

MONOGRAFIA CIENTÍFICA



LOGNIS

FOSFATIDILSERINA + TRIPTOFANO + ARGININA + COLINA + NIACINA +
VITAMINA B12 + VITAMINA B6 + L-METILFOLATO DE CÁLCIO + MAGNÉSIO



ÍNDICE

PARTE 1

Cognição e envelhecimento

Prof. Dr. José Roberto Wajman
CRP: 72951-06/SP

Introdução	07
Cognição e alterações cognitivas no processo de envelhecimento	08
Estilo de vida como fator de risco ou proteção cognitiva	11
Alternativas não farmacológicas à saúde do nosso cérebro	17
O papel dos suplementos alimentares	20
Referências	25

PARTE 2

Neuronutrientes e sistema nervoso central

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida

CRM: 69.618/SP



Introdução	29
Fosfatidilserina	32
L-metilfolato de cálcio	36
Triptofano	40
Vitamina B12	42
Considerações Finais	43
Referências.....	45





FOSFATIDILSERINA

L-METILFOLATO

TRIPTOFANO

ARGININA

COLINA

VITAMINA B12

VITAMINA B6

VITAMINA B3 OU NIACINA

MAGNÉSIO

Referências bibliográficas: 1) Kim HV, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. *Prog Lipid Res.* 2014; 56: 1-18. 2) Kose S, Sayar K. L-methylfolate in patients with treatment resistant depression: fulfilling the goals of personalized psychopharmacological therapy. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2018; 28(4): 359-362. 3) Friedman M. Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. *Int J Tryptophan Res.* 2018; 11: 1178646318802282. 4) Gad MZ. Anti-aging effects of L-arginine. *Journal of Advanced Research* 2010; 1(3): 169-177. 5) Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1994; 14: 269-96. 6) Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, et al. The role of Vitamin B12 in the critically ill—a review. *Anaesth Intensive Care.* 2016; 44(4): 447-52. 7) Hellmann H, Mooney S. Vitamin B6: a molecule for human health? *Molecules.* 2010; 15(7): 442-59. 8) Gestuvo M, Hung W. Common dietary supplements for cognitive health. *Aging health.* 2012; 8(1): 89-97. 9) Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018; 10(6): 730.

Principal classe de fosfolipídios e responsável por 13-15% dos fosfolipídios no córtex cerebral humano. Desempenha papel importante na sinapse, ativação de importantes vias de transdução de sinal, modulação da liberação de neurotransmissores e função do receptor. Também facilita a ativação de proteínas de sinalização e receptores que são críticos para a sobrevivência neuronal, diferenciação e neurotransmissão sináptica.¹

Única forma de folato que atravessa a barreira hematoencefálica e está imediatamente disponível para a síntese de neurotransmissores. Modula a síntese de monoaminas, incluindo serotonina, norepinefrina e dopamina. Atua como um importante regulador de um cofator necessário para a síntese de neurotransmissores.²

Aminoácido essencial que contribui para a síntese de proteínas e regulação de diversos mecanismos fisiológicos. Serve como precursor para vários compostos bioativos, incluindo nicotinamida (vitamina B 6), serotonina, melatonina, triptamina, quinurenina, entre outros.³

Aminoácido envolvido na produção de diversas enzimas, hormônios e proteínas estruturais. Serve como precursor para a síntese de poliaminas, prolina e glutamato. Facilita a liberação do hormônio do crescimento, insulina, glucagon e prolactina. Único substrato na biossíntese de óxido nítrico, que desempenha papel importante em diversos processos fisiológicos no corpo humano, incluindo a neurotransmissão.⁴

Elemento estrutural nas membranas, vital durante os períodos críticos do desenvolvimento do cérebro e crucial para o funcionamento normal de todas as células. A colina e os seus metabólitos são importantes para a integridade estrutural das membranas celulares, metabolismo metílico e neurotransmissão colinérgica.⁵

Também conhecida como cobalamina, é um micronutriente essencial produzido na natureza por microrganismos. É essencial para a função celular. Os humanos não podem sintetizar e são totalmente dependentes de fontes dietéticas.⁶

Está envolvida em diversos processos metabólicos, fisiológicos e de desenvolvimento. Considerada um antioxidante potente, também atua como um cofator enzimático necessário para mais de 140 reações bioquímicas, cuja maioria das reações está relacionada à biossíntese e degradação de aminoácidos. Também está envolvida no metabolismo do açúcar e ácidos graxos.⁷

Também conhecida como ácido nicotínico, apresenta um papel importante em várias vias metabólicas. É o precursor dos nucleotídeos de nicotinamida adenina e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina. Os derivados de niacina são vitais para vários processos de desintoxicação, reparação do DNA e síntese de hormônios esteroides no organismo.⁸

Mineral muito importante na dieta, com diversas funções no corpo humano, inclusive servir como cofator em mais de 300 reações enzimáticas. Entre outras funções, é necessário para a síntese de DNA, RNA e proteínas. Desempenha papel essencial na transmissão nervosa e na condução neuromuscular. Também apresenta papel protetor contra a excitação excessiva que pode levar à morte de células neuronais e tem sido implicado em vários distúrbios neurológicos.⁹

LOGNIS

FOSFATIDILSERINA + TRIPTOFANO + ARGININA + COLINA + NIACINA +
VITAMINA B12 + VITAMINA B6 + L-METILFOLATO DE CÁLCIO + MAGNÉSIO



PARTE 1

Prof. Dr. José Roberto Wajman

CRP: 72951-06/SP

Neuropsicologia Clínica. Mestrado e Doutorado em Neurociências e Neurologia do Comportamento (UNIFESP-EPM), Pós-doutorado (USP) e Pesquisador associado (McGill University).

Introdução

A reputação de envelhecer em nossa sociedade, geralmente, não é sobremodo positiva e, por isso, fatos sobre o envelhecimento ainda costumam ser mal interpretados. O artigo “Velhice na Grécia Antiga: narrativas de desejo, narrativas de repulsa”¹ ilustra como algumas das ambivalências atuais sobre o envelhecer têm raízes excepcionalmente antigas. O hábito grego de dividir o mundo, tal qual o conhecemos, em categorias binárias era uma marca registrada de sua cultura. Uma dessas divisões, entre juventude e velhice, originou um tema persistente em prosa, poesia e teatro. *Geras* era o espírito da velhice, na verdade, um dos tantos demônios malévolos criados pela suma deidade e deusa *Nyx* (noite). Mitologicamente, *Geras* foi retratado como um velhinho enrugado e minúsculo, enquanto seu oposto era a deusa da juventude e beldade, *Hebe*. De volta à nossa era, assim como diversos outros aspectos inerentes ao ser humano e à civilização moderna, a linha do tempo, do ponto de vista cognitivo, pode ser representada por ganhos e perdas ao longo de toda a nossa vida. Ainda assim, parece haver uma predileção de base sociocultural por enfatizar mais os aspectos deletérios do que aqueles que apontam para um processo - também natural - de amadurecimento do nosso organismo. Desta maneira, uma melhor compreensão dos processos cognitivos relacionados ao envelhecimento poderia lançar luz sobre tais crenças populares oferecendo tanto à população geral quanto aos profissionais da saúde, uma oportunidade de rever e ampliar suas concepções no que diz respeito àquilo que pode ser próprio do nosso desenvolvimento, desde a infância até a senescência e assim aprender a lidar com suas necessidades.

Cognição e alterações cognitivas no processo de envelhecimento

Em termos gerais, cognição sugere uma das tantas facetas associadas à aprendizagem humana que envolve, em última instância, domínios relacionados à decodificação, processamento de informações, planejamento, criação de estratégias, raciocínio complexo e - é claro - memória². Enquanto alguns desses domínios tendem a sofrer alterações qualitativas ao longo da vida e outros decaem apenas tardiamente, o restante se mantém relativamente preservados. Por exemplo, uma das consequências do outrora chamado “envelhecimento senescente benigno” (conceitualmente conhecido como declínio cognitivo associado com a idade) é uma diminuição da memória episódica (memória para fatos e eventos), que costuma ocorrer por volta dos 70 anos de idade³. Além disso, a velocidade de processamento e a memória de trabalho (sistema que processa e armazena informações temporariamente) também têm sua condição alterada linearmente ao longo da vida⁴. De outro lado, nossa memória de curto prazo (primeira etapa para fazer novos aprendizados) e tarefas que envolvem o conhecimento do mundo e de tudo aquilo que conhecemos (conceitos e significados) mostram pouco declínio até mesmo em idades mais avançadas⁵.

É importante notar que o grau de declínio cognitivo pode e costuma variar amplamente entre indivíduos, mesmo

dentro de uma mesma comunidade. Da mesma forma que existe heterogeneidade tanto no início quanto na progressão de uma determinada doença, há também diferenças cruciais no estilo de vida das pessoas, o que pode, em última análise, influenciar a taxa e a suscetibilidade ao desenvolvimento de alterações cognitivas. Apesar deste ser um assunto que veremos a fundo mais adiante, sabe-se, por exemplo, que os indivíduos podem possuir diferenças inerentes em sua plasticidade cerebral (capacidade de mudança, organização e adaptação sináptica, também chamada de neuroplasticidade), com base em experiências de vida, como hábitos alimentares e de atividade física⁶. Assim, sustentados por seu histórico genético e a influência de possíveis combinações epigenéticas (mudanças na atividade do gene que não envolvem alteração no DNA e que geralmente estão associadas a fatores ambientais) ao longo da vida, certos indivíduos podem estar mais suscetíveis ao declínio cognitivo⁷.

A cognição está intimamente ligada à tríade: capacidade neural, função sináptica e atividade neuronal de um determinado organismo dotado de sistema nervoso. Durante o envelhecimento, a comunicação entre dois ou mais neurônios em região hipocampal pode se tornar desregulada devido a alterações morfológicas na própria sinapse (fases pré e pós), seja na sinalização

prejudicada de um neurotransmissor, em decorrência de alterações proteicas ou de sua expressão genética⁸. Como se sabe, dentre outras incumbências, a liberação sináptica de neurotransmissores modula nossa cognição, excreta hormônios e regula diversas atividades motoras, sendo, portanto, essencial para o funcionamento normal do sistema nervoso central e periférico. No processo de envelhecimento, neurotransmissores excitatórios e inibitórios desempenham um papel na desestabilização da máquina sináptica, o que contribui significativamente para um possível declínio cognitivo. De fato, mudanças na atividade das sinapses excitatórias glutamatérgicas (aminoácido mais abundante em nosso sistema nervoso), que estão fortemente implicadas no aprendizado e na memória são evidenciadas por meio de uma série de mecanismos anatômicos e neuroquímicos. Em contraste, neurotransmissores inibitórios funcionam para controlar a excitabilidade geral dos circuitos neurais, mantendo assim, o equilíbrio homeostático cerebral⁹.

Conforme supracitado, alterações cognitivas e mais especificamente as de memória, sejam elas somente “falhas” comuns da vida cotidiana, um declínio associado à idade ou até mesmo o prelúdio de alguma condição mais aguda possuem cada qual suas bases neurofisiológicas. Tais diferenças encontrar-se-ão na natureza da atividade neural (processo normal do envelhecimento ou patológico) e da sintomatologia apresentada (frequência, intensidade, curso e progressão das queixas). Quando falamos em “curso e progressão” de sintomas cognitivos, nos

referimos ao contínuo destas alterações, ou seja, do perfil e da maneira como podem evoluir tais manifestações clínicas. É bem verdade que, a crescente conscientização sobre a saúde do nosso cérebro e as “doenças de memória” na população idosa estão levando a um número cada vez maior de indivíduos queixosos, sem deficiência cognitiva objetiva, preocupados com a diminuição no rendimento de suas funções cognitivas. Foi justamente nesta crista que pesquisadores propuseram, no ano de 2014, o termo Comprometimento Cognitivo Subjetivo (CCS)¹⁰. Apesar da maioria dos indivíduos com CCS não apresentar um declínio cognitivo, diversos trabalhos vêm demonstrando um risco associado a outras condições que sim poderiam se converter em algo progressivo, tornando toda queixa de memória - especialmente aquelas em pessoas mais velhas - algo que deve ser sempre valorizado e devidamente investigado.

Voltando ao conceito de continuidade das mudanças cognitivas, entende-se, portanto, que o espectro de declínio cognitivo durante o envelhecimento pode variar entre aquilo que inicialmente classificamos como declínio cognitivo associado com a idade, CCS, Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)¹¹ e Transtorno Neurocognitivo Maior, que inclui etiologias específicas¹² (ver figura 1). Apesar de altamente prevalente entre idosos e cada vez mais frequente devido ao aumento da expectativa de vida, a perda progressiva e inexorável da memória não é regra incontestável. Embora a ideia de que adultos mais velhos possam experimentar problemas de memória seja bem aceita,

tanto na literatura científica quanto no discurso popular, surpreendentemente encontra-se poucos dados de quantas vezes esses erros ocorrem na vida cotidiana ou até mesmo qual seria a base (causa) destas falhas. Em um estudo pioneiro, pesquisadores notaram que, mesmo em uma amostra de idosos saudáveis e de alto funcionamento cognitivo, pequenos erros de memória foram relatados e com certa frequência. Além de citarem o tão conhecido problema da palavra estar na “ponta da língua”, mas não vir, a ocorrência de erros como esquecer compromissos ou algo que acabou de ler e confundir trajetos/percursos familiares, também se mostrou significativa¹³.

Figura 1. Espectro de declínio cognitivo durante o envelhecimento



Adaptado de Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. Clin Geriatr Med. 2018;34(4):563-589.

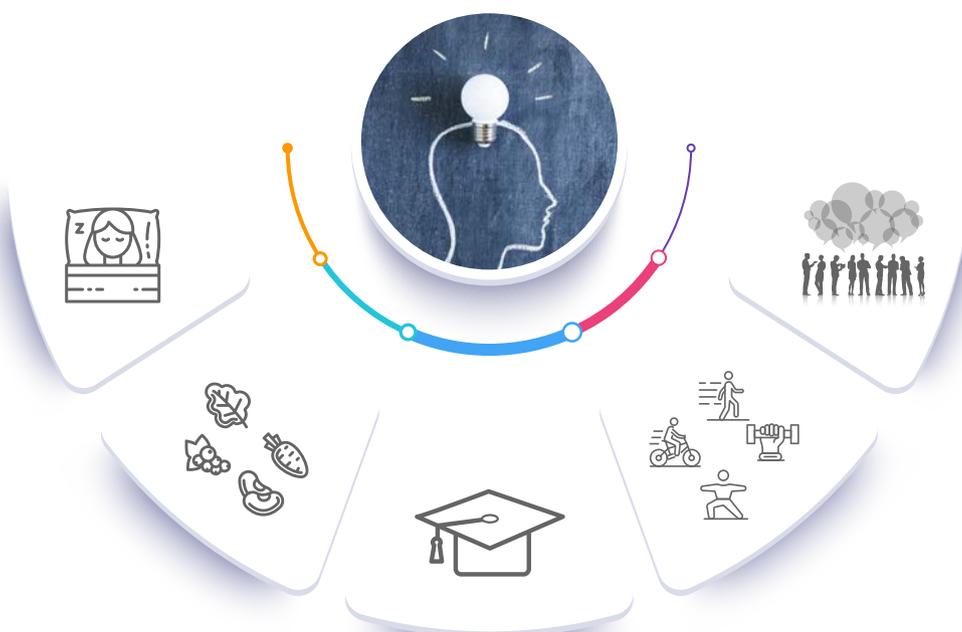
Adaptado de Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. Rev Bras Ter Comport Cogn. 2014;16(1):67-82.

Em suma, problema de memória é uma queixa comum em adultos jovens e idosos, revelando o medo subjacente de possíveis doenças degenerativas progressivas. No entanto, uma vez formalmente avaliadas por meio de protocolos objetivos, essas “queixas subjetivas” não estão correlacionadas, obrigatoriamente, com nenhum transtorno cognitivo reconhecível de base estrutural, o que exigiria dos profissionais uma análise cuidadosa de todas as possíveis contingências associadas, visando o correto manejo clínico. Em geral, pessoas que se queixam de sua cognição, mas que se mostram completamente autônomas e independentes para certas atividades instrumentais do dia a dia (como dirigir sem dificuldades ou utilizar corretamente os serviços de transporte, cuidar do planejamento e orçamento financeiro, administrar sua rotina de maneira organizada, manusear aparelhos eletroeletrônicos ou manter-se inteirado dos acontecimentos à sua volta, por exemplo) e que não apresentam proeminentes alterações em testes cognitivos podem ser - tão somente - “vítimas” de falhas de memória comuns, inerentes ao ser humano e típicas da vida atribulada que levamos.

Estilo de vida como fator de risco ou proteção cognitiva

Cada vez mais, novas evidências sugerem que fatores de risco cardiometabólicos, como estilo de vida sedentário, tabagismo, abuso de álcool, obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dieta alimentar inadequada e/ou insuficiente estão direta e indiretamente associados a um maior risco de declínio cognitivo em pessoas jovens, adultos e idosos. Em contraste, fatores psicossociais e de estilo de vida, como melhor condição socioeconômicas (o que implicaria em mais conhecimento sobre e acesso à prevenção de doenças), maior tempo gasto na educação, maior complexidade ocupacional, redução do estresse no trabalho e envolvimento em atividades mentais, físicas e sociais são todos considerados aspectos de resiliência cerebral contra o advento de um processo acelerado de envelhecimento cognitivo (ver figura 2). Conforme já citado, o termo epigenética refere-se a alterações mitóticas e meioticamente (processos de reprodução celular) hereditárias na expressão gênica, em resposta a estímulos ambientais, incluindo o estresse crônico e exposição a fatores ambientais adversos, sem que haja nomeadamente alteração nas sequências de DNA¹⁴. Assim, uma vez combinados organismo e habitat, cria-se uma complexa rede de interação entre fatores de predisposição e proteção, contra ou a favor de nossa cognição.

Figura 2. Aspectos de resiliência cerebral contra o advento de um processo acelerado de envelhecimento cognitivo



De maneira pragmática, poder-se-ia conceitualmente dizer que o estilo de vida envolve a tomada de decisão - coletiva ou individual - diretamente relacionada a comportamentos que podem ter influência na saúde do indivíduo, preservando a integridade do cérebro e mantendo suas funções cognitivas saudáveis¹⁵. Atualmente, um vasto corpo de evidências científicas sugere que um estilo de vida “nocivo” prevê um declínio cognitivo mais rápido na idade adulta apresentando um risco maior de desenvolver doenças neurológicas, enquanto algumas atividades sócio ocupacionais podem ser consideradas protetivas¹⁶. O acompanhamento de hábitos considerados potencialmente não saudáveis, em relação aos impactos relacionados à idade representa uma oportunidade crucial na identificação de diferentes causas de alteração na cognição e funcionalidade, além de sua possível correlação com a perda neuronal (patológica) e o risco potencial para estas e outras doenças. O conhecimento, portanto, da relação dinâmica entre plasticidade cerebral e os fatores de estilo de vida cria um imperativo para melhor compreender e aproveitar essas ligações visando a promoção do tão aspirado envelhecimento saudável, ou bem sucedido.

Diversos são os fatores de risco já descritos, bem estabelecidos e amplamente investigados sobre a influência do ambiente em nossa saúde. Seu rol parte dos assim chamados “marcadores inflamatórios” (descontrole ou descompensação da pressão arterial, do diabetes e do colesterol, aumento do índice de massa corpórea, sobrepeso e sedentarismo), passando por adversidades

psicossociais (o que inclui, dentre outros, ansiedade aumentada / estresse crônico e depressão), fatores tóxicos ao sistema nervoso, como o abuso de álcool, tabaco e a exposição à poluição urbana, até chegar aos hábitos alimentares e aspectos dietéticos. Resultados de estudos translacionais mostram que fatores de estilo de vida modificáveis - incluindo atividade física, envolvimento cognitivo e dieta - são uma “estratégia-chave” para manter a saúde do cérebro durante o envelhecimento¹⁷. A seguir, vamos elencar e exemplificar alguns destes principais fatores.

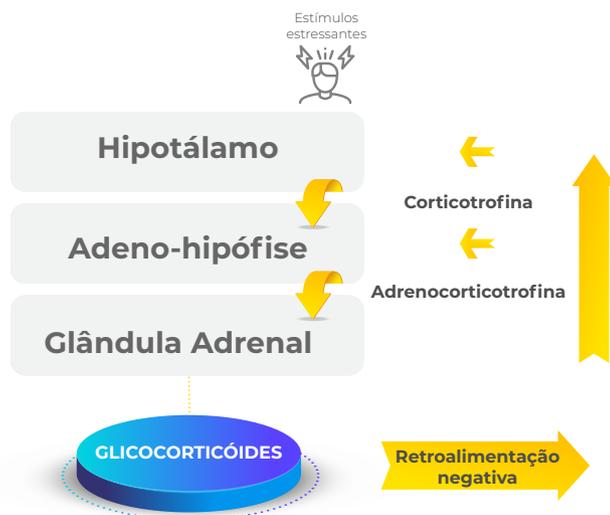
Pesquisadores apontam que o excesso de peso durante a meia-idade, colesterol descontrolado e o desequilíbrio da pressão arterial sistólica representou indicador de risco importante para o declínio cognitivo, aumentando seu risco em aproximadamente 2 vezes. Esses dados também sugerem que a taxa cumulativa desses riscos eram aditivos, o que significa que o risco de declínio da memória saltou para 6,2 vezes quando todos os fatores foram combinados¹⁸. Um estudo longitudinal incluindo mulheres adultas e idosas, com quatro anos de duração, descobriu que o risco de declínio cognitivo progressivo não aumentou apenas entre as diabéticas (1,79 vezes), mas também entre aquelas que possuíam comprometimento moderado na tolerância à glicose (1,64 vezes)¹⁹. Da mesma forma, uma coorte em perspectiva de 10 anos, junto a mulheres não diabéticas mostrou que níveis elevados de insulina em jejum “previram” uma diminuição significativa nos escores de testes que avaliavam a memória verbal²⁰. Diferentes mecanismos pelos quais o diabetes pode aumentar o risco de declínio

cognitivo incluem: dano neuronal, devido ao aumento do estresse oxidativo; redução na produção de acetilcolina, resultante da redução na disponibilidade de glicose e os efeitos da insulina no metabolismo da proteína beta-amiloide ($A\beta$)²¹.

Projetos de acompanhamento epidemiológico ligaram a obesidade na meia-idade a um maior risco de declínio cognitivo na vida adulta. Um destes estudos, uma pesquisa prospectiva de 27 anos, patrocinado pelo Kaiser Permanente Northern California Medical Group conduziu avaliações meticulosas de 1964 a 1973 e novamente em 1994²². O objetivo central da pesquisa foi avaliar possíveis ligações entre obesidade/sobrepeso e prejuízo cognitivo, estimado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) resultando em risco associado de desenvolver esquecimentos. As descobertas foram que, em comparação com pessoas normais (IMC entre 18,6 e 24,9), pessoas obesas (IMC ≥ 30) mostraram um risco aumentado em 74%, enquanto as pessoas com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) tiveram um risco 35% maior. Tais resultados sugerem que sobrepeso e obesidade na meia-idade podem representar um risco potencial para o comprometimento da memória, independentemente de suas associações com outras comorbidades. Igualmente, em outro trabalho incluindo mais de 2.200 trabalhadores (com idades entre 32 e 62 anos), os autores descobriram que um IMC maior associou-se a ambas as pontuações cognitivas mais baixas em linha de base (aprendizagem de lista de palavras e teste de atenção seletiva), indicando maior risco de declínio cognitivo em um intervalo de cinco anos²³.

Fatores que relacionam a sobrecarga psicossocial ao declínio cognitivo durante o envelhecimento ainda são pouco compreendidos, talvez por isso, amplamente complexos. Ainda assim, pesquisas têm lançado luz sobre as raízes psicológicas dos problemas tardios de memória. Uma abrangente revisão meta-analítica utilizando modelos de efeitos aleatórios de 20 outros estudos indexados encontrou uma relação significativa entre história de depressão e o desenvolvimento posterior de declínio cognitivo²⁴. Por sua vez, estudos prospectivos encontraram associações significativas entre experiências psicossociais angustiantes (também chamadas de “gatilhos” para sofrimento psicológico) e declínio da memória, com risco aumentado em 2,7 vezes^{25,26}. Um dos mecanismos explicativos para este achado pode envolver o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) - também chamado de “circuito do estresse”. Este pivô anatômico-funcional seria o elo de ligação entre depressão e ansiedade, em um processo neurofisiológico que envolve o hipotálamo e as glândulas pituitárias aumentando o hormônio liberador de corticotropina (CRH), adrenocorticotropina (ACTH) e as glândulas adrenais²⁷, e que, repetidamente acionado, provocaria um loop de respostas negativas (ver figura 3). Adicionalmente, foi sugerido que níveis de pressão alta, frequência cardíaca irregular e elevados graus de glicose no sangue são todos igualmente causados por anormalidades no mecanismo basal desses hormônios²⁸, sendo o seu efeito também deletério à massa cerebral e, mais adiante, vindo a provocar atrofia cortical em regiões como hipocampo e sistema límbico²⁹.

Figura 3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) ou “circuito do estresse”



Adaptado de Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrari E. Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18(2):167-70.

No que toca a relação entre substâncias tóxicas ao sistema nervoso e cognição, estudos sugerem que uma ingestão moderada de álcool pode provar ser protetora contra doenças de memória³⁰. Pelo menos dois estudos abrangentes observaram uma redução substancial no desenvolvimento de esquecimentos com o consumo leve a moderado de álcool^{31,32}. No primeiro trabalho, os pesquisadores buscaram uma associação causal entre ingestão de álcool e problemas de memória em mais de 5.800 adultos e idosos. As descobertas foram que uma a seis doses de álcool - semanalmente - estavam relacionadas à menor incidência de esquecimentos em comparação com aqueles que eram completamente abstinentes. Os processos neurológicos pelos quais o álcool é considerado neuroprotetor ainda não estão totalmente resolvidos, apesar da ideia

central de que as vantagens da ingestão de vinho tinto sejam devido à presença do polifenol Resveratrol. Além disso, o álcool também é um modulador metabólico de gordura, mais especificamente, promovendo elevados níveis do ácido graxo ômega-3 de cadeia longa³³. Em contraste, um projeto que procurou combinar os efeitos do tabagismo somado ao consumo pesado de destilados sobre a cognição mostrou que o prejuízo no escore cognitivo global foi maior em indivíduos que bebiam e fumavam, do que em não fumantes e/ou usuários moderados de vinho³⁴.

Em relação à poluição do ar, um abrangente estudo asiático que prospectivamente incluiu quase um milhão de pessoas no período de dez anos observou uma correlação entre ozônio basal (até 2,5 µm de diâmetro) e distúrbios cognitivos³⁵.

Complementarmente, uma extensa revisão sistemática conduzida na Escola de Saúde Pública do Instituto Milken (EUA) identificou 18 artigos científicos que apontavam uma relação causal entre pelo menos um poluente e um indicador de comprometimento cognitivo³⁶. Esta confirmação epidemiológica oferece um nexo para a real correlação entre a contaminação do ar e o acúmulo silencioso de risco para problemas tardios de memória. Do ponto de vista neuroquímico é hipotetizado que, quando inalados, o gás em si, partículas ou o material desorvido (substância química retirada de uma superfície ou de dentro de outra substância) agem induzindo respostas inflamatórias, ativação microglial, produção de espécies reativas de oxigênio e um aumento errático da produção e deposição de peptídeos A β - proteína implicada na patologia de doenças degenerativas progressivas do sistema nervoso, além de associarem-se a redução volumétrica em substância cinzenta (massa encefálica rica em conexões sinápticas entre neurônios)³⁷.

Em tempos de globalização científica, não somente da tecnologia e informação, mas também de doenças endêmicas e afecções de magnitude pandêmica, exponencialmente emergem preocupações acerca de nossa alimentação e dos nossos hábitos alimentares. Todavia, não é de hoje que o ser humano procura - via adaptação, necessidade e/ou mera conveniência - melhorar a qualidade daquilo que abastece e sustenta seu organismo fazendo do campo nutricional uma ciência antropológica em constante descoberta. Tal premissa recebeu especial importância quando vitaminas em

quantidades adequadas foram associadas a carências nutricionais específicas e os programas de acompanhamento e contenção diminuíram ou eliminaram suas consequências deletérias. Investigações epidemiológicas começaram a examinar os efeitos de diferentes modalidades de alimentação, em oposição à utilização isolada de um único suplemento vitamínico. De fato, um estudo epidemiológico descobriu que se apenas um hábito benéfico isolado estava presente na dieta de adultos, como por exemplo, o consumo equilibrado de gordura insaturada (ω -3) ou de outro produto natural/vegetal, não foi ofertada blindagem significativa contra o declínio cognitivo³⁸. Os autores complementaram sugerindo que, se duas grandes propensões dietéticas estivessem disponíveis, os riscos de alteração cognitiva diminuam em uma razão de 0,7 vezes.

Efetivamente, uma significativa quantidade de literatura especializada vem demonstrando que a utilização de alimentos imersos em gordura está profundamente relacionada com o aumento nos níveis de declínio cognitivo, enquanto o consumo de gorduras insaturadas pode desempenhar um papel protetivo. Em um destes trabalhos, pesquisadores do Rush Institute for Healthy Ageing impuseram como objetivo investigar a relação entre a admissão de determinados tipos de gordura e a ocorrência de problemas cognitivos em um grupo populacional multiétnico. Avaliações dietéticas e cognitivas foram realizadas em uma amostra de 815 participantes, com 65 anos de idade ou mais. Após o acompanhamento médio de quatro anos, 131 pessoas apresentaram

- progressivamente - declínio cognitivo. O consumo de alimento imerso em gordura ou de gordura trans-insaturada (produzida sinteticamente, a partir da hidrogenação) esteve intimamente relacionado a maiores chances de desenvolver doenças de esquecimento, enquanto as admissões de gordura poli-insaturada (ômega-6) e de gordura monoinsaturada apresentaram-se inversamente relacionadas (ou seja, benéficas)³⁹. Notavelmente, pouco mais de uma década depois, a mesma autora que encabeçou o projeto supracitado conduziu uma ampla revisão do tema, corroborando sua premissa inicial e ajustando seus achados em vista de novas descobertas a respeito do papel do colesterol presente em nossos hábitos alimentares, sua relação com diferentes tipos de gordura e o risco em desenvolver problemas cognitivos no futuro⁴⁰.

Os ômega 3 e 6 são essenciais para o nosso funcionamento biológico, no entanto, seus efeitos no corpo diferem, especialmente no que diz respeito à ação anti-inflamatória (ômega 3) e suas propriedades anticoagulantes (ômega 6). Se a ingestão de alimentos ricos em ômega 6 for muito maior do que a ingestão recomendada, pode-se aumentar o risco de diabetes e de doenças cardiovasculares, por essa razão nota-se uma maior tendência à recomendação para o uso de ômega 3, na intenção de manter o equilíbrio homeostático nutricional. Estudos epidemiológicos indicam que o ômega 3 e/ou simplesmente o consumo regular de peixe reduz substancialmente o risco de declínio cognitivo^{41,42}. Com efeito, um abrangente ensaio clínico randomizado, duplo-cego e

placebo- controlado mostrou uma tendência positiva na utilização do ácido graxo ômega-3 contra o declínio cognitivo, em sujeitos que - surpreendentemente - já apresentavam declínio cognitivo progressivo⁴³. Na prática, acredita-se que as vantagens dos alimentos não industrializados se dão devido ao reforço celular de segmentos bioativos, incluindo as vitaminas E e C, carotenoides, flavonoides e diferentes polifenóis. Apesar de não completamente conclusivas, as evidências sugerem que a vitamina E, além de outros suplementos podem resultar em efeitos inflamatórios e oxidativos mais sutis na vida adulta⁴⁴.

Polifenóis são substâncias nativas encontradas em plantas, tais como os flavonoides, taninos, lignanas e derivados do ácido cafeico, entre outras disponíveis em nossa farmacopeia natural. Muitas destas substâncias são classificadas como antioxidantes naturais e possuem propriedades potencialmente terapêuticas estando presentes em alimentos como o gengibre, cacau, cúrcuma e plantas medicinais. Teoricamente, os polifenóis podem ser estratificados em mais de 10 cepas, com base em suas estruturas bioquímicas. Atualmente, aproximadamente 6.000 exemplares da família dos flavonoides foram formalmente estudados (entre outros, o resveratrol e as catequinas, estas últimas, encontradas no chá verde). Um número limitado de estudos epidemiológicos - em humanos - indica que o uso dietético de polifenóis pode de fato apresentar uma função neuroprotetora. Em um destes trabalhos, fruto de um projeto do Personnes Coorte Agées Quid (PAQUID), com 1.640

participantes acompanhados por um período de 10 anos, associações consistentes de flavonoides com melhora da cognição foram observadas em ao menos três diferentes testes neuropsicológicos⁴⁵. Em um estudo transversal foi examinada a relação entre a ingestão de três alimentos comuns que contêm flavonoides (chocolate, vinho e chá) e o desempenho cognitivo em mais de 2.000 participantes. Os autores concluíram que, uma dieta baseada em alimentos ricos em flavonoides estaria diretamente associada a um melhor desempenho em diversas habilidades cognitivas⁴⁶.

Finalmente, o termo Dieta Mediterrânea (MeDi) é frequentemente utilizado para indicar padrões alimentares caracterizados - principalmente - pelo alto índice de ingestão de alimentos como: peixes, nozes, cereais e gorduras insaturadas (ácidos graxos), gorduras saturadas e carnes não vermelhas, além da ingestão moderada de vinho tinto⁴⁷. Um estudo prospectivo mostrou benefícios da MeDi na ação contra alterações cognitivas e doenças degenerativas⁴⁸. Outro estudo acompanhou prospectivamente (a cada 18 meses) mais de 2.000 participantes provenientes da comunidade, ao longo de quatro anos. Ali, os pesquisadores concluíram que a adoção da dieta esteve significativamente associada com a redução no risco de manifestar tardiamente problemas de memória⁴⁹. Em conclusão e por sua vez, um recente estudo de revisão sugere que, embora outros estudos de intervenção sejam necessários para confirmar a eficácia da MeDi na prevenção de distúrbios cognitivos, os resultados mostram que ela pode ser considerada parte de uma abordagem multifatorial, para melhorar a função cognitiva no decorrer da idade⁵⁰.

Alternativas não farmacológicas à saúde do nosso cérebro

Atualmente, tanto no Brasil quanto no resto dos países, o compêndio relacionado ao tratamento das doenças de memória inclui fármacos que agem sobre a neurotransmissão colinérgica (inibidores da acetilcolinesterase) ou glutamatérgica (antagonistas dos receptores NMDA: N-Metil-D-Aspartato). No entanto, tais estratégias não interrompem a perda neuronal de uma doença outrora instalada, nem tão pouco reverterem os danos macroestruturais já causados agindo - na melhor das hipóteses - em vista da desaceleração dos sintomas⁵¹.

Apesar de cientistas proporem que as doenças progressivas que acometem a memória poderiam ser combatidas com terapias que combinassem as proteínas A β e tau, considerando ainda o metabolismo da insulina e do colesterol, função vascular, plasticidade sináptica, epigenética, junção neurovascular e alvos de barreira hematoencefálica, o fato é que manter-se seguro do ponto de vista de bons hábitos e estilo de vida salutar, ainda representa o que mais se aproxima de uma possível prevenção. Assim, uma vez que nenhum tratamento

farmacológico eficaz está disponível para a cura destas doenças, uma maior ênfase foi colocada na implementação de intervenções não farmacológicas que poderiam ajudar a combater o envelhecimento patológico do cérebro e de suas funções.

Mais além da realização de exercícios físicos regrados, controle das condições clínicas metabólicas, higiene do sono, engajamento em atividades que promovem a socialização, restrição calórica e dieta saudável, uma vez revisitando a literatura, percebe-se que não há nenhum ensaio clínico controlado, duplo-cego e randomizado sobre o efeito protetor do treinamento cognitivo em adultos, com função cognitiva normal, na tentativa de evitar o declínio cognitivo, que tenham apresentado resultados marcantes⁵². Entretanto, treino e estimulação para domínios específicos poderiam melhorar o desempenho cognitivo em domínios como raciocínio, função executiva, velocidade de processamento e pré-requisitos da memória (como a atenção), conforme se observa empiricamente em oficinas de estimulação cognitiva e clínicas de memória. Com isso, não há ainda evidências robustas do treinamento cognitivo em relação à prevenção ou retardo de declínio cognitivo em adultos com função cognitiva normal, mas informalmente preconiza-se a importância de “exercitar” o cérebro. Calibrando esta relação atividade cognitiva-fator de proteção, uma meta-análise de 22 estudos integrou dados de mais de 29.000 indivíduos e descobriu resultados, apesar de preliminares, animadoramente consistentes: redução de 46% no risco de comprometimento da memória em pessoas com altos níveis de

atividade mental, em comparação com pessoas de baixo recrutamento cognitivo⁵³.

Diversas teorias apostam no acúmulo constante de bons hábitos durante todo o processo de desenvolvimento e envelhecimento cerebral, e não somente quando a cognição já começa a apresentar “defeito”. Todavia, estudos recentes sugerem que a atividade em etapas mais adiantadas da vida também pode ter um efeito benéfico, independente da exposição e/ou de experiências de vida anteriores. Para ser mais exato, outro estudo de coorte, com objetivo de examinar esta questão, indicou um efeito protetor da educação na ordem de aproximadamente 40% a 50%⁵⁴. Apesar de soar tautológico, uma importante indagação conceitual permanece quanto à direção da causalidade: seria a vida cognitiva ativa um preditor prospectivo de proteção ou baixos níveis de atividade cognitiva seriam, na verdade, um sinal precoce de risco? Isso foi parcialmente abordado em uma meta-análise de estudos focados no declínio cognitivo ao invés de enfatizar a incidência de esquecimento nos idosos, ajustando para o nível basal de cognição⁵⁵. Com os resultados em mãos, os pesquisadores concluíram que indivíduos com altos níveis de atividades mentais apresentaram risco significativamente menor de declínio cognitivo prospectivo do que aqueles com níveis de atividade cognitiva mais baixos, corroborando os resultados da primeira meta-análise.

Em acordo com os avanços técnico-científicos atuais, novas intervenções eficazes na atenuação do declínio cognitivo relacionado à idade representam uma

prioridade médico-acadêmica global. Acredita-se que o treinamento cognitivo computadorizado (TCC) seja seguro e barato, mas nem sua eficácia em melhorar o desempenho cognitivo em idosos saudáveis, nem o impacto dos fatores metodológicos sobre essa eficácia haviam sido sistematicamente analisados...até pouco tempo. Pesquisadores coletaram e analisaram os dados de cinquenta e dois estudos, abrangendo 4.885 participantes e concluíram que o TCC é modestamente eficaz na melhoria do desempenho cognitivo nos idosos, mas a eficácia varia entre os domínios cognitivos e é amplamente determinada por escolhas referentes à metodologia aplicada, como por exemplo: o treinamento em casa sem supervisão (especialmente para os participantes mais velhos) e o treinamento mais de três vezes por semana (caracterizando um possível “efeito de aprendizagem” nas tarefas propostas) foram considerados especificamente ineficazes⁵⁶. É cogitado que, assim como qualquer outra condição multifatorial, o declínio cognitivo também dependa de diversos elementos e o mesmo pode ocorrer em relação aos hábitos a serem trilhados em busca de uma vida saudável.

As atividades realizadas em ambientes comunitários, ou seja, atividades ecológicas, oferecem um método de entrega ativa em

relação a intervenções multimodais para adultos e pessoas mais velhas, que vão além dos programas de treinamento cognitivo desempenhado em um contexto restrito ao consultório ou à uma clínica. Recentemente, uma revisão sistemática de meta-análise investigou o impacto de intervenções clínicas randomizadas típicas do “mundo real” nas habilidades cognitivas de idosos saudáveis. Quarenta e três ensaios clínicos randomizados foram elegíveis para inclusão nesta revisão, com mais de 2.800 participantes no grupo experimental e 2.234 indivíduos-controle. As intervenções para melhorar a capacidade cognitiva consistiram na participação em atividades físicas (25 estudos), cognitivas (9 estudos) ou mistas (ou seja, físicas e cognitivas = 7 estudos), e dois estudos usaram outras intervenções que incluíram adultos mais velhos ajudando crianças em idade escolar em suas atividades “de casa” e o engajamento através de sites de redes sociais. Os resultados sugerem que adultos mais velhos saudáveis são mais propensos a auto referir melhora cognitiva geral, uma vez envolvidos em alguma atividade física. Além disso, em medida neuropsicológica que avalia atenção, velocidade de raciocínio e flexibilidade cognitiva, os achados mostraram significativos ganhos após intervenção física⁵⁷.

O papel dos suplementos alimentares

Os alimentos que comemos e ingerimos não são apenas necessários como combustível metabólico primário para o adequado funcionamento do nosso organismo, como também influenciam diretamente nossas atividades cerebrais e funções cognitivas. A comida pode aumentar nosso bem-estar, tanto física quanto emocionalmente (ciente do pecado Cartesiano aqui cometido), tornando-se cada vez mais aceita a premissa de que a ingestão de determinados alimentos afeta nosso humor influenciando nossas tomadas diárias de decisão. Antes de tudo e por mais simples que possa parecer é importante frisar que o conceito básico do suplemento alimentar é que ele também é, por princípio, um alimento. Tais composições alimentares são fontes concentradas de vitaminas e minerais (ou outras substâncias) com efeito nutricional ou fisiológico. O objetivo por trás de sua indicação/prescrição é complementar a dieta normal. Os suplementos alimentares têm de cumprir as disposições legais aplicáveis da legislação alimentar corrente de determinado local, a fim de garantir proteção à saúde dos consumidores. Portanto, os suplementos alimentares que serão colocados no mercado devem ser necessários, seguros e desenvolvidos sob as mais rigorosas diretrizes nacionais e internacionais. A seguir serão destacados três dos principais compostos que constituem os suplementos alimentares.

A Fosfatidilserina (FS) é um nutriente endógeno (fosfolípido) aniônico, que pode

ser encontrado na membrana de células eucarióticas, consistindo de um complexo formado por grupos de ácidos graxos e sua função, de maneira simples, seria incumbir-se da “fluidez” inerente às atividades celulares. A FS se localiza - principalmente - na porção interna da membrana celular e está diretamente implicada na sinalização de neurônios presentes no sistema nervoso central⁵⁸. Igualmente, a FS é conhecida por seu papel na regulação da apoptose (morte celular programada) e também por interferir em diversas vias de sinalização celular. Por meio da exposição da FS, as células apoptóticas são internalizadas de forma eficiente por fagócitos, evitando processos inflamatórios. Com o envelhecimento neural, tal corrente de fluxo da membrana é comprometida devido ao aumento da presença do lipídio/esteroide colesterol, a diminuição dos níveis de ácidos graxos poli-insaturados totais, o bloqueio das vias de fosfolipídios e o aumento dos radicais livres, resultando em um processo popularmente conhecido como estresse oxidativo⁵⁹. Atualmente sugere-se que mudanças desfavoráveis nos níveis de fosfolipídios do cérebro poderiam levar a diferentes processos patogênicos.

Em um estudo incluindo pessoas mais velhas com queixas de memória, mas sem declínio cognitivo ou doença degenerativa, pesquisadores randomizaram pouco mais de 130 participantes para receber FS-DHA (FS enriquecida com ácido docosaenoico - uma forma de ômega-3) ou placebo, por 15

semanas. Medidas de eficácia avaliadas na linha de base e no final do estudo incluiu provas de memória verbal e visual, além de outros testes cognitivos. Ao final, a recordação verbal imediata melhorou significativamente no grupo FS-DHA, em comparação com o grupo placebo⁶⁰. Surpreendentemente, a análise post-hoc revelou que um subconjunto de participantes com desempenho cognitivo relativamente bom, no início do estudo, apresentou melhora significativa associada ao “tratamento” suplementar com FS-DHA ao final do estudo. Adicionalmente, o FS-DHA foi considerado seguro e bem tolerado, sem efeitos colaterais significativos. A seguir, os mesmos autores deram sequência no projeto e daqueles participantes que concluíram o estudo principal, 122 continuaram por mais 15 semanas. Desta vez, a eficácia foi avaliada utilizando uma ferramenta neuropsicológica computadorizada e outra de avaliação clínica global, que avalia a impressão de mudanças ao longo de uma determinada intervenção. Uma melhora significativa na atenção sustentada e no reconhecimento em prova de memória foram observadas no grupo com FS-DHA (que era o grupo placebo no estudo anterior), enquanto aqueles que já haviam feito uso do FS-DHA (100mg/dia) mantiveram seu estado cognitivo. Além disso, ganhos na escala clínica global foram observados em ambos os grupos⁶¹.

Os três principais neurotransmissores mais universalmente reconhecidos na clínica neuropsiquiátrica são a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), a dopamina (catecolamina reconhecida pela sigla DA) e a norepinefrina (ou noradrenalina). Estas três monoaminas são sintetizadas no cérebro

em uma cascata química que é regulada, em parte, pelo L-metilfolato⁶². Retrocedendo ligeiramente, o Folato - uma vitamina B - auxilia o cérebro na tarefa de sintetizar estes neurotransmissores. Três formas de folato são comumente usadas: ácido fólico, 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF, metilfolato e L-metilfolato) e o ácido folínico. A forma biologicamente ativa de folato, o L-metilfolato (também chamado de vitamina B9) é o único metabólito do folato que atravessa a barreira hematoencefálica, regulando a formação do cofator tetraidrobiopterina (BH4)⁶³. A forma sintética de folato que é usada em suplementos vitamínicos e no reforço artificial de alguns alimentos é o ácido fólico. Todavia, o folato “ocorre” naturalmente em muitos alimentos, especialmente em vegetais com folhas verdes, grãos, legumes, gemas de ovo, nozes e algumas frutas. O termo folato vem da palavra latina para folha, folium, devido ao seu conhecimento prévio no estudo do espinafre. Alguns alimentos, como cereais e grãos são fortificados artificialmente com ácido fólico, para o qual o corpo deve então converter folato e, em seguida, para o L-metilfolato (sua forma bioativa), transformando moléculas de homocisteína (aminoácido tóxico) em metionina (aminoácido benéfico)⁶⁴.

A conversão de homocisteína em metionina contribui para a formação da S-adenosilmetionina (SAM). A SAM está envolvida em reações cruciais de metilação (processo bioquímico que envolve a adição de um grupo metil) para os fosfolipídios de membrana e mielina (membrana lipídica rica em glicofosfolipídeos, que recobre os axônios facilitando a passagem de corrente elétrica), bem como na produção da serotonina.

Provavelmente, o aumento da presença de moléculas precursoras da serotonina (5-hidroxitriptamina) é o grande responsável pelas propriedades antidepressivas da SAM⁶⁵. Na década de 1990, um estudo de seminal, publicado no renomado periódico *Lancet* observou que pacientes que sofriam de depressão demonstraram melhora significativa em ambos os domínios clínicos e índices sociais, após receber 15mg/dia de L-metilfolato, por um período de seis meses⁶⁶. Ainda naquela época, em um ensaio clínico de suplementação com L-metilfolato em idosos que sofriam de depressão, os autores observaram uma melhora substancial e significativa nos sinais e sintomas clínicos, sem relato de evento adverso ou alterações laboratoriais relevantes⁶⁷.

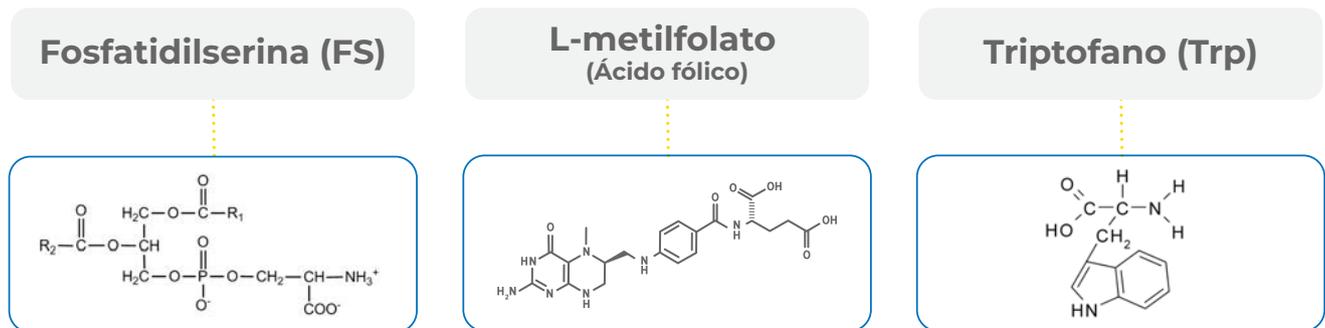
Conforme mencionado, níveis elevados de homocisteína podem ser tóxicos às células neuronais estando associados a um risco aumentado de comprometimento cognitivo. O inibidor da via do fator tecidual (TFPI) surgiu recentemente como um candidato a marcador de dano endotelial nas doenças que provocam esquecimentos. Somando-se aos estudos disponíveis sobre a influência do ácido fólico em aspectos do humor e bem-estar, pesquisadores investigaram a relação entre os níveis plasmáticos de folato, vitamina B12 (cobalamina), homocisteína e TFPI, bem como a função cognitiva, em pouco mais de 440 participantes divididos em grupo controle, CCL e pessoas com doença degenerativa que cursa com esquecimentos. Como dado adicional de interesse (fatores confundidores), vale mencionar que os grupos foram pareados quanto à ausência de doenças cerebrovascular e/ou psiquiátrica, associadas.

Os principais achados derivados de análise por regressão multivariada sugeriram que os parâmetros adotados estiveram associados à disfunção cognitiva em indivíduos com CCL e doença de memória - progressivamente, enquanto tais níveis estavam dentro da média esperada entre os participantes sem alterações cognitivas. À ocasião, dentre os principais domínios investigados figuravam provas cognitivas de linguagem, memória, funções executivas, habilidades construtivas e testes de rastreio⁶⁸.

Fechando a trinca das principais estruturas químicas que compõem os suplementos alimentares (Figura 4), seja em sua forma endógena ou como aditivo nutricional, lista o Triptofano (Trp). O Trp é, basicamente, um aminoácido utilizado na biossíntese de proteínas. O Trp é convertido em biomoléculas de marcada relevância na sinalização neuroimunológica e tal mecanismo se dá por meio de dois importantes processos bioquímicos: a produção de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), através de triptofano 5-hidroxilase e a via da quinurenina, com o produto final nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺). O 5-HTP é posteriormente convertido em 5-hidroxitriptamina (5HT ou, a serotonina)⁶⁹. Recentemente, o fator estresse associado a mudanças na microbiota intestinal revelou-se adjuvante em modificações metabólicas de Trp, durante a produção de 5-HTP. Consequentemente, alterações patológicas implicadas na responsividade ao estresse, tanto na presença de sintomas ansiosos quanto depressivos, têm sido relacionadas a fatores nutricionais e resposta imunológica⁷⁰. Pesquisadores sugerem que há uma curva

em forma de “U” invertido para os níveis plasmáticos de Trp, com níveis baixos e muito altos de triptofano prejudicando a cognição e níveis moderados a altos de triptofano melhorando a cognição. Essa relação é encontrada tanto para indivíduos saudáveis quanto vulneráveis, ratificando o conceito elementar de homeostase (estado biológico de equilíbrio)⁷¹.

Figura 4. Principais estruturas químicas que compõem os suplementos alimentares



Adaptado de: Strasser B, Gostner JM, Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(1):55-61.
 Nogueira-deAlmeida CA, Pimentel C, Fonseca EB. Além da nutrição – O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações: Luiz Martins Editorial; 2019
 Stahl S. L-Methylfolate: a vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1352-1353.

Estudos envolvendo a depleção (redução, diminuição, esgotamento) de Trp em indivíduos sem depressão possuem achados variáveis, com nenhum ou pouco efeito geral no que toca mudanças no humor^{72,73}. No entanto, em voluntários saudáveis, sem clínica depressiva, que apresentam alto risco de depressão devido a um fator de risco familiar, a depleção aguda de Trp produz anormalidades claras no controle do humor^{74,75}. Já em pacientes deprimidos em estado de remissão, a redução temporária dos níveis de Trp resultou em uma recaída depressiva aguda⁷⁶, com exacerbação transitória dos sintomas associados àqueles que faziam uso de antidepressivos serotoninérgicos⁷⁷. Esses estudos revelam que indivíduos com vulnerabilidade pré-existente no sistema serotoninérgico podem ser mais suscetíveis a um desafio clínico com Trp. Por sua vez, sobre aspectos relacionados à higiene e qualidade do sono sabe-se que a serotonina - dentre outros hormônios, participa na regulação de ritmos circadianos (incluindo estados de repouso e vigília), em seres humanos. Para avaliar a suplementação com Trp dois estudos observaram ou incrementaram este aminoácido na dieta dos voluntários. Em um destes estudos⁷⁸, o desenho metodológico adotado foi o randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, comprovando que o Trp pode ser eficaz no tratamento de distúrbios relacionados ao sono, enquanto no segundo trabalho, observou-se que, além da relação entre Trp e sono, há evidências de segurança no uso deste aminoácido por adultos, em relação a suas dosagens (sendo aquelas mais elevadas, ainda bem toleradas)⁷⁹.

A depleção de Trp sobre aspectos cognitivos já é reconhecida, especialmente pelo fato de pessoas com alterações leves de memória e/ou pacientes com doenças de esquecimento apresentarem uma relação significativa entre seu desempenho em testes de rastreio e níveis de Trp⁸⁰. Em um estudo preliminar, porém abrangente, pesquisadores encontraram evidências de alteração nos domínios de atenção e memória de trabalho, sob condição controlada de depleção do Trp⁸¹. Adiante, ao menos três experimentos abordaram a questão de como a depleção aguda de Trp (da-Trp) afeta as funções cognitivas em indivíduos saudáveis⁸²⁻⁸⁴. Esses experimentos compartilhavam uma variável dependente em comum, que foi a realização de tarefa que avalia a memória. Em acordo, pesquisadores demonstraram que a da-Trp prejudicou a consolidação de memória, enquanto o desempenho em outras tarefas, como linguagem e busca/rastreio visuoespacial, não foi influenciado pela da-Trp. Por sua vez, outros achados deram conta de uma melhora na velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva, em condição de da-Trp⁸⁵. Apesar das possíveis discrepâncias metodológicas adotadas em cada estudo, especulou-se que a deficiência na consolidação da memória seria mediada pelos efeitos de inibição da da-Trp em regiões temporais - especialmente no hipocampo - enquanto as performances positivas estariam associadas a uma maior excitação frontocortical.

Em síntese, tomados em conjunto, os dados disponíveis na literatura - por si só - certificam e fomentam a pesquisa continuada e o desenvolvimento científico

no campo da suplementação alimentar, em vista de expressivos ganhos na saúde geral e mais especificamente, em aspectos associados à cognição, bem-estar e qualidade de vida, durante nosso envelhecimento biológico. Além do racional identificado em seus benefícios isolados, têm-se na conjugação de diferentes princípios ativos em um único produto otimizado, um determinante valor terapêutico subjacente à implementação nutricional aprimorada. Embora nosso organismo já “venha de fábrica” naturalmente preparado para resistir a invasores, em diversas circunstâncias o nosso sistema imunológico poderá precisar de algumas vitaminas e minerais para desempenhar normalmente as suas funções.

Portanto, em casos aonde a dieta habitual não forneça tais nutrientes ou no caso do corpo não conseguir absorvê-los adequadamente, uma solução segura e bem fundamentada seria a suplementação alimentar controlada e sempre acompanhada de orientação por parte de profissionais de saúde qualificados.

Referências Bibliográficas:

1. Delgado J. Velhice, corpo e narrativa. *Horiz antropol.* 2010;16(34):189-212.
2. Buckner C, Fridland E (2017). What is cognition? angsty monism, permissive pluralism (s), and the future of cognitive science. Springer, Heidelberg.
3. Johansson J, Salami A, Lundquist A, Wåhlin A, Andersson M, Nyberg L. Longitudinal evidence that reduced hemispheric encoding/retrieval asymmetry predicts episodic-memory impairment in aging. *Neuropsychologia* 2020;137:107329.
4. Memel M, Woolverton CB, Bourassa K, Glisky EL. Working memory predicts subsequent episodic memory decline during healthy cognitive aging: evidence from a cross-lagged panel design. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2019;26(5):711-730.
5. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(2):87-96.
6. Wahl D, Solon-Biet SM, Cogger VC, Fontana L, Simpson SJ, Le Couteur DG, Ribeiro RV. Aging, lifestyle and dementia. *Neurobiol Dis.* 2019;130:104481.
7. Maloney B, Lahiri DK. Epigenetics of dementia: understanding the disease as a transformation rather than a state. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):760-774.
8. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Synaptic Plasticity, Dementia and Alzheimer Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(3):220-233.
9. Rozycka A, Liguz-Leczna M. The space where aging acts: focus on the GABAergic synapse. *Aging Cell.* 2017;16(4):634-643.
10. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfgruber S, Wagner M. The characterization of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):271-278.
11. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(4):563-589.
12. Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Rev Bras Ter Comport Cogn.* 2014;16(1):67-82.
13. Ossher L, Flegal KE, Lustig C. Everyday memory errors in older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2013;20(2):220-242.
14. Griñan-Ferré C, Puigoriol-Illamola D, Palomera-Ávalos V, Pérez-Cáceres D, Companys-Aleman J, Camins A, Ortuño-Sahagún D, Rodrigo MT, Pallàs M. Environmental Enrichment Modified Epigenetic Mechanisms in SAMP8 Mouse Hippocampus by Reducing Oxidative Stress and Inflammation and Achieving Neuroprotection. *Front Aging Neurosci.* 2016;18(8):241.
15. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J NeuroSci Res.* 2006;84:699-715.
16. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol.* 2006;5:87-96.
17. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast.* 2017;2017:3589271.
18. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Kåreholt I, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62:1556-60.
19. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63:658-63.
20. van Oijen M, Okereke OI, Kang JH, Pollak MN, Hu FB, Hankinson SE, et al. Fasting insulin levels and cognitive decline in older women without diabetes. *Neuroepidemiology* 2008;30:174-9.
21. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604.
22. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360.
23. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 2006;67:1208-14.
24. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-38.
25. Wilson RS, Evans DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Schneider JA, Bennett DA. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:1479-85.
26. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006;27:143-53.
27. Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrari E. Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18(2):167-70.
28. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43:60-6.

29. Lupien SJ, Schwartz G, Ng YK, Fiocco A, Wan N, Pruessner JC, Meaney MJ, Nair NP. The Douglas Hospital Longitudinal Study of Normal and Pathological Aging: summary of findings. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(5):328-34.
30. Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, Tan MS, Yu JT. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(9):6144-6154.
31. Thomas VS and Rockwood KJ. Alcohol abuse, cognitive impairment, and mortality among older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:415-20.
32. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289:1405-13.
33. Guiraud A, de Lorgeril M, Zeghichi S, Laporte F, Salen P, Saks V, Berraud N, Boucher F, de Leiris J. Interactions of ethanol drinking with n-3 fatty acids in rats: potential consequences for the cardiovascular system. *Br J Nutr*. 2008;100(6):1237-44.
34. Hagger-Johnson G, Sabia S, Brunner EJ, Shipley M, Bobak M, Marmot M, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *Br J Psychiatry* 2013;203(2):120-5.
35. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis*. 2015;44:573-84.
36. Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* 2016;56:235-53.
37. Power MC, Lamichhane AP, Liao D, Xu X, Jack CR, Gottesman RF, Mosley T, Stewart JD, Yanosky JD, Whitsel EA. The Association of Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution with Brain MRI Findings: The ARIC Study. *Environ Health Perspect*. 2018;126(2):027009.
38. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69(20):1921-30.
39. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(2):194-200.
40. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014;35(Suppl 2):S59-64.
41. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1142-7.
42. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997;145:33-41.
43. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1402-8.
44. Wang S, Cui Y, Wang C, Xie W, Ma L, Zhu J, Zhang Y, Dang R, Wang D, Wu Y, Wu Q. Protective Effects of Dietary Supplementation with a Combination of Nutrients in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2015;10(11):e0143135.
45. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1364-71.
46. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, Tell GS, Nygaard HA, Engedal K, Smith AD. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nutr*. 2009;139(1):120-7.
47. Petersson SD and Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2016;7:889-904.
48. Knight A, Bryan J, Wilson C, Hodgson J, Murphy K. A randomised controlled intervention trial evaluating the efficacy of a Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study. *BMC Geriatr*. 2015;15:55.
49. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials. *Front Nutr*. 2016;3:22.
50. Limongi F, Siviero P, Bozanic A, Noale M, Veronese N, Maggi S. The Effect of Adherence to the Mediterranean Diet on Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(10):1402-1409.
51. Yaari R, Lorey-Bloom J. Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*. 2007;27:32-41.
52. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Davila H, Kane RL. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):63-68.
53. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006;36:441-454.
54. Valenzuela M, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a nonparametric systematic review. *Psychol Med*. 2006;36:1065-1073.
55. Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(3):179-87.
56. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect

modifiers. *PLoS Med.* 2014 Nov;11(11):e1001756.

57. Vaportzis E, Niechcial MA, Gow AJ. A systematic literature review and meta-analysis of real-world interventions for cognitive ageing in healthy older adults. *Ageing Res Rev.* 2019;50:110-130.
58. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Nutrition* 2015;31(6):781-6.
59. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI: The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002;23:843-853.
60. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):467-74.
61. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 Fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(1-2):39-45.
62. Stahl S. L-Methylfolate: a vitamin for your monoamines. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1352-1353.
63. Pitliuk R, Fucci TPPCS. L-metilfolato, uma nova opção no tratamento psiquiátrico, estaria ligado à recaída de psoríase? *Einstein* 2020; 18:eRC5522.
64. Martone G. Enhancement of recovery from mental illness with l-methylfolate supplementation. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54(2):331-334.
65. Young IS, Woodside JV. Folate and homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3(6):427-32.
66. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336(8712):392-5.
67. Guaraldi GP, Fava M, Mazzi F, la Greca P. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5(2):101-5.
68. Kim G, Kim H, Kim KN, Son JI, Kim SY, Tamura T, Chang N. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(3):853-62.
69. Strasser B, Gostner JM, Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(1):55-61.
70. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):27-53.
71. Hulsken S, Martin A, Mohajeri MH, Homberg JR. Food-derived serotonergic modulators: effects on mood and cognition. *Nutr Res Rev.* 2013;26(2):223-34.
72. Mace JL, Porter RJ, Dalrymple-Alford JC, Wesnes KA, Anderson TJ. The effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological function, mood and movement in the healthy elderly. *J Psychopharmacol.* 2011;25:1337-1343.
73. Hughes JH, Gallagher P, Stewart ME, Matthews D, Kelly TP, Young AH. The effects of acute tryptophan depletion on neuropsychological function. *J. Psychopharmacol.* 2003;17:300-309.
74. Feder A, Skipper J, Blair JR, Buchholz K, Mathew SJ, Schwarz M, Doucette JT, Alonso A, Collins KA, Neumeister A, Charney DS. Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biol Psychiatry* 2011;69(8):804-7.
75. Van der Veen FM, Evers EAT, Deutz NEP, Schmitt JAJ. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:216-224.
76. Booij L, Van der Does AJ, Haffmans PM, Riedel WJ, Fekkes D, Blom MJ. The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. *J Psychopharmacol.* 2005;19(3):267-75.
77. Booij L, Van der Does AJ, Haffmans PM, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in depressed patients treated with a selective serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor: augmentation of antidepressant response? *J Affect Disord.* 2005;86(2-3):305-11.
78. Wang D, Li W, Xiao Y, He W, Wei W, Yang L, Yu J, Song F, Wang Z. Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28):e4135.
79. Lieberman HR, Agarwal S, Fulgoni VL 3rd. Tryptophan Intake in the US Adult Population Is Not Related to Liver or Kidney Function but Is Associated with Depression and Sleep Outcomes. *J Nutr.* 2016;146(12):2609S-2615S.
80. Capuron L, Geisler S, Kurz K, Leblhuber F, Sperner-Unterwieser B, Fuchs D. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterin metabolism. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):6048-57.
81. Luciana M, Burgund ED, Berman M, Hanson KL. Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *J Psychopharmacol.* 2001;15(4):219-30.
82. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;141(4):362-9.
83. Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S, van Boxtel MP, Hogervorst E, Deutz NE, Riedel WJ. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol.* 2000;14(1):21-9.
84. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med.* 2002;32(3):503-15.
85. Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ, Mehta MA, Robbins TW, Sahakian BJ. Acute dietary tryptophan depletion impairs maintenance of "affective set" and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;154(3):319-26.

LOGNIS

FOSFATIDILSERINA + TRIPTOFANO + ARGININA + COLINA + NIACINA +
VITAMINA B12 + VITAMINA B6 + L-METILFOLATO DE CÁLCIO + MAGNÉSIO



PARTE 2

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida

CRM: 69.618/SP

Mestre e Doutor pela USP

Diretor da Associação Brasileira de Nutrologia

Professor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de

São Carlos

Introdução

O cérebro é o órgão mais complexo do corpo humano. Por esse motivo, apresenta demanda elevada e constante de insumos¹. Mesmo correspondendo a cerca de somente 2% do peso corporal, 20% de toda energia consumida pelo organismo é usada para seu funcionamento². De igual forma, utiliza também 20% de todo o oxigênio inalado².

A alimentação adequada é fundamental para o completo funcionamento cerebral, não apenas pela oferta energética, proveniente fundamentalmente dos carboidratos, mas também pelo adequado aporte dos outros macronutrientes: lipídeos são constituintes fundamentais de toda a estrutura e aminoácidos são exigidos o tempo todo para as sínteses de neurotransmissores e de componentes proteicos². Adicionalmente, vitaminas, minerais e outros componentes da dieta também são exigidos 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).

No Brasil, a alimentação frequentemente não é capaz de fornecer todos os elementos essenciais para o adequado funcionamento do organismo, como um todo, e do cérebro, em particular. A última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2017-2018) mostrou insuficiência de consumos de vários nutrientes³. As figuras 1 e 2 mostram os resultados desse levantamento respectivamente para homens e mulheres, comparando-os com o levantamento anterior (POF 2008-2009). Pode-se verificar ligeira melhora dos indicadores, mas ainda com elevados graus de inadequação.

A seguir serão discutidos alguns neuronutrientes e os estudos que embasam estratégias de garantia de adequado estado nutricional.



FIGURA 1 - Prevalência de inadequação de ingestão de micronutrientes selecionados, em homens, por grupos de idade - Brasil - 2008-2009/2017-2018

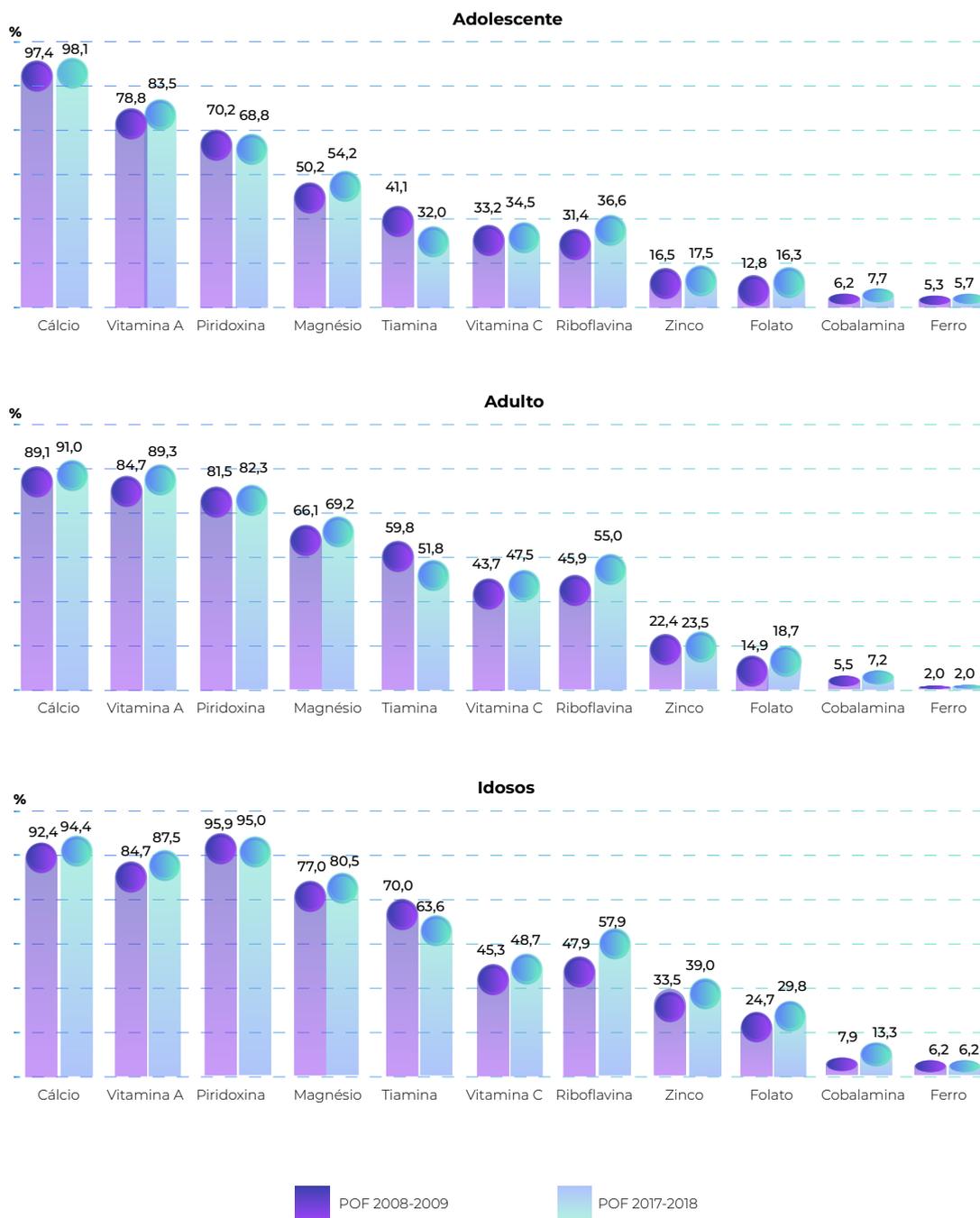


Tabela adaptada de: IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020.



FIGURA 2 - Prevalência de inadequação de ingestão de micronutrientes selecionados, em mulheres, por grupos de idade - Brasil - 2008-2009/2017-2018

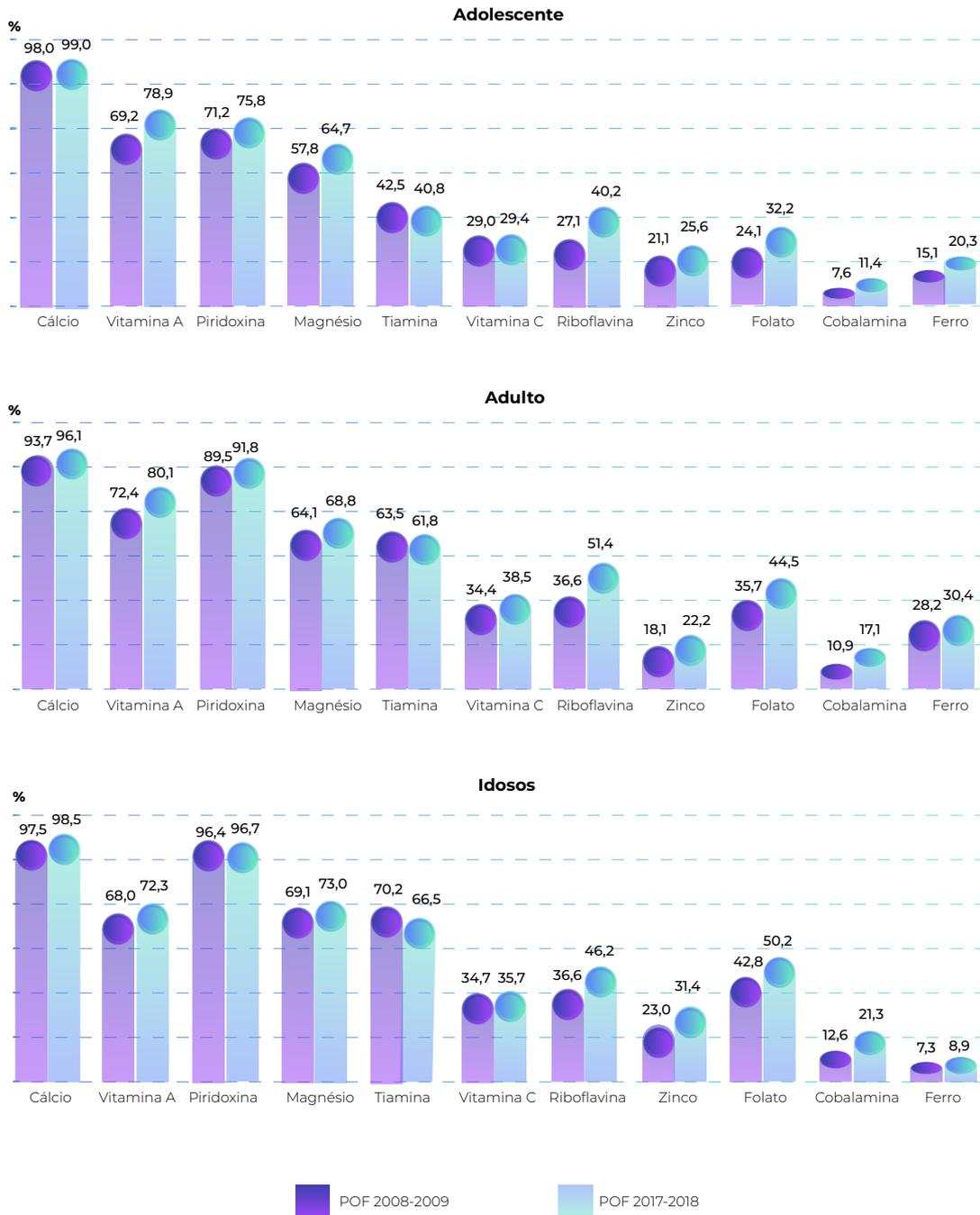
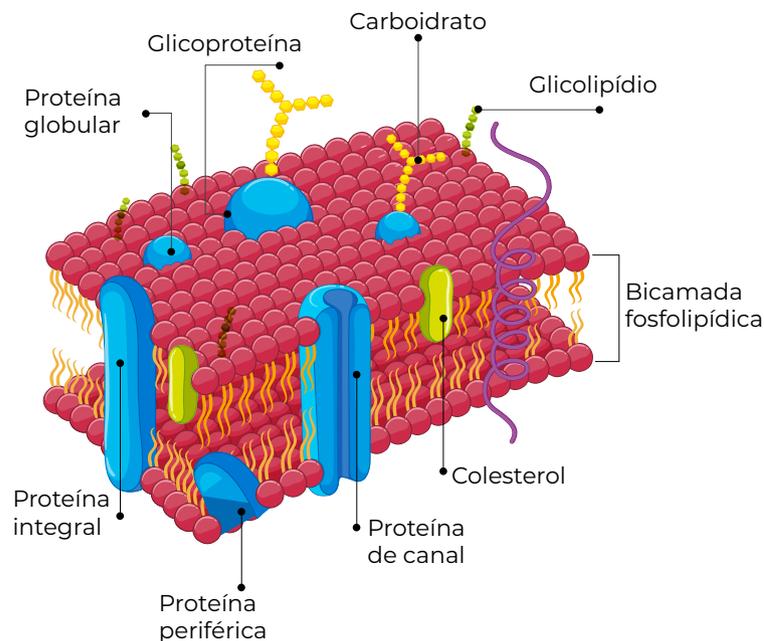


Tabela adaptada de: IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020.

FOSFATIDILSERINA

A membrana celular é uma estrutura complexa, definida atualmente como um mosaico fluido. Trata-se de uma dupla camada lipídica com componentes proteicos e glicoproteicos distribuídos em toda sua extensão, que atuam como receptores, canais porosos e sinalizadores. Os lipídios que formam essa bicamada são fosfolipídios, com uma região hidrofóbica apolar e outra região hidrofílica polar, sendo que a primeira está voltada para o centro da membrana e a segunda para o exterior e o interior (citoplasma) da célula. Costuma-se dizer que a membrana é líquida, porque seus componentes não se posicionam de modo fixo, mas movem-se pela membrana, o que lhe confere um perfil dinâmico. A figura 6 mostra esquematicamente essa membrana.

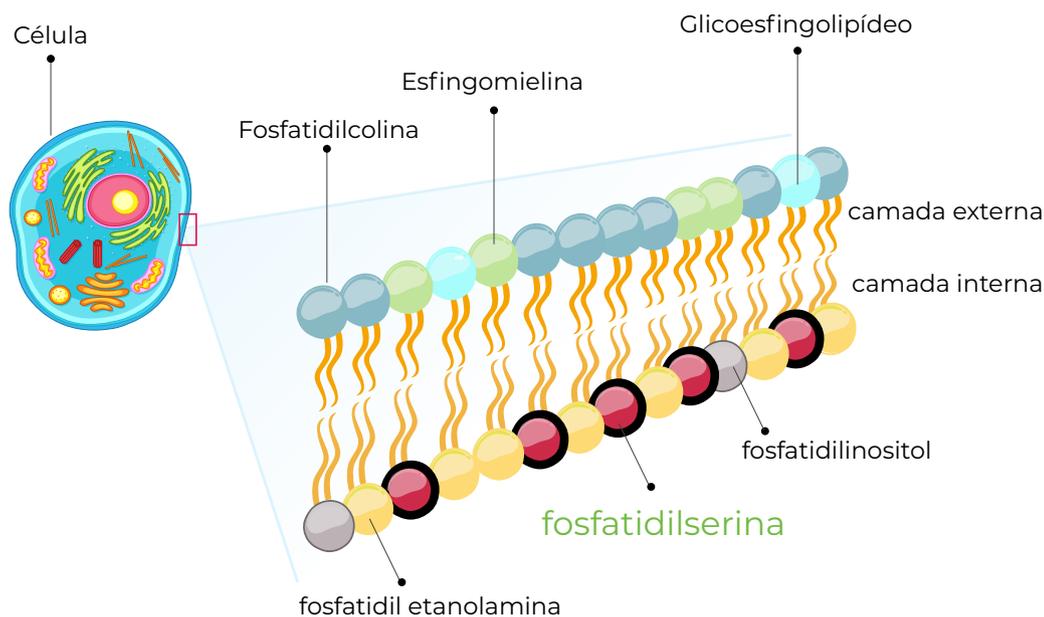
Figura 6 - Membrana celular



Fonte: site: <https://www.lifeder.com/celula-animal-partes-funciones/> acessado em 09 de junho de 2021

A fosfatidilserina é um fosfolípídeo da membrana celular que se expressa do lado interno, chamado citosólico, conforme mostrado esquematicamente na figura 7. Ela contribui para as propriedades físicas e estruturais da membrana e, especialmente nas células neuronais, também para o processo de sinalização ⁴.

Figura 7 – fosfatidilserina na membrana celular



Adaptado de Mozzi R, Buratta S, Goracci G. Metabolism and Functions of Phosphatidylserine in Mammalian Brain. *Neurochemical Research*. 2003;28:195-214.
 Kim H-Y, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: Metabolism and function. *Progress in Lipid Research*. 2014;56:1-18

A fosfatidilserina atua na transdução de sinal especialmente no que tange à translocação de proteína quinase C (PKC) para a membrana e sua ligação específica a este fosfolípídeo. Todas as isoformas da PKC são estritamente dependentes da fosfatidilserina para sua atividade⁴. Os membros da família da PKC regulam inúmeras respostas celulares, tais como expressão genética, secreção de proteínas, proliferação celular, resposta inflamatória

e, inclusive, processos de apoptose⁵. Atuam também no processo de liberação de mediadores na fenda sináptica por exocitose e numerosos receptores sinápticos e proteínas envolvidas nesse processo são moduladas por eles ⁵. As funções estrutural e regulatória dos fosfolípídios nas membranas celulares têm levado ao interesse nas pesquisas sobre suas propriedades terapêuticas no SNC. Os estudos iniciais usavam extratos de

cérebro bovino ricos em fosfatidilserina que pareciam ser capazes de reduzir o processo degenerativo observado em certas doenças, como Alzheimer. A partir da década de 90, esses estudos deixaram de avançar por conta dos riscos de contaminação com a “doença da vaca louca”. Mais recentemente, têm-se buscado extrair essa substância da soja e Schreiber et al ⁶, em 2.000, publicaram resultados favoráveis da suplementação com fosfatidilserina de origem vegetal para o tratamento de declínio cognitivo ligado à senilidade. Jorissen et al ⁷ mostraram em estudo de 2002 a segurança do uso da fosfatidilserina derivada da soja em humanos na dose de até 600 mg por dia.

É conhecido o fato de que o processo de envelhecimento leva a alterações tanto na composição quanto no conteúdo lipídico da membrana celular, podendo implicar em redução de sua fluidez, perda de capacidades enzimáticas, redução de receptores e, especialmente, prejuízos nos mecanismos de transdução de sinais elétricos através dos quais as células nervosas se comunicam⁸. Esses conhecimentos levaram à ideia de que a suplementação de fosfatidilserina pudesse ajudar na preservação das funções e da estrutura das membranas celulares do SNC, permitindo tanto a prevenção como, eventualmente, a reparação de suas propriedades à medida que fossem progressivamente prejudicadas pela senilidade^{9, 10}. Para que esse efeito seja possível, é fundamental que ela seja capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que já foi demonstrado¹¹. A fosfatidilserina

influencia o funcionamento das membranas neuronais através de vários mecanismos já demonstrados, especialmente em modelos animais, tais como na liberação de vesículas contendo neurotransmissores, na transdução de sinais, restauração da liberação adequada de acetilcolina, comunicação entre neurônios, manutenção do balanço de sódio-potássio e cálcio-magnésio, regulação do crescimento celular, elevação da densidade de receptores NMDA que se encontram diminuídos com o envelhecimento e aumento da eficácia da transmissão sináptica no hipocampo^{9, 12-19}. NMDA é um receptor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico e tem papel de destaque na mediação de importantes funções na neurotransmissão, tais como cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade²⁰.

Sun & Sun ²¹, em 1979, publicaram artigo que descrevia a “hipótese membranar do envelhecimento”. Basicamente, a ideia defendida por esses autores é de que as mudanças observadas com o passar dos anos na estrutura molecular e as interações entre lipídeos e proteínas nas membranas celulares do SNC podem prejudicar suas funções, colaborando para as perdas cognitivas típicas do envelhecimento. Dentre essas possíveis mudanças, relativas a processos de perdas estruturais e funcionais da membrana, pode estar incluída a queda na concentração membranar de fosfatidilserina. De fato, sua quantidade no cérebro humano é superior à observada nos demais tecidos, mas verifica-se redução com o passar dos anos de idade e, com base nisso, é antiga a ideia de que sua

suplementação possa colaborar na redução dos prejuízos ao cérebro causados pelo envelhecimento¹⁷. Alguns ensaios clínicos já foram realizados com a suplementação de fosfatidilserina em humanos. Nesse sentido, já foi demonstrado melhora da função cognitiva em pacientes com Alzheimer²²,²³ e com processos de prejuízos cognitivos de diferentes graus ligados à senilidade²²⁻³⁰ ou acometimento de memória também ligados ao envelhecimento²⁶. Zhang et al³¹, estudando modelos humanos e animais de Alzheimer, mostraram que a fosfatidilserina levou à redução da colinesterase, o que tem ação colinérgica, melhora de memória e queda do processo inflamatório hipocampal. Importante lembrar que medicações habitualmente usadas para doença de Alzheimer buscam aumentar a expressão de neurotransmissores colinérgicos³¹. Fünfgeld et al³² mostraram que talvez seja possível atenuar a demência senil ligada ao Parkinson com suplementação de fosfatidilserina. Segundo Glade & Smith¹¹, que revisaram esse tema em publicação de 2015, ela é capaz de dar suporte a funções cognitivas humanas, incluindo formação de memória de curto prazo e consolidação daquelas de longo prazo, além das capacidades de recuperar memórias ou criar novas, aprender e recordar informações e ainda a habilidade de concentrar a atenção, raciocinar e resolver problemas, habilidades linguísticas, capacidade de se comunicar e, por fim, também suporta funções locomotoras, especialmente reações rápidas e reflexos. A fosfatidilserina também interfere em

processos ligados a aspectos psicológicos. Partoazar et al³³ verificaram sua capacidade de aliviar comportamentos semelhantes à depressão em modelos animais de acidente vascular encefálico, através da atenuação de processos inflamatórios do hipocampo. Baumeister et al³⁴, demonstraram sua capacidade de restaurar a performance cognitiva e a atividade cortical em humanos submetidos experimentalmente a estresse. Monteleone et al³⁵ provocaram estresse físico em humanos usando bicicleta ergométrica e mostraram que a administração prévia de fosfatidilserina era capaz de reduzir a resposta orgânica ao estresse com redução das produções de ACTH e cortisol, efeito semelhante ao obtido pelos mesmos autores quando testaram a administração crônica desse nutriente³⁶. Moré et al demonstraram efeitos positivos da fosfatidilserina obtida a partir da lecitina de soja em vários aspectos da doença de Alzheimer, incluindo memória, cognição, atividades do dia a dia e humor³⁷. Hirayama et al³⁸, avaliaram o uso de fosfatidilserina na memória e em sintomas de TDAH e mostraram que houve melhora nesses sintomas além de resposta favorável na memória auditiva de curto prazo. A agência Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, tem uma alegação qualificada de saúde, aprovada para a fosfatidilserina como suplemento, ressaltando que as evidências científicas atuais são ainda preliminares e limitadas: “reduzir o risco de declínio cognitivo e demência em idosos”³⁹.

L-METILFOLATO DE CÁLCIO

L-metilfolato, ou vitamina B9, é uma substância química composta por um anel pterina e um ácido p-aminobenzoico, podendo conter uma a seis moléculas de glutamato. Apesar de usarmos frequentemente o termo “ácido fólico”, uma vez que é essa a forma mais encontrada nos alimentos fortificados, medicamentos e suplementos, para que o organismo humano utilize esse nutriente ele deve ser convertido dentro da célula em tetrahidrofolato. O ácido fólico, que é de origem sintética, é a forma habitualmente usada pelas indústrias alimentícias e farmacêuticas, devido à sua estabilidade. Já a forma L-5-metiltetrahidrofolato (L5-MTHF), ou simplesmente, metilfolato, é a forma predominante nos alimentos naturais, a mais abundante no plasma e a mais metabolicamente ativa, circulando ligada à albumina⁴⁰.

No sistema digestivo, a maioria do metilfolato proveniente da alimentação é convertida em L5-MTHF. Já o ácido fólico é reduzido nas células da mucosa intestinal, com auxílio da enzima di-hidrofolato redutase, para di-hidrofolato e, a seguir, para tetra-hidrofolato. Na sequência, o tetra-hidrofolato é transformado em L5-MTHF, com auxílio das enzimas serina hidroximetiltransferase e 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase

(MTHFR), com posterior liberação no plasma⁴¹.

As fontes nutricionais de folato são as hortaliças verde-escuras, leguminosas, algumas frutas e miúdos⁴¹. Apesar de sua disseminação em grande variedade de produtos, devido à sua labilidade, ocorrem perdas significativas durante a produção agrícola, o transporte e o cozimento⁴².

A biodisponibilidade e a absorção do metilfolato e do ácido fólico provenientes da dieta são semelhantes em doses equimolares⁴⁰. Entretanto, alguns estudos mostram que 1/3 da população apresenta mutações genéticas que fazem com que a adequada conversão de ácido fólico em metilfolato fique prejudicada⁴³. Nesses indivíduos, frequentemente a ingestão de ácido fólico não é suficiente para manter níveis adequados e fisiológicos de metilfolato, levando a sinais e sintomas de deficiência⁴⁴. Adicionalmente, a forma metilfolato apresenta menos interações com outros fármacos e não mascara a deficiência de vitamina B12, eventos que podem ocorrer com a forma sintética ácido fólico⁴³ e alguns estudos mostram que ela pode ser mesmo mais efetiva na elevação das concentrações de folato dentro do eritrócito⁴⁵ e mesmo no plasma⁴⁴.

As funções do folato no organismo humano podem ser resumidas em três grupos⁴⁶:

1

Metabolismo de proteínas: atua como coenzima de reações envolvendo transferência de carbonos. Também participa da produção de metionina, tendo como base a homocisteína⁴⁰. Esse último aspecto tem alta relevância uma vez que a homocisteína é um aminoácido ligado à fisiopatologia de lesões endoteliais e doenças cardiovasculares, além de ser reconhecidamente neurotóxico. A deficiência nutricional de folato leva ao acúmulo de homocisteína. A figura 3, reproduzida de Morris et al⁴⁷ mostra esquematicamente as relações entre folato e homocisteína.

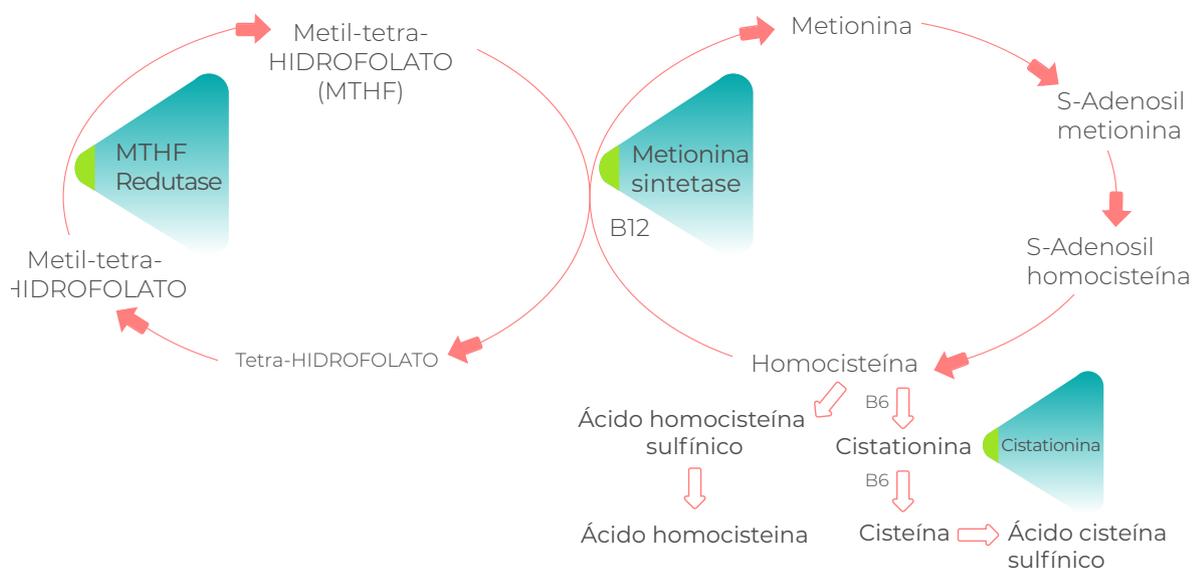
2

Sínteses de DNA, RNA e neurotransmissores: o folato é necessário para a produção de purinas e timidilato e, através de sua ação como cofator para a conversão de homocisteína em metionina, permite a maior conversão dessa última em adenosilmetionina, composto fonte de grupos metil usados para sintetizar creatina, fosfolipídeos, neurotransmissores e também metilação de DNA e RNA⁴⁸.

3

Doenças crônicas não transmissíveis: devido à sua associação 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.

Figura 3 – Relação metabólica entre folato e homocisteína. Os triângulos representam as enzimas.

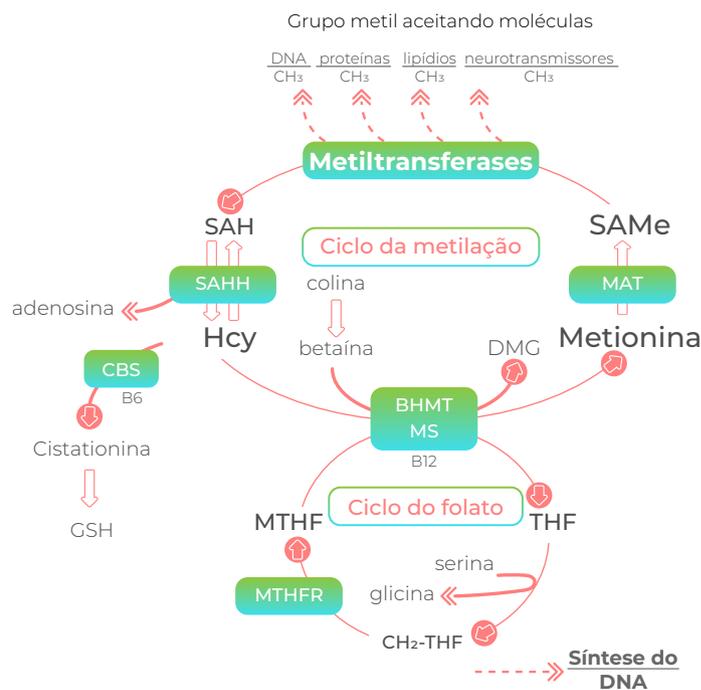


Adaptado de Nogueira-deAlmeida CA, Pimentel C, Fonseca EB. Além da nutrição – O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações: Luiz Martins Editorial; 2019

Tendo como base essas funções principais, vários pesquisadores têm buscado avaliar os efeitos de deficiência de folato para o ser humano, visando estratégias de prevenção e tratamento. O problema mais conhecido, refere-se à importância do folato para o adequado fechamento do tubo neural ⁴⁹. Outro efeito bem estudado da deficiência de folato é a anemia megaloblástica, devido à eritropoese ineficaz, muito semelhante àquela observada na deficiência de vitamina B12. Dados também mostram o maior risco de alguns cânceres, como o cervical, o colorretal e o de mama ⁴⁶. Do ponto de vista cardiovascular, talvez o principal risco esteja ligado à elevação dos níveis séricos de homocisteína, que repercute em aterogênese. Os efeitos podem ser acidente vascular cerebral, estenose carotídea, doença aterosclerótica coronariana e maior mortalidade por doença cardiovascular em geral ⁴⁶. Para o presente documento, entretanto, interessam-nos especialmente as consequências neuropsiquiátricas. A deficiência de folato pode estar ligada a quadros de delírio, psicose, depressão e demência ⁵⁰. Também são verificados prejuízos cognitivo, visual, de linguagem, atenção, memória e verbalização ⁴⁶. Esses eventos estão ligados ao seu papel como modulador da síntese de neurotransmissores, como serotonina, noradrenalina e dopamina ⁵¹ e também devido à hiperhomocisteinemia ⁴⁸. A deficiência também pode reduzir a disponibilidade de biópterina, um cofator

para a síntese de dopamina e serotonina ⁵⁰ fazendo com que seja possível definir grupos de pacientes candidatos à suplementação ⁵². Estudo randomizado e controlado por placebo de Coppen et al ⁵³, envolvendo 127 pacientes mostrou que 500 mcg por dia de folato melhorou a ação da fluoxetina na dose de 20 mg/dia. De fato, especialmente em pacientes em risco de deficiência, tem-se recomendado a suplementação de folatos como estratégia adicional de controle de processos depressivos habituais ^{54, 55} e também da depressão maior ⁵⁶. Papakostas et al ⁵⁷, em estudo publicado em 2012, estudaram 148 pacientes com depressão maior resistente aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina e, através de randomização e controle por placebo, verificaram que a adição de metilfolato foi capaz de ajudar na remissão dos pacientes. Kose & Sayar, em editorial de 2018, reforçam essa nova possibilidade terapêutica ⁵⁸. Revisão recente da literatura recomenda a adição de folato ao tratamento tradicional em transtornos do humor, especialmente para aqueles pacientes com resposta insatisfatória aos fármacos convencionais ⁵⁹. Sarris et al em estudo de 2016 ⁶⁰ verificaram que o uso de metilfolato junto ao tratamento tradicional de depressão levou a melhores respostas terapêuticas. A figura 4, retirada da publicação de Hoepner et al ⁵⁹, ilustra a ação metabólica do folato e sua relação com DNA, RNA e neurotransmissores.

Figura 4 – Relação entre folato, DNA, RNA e neurotransmissores



Adaptado de Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of Supplementation and Nutritional Interventions on Pathogenic Processes of Mood Disorders: A Review of the Evidence. *Nutrients*. 2021

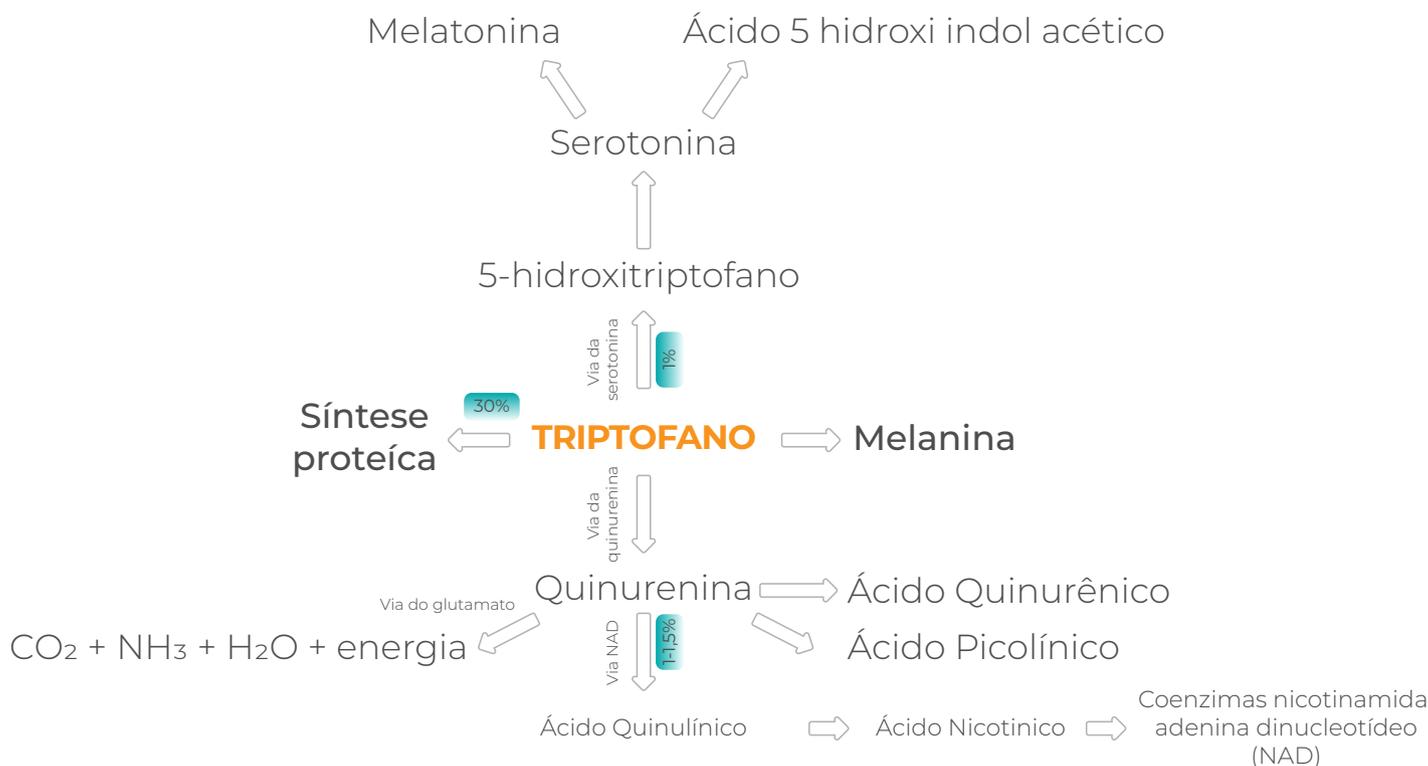
Vários estudos têm correlacionado a demência do Alzheimer ao estado nutricional de folato e de homocisteína ⁴⁷. Bell et al ⁶¹ mostraram alta correlação entre baixos escores em testes cognitivos e elevação da homocisteína. Clarke et al ⁶² verificaram mais casos de Alzheimer em pacientes com concentrações séricas no tercil superior de homocisteína e no tercil inferior de folato. McCaddon et al ⁶³, em estudo de casos (Alzheimer) e controles, mostraram concentrações mais elevadas de homocisteína nos casos que nos controles. Snowdon et al ⁶⁴ verificaram que baixas concentrações de folato séricas estavam fortemente associadas a elevado grau de atrofia neocortical.

A cognição também tem sido relacionada ao estado nutricional de folato e/ou a concentração de homocisteína, especialmente em idosos. Goodwin et al ⁶⁵, Morris et al ⁶⁶ e Linderbaum et al ⁶⁷ verificaram graus mais elevados de escores em testes cognitivos nos pacientes com maiores concentrações de folato sérico. Tucker et al ⁶⁸ encontraram correlação com índices encefalográficos de cognição, mas não com testes de performance. Riggs et al ⁶⁹ verificaram elevada correlação entre folato elevado / homocisteína baixa com bons resultados em testes de orientação espacial.

TRIPTOFANO

O triptofano é um dos aminoácidos essenciais para o ser humano. Essa definição significa que ele precisa ser ingerido, uma vez que não pode ser sintetizado a partir de precursores. Além de seu papel como constituinte de proteínas, também participa de diversas rotas metabólicas. Duas delas têm particular importância: a via da quinurenina, que leva à síntese do ácido nicotínico, precursor da coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e a via da serotonina, que leva à produção de serotonina e melatonina. Reconhece-se também a participação do triptofano e de seus metabólitos na melanogênese ⁷⁰. A figura 5 sintetiza esses dados.

Figura 5 – Vias metabólicas relacionadas ao triptofano



Adaptado de Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. Adv Clin Chem. 2020;95:165-218.

Cerca de 1 a 2 % do triptofano ingerido é convertido em serotonina, hormônio que atua em diversas áreas do SNC, com papéis já bem estudados em humor, sono, apetite, memória e comportamento sexual ⁷¹. Esses são dados já bastante conhecidos pelo clínico, à medida em que inibidores da recaptção da serotonina, que atuam aumentando sua concentração na fenda sináptica, são usados para tratar vários quadros, como depressão e obesidade ⁷². A ativação exagerada da via da quineurina, com desbalanço dos metabólitos e desvio de precursores, tem sido implicada em várias doenças neuropsiquiátricas, tais como depressão, agressividade, suicídio, Alzheimer, esquizofrenia, entre outras ⁷³. Alterações das concentrações sanguíneas de triptofano podem levar à menor produção de serotonina e melatonina, com implicação no surgimento ou agravamento de várias doenças. Metanálise publicada por Ogawa et al em 2014 mostrou que pacientes com depressão maior possuem menores níveis circulantes de triptofano ⁷⁴ e outros estudos mostraram que a presença de alguns agravantes, como ideação suicida e agressividade, estava relacionada a concentrações ainda menores de triptofano ^{70, 75}. Com base nesses achados, diversos estudos têm sido conduzidos com a finalidade de verificar se o aumento da quantidade de triptofano circulante poderia ter papel no tratamento de alguns quadros psiquiátricos. Nesse sentido, metanálise publicada por Sarris et al em

2016 ⁶⁰ concluiu que o uso de triptofano junto ao tratamento tradicional levou a melhores respostas terapêuticas para pacientes com depressão. E considerando-se que o triptofano também é precursor da melatonina, sua suplementação também tem sido avaliada como coadjuvante para o tratamento de distúrbios do sono. Um desses estudos utilizou cereais fortificados com triptofano por três semanas versus placebo e os autores verificaram que o grupo de intervenção apresentou melhor qualidade, maior tempo e menores fragmentação e latência de sono ⁷⁶.

VITAMINA B12

A vitamina B12 compartilha suas vias metabólicas com o L-metilfolato e eles agem como cofatores mútuos. A maior parte dos estudos sobre os efeitos do folato, descritos acima, referem-se a efeitos observados pelas duas substâncias, especialmente devido ao fato de que a deficiência de ambas pode levar à hiperhomocisteinemia⁴⁸, uma vez que estão envolvidas na produção de metionina-sintetase, responsável pela conversão da homocisteína em metionina. A vitamina B12 é responsável pela ativação do ácido fólico, convertendo-o em sua forma biologicamente ativa (tetrahidrofolato).

Assim, a deficiência de vitamina B12 leva indiretamente à deficiência de ácido fólico. Ainda que o estado nutricional de ácido fólico seja adequado, seus papéis não são adequadamente cumpridos se não existe suficiente vitamina B12. Inversamente, a vitamina B12 não pode atuar corretamente na reciclagem da homocisteína sem a presença de ácido fólico. Assim, essas duas vitaminas são interdependentes e dividem o papel como responsáveis, quando deficientes, pela maior parte das anemias macrocíticas. Deve-se também lembrar que a ingestão excessiva de ácido fólico pode mascarar a deficiência de B12.

Em paralelo aos efeitos compartilhados com o ácido fólico, a deficiência de B12 leva a alguns sinais e sintomas próprios, especialmente no sistema neurológico, incluindo a neuropatia periférica, degeneração subaguda combinada da medula espinal, neuropatia óptica, disfunção cognitiva, desde confusão

mental leve até à franca demência e, inclusive, distúrbios psicóticos⁷⁷. A mielopatia se caracteriza por perda de mielina, degeneração axonal e gliose⁴⁸ e manifesta-se inicialmente por parestesias e fraqueza, comprometendo simetricamente membros superiores e inferiores e, na evolução, ocorre paraplegia e graus variados de espasticidade⁷⁸. Esses quadros são mais comuns em idosos, alcoolistas, gastrectomizados e vegetarianos. As disestesias simétricas começam nos pés, inicialmente com alterações na sensibilidade posicional e vibracional; posteriormente, ocorrem ataxia, espasticidade e incontinência⁴⁸. A progressão de alguns pacientes para Alzheimer e Parkinson, bem como outros tipos de declínios cognitivos, já foi relacionada à deficiência de B12⁷⁹. Casos de transtorno depressivo refratário também já foram ligados à deficiência de B12⁸⁰. Não há relação direta entre a presença dos distúrbios hematológicos, especialmente a anemia megaloblástica, e o surgimento de sintomas neurológicos e psiquiátricos e mesmo pacientes com grave comprometimento desses sistemas pode não apresentar anemia megaloblástica⁴⁸. A deficiência de B12 tende a ser mais frequente quanto mais velho é o paciente. Deve-se lembrar que os estoques de B12 demoram bastante a ser esgotados, mesmo face a balanço negativo, podendo levar 5 a 10 anos para que sinais e sintomas se manifestem⁷⁷ entretanto, entre os deficientes, estima-se que 75 a 90% apresentem distúrbios neurológicos⁸¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As áreas de neurologia e psiquiatria têm apresentado grandes avanços relativos ao aprofundamento dos conhecimentos em profilaxia e fisiopatologia, bem como na terapêutica das doenças estabelecidas. O reconhecimento do papel da nutrição como coadjuvante desses processos é crescente nos dias atuais. A busca em bases científicas por neuronutrientes revela grande crescimento de publicações relativas a essa temática. No presente texto, quatro desses nutrientes foram explorados a fim de verificar o estado atual de conhecimento. Triptofano, vitamina B12, metilfolato e fosfatidilserina apresentam sólida base científica que respalda sua utilização como suplementos capazes de auxiliar na prevenção e no tratamento de doenças altamente prevalentes, como depressão, Alzheimer e demência senil.^{31, 55, 63,65,79}

Painel Principal

LOGNIS

Fosfatidilserina + Triptofano + Arginina + Colina + Niacina + Vitamina B12 + Vitamina B6 + L-metilfolato de cálcio + Magnésio
SUPLEMENTO ALIMENTAR EM COMPRIMIDOS REVESTIDOS. ZERO AÇÚCARES. ZERO VALOR ENERGÉTICO. CONTÉM 60
COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Demais painéis

Ingredientes: bisglicinato de magnésio, L-triptofano, bitartarato de colina, lecitina de soja com alto teor de fosfatidilserina, L-arginina, niacinamida, cianocobalamina (Vitamina B12), cloridrato de piridoxina (Vitamina B6), L-metilfolato de cálcio (ácido fólico), agente da massa celulose microcristalina, glaceante polietilenoglicol e hidroxipropilmetilcelulose, antiaglutinante estearato de magnésio, estabilizante croscarmelose sódica, antiemectante dióxido de silício e corante dióxido de titânio.

NÃO CONTÉM GLÚTEN. ALÉRGICOS: CONTÉM DERIVADO DE SOJA

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção 2,36 g (2 Comprimidos revestidos)		
Quantidade por porção		%VD(*)
Valor energético	0 kcal = 0 kJ	0
Carboidratos	0 g, dos quais:	0
Açúcares	0 g	**
Magnésio	63 mg	24
Triptofano	200 mg	**
Colina	83 mg	15
Fosfatidilserina	100 mg	**
Arginina	125 mg	**
Niacina	30 mg ¹	188
Vitamina B12	9,9 mcg	414
Vitamina B6	6,0 mg	462
Ácido fólico	614,87 mcg ²	154
Não contém quantidade significativa de proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras trans, fibra alimentar e sódio		



*Valores diários para adultos, calculados com base nos valores de ingestão diária recomendada (IDR) estabelecidos pela RDC nº 269/2005. **VD não estabelecido. ¹Expresso como niacina equivalente. ²614,87 mcg DFE (folato dietético equivalente) corresponde a 368,92 mcg de ácido fólico.

Recomendação de uso: Adultos (≥ 19 anos): 2 comprimidos revestidos ao dia. **ESTE PRODUTO NÃO É UM MEDICAMENTO. NÃO EXCEDER A RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADA NA EMBALAGEM. MANTENHA FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.** Este produto não deve ser consumido por gestantes, lactantes e crianças. Mantenha este produto em sua embalagem original, em local fresco e seco e ao abrigo da luz e umidade.

Produto: APSEN FARMACÊUTICA S/A. Rua La Paz, nº 37/67 – São Paulo – SP. CEP nº 04755-020. CNPJ 62.462.015/0001-29. Indústria Brasileira. Centro de Atendimento ao Cliente 08000 16 5678. LIGAÇÃO GRATUITA. infomed@apsen.com.br. www.apsen.com.br



Referências bibliográficas:

1. Bourre JM. [The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160:767-792.10.1016/s0035-3787(04)71032-2
2. Hernández-Rodríguez J, Manjarrez-Gutiérrez G. Macronutrients and neurotransmitter formation during brain development. *Nutr Rev*. 2001;59:S49-57; discussion S58-49.10.1111/j.1753-4887.2001.tb05501.x
3. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020. Contract No.: 978-65-87201-15-3,
4. Mozzi R, Buratta S, Goracci G. Metabolism and Functions of Phosphatidylserine in Mammalian Brain. *Neurochemical Research*. 2003;28:195-214.10.1023/a:1022412831330
5. Kim H-Y, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: Metabolism and function. *Progress in Lipid Research*. 2014;56:1-18.10.1016/j.plipres.2014.06.002
6. Schreiber S, Kampf-Sherf O, Gorfine M, Kelly D, Oppenheim Y, Lerer B. An open trial of plant-source derived phosphatidylserine for treatment of age-related cognitive decline. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2000;37:302-307,
7. Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, Riedel WJ. Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people. *Nutr Neurosci*. 2002;5:337-343.10.1080/1028415021000033802
8. Schroeder F. Role of membrane lipid asymmetry in aging. *Neurobiology of aging*. 1984;5:323-333,
9. Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, Zanotti A, Toffano G. Therapeutic Properties of Phosphatidylserine in the Aging Brain. In: Hanin I, Pepeu G, editors. *Phospholipids: Biochemical, Pharmaceutical, and Analytical Considerations*;10.1007/978-1-4757-1364-0_17. Boston, MA: Springer US; 1990. p. 213-218.
10. Toffano G, Bruni A. Pharmacological properties of phospholipid liposomes. *Pharmacological research communications*. 1980;12:829-845,
11. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Nutrition*. 2015;31:781-786.10.1016/j.nut.2014.10.014
12. Nishizuka Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science*. 1984;225:1365-1370.10.1126/science.6147898
13. Toffano G. The therapeutic value of phosphatidylserine effect in the aging brain. *Lecithin*: Springer; 1987. p. 137-146.
14. Vannucchi MG, Pepeu G. Effect of phosphatidylserine on acetylcholine release and content in cortical slices from aging rats. *Neurobiol Aging*. 1987;8:403-407.10.1016/0197-4580(87)90034-0
15. Furushiro M, Suzuki S, Shishido Y, Sakai M, Yamatoya H, Kudo S, et al. Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine on impaired learning of passive avoidance in mice. *Jpn J Pharmacol*. 1997;75:447-450.10.1254/jjp.75.447
16. Zanotti A, Valzelli L, Toffano G. Reversal of scopolamine-induced amnesia by phosphatidylserine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90:274-275.10.1007/bf00181257
17. White D. The phospholipid composition of mammalian tissues. *Form and function of phospholipids*. 1973, 441-482
18. Cohen SA, Müller WE. Age-related alterations of NMDA-receptor properties in the mouse forebrain: partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Res*. 1992;584:174-180.10.1016/0006-8993(92)90892-d
19. Borghese CM, Gómez RA, Ramírez OA. Phosphatidylserine increases hippocampal synaptic efficacy. *Brain Res Bull*. 1993;31:697-700.10.1016/0361-9230(93)90143-y
20. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS spectrums*. 2005;10:808-819,
21. Sun AY, Sun GY. Neurochemical Aspects of the Membrane Hypothesis of Aging. *CNS Aging and Its Neuropharmacology. Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics*;10.1159/0004028961979. p. 34-53.
22. Amaducci L. Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease: results of a multicenter study. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:130-134,
23. Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurllet A, Ylief M. Double-blind randomized controlled study of phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:136-140.10.1111/j.1600-0404.1986.tb03254.x
24. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano)*. 1993;5:123-133.10.1007/bf03324139
25. Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol*. 1987;21-22:73-82,
26. Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi MG, Massari DC. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology*. 1991;41:644-649.10.1212/wnl.41.5.644
27. Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C, Asano T, Miyamori T. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;47:246-255.10.3164/jcbn.10-62
28. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, Panerai A, Cenacchi T, Nobile P, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990;81:265-270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06494.x>
29. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin Trial J*. 1987;24:73-83,

- 30.**Richter Y, Herzog Y, Lifshitz Y, Hayun R, Zchut S. The effect of soybean-derived phosphatidylserine on cognitive performance in elderly with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:557-563.10.2147/cia.S40348
- 31.**Zhang YY, Yang LQ, Guo LM. Effect of phosphatidylserine on memory in patients and rats with Alzheimer's disease. *Genet Mol Res*. 2015;14:9325-9333.10.4238/2015.August.10.13
- 32.**Fünfgeld EW, Baggen M, Nedwidek P, Richstein B, Mistlberger G. Double-blind study with phosphatidylserine (PS) in parkinsonian patients with senile dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Prog Clin Biol Res*. 1989;317:1235-1246,
- 33.**Partoazar A, Seyyedian Z, Zamanian G, Saffari PM, Muhammadnejad A, Dehpour AR, et al. Neuroprotective phosphatidylserine liposomes alleviate depressive-like behavior related to stroke through neuroinflammation attenuation in the mouse hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;10.1007/s00213-021-05783-1.10.1007/s00213-021-05783-1
- 34.**Baumeister J, Barthel T, Geiss KR, Weiss M. Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. *Nutr Neurosci*. 2008;11:103-110.10.1179/147683008x301478
- 35.**Monteleone P, Beinat L, Tanzillo C, Maj M, Kemali D. Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans. *Neuroendocrinology*. 1990;52:243-248.10.1159/000125593
- 36.**Monteleone P, Maj M, Beinat L, Natale M, Kemali D. Blunting by chronic phosphatidylserine administration of the stress-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:385-388.10.1007/bf00280123
- 37.**Moré MI, Freitas U, Rutenberg D. Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning, and mood in elderly patients with Alzheimer's disease and dementia. *Adv Ther*. 2014;31:1247-1262.10.1007/s12325-014-0165-1
- 38.**Hirayama S, Terasawa K, Rabeler R, Hirayama T, Inoue T, Tatsumi Y, et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013;27:284-291.10.1111/jhn.12090
- 39.**FDA. Letter Updating the Phosphatidylserine and Cognitive Function and Dementia Qualified Health Claim. 2004.
- 40.**Cominetti C, Cozzolino SMF. *Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição*. 2a. ed. Barueri: Manole; 2020. 1378 p.
- 41.**Nogueira-deAlmeida CA, Pimentel C, Fonseca EB. *Além da nutrição – O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações: Luiz Martins Editorial*; 2019.
- 42.**Moreira de Sá RA. Ácido fólico, vitamina B12 e outras vitaminas do Complexo B. In: Nogueira-deAlmeida CA, Pimentel C, Fonseca EB, editors. *Além da nutrição – O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações: Luiz Martins Editorial*; 2019.
- 43.**Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, Pietrzik K. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:473-478.10.1093/ajcn/79.3.473
- 44.**Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DE, Finglas PM, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C-->T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol*. 2009;158:2014-2021.10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x
- 45.**Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:156-161.10.1093/ajcn/84.1.156
- 46.**Vannucchi H, Monteiro TH. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Ácido Fólico. In: ILSI, editor. São Paulo: ILSI Brasil; 2010. p. 22.
- 47.**Morris MS. Folate, Homocysteine, and Neurological Function. *Nutrition in Clinical Care*. 2002;5:124-132.<https://doi.org/10.1046/j.1523-5408.2002.t01-1-00006.x>
- 48.**Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile*. 2012;140:1464-1475.10.4067/s0034-98872012001100014
- 49.**de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29:S238-S244,
- 50.**Yeum T-S, Maggiolo NS, Gupta CT, Davis BJ, Nierenberg AA, Sylvia LG. Adjunctive Nutrition Therapy for Depression. *Psychiatric Annals*. 2019;49:21-25.10.3928/00485713-20181205-02
- 51.**Sampaio JC, Cabral HB, Teixeira FLF, Almeida MZT. *Principais transtornos psíquicos na contemporaneidade*. Rio de Janeiro: Multicultural; 2019.
- 52.**Jain R, Manning S, Cutler AJ. Good, better, best: clinical scenarios for the use of L-methylfolate in patients with MDD. *CNS Spectr*. 2020;25:750-764.10.1017/s1092852919001469
- 53.**Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000;60:121-130.10.1016/s0165-0327(00)00153-1
- 54.**Karakuła H, Opolska A, Kowal A, Domański M, Płotka A, Perzyński J. [Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine]. *Pol Merkur Lekarski*. 2009;26:136-141,
- 55.**Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173:575-587.10.1176/appi.ajp.2016.15091228

- 56.** Reynolds EH. Methylfolate as adjunctive treatment in major depression. *Am J Psychiatry*. 2013;170:560.10.1176/appi.ajp.2013.13010084
- 57.** Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1267-1274.10.1176/appi.ajp.2012.11071114
- 58.** Kose S, Sayar K. L-methylfolate in patients with treatment resistant depression: fulfilling the goals of personalized psychopharmacological therapy. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28:359-362.10.1080/24750573.2018.1552401
- 59.** Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of Supplementation and Nutritional Interventions on Pathogenic Processes of Mood Disorders: A Review of the Evidence. *Nutrients*. 2021;13.10.3390/nu13030767
- 60.** Jerome Sarris, Ph.D., M.H.Sc., Jenifer Murphy, Ph.D., David Mischoulon, M.D., Ph.D., George I. Papakostas, M.D., Maurizio Fava, M.D., Michael Berk, M.D., Ph.D., et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173:575-587.10.1176/appi.ajp.2016.15091228
- 61.** Bell IR, Edman JS, Selhub J, Morrow FD, Marby DW, Kayne HL, et al. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:386-390.10.1111/j.1600-0447.1992.tb03285.x
- 62.** Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998;55:1449-1455.10.1001/archneur.55.11.1449
- 63.** McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:235-239.10.1002/(sici)1099-1166(199804)13:4<235::aid-gps761>3.0.co;2-8
- 64.** Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:993-998.10.1093/ajcn/71.4.993
- 65.** Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *Jama*. 1983;249:2917-2921,
- 66.** Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:927-933.10.1093/ajcn/73.5.927
- 67.** Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, et al. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:68-76.10.1080/07315724.2000.10718916
- 68.** Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH, Milne DB, Heck DG, Klevay LM. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:93-102.10.1093/ajcn/52.1.93
- 69.** Riggs KM, Spiro 3rd A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63:306-314,
- 70.** Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv Clin Chem*. 2020;95:165-218.10.1016/bs.acc.2019.08.005
- 71.** Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*. 1998;44:151-162.[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00139-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00139-5)
- 72.** Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- 73.** Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu H-Q. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13:465-477.10.1038/nrn3257
- 74.** Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:e906-915.10.4088/JCP.13r08908
- 75.** Bradley KAL, Case JAC, Khan O, Ricart T, Hanna A, Alonso CM, et al. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2015;227:206-212.<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.031>
- 76.** Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, et al. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *AGE*. 2013;35:1277-1285.10.1007/s11357-012-9419-5
- 77.** Streck EL, Martins JT, Carvalho-Silva M. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Inova Saúde*. 2017;6.10.18616/is.v6i1.3058
- 78.** Vasconcellos LFR, Corrêa RB, Chimelli L, Nascimento F, Fonseca AB, Nagel J, et al. Mielopatia por deficiência de vitamina B12 apresentando-se como mielite transversa. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002;60:150-154, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000100028&nrm=iso
- 79.** Rosenberg IH. Effects of folate and vitamin B12 on cognitive function in adults and the elderly. *Food Nutr Bull*. 2008;29:S132-142.10.1177/15648265080292s118
- 80.** Fábregas BC, Vitorino FD, Teixeira AL. Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2011;60:141-143, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000200010&nrm=iso
- 81.** Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12—underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013;5:5031-5045.10.3390/nu5125031

LOGNIS

FOSFATIDILSERINA + TRIPTOFANO + ARGININA + COLINA + NIACINA +
VITAMINA B12 + VITAMINA B6 + L-METILFOLATO DE CÁLCIO + MAGNÉSIO
SUPLEMENTO ALIMENTAR EM COMPRIMIDOS REVESTIDOS

NUTRE E AUXILIA

O CÉREBRO NO DESEMPENHO COGNITIVO¹



Auxilia a memória
para aprendizagem e concentração.^{2,3}



Ajuda a **evitar danos neuroquímicos**
causados pela idade.¹



Contribui com a síntese
de neurotransmissores essenciais
do humor.¹



Referências Bibliográficas: 1) Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints a pilot study. Clin Interv Aging.2010;5:313-316. 2) Monografia. Alternative Medicine Review Volume 13, Number 3 20 08 3) Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. Nutrition. 2015; 31(6):781-6.

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL - Porção 2,36 g (2 Comprimidos revestidos) Magnésio 63 mg (24% VD); Triptofano 200 mg**; Colina 83 mg (15% VD); Fosfatidilserina 100 mg**; Arginina 125 mg**; Niacina 30 mg¹ (188% VD); Vitamina B12 9,9 mcg (414% VD); Vitamina B6 6,0 mg (462% VD); Ácido fólico 614,87 mcg² (154% VD). Não contém quantidade significativa de valor energético, proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras trans, fibra alimentar e sódio.

**% Valores diários para adultos, calculados com base nos valores de ingestão diária recomendada (IDR) estabelecidos pela RDC no 269/2005. ** VD não estabelecido. ¹ Expresso como niacina equivalente. ² 614,87 mcg DFE (folato dietético equivalente) corresponde a 368,92 mcg de ácido fólico.

Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica

Junho 2021

