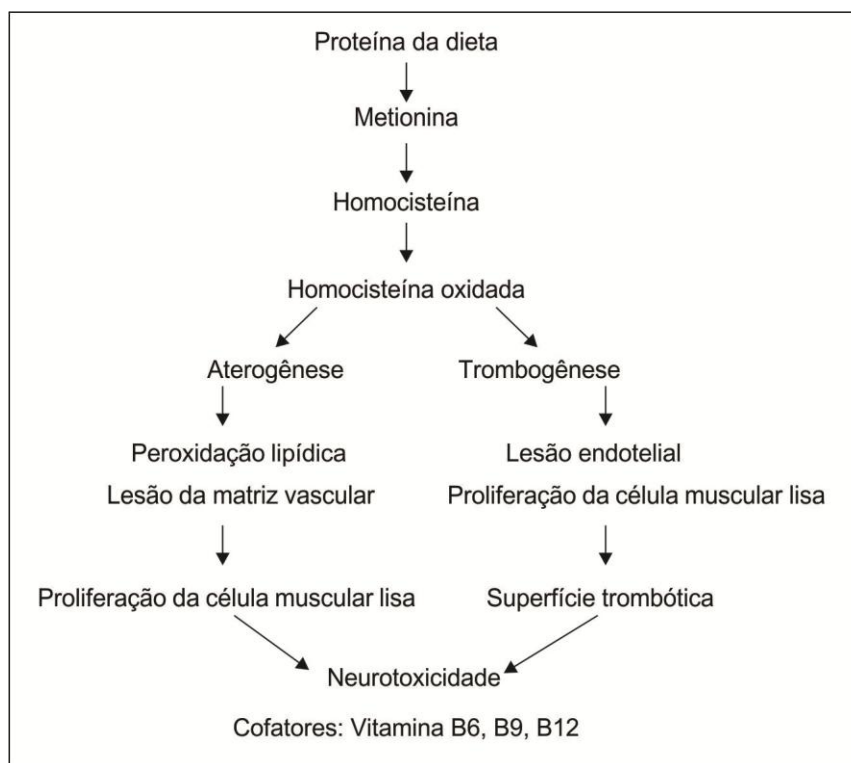
Homocisteína.

É um aminoácido derivado da metionina proveniente da dieta rica em proteína. Fatores fisiológicos (sexo e idade), genéticos, nutricionais, induzidos por drogas e hormônios alteram os níveis de homocisteína plasmática. A hiperhomocisteína é um importante fator de risco para as doenças neurodegenerativas, pois a lesão do endotélio vascular, a adesividade plaquetária, o aumento da deposição de LDL na parede vascular aumentam o risco de acidente vascular cerebral (AVC). A terapêutica com suplemento de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 têm se mostrado

eficiente para reduzir os níveis de Homocisteína plasmática (B STURTZEL,2010). A patogenia da homocisteína é, portanto próaterogênica e prótrombótica podendo ter um efeito neurotóxico direto como alteração das funções cognitivas e distúrbios da memória (SCHAVED, 2003). Os valores de referência para homocisteína é plasmática é 16mmol/l

(6-12mmol/l para mulheres e 8-14mmol/l para homens). É considerada moderada para valores entre 16-30mmol/l, intermediária para valores entre 30-100mmol/l e severa para valores maiores que 100mmol/l (FRANÇA,2011; MACHADO,2006,; NEVES, 2004; VALE 2011).

Figura 2 – Metabolismo adaptado da homocisteína



Fonte: Extraído e Adaptado de Neves, L B et al, 2004

Mastigação.

A redução da atividade mastigatória está relacionada à diminuição da excitabilidade dos receptores sensorial do SNC, podendo provocar modificações neuroanatômicas nas vias de informação alterando o trabalho neural do encéfalo. Dessa forma, a diminuição da mastigação está relacionada à disfunção de aprendizagem e memória (ONOUKA, 2002; SHIRATORI, 2010, YAMAMOTO, 2001).

Privação do sono.

A falta de sono está diretamente relacionada ao prejuízo da memória de curto prazo, diminuição da capacidade de concentração, aumento de distração e erro por omissão, alterações metabólicas, endócrinas e quadros hipertensivos. Alguns autores sugerem o cochilo como poder recuperativo para os prejuízos da vigília ou insônia (ANTUNES, 2008; BONNET, 2003; ELLENBOGEN, 2005).

Síndrome Metabólica.

Diets ocidentais com baixo aporte de ácidos graxos ômega 3 e alta em frutose (sacarose e xarope de milho), induz a resistência insulínica e a suscetibilidade a disfunção cognitiva. A síndrome metabólica, alta ingestão de frutose e baixa de magnésio estão diretamente relacionados à resposta inflamatória e ao stress oxidativo. (RAYSSIGUIER, 2006; SIMOPOULOS, 2013).

Stress oxidativo.

A formação de radicais livres nas células cerebrais é uma dos maiores responsáveis pelo declínio cognitivo. Estes provocam retração dos dendritos e o desaparecimento das sinapses, o que reduz a capacidade de comunicação entre as células danificando o funcionamento mental (CARDOSO, 2013). O aumento das citocinas pró - inflamatórias estão envolvidas em uma série de doenças inflamatórias, neoplásicas e degenerativas (CAMILLERI, 2013; MULLERO, 2011; SILVA, 2011; SZETO, 2006).

FATORES EXTERNOS

Bebida alcoólica.

O consumo leve a moderado de vinho devido à presença de polifenol como o resveratrol e cerveja devido ao silício podem ser neuroprotetores para evitar a excitotoxicidade. Em contrapartida o consumo excessivo pode levar ao alcoolismo que é um dos fatores que mais afeta a memória especialmente a memória de curta duração, o que prejudica a habilidade de reter novas informações. Álcool, hipertensão arterial, diabetes, fumo e o engajamento em atividades físicas são eventos e comportamentos de saúde que estão associados ao desenvolvimento de demência e que são potencialmente modificáveis (BARBOSA, 2010; CUNHA,2004, MACHADO,2006; ZALESKI,2004).

Consumo de Gordura.

Os níveis elevados de gorduras saturadas e hidrogenada (sorvete, batata frita, salgadinho de pacote, pastelaria, bolo, biscoito, gordura hidrogenada e margarinas), aliados ao estresse psicológico e deficiência de zinco na alimentação inibem a

atividade da enzima delta - 6 - desaturase, impedindo o cérebro de produzir gorduras cerebrais vitais. Desta forma, o consumo de gorduras nocivas pode ser mais um fator de risco para o aumento das doenças neurológicas e conseqüentemente do comprometimento do aprendizado e memória (CARREIRO,2012; DEVORE, 2009; MACHADO, 2006; MOLTENI, 2004; SANTOS, 2013).

Estresse Psicológico.

A exposição a estressores significantes induz remodelamento dendrítico em células piramidais hipocampais e diminuição da neurogênese no giro dentado do hipocampo em animais de laboratório (JOCA, 2003). No stress agudo, o efeito é benéfico na aquisição e consolidação da memória, por aumentar glicocorticóide, estimular noradrenalina aumentando a consolidação da memória, mas no stress crônico pode ser prejudicial, por induzir a neurotoxicidade, provocar privação do sono, diminuir acetilcolina, aumentar catecolomina, comprometendo a sua consolidação (CARDOSO, 2003; FERREIRA, 2011). Provoca o

esgotamento do cérebro gerando o encolhimento do hipocampo e provocando o esquecimento.

Ingestão de medicamento.

Medicamentos com ação depressora do sistema nervoso apresentam como reação adversa maior comprometimento da memória. Nesta categoria, os benzodiazepínicos, os antipsicóticos, hipotensores, relaxantes musculares, alguns vasodilatadores dentre outros, induzem uma diminuição do estado de alerta ou mesmo sonolência, fatores que interferem muito na aquisição e consolidação da memória. Importante lembrar que o uso indiscriminado (prescrito e/ou automedicado) pode causar sérias complicações e eventos colaterais que comprometem a capacidade cognitiva, bem como, o equilíbrio da microbiota intestinal. Vale observar a associação medicamento - medicamento, medicamento - álcool e medicamento - dieta para que não haja comprometimento da biodisponibilidade dos nutrientes (RENAME, 2010). O hibisco (*hibiscus sabdariffa*) pode ter uma ação antioxidante de drogas fase II, tanto in vitro como in vivo tendo, portanto uma ação desintoxicante

(AJIBOYE, 2011; ALI BH, 2005; HOPKINS, 2013; RAMOS, 2011).

Metais tóxicos.

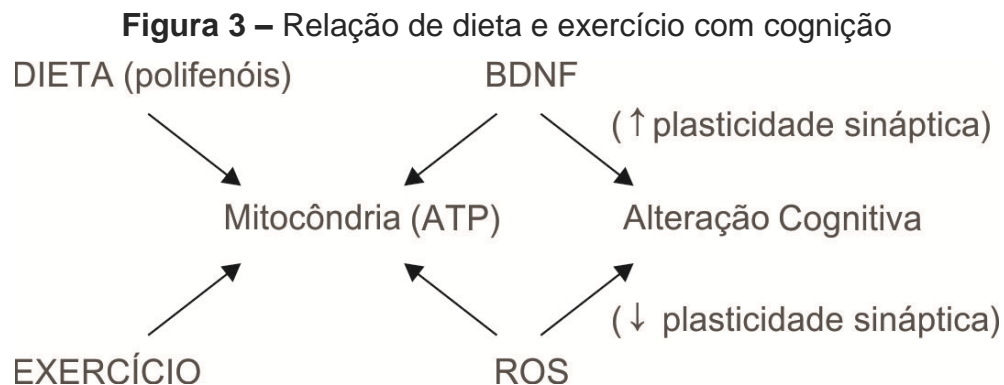
Altos níveis de metais pesados (alumínio, arsênico, chumbo, cádmio, cobre e zinco) aumentam reações de peroxidação lipídica que culminam com o acúmulo de radicais livres induzindo a neurotoxicidade (BARBOSA, 2010; JOMOVA, 2010).

Sedentarismo.

Diversas evidências mostram que exercícios físicos independente da modalidade, promove melhora no aprendizado, na memória e na plasticidade do sistema nervoso (LAMBERT, 2006; MOLTENI, 2004; RUGGIERO, 2011; VAYNMAN, 2004/2006), sendo também responsável em aumentar a vascularização cerebral e atenuar no declínio mental decorrente do envelhecimento. Após atividade física, processos como a neurogênese, níveis de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), complexidade dendrítica e a sinaptogênese no giro dentado encontram-se aumentados (EADIE, 2005; KA LOK CHANA; VAN PRAAG, 2008). Portanto, a atividade

física é relevante para prevenir doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento. As recomendações para esta prática são

de um mínimo de 30 minutos de exercício físico moderado na maioria dos dias da semana (CENTER, 2003; ROBERT,2002;USA).



Fonte: Extraído e Adaptado Gomez – Pinilla

Xenobióticos e Excitotoxinas. Xenobióticos.

Todas as substâncias que foram produzidas durante o metabolismo que não serão mais necessárias, assim como qualquer substância estranha ao organismo (xenobiótico) que possa lhe causar danos, precisam ser excretadas, pois são neurotóxicas. Poluentes do ar, metais tóxicos (alumínio) agrotóxicos, aditivos alimentares, Bifenilas Policloradas (PCBs), benzenos, ftalatos(PHT), bisfenóis(BPA), medicamento e produtos químicos de uso doméstico e contaminantes ambientais de origem industrial(SÍNDROME METABÓLICA)

Excitotoxinas.

Existem algumas substâncias utilizadas como aditivos e componentes de produtos alimentícios de consumo diário que possuem uma capacidade excitotóxica chamadas de excitotoxinas. Os principais produtos excitotóxicos são derivados do glutamato monossódico e aspartame. As excitotoxinas, quando presentes no cérebro em maior quantidade, podem provocar uma ação nos receptores dos neurônios fazendo com que permaneçam excitados levando a esta célula a um processo de exaustão que ocasiona a sua morte. As excitotoxinas também afetam a percepção sensorial,

memória, orientação no tempo e espaço, cognição e habilidades motoras. Os efeitos das excitotoxinas são cumulativos ao longo dos anos e são particularmente lesivos em criança, pois sua defesa hematoencefálica e o cérebro ainda estão em formação. Na terceira idade as excitotoxinas também são motivo de preocupação pelo seu efeito cumulativo e neurotóxico podendo causar o aparecimento de muitas doenças neurológicas como Mal de Parkinson, Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de

Alzheimer. Quanto mais substâncias estranhas ao organismo forem absorvidas, e quanto menos houver suporte nutricional adequado, maiores as possibilidades de intoxicação orgânica e conseqüente desequilíbrios neuronais (CARREIRO, 2012; RUGGIERO,2011). Estresse oxidativo, Inflamação, toxicidade, infecção, alergia e efeitos irritantes da exposição podem ser tratados com glutathione, antioxidantes antifúngicos e agentes sequestrantes tais como carvão, argila e chlorella, probióticos e transpiração induzida(HOPE,2013).

Quadro 1. Resumo dos principais fatores que afetam a memória

Fatores Internos	Fatores Externos
Alterações cortisol	Bebida alcoólica
Alterações estrogênicas	Estresse psicológico
Disbiose intestinal	Consumo de gordura saturada e Trans
Estresse oxidativo	Frutose
Disfunção Mitocondrial	Medicamento
Alterações da glicemia	Metais tóxicos
Níveis baixos de mastigação	Sedentarismo
Níveis elevados de homocisteína	Xenobióticos e excitotóxicos
Privação do sono	_____
Síndrome Metabólica	_____

Modulação Nutricional

Novas descobertas da neurociência indicam que a dieta equilibrada representada pelo consumo de frutas, verduras e planta a base de redução de consumo de carboidrato de baixo índice glicêmico, alto em gorduras essenciais, aminoácidos, vitaminas e minerais contendo compostos fitoquímicos e nutracêuticos, portanto com propriedades antioxidantes, podem beneficiar a performance cognitiva. A justificativa é que além de

benefício vascular, mecanismos biológicos não vasculares (oxidativos e inflamatórios) podem estar associados ao declínio cognitivo (FREITAS, 2010; FRISARDI, 2010; GOMEZ, 2012; OLIVEIRA, 2009). Estudos sugerem que a maior adesão a dieta mediterrânea pode estar associado ao menor declínio cognitivo, porém mais estudos são necessários para além do benefício cardiometabólico ser também importante para a saúde mental (LOURIDA, 2013; MULERO, 2011; PARLETTA, 2013).

Figura 4 - Dieta Mediterrânea

Peixe, Vegetais, Frutas, Chá, Vinho tinto \Rightarrow ↓Incidência de Alzheimer

Fonte: Extraído e Adaptado Nan et al.

É importante observar a interação medicamento – medicamento, medicamento - álcool, medicamento - alimento para que a

biodisponibilidade dos nutrientes não seja comprometida (CHAVES, 2008; MENTAL HEALTH; MOURA,2002; ZABLOCKA,2013).

Acetil l carnitina.

Têm apresentado funções neuroprotectoras, neuromoduladoras e neurotróficas (NALECZ,2004; VIRMANI,2013). Pode atrasar a progressão da doença de Alzheimer bem como ajudar a recuperar a memória do idoso, devido à maior sobrevivência do neurônio. A intervenção farmacológica utilizando acetil l carnitina ou n acetil cisteína promoveu neuroproteção a diferentes tipos de nervos e a prevenção da morte neuronal (TERENGHI, 2011).

Ácido elágico.

É um composto fenólico presente em algumas frutas tais como romã, framboesa, e nozes. O seu interesse tem sido associado à diminuição da ativação plaquetária atuando como importante fator antioxidante (JOHANNINGSMEIER,2011; SHEEREN, 2005).

Ácido ferúlico

Composto fenólico presente em folhas e sementes de diversas plantas com potencial função antioxidativa, antibacteriana, antiinflamatória, antiangiogênica,

antiosteoporótica e anticancerígena. Sua maior função está associada à neuroproteção, reduzindo o dano causado às membranas das células nervosas, aumentando a proliferação de alguns neurônios (KEYLLA, 2103; POCERNICH, 2011).

Ácido docosahexaenóico (DHA).

Inadequação de ácidos graxos essenciais é uma das deficiências nutricionais mais comuns na atualidade. Responsável pela fluidez da membrana neuronal, síntese e funções dos neurotransmissores cerebrais e integridade do sistema imunológico. Entre os tipos de ômega 3, o ácido docosahexaenóico (DHA), localizado nas membranas dos centros de comunicação simpáticos, no córtex cerebral, nas mitocôndrias e nos foto receptores da retina do olho, vêm sendo amplamente estudado e associado a performance cognitiva. O DHA aumenta o suprimento de acetilcolina no cérebro revertendo danos no processo de aprendizagem. Alguns autores têm mencionado que problemas comportamentais em crianças e jovens, especificamente o TDHA, pode estar relacionado a uma

deficiência de ômega 3. A explicação é que pode ser um erro genético que interfere em sua capacidade de metabolizar as gorduras cerebrais necessárias, por isso precisariam de uma quantidade muito maior do que os outros cérebros para funcionar normalmente (CARDOSO, 2003; FREITAS, 2010; KANG,2013; LIM,2005; MACHADO, 2006; VALE, 2011; YAEL,2011).

Ácido α lipóico.

Associado a acetil l carnitina têm demonstrado reverter em parte o declínio da função da membrana mitocondrial, além de melhorar a memória e restaurar enzimas requeridas para a produção de energia mitocondrial, protegendo contra danos peroxidativos (VIRMANI, 2013). No estudo de Pocernich analisaram-se os antioxidantes usados para prevenção da β amilóide induzida pelo stress oxidativo particularmente ácido ferúlico, polifenóis (quercetina e resveratrol), ácido α lipóico, ácido n-acetil-cisteína, a curcumina e a epigalocatequina galato com capacidade para induzir genes protetores contra a doença de Alzheimer's.

Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.)

O alecrim tem sido bastante utilizado na indústria de alimentos e apreciado por suas propriedades: aromática, antioxidante, antimicrobiana e antitumoral. Nos extratos de alecrim podem ser encontrados três grupos de compostos fenólicos: diterpenos fenólicos, flavonóides e ácidos fenólicos. O ácido carnósico, o carnosol e o ácido rosmarínico são os principais compostos antioxidantes presentes nessa especiaria (BENZIE, 2011; GENENA,2008;HOWES,2011).

***Bacopa Monnieri*(*Brahmi*).**

O extrato de bacopa é um tônico mental que contém triterpenoídes e saponinas que aumentam a atividade antioxidante em todas as regiões do cérebro. A *bacopa monnieri* é muito estudada e indicada na medicina ayurvédica para melhorar o aprendizado e aumentar a consolidação da memória. Reforça os impulsos nervosos no cérebro, ajudando a reparar os neurônios danificados implicados no desenvolvimento das doenças neurodegenerativas. Inibe igualmente a atividade da acetilco-

linesterase, protegendo assim os níveis de acetilcolina (BENZIE, 2011; HOWES, 2011; STOUGH,2008; UABUNDIT,2010).

Cafeína.

O efeito moderado da ingestão da cafeína está relacionado à melhora da concentração e da atenção (A NEHLIQ, 2010; CARDOSO, 2003; MEEUSEN, 2013).

COQ 10.

Estudos indicam que a coenzima Q10, também denominada ubiquinona vitamina lipossolúvel, presente em alimentos como na espinafre, sardinha, brócolis, feijão ajuki, abacate, semente de gergelim e oleaginosas, possui efeito benéfico nas doenças degenerativas, pois diminui a lipoperoxidação das membranas e melhora a atividade mitocondrial para renovação e oxigenação celular (SANDOR,2005). Cientistas têm observado benefícios da sua suplementação no metabolismo cerebral (BEAL,2008; CARDOSO,

2003; L SILBERSTEIN, 2002; VIRMANI, 2013).

Cúrcuma.

A curcumina constituinte do açafrão apresenta ação anti-bacteriana, anti-viral, anti-fúngica e anti-tumoral. A co administração de piperina (20mg/kg pó) aumenta a biodisponibilidade da curcumina (100 a 200mg/kg) induzida pela disfunção cognitiva e danos associados em ratos estressados (JOMOVA, 2010; POCERNICH, 2011; RINWA, 2012; SCAPAGNINI,2010).

DMAE Bitartarato.

O Dimetilaminoetanol (DMAE) é um precursor da acetilcolina encontrado em abundância em anchovas, sardinhas e outros frutos do mar. O DMAE penetra, aumenta os níveis de colina e conseqüentemente eleva a síntese de acetilcolina diretamente a nível cerebral. Atua como estabilizador de membrana e parece favorecer a longevidade diminuindo a fadiga física e mental. Têm sido empregados como estimulante do SNC, no tratamento de crianças com TDHA, com problemas

de comportamento e dificuldade de aprendizagem, no atraso do desenvolvimento psicomotor, coordenação motora deficiente e dificuldade na leitura e na fala. Atualmente usado em formulações como tônicos para a manutenção da função mental e mais recentemente no tratamento da doença de Alzheimer devido a sua ação antioxidante (BATTISTUZZO, 2006; MALANGA, 2012).

Fisetina.

É uma substância que existe naturalmente em morangos, maçã, tomate, uva, kiwi, pêssigo e cebolas. Estimula mecanismos de diferenciação ou maturação do PLP (potencialização de longo prazo) das células nervosas que melhora a plasticidade sináptica de longa duração (PRAKASH, 2013).

Flavonóides.

Os flavonóides são metabólitos das plantas e pertencem ao grupo dos compostos fenólicos. São classificados em cinco grupos principais: os flavonóis (quercetina e kaempferol) (POCERNICH,2011), as flavonas

(luteolina e apigenina) flavanóis (Catequina, epicatequina, epilogacatequina), antoniacinaidina (cianidina, malvidina, pelargonidina), flavanonas (taxifolina e naringenina) e isoflavonas (daidzeina, gliciteina, genisteina). Suas fontes podem ser encontradas nas frutas, vegetais, cereais, chá, vinho e sucos de frutas. De acordo com a American Dietetic Association, suas propriedades são baseadas principalmente em seu efeito antioxidante devido a sua atividade em seqüestrar radicais livres, quelar metais tóxicos e diminuir a peroxidação lipídica (RAMOS, 2011). Dentre o grupo dos flavonóis, a quercetina é que possui o maior poder antioxidante. Seus possíveis efeitos são mediados pela habilidade de proteger neurônios e estimular a regeneração neuronal e induzir a neurogênese (SPENCER, 2009) além de proteger contra danos cerebrais (DOVICH,2011; SILVA, 2004). A co-administração de quercetina com piperina sugere que em ratos pode aumentar os efeitos neuro-protetores induzido por estresse oxidativo, neuro-inflamação e deficiência de memória (JOMOVA, 2010; RINWA,2012).

Fosfatidilcolina.

Tanto a fosfatidilcolina quanto a colina podem ser encontrados no ovo, gérmen de trigo, peixes, verduras, couve flor e lecitina de soja. A fosfatidilcolina pode também ser encontrada em carne de fígado, aveia, repolho, couve flor e outros vegetais. Ambas são absorvidas no intestino e atravessam a barreira hematoencefálica, participando do metabolismo cerebral e da produção da acetilcolina. A suplementação da fosfatidilcolina é preferível a colina, pois em dosagens acima de 1g, a colina gera um forte odor que se assemelha a peixe (CARDOSO, 2003; COZZOLINO, 2012).

Fosfatidilserina.

É o mais importante fosfolípídeo do cérebro. Presente nas membranas celulares possui papel fundamental na determinação de sua integridade e fluidez. O cérebro geralmente produz o suficiente, mas deficiências de ácidos graxos essenciais ou vitaminas como ácido fólico e B12, podem inibir a sua produção. A fosfatidilserina aumenta a atividade cerebral pelo aumento de

dopamina e acetilcolina, dos receptores neurotrópicos diminuindo o estresse oxidativo na perda de memória têm sido estudados extensivamente (AMR,2008).

Frutose.

Níveis altos de frutose da dieta podem ser modulados pela suplementação de óleo de peixe (ômega 3) para manter uma insulina adequada e boa sinalização cerebral (RAYSSIGUIER, 2006; SIMOPOULOS,2013). Elevados níveis de frutose com deficiência de ômega 3 interfere na homeostase da membrana, aumenta a peroxidação lipídica interferindo no metabolismo de energia cerebral e conseqüentemente na plasticidade sináptica (AGRAWAL, 2012;AYSSIGUIER,2006; SIMOPOULOS, 2013).

Ginkgo Biloba.

O uso do extrato de EGb1 contém flavonas glicosídicas (quercetina, Kaempferol, iohamnetina e lactonas e terpenos) está relacionado ao envelhecimento, em particular para melhorar a memória e as funções

cognitivas correlatas, bem como no tratamento de labirintopatias (zumbidos e vertigens), perda de atenção e cefaléias(FORLEZA,2003). Promove aumento do suprimento sanguíneo e redução da viscosidade do sangue além de diminuir o acúmulo de radicais livres no tecido nervoso (VALE, 2011). Parece prevenir a neurotoxicidade da proteína beta amiloide, a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra lesão oxidativa. Os efeitos do extrato de ginkgo biloba sobre a cognição normal em adultos jovens e idosos, foram de melhora objetiva na velocidade de processamento cognitivo, ou seja, diminuição no tempo para processar informações no cérebro. Entre os efeitos colaterais, esse medicamento pode causar hemorragias, pois inibe a agregação plaquetária (BENZIE, 2011; CHAVES, 2008; HOWES, 2011).

Ginseng (*Panax Ginseng*)

A parte da planta utilizada é a raiz onde dentre vários constituintes, estão os chamados ginsenosídeos, derivados do protopanaxatriol. Dentre todos os ginsenosídeos, o principal é o ginsenosídeo RG1. Esta substância atua no sistema nervoso central

promovendo uma melhora do fluxo sanguíneo cerebral e da atividade cognitiva (capacidade de concentração, memória, reflexo e energia) em pacientes com sintomas de envelhecimento (ALONSO, 2004; BENZIE, 2011; HOWES, 2011).

Huperzine A (*Huperzine Serrata*).

A descoberta de que a acetilcolina declina na doença de Alzheimer levou naturalmente a hipótese de que a reposição de acetilcolina poderia reverter o quadro da doença e estimular cientistas a pesquisar compostos que possam aumentar os níveis de acetilcolina, substituí-la ou identificar sua degradação. Muitas das drogas experimentais desenvolvidas até o presente, inclusive o huperzine são inibidoras da colinesterase (enzima responsável em degradar a acetilcolina), isto é, destinadas a suprimir a colinesterase para que a acetilcolina não seja degradada tão rapidamente, melhorando os níveis de acetilcolina no cérebro, o que pode retardar o declínio cognitivo. A melhora da memória em deficiência cognitiva em ratos sugere que a hyperzine A tem um potencial clínico em desordens

cerebrovasculares e talvez para doença de Alzheimer (BENZIE, 2011; CHAVES, 2008; HOWES, 2011; MAYO).

Idebenona.

A idebenona é um antioxidante análogo e mais potente que a coenzima Q10. Sua ação está ligada a proteção dos neurônios à neurotoxicidade e ao estímulo da capacidade cognitiva (BECKER, 2010; DI PROSPERO, 2007).

L taurina.

A taurina é um aminoácido presente de forma abundante na retina, no tecido muscular e no sistema nervoso central principalmente no hipocampo. Apresenta uma função de citoproteção, pois previne a degeneração de neurônios contra a ação dos radicais livres modulando os receptores NDMA (receptor N-metil D aspartato) (CARREIRO, 2012; EMBO,2002; HARRIS,2012; RIPPS,2012).

L teanina (N-etil- L glutamina)

O consumo de chá verde e preto são potentes mito-protetores devido presença de seus compostos fenólicos (epigallocatequina, catequina e teanina), importantes para aliviar as disfunções mitocondriais nas doenças neurodegenerativas(CAMILLERI,2013) . A L teanina é um aminoácido que atravessa a barreira hematoencefálica, exercendo uma variedade de efeitos farmacológicos e neurofisiológicos, dentre eles ativando em ratos idosos, a proteína CREB, o BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) responsáveis pelo aumento da plasticidade e melhora na atenção seletiva durante execução de tarefas mentais (ANDRADE,2012; AKUDA,2002/2012).

Magnésio.

Bloqueia receptores NMDA diminuindo a excitabilidade do neurônio pós - sináptico conseqüentemente ocorre aumento da plasticidade neuronal (SZEWCZYK, 2008).

Mirtilo (Blueberry).

Os compostos fenólicos contidos no mirtilo representam uma estratégia para prevenir ou reverter os déficits neuronais relacionados à idade. O mirtilo exerce efeito benéfico quer através de sua capacidade em diminuir o stress oxidativo e inflamação ou modulando a sinalização da transmissão neuronal (GALLI, 2002; SHUKITT, 2012/2008).

Rodhiola Rosea.

Efeitos potencialmente conhecidos desta planta adaptógena no tecido cerebral estão relacionados à ativação do córtex cerebral e do sistema límbico com a conseqüente estimulação das funções cognitivas (pensamento, análise, cálculo e planejamento) e também da atenção, memória e aprendizado. Através de sua ação antioxidante, a R. Rosea L. auxilia também na proteção do SNC contra o estresse oxidativo provocado pelo aumento de cortisol e radicais livres (PANOSSIAN,2010;ANVISA). Para estimular a atividade biológica da Rodhiola (500mg/kg), células neuronais foram ativadas por glutamato

avaliando a neurotoxicidade. Após o evento observou-se que a Rhodiola pode ter um potencial terapêutico para o tratamento da inflamação e doenças neurodegenerativas (LEE, 2013).

Semente de uva (*vitis vinefera*).

As ações fisiológicas exercidas pelos polifenóis foram relacionadas à prevenção de DCV, doenças neurodegenerativas, câncer ente outras, principalmente em função da elevada capacidade antioxidante, antiinflamatória, antimicrobiana além de possuir efeitos cardioprotetores, hepatoprotetores e neuroprotetores (ABE, 2007; NASSIRI,2009). Na uva, essas substâncias são sintetizadas como resposta ao estresse causado por ataque fúngico na videira, por dano mecânico ou por irradiação de luz ultravioleta. Quanto mais intensa a coloração da uva, maior o conteúdo de compostos fenólicos e capacidade antioxidante ela apresenta (DOMENEGHINI, 2011). Dentre as classes, encontradas nas sementes podemos encontrar a antocianina, catequina epicatequina e quercetina. Destas as antocianinas, as protoantocianinas (PCO), juntamente com o

resveratrol presente na casca, são os antioxidantes mais poderosos na luta contra os radicais livres. Advindo muitas discussões sobre o consumo moderado de vinho e a inibição da incidência de doenças cardiovasculares, estudos mostram que o vinho favorece o funcionamento do cérebro, beneficia os aparelhos digestivos e respiratórios, estimula a produção de insulina, atua como agente anti-infeccioso e imunestimulante, diminui os riscos de câncer e ainda retarda o envelhecimento, sendo considerado favorável ao organismo (BENZIE, 2011; HOWES, 2011; NASSIRI,2009; YAEL,2011).

Uridina 5 mono fosfato.

É um nucleotídeo constituinte do RNA e da bainha de mielina. Os nucleotídeos são compostos que participam de uma infinidade de processos bioquímicos atuando como fonte de energia e sinalizador celular em rotas metabólicas. Deste modo, a uridina possui propriedades tróficas para a maturação e a regeneração axônica do tecido nervoso. A uridina pode ser encontrada nos seguintes alimentos: extrato de cana de açúcar,

tomate, beterraba e brócolis, levedo de cerveja, cerveja e carne de vísceras como o fígado, pâncreas etc (J SAMBROOK, 2004; YAEL, 2011; YAMAMOTO,2001).

Vitamina B1.

Importante coenzima de reações do metabolismo de carboidratos e gorduras, a tiamina participa na transmissão de impulsos nervosos. Vários estudos mostram que a deficiência marginal de tiamina pode manifestar-se em sintomas como fadiga, irritabilidade e falta de concentração (BOURNE, 2006; COZZOLINO, 2012; BAYER).

Vitamina B6, B9, B12.

A alimentação e suplementação concomitante de piridoxina ácido fólico e metilcianocobalamina, tem se mostrado importante para reduzir os níveis plasmáticos de hiperhomocisteína, responsável pela atrofia cerebral e apoptose das células neuronais (STURTZEL,2010). Estes nutrientes podem ajudar na determinação da quantidade, caráter e

funcionamento de neurotransmissores que alteram o cérebro (CARDOSO, 2003; CACCIAPUOTI, 2012; NEVES, 2004).

Vitamina D.

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente e tem sido associada a diferentes patologias como doença infecciosa, doenças auto-imunes doenças neurodegenerativas e cardiovasculares bem como

diabetes, osteoporose e cancro (FEHER, 2011). Sua ação está relacionada à interação com os receptores hormonais nucleares que regulam a expressão de genes e o desenvolvimento do sistema nervoso (BERK, 2007; COZZOLINO, 2012; HOOGENDIJK,2008;LEE,2011).

Zinco.

Mineral responsável em aumentar a síntese e função do BDNF e de CREB (SZEWCZYK, 2008).

Tabela 2 - Neuroprotetores relacionados à consolidação da memória

Compostos Bioativos	Fontes Alimentares	Referências
Acetil I carnitina	—————	Nalecz, Virmani, Terenghi G
Ácido elágico	Romã (<i>punica granatum</i>) = pomegranate	Sheeran, Johanningsmeier
Ácido ferúlico	Farelo de arroz marrom, trigo e aveia, café, maçã, alcachofra, amendoim, laranja, abacaxi, tomate e cerveja	Keylla CM, Porcenich CB
Ácido fólico	Cereais prontos fortificados, vegetais de folhas verdes, frutas cítricas, fígado, grãos integrais, castanha, feijão e ervilha	Cacciapuoti, Cardoso, Cozzolino, Neves, Sturtzel
Ácido graxo – DHA (ácido docosahexaenóico)	Oleaginosas, chia, linhaça, peixe	Cardoso, Freitas J, Kang, Lim et al., Machado JS, Vale FA, Yael R
Ácido α lipóico	Rim, coração, fígado, espinafre, brócolis	Pocernich CB, Virmani,
Ácido rosmarínico, diterpenos, ácido carnósico, carnosol	Alecrim	Benzie, Howes Genema
<i>Bacopa monnieri</i>	<i>Bacopa monnieri</i>	Benzie, Howes, Sough C, Uabundit
Cafeína	Café	A Nehlig, Cardoso,

		Meeusen
CoQ10	Espinafre, sardinha, brócolis, feijão azuki, abacate, semente de gergelim e oleaginosas	Beal, Cardoso, Sandor, L Silberstein, Virmani
Cúrcuma	Açafrão	Jomova,, Pocernich, Rinwa, Scapaganini G
DMAE bitartarato	_____	Battistuzzo, Malanga G
Flavonóides (Quercetina)	Maça vermelha com casca, cebola, mirtilo, amora, morango e cerveja	ADA, Dovichi S Howes Jamova, Porcernich, Ramos, Rinwa, Spencer,
Fisetina	Morango, maça, tomate, uva, kiwi, pêssego e cebola	Prakash D
Fosfatidilcolina/Colina	Ovo, gérmen de trigo tostado, peixes, brócolis, couve flor, lecitina de soja, carne de fígado, aveia, repolho, couve flor, salmão, soja	Cardoso, Cozzolino S
Fosfatidilserina	_____	AMR
Flavoglicosídeos/terpenóide	Ginkgo Biloba	Benzie, Chaves, Forlenza, Howes, Vale AC
Ginsenosídeos	Ginseng	Alonso, Benzie, Howes,
Hibisco	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Ajiboye, AliBH, Hopkins.
Huperzine A	<i>Huperzina serrata</i>	Benzie, Chaves, Houghton & Howes
Idebenona	_____	Becker, Di Próspero
L taurina	_____	Carreiro Embo, Harris, Ripps
L teanina	Chás	Andrade JP, Camilleri, Embo, Kakuda T
Magnésio	Cereais integrais, cacau, cebola, tamarindo, semente de abóbora, oleaginosas, vegetais verdes escuros	Cozzolino, Szewczyk
Metilcobalamina (forma ativa da vitamina B12)	Cereais prontos fortificados, carne de boi, aves, peixe, ostra, ovo, leite, queijo e fígado	Cacciapuoti, Cardoso, Cozzolino, Neves, Sturtzel
Proantocianina, catequina, epicagalacocatequina	Mirtilo (Blue Berry)	Galli RL, Shukitt
Piridoxina (vitamina B6)	Melado de cana, gérmen de trigo, cereais prontos fortificados, grãos integrais, frutas não cítricas, banana, carnes de aves, fígado, vísceras, atum, feijão, brócolis, aspargo, repolho, alcachofra, couve, espinafre, batata doce, abóbora, castanha do para e do caju, nozes, lentilha	Cacciapuoti, Cardoso, Cozzolino, Neves, Sturtzel
Proantocianina, catequina, epicagalacocatequina	Semente de uva (<i>vitis vinifera</i>)	Abe, Benzie, Domeneghini DC Howes, Nassiri, Yael
Tiamina	Cereais integrais (arroz, aveia, trigo, milho, cevada) gérmen de	Bourne, Cozzolino

	trigo, quinua, levedo de cerveja, leguminosas, semente de girassol	
Uridina 5 mono fosfato	Extrato de cana de açúcar, tomate, beterraba e brócolis, levedo de cerveja, cerveja, carne de vísceras como o fígado, pâncreas etc	J Sambrook ,Yael Yamamoto et al
Vitamina D	Óleo de fígado de bacalhau, óleo de salmão, ostra crua, peixe, ovo cozido	Berk, Cozzolino, Feher, Hoogendijk, Lee,
Zinco	Frutos do mar (ostras, mariscos) carnes vermelhas, vísceras, castanhas, amêndoa amendoim	Cozzolino,Szewczyk

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Para minimizar os déficits cognitivos decorrentes da má qualidade de vida e da progressão da idade, é de grande relevância que melhores estratégias sejam adotadas para minimizar as falhas e/ou perda de memória. Reavaliar o comportamento alimentar, adequar estilo de vida saudável, aumentar tolerância ao estresse, praticar atividade física e mental, manter tempo e duração de sono adequado e principalmente adotar dieta mediterrânea a base de nutrientes antioxidantes e pobres em pró-oxidantes, por conter em abundância grande quantidade de frutas, verduras, sementes, gorduras essenciais, peixe, oleaginosas importantes para neutralizar a toxicidade ambiental (alimento, cosméticos, produtos de limpeza, poluição, drogas) e celular danificada pela oxidação de

proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA.

Com adoção de hábitos benéficos e saudáveis, ocorre redução do stress oxidativo, melhorando a função mitocondrial, a longevidade e especialmente a memória.

É relevante ressaltar a importância do incentivo a novas pesquisas que têm despontado na linha da nutrigenética e nutrigenômica, o aperfeiçoamento de critérios de diagnósticos existentes e a investigação de novos marcadores clínicos; que certamente aprimorarão em um futuro próximo técnicas mais inovadoras e precisas de prevenção e tratamento de muitas patologias neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE I et al V . Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *vitis labrusca L e vitis vinifera L*. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** vol 27, n 2 p 394-400, 2007.
- AGRAWAL L. Síndrome metabólica no cérebro: deficiência de ômega 3 ácidos graxos agrava disfunções na sinalização do receptor de insulina e cognição. **J Physiol** 590(pt10): 2485-99,2012.
- AJIBOYE T. O. Antioxidant and drug detoxification potentials of Hibiscus Sabdariffa anthocyanin extract drug **Chem. Toxicol** apr 34(2) 109-15, 2011.
- ALI BH Phytochemical pharmacological and toxicological aspects of hibiscus sabdariffa I a review **Phytothe Res** may 19(5): 369-75, 2005.
- ALONSO, J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos Rosario Argentina: **Corpus Libros**, p. 1359, 2004.
- Alternative Medicine **Review** (AMR) vol 13 n 3 2008.
- American Dietetic Association(ADA). **Associa Quím Nova** vol32 n° 3, 689-702, 2009.
- ANDRADE JP Assunção M Protective effects of chronica Green tea consumption on age related neurodegeneration. **Curr Pharm des** 18(1) 4-14, 2012.
- ANDRADE R et al How the neurotransmitters act in the depression <www.cerebromente.org.br>.
- ANTUNES H et al . Privação de sono e exercício físico **Rev Bras Med Esporte** vol 14 n 1, p 51-56, 2008.
- ARGIMON I Contribuições da avaliação neuropsicológica na investigação da doença de Alzheimer **RBCEH**, Passo Fundo, v. 5, n. 1, p. 70-79, jan./jun. 2008.
- ARGIMON I. Aspectos Cognitivos em idosos, **Aval Psicol** v 5 n 2 Porto Alegre dez 2006.
- A NEHLIQ J. Cafeína é um potencializador cognitivo? **Alzheimer Dis 20 Supl 1**: S85-84,2010.
- AZIZI E VENDRAME M. Exercise a workout for neurodegeneration, **Neurosciense Letters**, 418(3)211-2, 2007.
- BALLONE G J. Alterações imunológicas no estresse. **Cadernos Especiais** disponível em <http:// virtual psy.locaweb.com.br> , 2008.

- BARBOSA J. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGES) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes **Arq Bras Endocrinol Metab** 52/6, 2008.
- BARBOSA K .Estresse oxidativo: conceito implicações e fatores modulatórios **Ver Nutr** vol23, n4 p 629-643, 2010.
- BATTISTUZZO, J A; O Eto; Y Itaya M – Formulário Médico Farmacêutico **Tecnopress** 3ª edição, 2006.
- BEAL M F Neurociência Desvendando o sistema nervoso 3ª ed, 2008.
- BEAL M F. Coenzyme as possible treatment for neurodegenerative diseases, 2002.
- BECKER B. Pharmacokinetic evaluation of idebone. **Expert Opin Drug Metabtoxicol**, nov 6(11) 1437-44, 2010.
- BENZIE IFF et al . Fitoterapia : Biomolecular e aspectos clínicos 2ª d editor Boca Raton, 2011.
- BERK et al. Vitamin D deficiency may play a role in depression **Med Hypotheses** 69(6)1316-9, 2007.
- BONNET MH . Clinical Effect o sleep fragmentation versus sleep deprivation. **Sleep Med Rev** 7:297-310 2003.
- BOTTINO, C. M. C.; LAKS, J.; BLAY, S. L. Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2007.
- BOURNE JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and functional of the nervous system: update on dietary requirements for brain **J Nutr Health Aging** Sep -Octo 10(5)377-85,2006.
- B STURTZEL et al. The status of vitamin B6 B6B12 and homocysteine in geriatric home residents receiving laxatives or dietary fiber, **The Journal Nutrition Health & Aging** vol 4 n 3, 2010.
- CARDOSO L. Nutrindo o cérebro **Nutrição em Pauta** ano XI n 59 mar/abr, 2003.
- CACCIAPUOTI F Sangue, fibrinólise, coagulação dez 23(88): 677- 9, 2012.
- CAMILLERI et al. Mitochondrial membrane permeabilisation by amyloid aggregates and protection by polyphenols. **Biochim Biophys Acta** jun 28: 1828 (11)2532-2543, 2013.
- CARREIRO, D. Alimentação e distúrbios de comportamento 1 ed São Paulo, p 23-91, 2012.
- CARRETA M et al .Perspectivas atuais na prevalência do Alzheimer Est Interdisciplinares Envelhecimento PA v17 n1 p37-57, 2012.
- CENTER for Disease control and prevention <www.cdc.gov>, 2003.
- CHAVES, M.B. et al . Terapia medicinal da doença de Alzheimer, **Revista Eletrônica de Farmácia** v 5 (1):1-7, 2008.

CIÊNCIA E COGNIÇÃO vol01
<http://geocities.yahoo.com.br/cienciae_cognicao>, 2004.

CIOSAK, S et al. Senescência e senilidade novo paradigma na atenção básica de saúde **Rev Enferm USP** vol45 n2 SP. dec 2011.

COZZOLINO, S M Biodisponibilidade de nutrientes, 4ª Ed são Paulo, 2012.

CUNHA P J; NOVAES M A. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicações para o tratamento **Ver Bras Psiquiatr** vol 26, suppl 1 p 23-27,2004.

DEVORE EE et al. Dietary fat intake and Cognitive decline in women with type 2 Diabetes. **Diabetes Care**; 32:635-640, 2009.

DI PROSPERO NA. Neurological effects of high dose idebone in patients with fridreich´s ataxia: a randomized placebo controlled trial lancet **Neurol** Oct 6(10): 878-86, 2007.

DOMENEGHINI D.C.S.J.; LEMES S A F Effects of wine components on cardiovascular function **nutrire Rev Soc Bras Nutr = J Brazilian Soc Food Nutr** São Paulo v 36 n1 p 163-176, abr 2011.

DOVICH, S,S; LAJOLO F. M. Flavonoids and their relationship to disease of the central nervous system **Nutrire : Rev Soc Bras Alim Nutr = J Brazilin Soc. Food Nutr** São Paulo SP V 36 N 2 P 123 -135 ago, 2011.

EADIE BD Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation dendritic complexity and spine density **J Comp Neural** 486:39-47, 2005.

EDUCERE - Revista da Educação, v. 9, n 2, p. 139-160, jul./dez. 2009.

ELLENBOGEN JM .Cognitive beneficts of sleep and their loss due sleep deprivation **neurology** 64:E25-7, 2005.

EMBO J. Taurina como componente do tRNAs mitocondriais, 02 de dezembro 21(23) 6581:6589,2002.

FEHER et al . Óleo de fígado de bacalhau a natural vitamina D para a preservação da Saúde, **Orv Hetik** feb 27; 152(9):323-30 2011.

FERREIRA A. Neuroplasticidade induzida pelo exercício: efeitos sobre o hipocampo e regiões motoras do encéfalo de ratos, **Tese**, São Paulo, 2011.

FERREIRA L T et al .Diabetes mellitus: hyperglycemia and its chronic complications, **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 182-8, Set/Dez, 2011.

FORLEZA O V. Ginkgo Biloba e memória: mito ou realidade? **Ver Psiquiatria clin** v 30 n 6 São Paulo, 2003.

FRANÇA CF VIANNA LM B. Complex vitamin cognition hyper homo: a review **Ver Neurosc** In press, 2011.

FRANCIS W. Funções superiores do sistema nervoso reflexos condicionados aprendizagem fenômenos relacionados **Fisiologia Médica** 22ª Ed p241-251 Rio de Janeiro, 2006.

FREITAS J et al. Chemical composition of nuts and edible seeds and their relation to nutrition and health **Rev Nutr** vol 23 n 2 Campinas mar/apr 2010.

FRISARDI, V, Panza F, Seripa D et al. Nutraceutical properties of mediterranean diet and cognitive decline: possible derlying mechanisms **J Alzheimers** dis 22:715-740,2010.

GALLI RL. Fruit polyphenolics and brain aging nutritional interventions targeting age –related neuronal and behavioral deficits **Ann N Y Acad Sci** apr 959;128-32,2002.

GENENA A K et al (Rosmarinus Officinalis): estudo da composição da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos obtidos com dióxido de carbono supercrítico. **Cienc Tecnol Alimento** vol 28 n2 p 463-469 2008.

GOMEZ- PINILLA F, NGUVEN TT Natural mood foods: the actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders, **Nutr Neurosc** may 15(3): 127-33, 2012.

GYTON A C e HALL J E. Córtex cerebral e a s funções intelectuais do cérebro, **Fisiologia Humana e mecanismo das doenças** 6ª edição Guanabara Koogan, p423-431, 1998.

GYTON A C. Córtex cerebral funções intelectuais do cérebro aprendido e memória, **Tratado de Fisiologia Médica**, Ed Guanabara, Rio de Janeiro p 714 -727, 2006.

HARRIS R et al. Análise taurina aminoácido muito importante **Mol Vis** 18:2673-2689 12 nov 2012.

HOOGENDIJK et al. Vitamin D linked with depression in elderly **Arch Gen Psychiatry** 65(5):508-512, 2008.

HOPE J A. Review of the mechanism of injury and treatment approaches for illness resulting from exposure to water damaged buildings mold and mycotoxins. **Scientific Wotl Journal** <<http://www.ncbi.nlm.gov/pumed>>, 2013.

HOPKINS AL. In the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive of animal and human studies, **Fitoterapia** marc 85:84-94, 2013.

HOWES MJ et al. O papel dos fitoquímicos no tratamento e prevenção da demência, **Drogas e envelhecimento**, 01 de junho 28(6)439-68,2011.

INGUI. Excesso de informação e as desmemórias no mundo contemporâneo **Cien Cult** vol63 n°2 SP april 2011.

IRANI I. Aspectos cognitivos em idosos, **Av Psico** v 5 n 2 Porto Alegre dez,2006.

IZQUIERDO, L et al. Neurobiologia da memória, Atheneu p 31-44,2007.

IZQUIERDO, L. Memoria **Art Med**, 2002.

JACQUELINE S M et al . Dietary factors associated to Alzheimer's disease **Rev Bras Nutr Clin** 21(3) 252-7, 2006.

JEAN L et al . Funções Superiores – **Fisiologia** Guanabara Koogan Rio de Janeiro, 2005.

JOHANNINGSMEIER SD HARRIS GK. Pomegranate as a functional food and nutraceutical source **Annu Rev Food Sci Technol** 2:181-201, 2011.

JOMOVA K et al. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders, **Mol Cell Biochem** dec 325(1-2)91-104, 2010.

JOCA S et al. Estresse, depressão e hipocampo **Ver Bras Psiquiatr**, vol 25 suppl 2 p 46-51, 2003.

J SAMBROOK, D. W. Russel, molecular cloning: a laboratory manual spring harbor **laboratory press**, New York, 2001.

KAKUDA T et al., Neuroprotective effects of the green tea components theanine and catechins. **Biol Pharm Bull.** 25(12): p. 1513-8, 2002.

KAKUDAT et al., Effects of theanine on monoamine neurotransmitters and related genes in cerebral ischemia-reperfusion injury rats. **Chinese Journal of Preventive Medicine**, v 46 issue 07, 2012.

KA LOK CHANA, et al. Relationship of serum brain – derived neurotrophic factor (BDNF) and health – related lifestyle in healthy human subjects, **Neuroscience Letters**, 447: 124-128, 2008.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELLT. M. Fundamentos da Neurociência e Comportamento. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2002.

KANDEL, E.R.; The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses **Bioscience Reports** 21(5) 565-611, 2001.

KEYLLA C M et al. Ferulic acid and central nervous system: a technological forecasting, **Revista Geintec** –issn: 2237-0722 São Cristovão /SE vol3 n 2 p 221-226, 2103.

KANG JX et al. Ácido graxo ômega 3 e neurogênese em depressão, **Neuro Disord alvos de drogas** 12(4) 460-5, 2013.

KNAFO S et al. Facilitation of AMPA Receptor synaptic delivery as a molecular mechanism for cognitive enhancement, **REVISTA PLoS Biology**, 2012.

LAKHAN S E VIEIRA K F. Nutritional therapies for mental disorders **Nutrition Journal** v 7 n 1 p 1-8, 2009.

LAMBERT et al. Different types of environmental enrichment have discrepant effects of spatial memory and synaptophysin levels in female mice, **Neurobiology of learning and memory** 83:206-216, 2006.

LANGUREN G et al Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An Integrated view **Neurochem Int.** jul20, 2013.

LEE Y. Anti inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from *rhodiola rosea* evi based complement **Alternat Med**, 514049, 2013.

LEE Y. Vitamina D metabolismo e deficiência em doença grave, **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** Oct 25(5): 769-8, 2011.

LIM SY et al. Fatty acid deficiency induced by a modified artificial rearing method leads to poorer performance in spatial learning tasks, **Pediatr Res** 58:741, 2005.

LOURIDA L et al. Dieta mediterrânea função cognitiva e demência: uma revisão sistemática **Epidemiologia** jul 24(4) 479:89,2013.

L SILBERSTEIN SD. Open label Trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive **Cephalgia** v 22 n2 p137-141, 2002.

MACHADO J S et al Dietary factors associated to alzheimer´s disease, **Rev Bras Nutr Clin** 21(3) 252-7, artigo de revisão, p252-257, 2006.

MALANGA G et al. News insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. **Drug Metab** mar 6: 54-9, 2012.

Mc ALLISTER TW et al. Moore JH Polymorphisms in the brain derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury **J Neurotrauma** apr 10:29(6): 1111-8, 2012.

MEEUSEN R et al. Caffeine, exercise and the brains, **Nestle Nutr Inst Workshop** set 76:1-12, 2013.

MENTAL HEALTH Foudation <http://www.mental health.org>.

MOLTENI R et al. Reverses the harmful effects of consumption of a high -fat diet on synaptric and behavior plasticity derived neurotropic factor neuroscience 123:429-40 p15, 2004.

MONTANO M B. Envelhecimento e demência epidemiológica e tratamentos **BIS Bol Inst Saude** n 47 São Paulo, 2009.

MOURA, M.R.L.; REYES,F.G.R. Interação fármaco – nutriente uma revisão. **Rev Nutr Campinas** v15 n 2 p 223-238, 2002.

MROZIEWICZ M Pharmacogenetics research looks at variations in the human genome and ways in which genetic factors might influence how individuals respond to drugs. **Addict Sci Clin Pract** Dez 5(2): 17-29, 2010.

MULERO J et al. Oxidative stress frailty and cognitive decline – **The Journal of Nutrition Health & Aging** vol 15 n 9, 2011.

NASSIRI AM H HOSSEINZADER. Review of the pharmacological effects of *vitis vinifera* (grape) and its bioactive compounds, **Phytother Res** Sep 23(9) 1197-204, 2009.

NALECZ K. A., Miecz D., Berezowski V. and Cecchelli R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. **Mol. Aspects Med.** 25, 551–567, 2004.

NAN H et al Nutrição e o risco de Alzheimer **Biomed Research International** 524-8:20,2013.

NERY, M Hipoglicemia como fator complicador no tratamento diabetes melitos tipo 1 **Arq Bras Endocrinol Metab** 52/2, 2008.

NETO et al. Diagnóstico diferencial das demências **Ver Psiqu Clin** vol32, n3.

NEVES, L B et al. Homocisteína **J Bras Patol; Med Lab** v 40 n 5 p 311-20 outubro, 2004.

NICHOLLS H. Andropause affects cognitive function **trends Endocrinolog Metabolis**, 12,10,2001.

NOLTENI .Reverses the harmful effects of consumption of a high –fat dieta on synaptic and behavior plasticity derived neurotropic factor **neuroscience** 123:429-40 p15, 2004.

OLIVEIRA AC et al. Fontes vegetais naturais de antioxidantes, **Quim Nova** vol32 n3 São Paulo, 2009.

ONOZUKA M et al. Changes in the septo hippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. **Behavioral Brain Res** 133(2): 197-204, 2002.

PANOSSIAN A et al .Rosenroot (Rodhiola Rosea) traditional use chemical composition pharmacology and clinical efficacy. **Phytomedicine** 17: 481-493.2010.

PARLETTA N et al. Modulação nutricional da função cognitiva e saúde mental **J Nutr Biochem** 24(5):725-43,2013.

PASCHOAL, S.M.O. & SALLES R.F.N. Epidemiologia do Envelhecimento. Geriatria Fundamentos, **Clínica e Terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2006.

POCERNICH CB et al. Nutritional approaches modulate oxidative stress in Alzheimer`s disease **Curr Alzheimer Res Aug** 8(5)452-69, 2011.

PRADO M et al. Envelhecimento e memória foco na doença de Alzheimer, **Revista USP**, São Paulo n 75 p 42-49 set /nov, 2007.

PRAKASH D et al. Fisetina melhora performance comportamental e atenua glicose reativa e inflamação induzida pela neurotoxicidade, **Neuromolecular Med** Mar 15(1) 192: 208,2013.

RAMOS D. Antioxidant activity of *hibiscus sabdariffa* in function of spacing between plants and organic fertilizations **Cienc Rural** vol 41 n 8 Santa Maria epub aug 12, 2011.

RAYSSIGUIER Y et al. Alto consumo de frutose combinada com baixa ingestão de magnésio pode aumentar a incidência da síndrome metabólica, induzindo inflamação. **Magnes Res**19(4): 237-43, dez, 2006.

RENAME Relação Nacional de medicamentos essenciais, **Ministério da Saúde** 7ª edição Brasília Distrito Federal, 2010.

RINWA et al. Piperine potentiates the protective effects of curcumin against chronic unpredictable stress induced cognitive impairment and oxidative damage in mice. **Brain Res** dec 7:1488-38-50, 2012.

RIPPS H Shen. Review Taurin a very essential aminoacid **Mol Vis** 18:2673-86, 2012.

ROBERT A Robergs Scott o Roberts. Princípios fundamentais de fisiologia do exercício para aptidão, desempenho e saúde, Phorte Ed Ltda, 2002.

RUGGIERO R N et al. Glutamatergic neurotransmission and synaptic plasticity molecular, clinical and phylogenetic aspects **Medicina Ribeirão Preto** 44(2):143-56, 2011.

SANDOR et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis a randomized controlled Trial **Neurology** v 64 n 4 p 713-715, 2005.

SANTOS F et al . Envelhecimento um processo multifatorial **Psicologia em estudo**, Maringá v 14 n 1 p 3-10 jan mar,2009.

SANTOS R D et al. Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular **Arq Bras Cardiol** vol100, n1,suppl3, p1-40, 2013.

SACHAVED PS et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients. **Dement Geriatr Cogn Disord** 15: 155-62, 2003.

SCAPAGNINI G, CARUSO C, CALABRESE. Therapeutic potential of dietary polyphenols against ageing and neurodegenerative disorders **ADV Exp Med Biol** 698-27-35, 2010.

SCORZA F A et al. Neurogênese e depressão: etiologia ou nova ilusão? **Ver Bras Psiquiatr** v 27 n 3 São SHEERAN Biodisponibility of ellagic acid human plasm after elagitan pomegranate juice (*Punica Granatum L.*) **Clin Chin Acta** 348(1-2): 63-8, 2006 .

- SIMOPOULOS AP. Dietética de ômega 3 deficiência de ácidos graxos e alta ingestão de frutose no desenvolvimento da síndrome metabólica, alterações do cérebro, e não alcoólica doenças do fígado gorduroso. **Nutrientes** 26 de julho 5(8): 2901-23, 2013.
- SHEERAN In vitro antiproliferative apoptotic and antioxidante activities of punicalagin ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice NP et UCLA **J Nutr Biochem.** Jun 13(6):360-7, 2005.
- SHEPERD JE Effects of estrogen on cognition mood and degenerative brain diseases **J Am Assoc** 41(2):221-228,2001.
- SHIRATORI L N et al. The relationship between mastication and Alzheimer`s disease RPG **Rev Pos Grad** vol 17 n 3 São Paulo jul set, 2010.
- SHUKITT - HALE B et al. Blueberries and neuronal aging, **Gerontology**, 58(6) 518-23, 2012.
- SHUKITT - HALE B et al. Berry Fruit Supplementation and the aging brain, **J Agric Chem** feb 13; 56(3)636-41 epub jan 23, 2008.
- SILVA BA et al. Neuroprotective effect of *H perforatum* extracts on beta amyloid induced neurotoxicity **Neurotox Res** 6:119, 2004.
- SILVA I S. Neurogênese no sistema nervosa adulto em mamíferos, **Revista Biologia** www.ib.usp/revista-publicado no vol 3 dez, 2009.
- SILVA W J et al. Mitochondrial metabolism Free Radical and aging, **Rev Bras Geriat Geront.** vol. 14 n°3, 2011.
- SNYDER J S Kee N Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plastic in the rat dentate gyrus **J Neurophysiol** 85: 2423-31, 2001.
- SPENCER, J.P. Flavonoids and cognition: the molecular mechanisms underlying their behavior effects. **Arch Biochem Biophys**: 492(1-2): 1-9, 2009.
- SPENCER, J. P. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms **Genes Nutr** 4:243-250, 2009.
- STERITI R Alzheimer`s Disease life extension foundation <http://www.lef.org>, 2003.
- STOUGH C – Examina os efeitos nootrópicos de um extrato especial de *bacopa monnieri* sobre o funcionamento cognitivo humano: 90 dias duplo cego randomizado controlado placebo **Phytother Res** dez 22(12) 1629-34, 2008.
- STURTZEL B. et al The status of vitamins B6, B12, folate and of homocysteine in geriatric home residente laxatives or dietary fiber **The Journal of Nutrition Health & Aging** vol14 n 3, 2010.

SZEWCZYK et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action - *Pharmacological Reports*, 60, 588–599,2008.

SZETO, HH. Mitochondria - target peptide antioxidants: novel neuroprotective agents, **AAPS J.** 18 de agosto, 8(3): E521-31, 2006.

TABIRA T. Alzheimer's disease: Mechanisms and development of therapeutic strategies. **Geriatrics and Gerontology International** 3:175-188, 2003.

TERENGI GT et al The nerve injury and the dying neurons: diagnosis and prevention **J Hand Surg Eur** nov 36(9):730-4, 2011.

TORRÃO A. Neurotransmitter regulation of neural development acetylcholine and nicotinic receptors an acad. **Bras Cien** vol 74 n 3 p 453-461, 2002.

UABUNDIT N et al Cognitive enhancement and neuroprotective effects of bacopa monnieri in alzheimer's disease **J Ethnopharmacol** jan 8:127-(1)26-31, 2010.

USA Department of Health and human services www.usa.gov.

VALE F A C et al. Tratamento da doença de Alzheimer - **Dement Neuropsychol** 2011 June; 5 (Suppl 1):34-48, 2011.

VAN PRAAG H. Neurogenesis and exercise past and future directions. *Neuromolecular Medicine*,10 (2): 128-40, 2008.

VAYNMAN et al. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF **Brain Res** 1070:124-30,2006.

VAYNMAN et al. Exercise induce BDNF and synapse to specific hippocampal **J Neurosc Res** 76:356-62,2004.

VIRMANI et al. Food, Nutrigenomics and Neurodegeneration - neuroprotection **Neurobiol.** jun 28,2013.

World Health Organization WHO Model Formulary, 2008.

<www.alzheimers.org>

<www.anvisa.com.br>

<www.mayoclinic.com>

<www.vitaminas.bayer>

YAEL R et al. Cognitex Supplementation in Elderly adults with memory complains: An uncontrolled open label trial **Journal of Dietary Supplements** 8(2)158-168, 2011.

YAMAMOTO T HIRAYAMA A. Effects of soft diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence accelerated mice **Brain Res** 901(2):255-63, 2001.

ZABLOCKA S. Interação entre fármacos sintéticos utilizados no tratamento das desordens selecionadas e suplementos alimentares e medicamentos a base de plantas **Psychiatr Pol** may jun 47(3): 487-98, 2013.

ZALESKI M et al. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da síndrome de abstinência do álcool **Ver Bra Psquiatr.** vol 26 suppl 1 p 40-42,2004.

ZHAO C DENG W GAGE FH Mechanism and functional implications of adult neurogenesis **Cell** Feb 22 1332(4)645-60, 2008.