

SUELLEN SUSAN DE GODOY MARANE

INFLUÊNCIA DIETÉTICA NA QUÍMICA CEREBRAL

**Araraquara
2016**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA



Suellen Susan de Godoy Marane

INFLUÊNCIA DIETÉTICA NA QUÍMICA CEREBRAL

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara, da Universidade Estadual
Paulista para obtenção do grau de
Farmacêutica-Bioquímica.**

Orientadora: Prof. Dra. AureluceDemonte

**Araraquara
2016**

“We are all in the gutter, but some of us are looking at the stars”

(Oscar Wilde)

Agradecimentos

Em 2012 quando eu escolhi elaborar um novo Trabalho de Conclusão de Curso, achei que eu não conseguiria. Mas além da minha determinação e vontade, contei com a ajuda e apoio de pessoas infinitamente especiais.

Primeiramente gostaria de agradecer à minha orientadora Professora Dra. Aureluce, pelos e-mails trocados, pela visita de sábado de manhã, mas principalmente por ter acreditado em mim, por todos os conselhos e orientações, pois ela sempre me orientou para que eu achasse a resposta para as minhas perguntas, o que me fez crescer e amadurecer como pessoa e profissional. Obrigada pelas conversas sobre política, empregos, ioga e sonhos. Essas conversas, mesmo que rápidas e não tão freqüentes foram extremamente enriquecedoras.

Também quero agradecer o meu namorado, Thiago, pelas conversas, pela paciência de ficar dentro de casa comigo nos finais de semana para que eu pudesse elaborar o trabalho, mas principalmente pelo apoio e pelas palavras de conforto e motivação sempre que eu ficava desesperada e achava que não ia conseguir terminar este trabalho.

Gostaria de agradecer à minha família, república Lolitas e amigos, pelo apoio e pelas energias positivas.

Lista de Ilustrações

Figura 1 Fluxograma da constituição do Sistema Nervoso.	17
Figura 2 Representação de um neurônio.	19
Figura 3 Neurotransmissores e Neuromoduladores.	21
Figura 4 Serotonina.	28
Figura 5 Síntese da serotonina.	29
Figura 6 Metabolismo da serotonina.	30
Figura 7 Dopamina, norepinefrina e epinefrina.	32
Figura 8 Síntese da tirosina a partir da fenilalanina.	33
Figura 9 Síntese da dopamina.	36
Figura 10 Metabolismo da dopamina.	38
Figura 11 Síntese da norepinefrina.	40
Figura 12 Degradação da norepinefrina e epinefrina.	44
Figura 13 Acetilcolina.	46

Lista de Tabelas

Tabela 1 Distúrbios Neurológicos causados por deficiência em alguns nutrientes.	24
Tabela 2 Enzimas utilizadas na síntese das catecolaminas.	35

Lista de abreviaturas e siglas

5-HT	serotonina
5-HTP	5-hidroxitriptofano
AADC	descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos
Acetil-CoA	acetil coenzima A
ACh	acetilcolina
AChE	enzima acetilcolinesterase
ADA	American Dietetic Association
ADT	antidepressivos tricíclicos
AF	Atenção Farmacêutica
AN	anorexia nervosa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	adenosina-5-trifosfato
BN	bulimia nervosa
CAT	enzima colina-acetiltransferase
COMT	catecol-O-metil transferase
DA	dopamina
DAT	transportador de dopamina
DBH	dopamina beta-hidroxilase
DCNT	doenças crônicas não transmissíveis
DOGPAL	3,4-diidroxifenilglicinaldeído
DOMA	ácido 3,4-diidroximandélico
DOPEG	3,4-diidroxifeniletilenoglicol
DP	doença de Parkinson
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration

HVA	ácido homovanílico
I-ChE	inibidores das colinesterases
IMAO	inibidores da monoamina oxidase
ISRSN	inibidores seletivos da recaptção de serotonina-norepinefrina
ISRS	inibidor seletivo da receptção de serotonina
L-DOPA	1-3,4-diidroxifenilalanina ou levodopa
MAO	monoamina oxidase
MeHg	metilmercúrio
MHPG	3-metoxi-4-hidroxifeniletolenoglicol
MOPEG	3-metoxi-4-hidroxifeniletolenoglicol
NAS	Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América
NE	norepinefrina
NET	transportador de norepinefrina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	fosfatidilcolina
PE	fosfatidiletanolamina
PNMT	feniletanolamina-N-metiltransferase
SERT	transportador protéico de membrana pré-sináptica
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPCD	sintomas comportamentais e psiquiátricos da demência
TA	transtornos alimentares
TCAP	transtorno da compulsão alimentar periódica
TDC	transtorno dismórfico corporal
TPH	triptofano hidroxilase
VACHT	transportador vesicular de acetilcolina

VMA ácido vanililmandélico ou ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico
VMAT transportador de monoaminas vesicular

Sumário

Resumo

1. Introdução	13
2. Objetivo	16
3. Constituição do Sistema Nervoso Central e suas funcionalidades	17
4. Relação entre a alimentação e o sistema nervoso central	23
4.1. A importância dos alimentos no metabolismo dos neurotransmissores	25
4.1.1. Síntese da serotonina	26
4.1.2. Síntese da dopamina, norepinefrina e epinefrina	31
4.1.3. Síntese da dopamina (DA)	35
4.1.4. Síntese da norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina)	39
4.1.4.1. Norepinefrina (noradrenalina)	40
4.1.4.2. Epinefrina (adrenalina)	42
4.1.5. Acetilcolina	45
5. O comportamento alimentar e a função neuronal	49
5.1. Transtornos alimentares	52
5.1.1. Anorexia Nervosa	53
5.1.2. Bulimia Nervosa	54
6. Doenças, seus tratamentos e a atuação do farmacêutico	56
6.1. Depressão	56
6.2. Mal de Alzheimer	59
6.3. Parkinson	61
6.4. A Atuação do farmacêutico (interação dos medicamentos com alimentos)	64
6.4.2. Antiparkinsonianos e alimentos	70
6.4.3. Medicamentos Anti-alzheimers e alimentos	74
6.4.5. Medicamentos para o tratamento dos transtornos alimentares e alimentos	75

7. Alimentos funcionais	77
8. Conclusão	83
Referências Bibliográficas	85

Resumo

Neurotransmissores são unidades básicas da comunicação química com o Sistema Nervoso, cuja deficiência pode levar a desordens físicas e mentais como fadiga e depressão. Incluem a dopamina, norepinefrina, epinefrina, serotonina, melatonina, acetilcolina, colecistocinina, dentre outros.

Muitos desses neurotransmissores são sintetizados através de precursores providos pela alimentação, sendo desta forma influenciados pelo padrão alimentar. Evidências científicas atuais indicam que além do crescimento e manutenção dos processos vitais, a alimentação pode estar envolvida no padrão de sono, percepção da dor e humor dentre outros. Dessa forma, os componentes básicos dos alimentos, as proteínas, carboidratos e lipídios serviriam não somente como alicerce energético, mas também como precursores de uma variedade de compostos neuroreativos, que influenciariam a química cerebral para, no limite, impulsionar comportamentos reconhecidos como normais ou no caso de suporte inadequado ou desequilibrado desses precursores causar comportamentos de abuso de álcool, drogas e excessos alimentares.

Essa revisão bibliográfica aborda através do acompanhamento da literatura científica, as fontes alimentares que subsidiam a síntese de neurotransmissores, a descrição da química de formação desses compostos e com isso desenvolver e ampliar as competências do aluno que permitam a integração do conhecimento na combinação fármaco-alimentos.

1. Introdução

A percepção e a interação de um indivíduo com o ambiente é um comportamento emergente da comunicação organizada de bilhões de células. A função do sistema nervoso é perceber e identificar as condições ambientais externas, bem como as condições reinantes dentro do próprio corpo, e elaborar respostas que se adaptem a essas condições. As estruturas cerebrais e sua organização agem e interagem, informam e comunicam, criam, desenvolvem e transformam informações e mensagens, sensações e emoções, estímulos e percepções, energias e vitalidades, que irão para todas as áreas e regiões do cérebro, mas, também para todo o organismo (FERNANDES, 2012). Assim, o sistema nervoso e os neurônios nos permitem mover, pensar, sentir emoções e nos envolver em uma ampla variedade de comportamentos (RENNER et al., 2012).

Os nutrientes que constituem a alimentação podem determinar a qualidade da memória e concentração, o estado de alerta, sensações de ansiedade ou depressão, agressividade e certa vulnerabilidade a doenças mentais e neurológicas degenerativas. Uma tênue deficiência e por longos períodos de certos nutrientes podem deturpar as ondas cerebrais e o funcionamento do cérebro (ZAPPELLINI, 2002).

Já em 1997, Ortega observou:

“A noção de que os alimentos certos ou as substâncias neuroquímicas naturais que eles contêm, podem aumentar a capacidade mental, não é mera especulação. A neurociência

nutricional, como é chamada, está apenas começando, mas já apresenta algumas descobertas fascinantes”.

A partir daí e na Era da informação do século XXI o cérebro substitui decisivamente a força física, aumentando o interesse dos cientistas em melhorar o seu funcionamento, sendo o foco de algumas pesquisas nutricionais em todo o mundo, que buscam manter o funcionamento do cérebro em sua capacidade máxima ao longo de toda a vida (ZAPPELLINI, 2002).

Através dos alimentos conseguimos as substâncias precursoras para que ocorra a síntese de peças chave para o funcionamento do cérebro, os neurotransmissores. Particularmente, a deficiência de neurotransmissores no cérebro pode alterar diversos processos do desenvolvimento e da plasticidade sináptica, estando associada a várias doenças de comportamento como: esquizofrenia, ansiedade, estresse, alcoolismo, depressão e doença de Alzheimer (PENEDO, 2008).

Mas mesmo com uma alimentação saudável que nos daria todos os nutrientes necessários para uma saúde mental satisfatória por toda a vida, podemos desenvolver doenças que afetam o sistema neurológico, e precisarmos usar medicamentos para conseguir controlar tais doenças para ter uma vida mais confortável. O farmacêutico tem papel fundamental nesse contexto, pois com o seu conhecimento ele ajuda os pacientes para que o tratamento seja seguido de forma adequada, e alerta médicos e pacientes sobre os cuidados que devemos ter com as interações que esses medicamentos podem apresentar com os alimentos, o que pode reduzir a qualidade da terapia. Assim, cada vez mais a atenção farmacêutica está ganhando o seu espaço, e a sua importância está evidente, já que

conseguimos de forma eficiente melhorar a qualidade de vida dos pacientes com simples mudanças no dia-a-dia.

Uma nova classe de alimentos chegou para ajudar uma sociedade que está cada vez mais complexa, que mostra com mais frequência sintomas de cansaço, depressão e irritação, e mais comumente alguma forma de estresse (MONTEIRO; MARIN, 2010). Em 1980 foi introduzida no Japão uma nova concepção de alimentos que integram propriedades medicinais e nutricionais, e que visavam diminuir os custos do governo com a saúde, os chamados alimentos funcionais. O objetivo desse programa era o desenvolvimento de alimentos saudáveis para uma população que envelhecia e apresentava alta expectativa de vida, ou seja, que iria gerar gastos para o governo no futuro (CASEMIRO; RAMOS, 2014). O que os japoneses não sabiam era que os alimentos funcionais iriam se expandir para todo o mundo, e que eles ganhariam espaço não somente nas prateleiras e gôndolas, como também em estudos que preveem uma nova era nutricional e o ingresso de indústrias farmacêuticas no ramo alimentício (GIANEZINI et al., 2012).

2. Objetivo

Diante do cenário exposto, este trabalho tem como objetivo geral o estudo da relação entre a composição dos alimentos com as funções neuronais a fim de salientar a importância da nutrição na síntese e expressão dos neurotransmissores, mediadores químicos responsáveis por inúmeras ações do nosso comportamento.

2.1 Objetivos Específicos

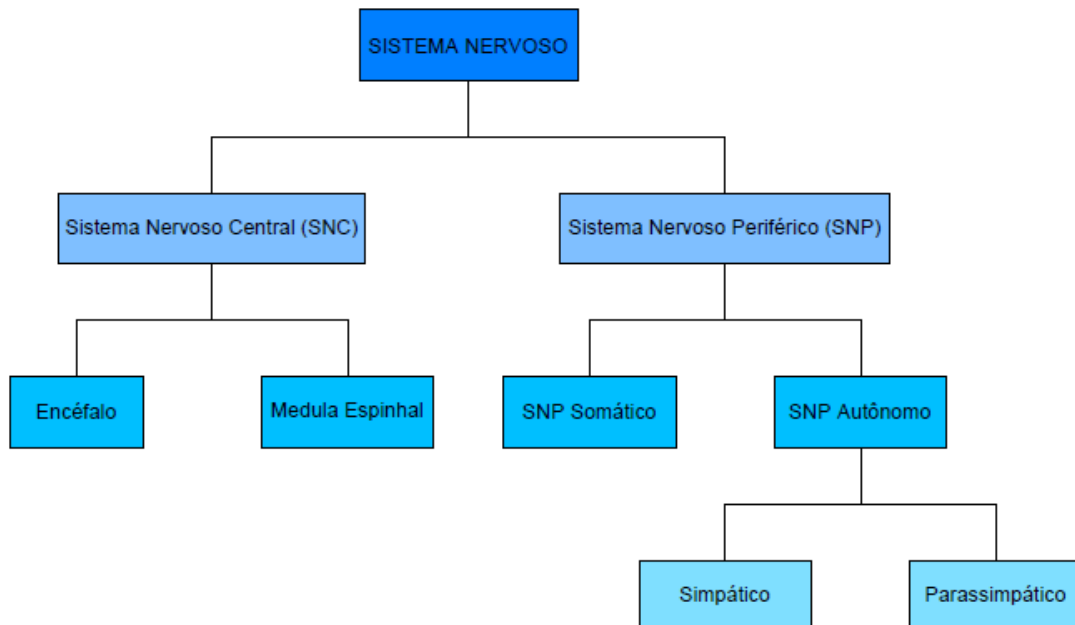
Como objetivos específicos o trabalho busca:

- descrever a relação dos neurotransmissores com algumas doenças neurológicas;
- os tratamentos medicamentosos utilizados em algumas doenças neurológicas;
- e a atenção farmacêutica como área atual e imprescindível para um profissional da saúde com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por perturbações neurológicas.

3. Constituição do Sistema Nervoso Central e suas funcionalidades

O fluxograma 1 indica a constituição do Sistema Nervoso (SN), que é dividido em duas esferas : Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC é constituído por encéfalo e medula espinhal e o SNP composto por Sistema Nervoso Somático e Sistema Nervoso Autônomo. Sendo então, o SNC constituído por estruturas localizadas entre o crânio e a medula espinhal, e o SNP composto por nervos cranianos, gânglios e terminações nervosas (CASTRO; NEGRÃO, 2014).

Figura 1 Fluxograma da constituição do Sistema Nervoso.

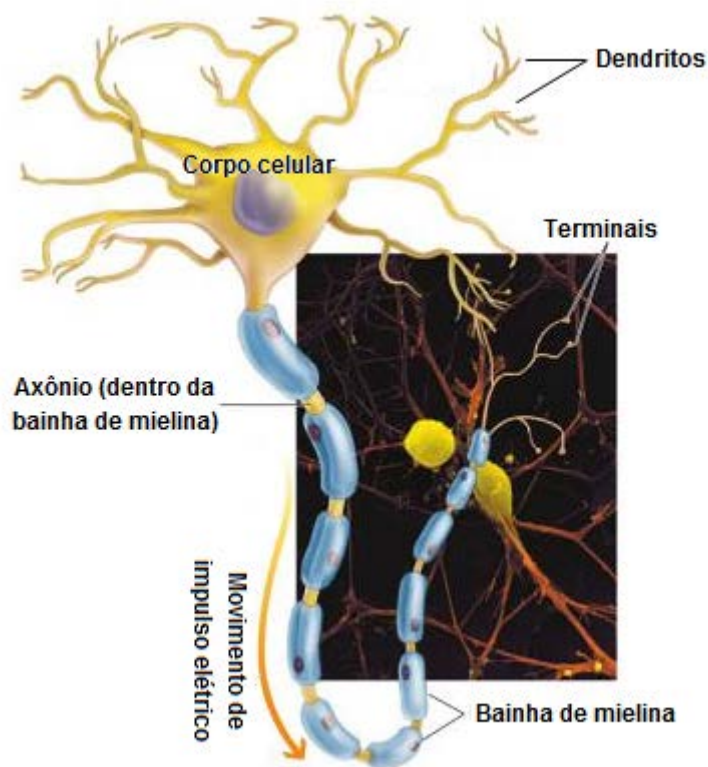


Fonte: Adaptado pela autora de (CASTRO; NEGRÃO, 2014).

O processo de formação do Sistema Nervoso começa intra-uterinamente, na terceira semana de gravidez, se estende durante as 40 semanas de uma gestação normal, e prossegue até o fim da primeira década de vida extra-uterina. Os neurônios se originam do ectoderma, assim como as células da glia, e a partir da quinta semana de gestação, os futuros neurônios se dividirão inúmeras vezes, podendo chegar ao número de 250 mil neurônios por minuto (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). Nosso cérebro pode chegar a ter por volta de 86 bilhões de neurônios, e aproximadamente 85 bilhões de células da glia (células que dão suporte físico ao neurônio, mas também auxiliam na transmissão dos impulsos nervosos, nutrem os neurônios e defendem o Sistema Nervoso Central de microrganismos invasores) (LENT et al., 2012).

A Figura 2 representa o neurônio, que é unidade básica do SN, controla e mantém os demais sistemas fisiológicos além de proporcionar a homeostase (equilíbrio entre o meio externo e interno) (SANTOS, 2013).

Figura 2 Representação de um neurônio.



Fonte: Adaptado pela autora de (RENNER, 2012).

Um neurônio simples é dividido em corpo celular, dendritos e axônios. No corpo celular, a parte mais volumosa da célula nervosa se localiza o núcleo e a maioria das estruturas citoplasmáticas. Os dendritos são prolongamentos finos, geralmente ramificados que conduzem os estímulos captados do ambiente, ou de outras células em direção ao corpo celular. O axônio é também um prolongamento fino, geralmente mais longo que os dendritos, cuja função é transmitir para outras células os impulsos nervosos vindos do corpo celular. Os corpos celulares dos neurônios estão concentrados no sistema nervoso central e também em pequenas estruturas globulares espalhadas pelo corpo, os gânglios nervosos. Os dendritos e o axônio, comumente chamados de fibras nervosas, estendem-se por todo o corpo,

conectando os corpos celulares das células nervosas entre si e às células sensoriais, musculares e glandulares (SANTOS, 2013).

Os estímulos externos, e como estes irão coordenar o comportamento do indivíduo, são eventualmente codificados pelos neurônios, que é capaz de perceberas mínimas variações que ocorrem em torno dele reagindo com uma alteração elétrica que percorre a sua membrana. Essa alteração elétrica é o impulso nervoso (SANTOS, 2013). Os impulsos nervosos “viajam” dentro de um neurônio, enquanto que os neurotransmissores são responsáveis por fazer a passagem da mensagem de um neurônio a outro (RENNER et al., 2012).

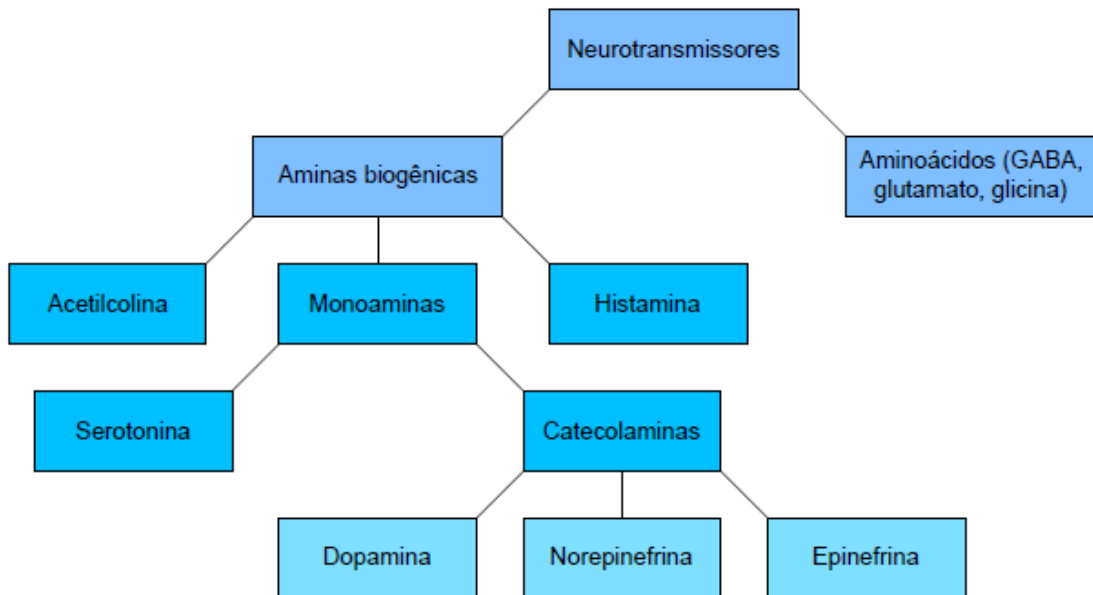
Os impulsos nervosos podem produzir respostas nos músculos lisos, cardíacos e esqueléticos, nas glândulas exócrinas e nos neurônios pós-sinápticos, mediante a liberação de neurotransmissores químicos específicos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os neurônios se comunicam uns com os outros mandando mensagens químicas via neurotransmissores, ou seja, quando um impulso nervoso chega ao fim do axônio, neurotransmissores são liberados na fenda sináptica, viajando até receptores presentes no dendrito de uma célula adjacente que receberá a mensagem. Um estímulo provoca uma onda de despolarizações e repolarizações que se propaga em uma única direção ao longo da membrana plasmática do neurônio. O impulso nervoso se propaga em um único sentido na fibra nervosa. E a propagação extremamente rápida do impulso nervoso, varia de 1m/s à 10m/s, e essa velocidade deve-se à presença da bainha de mielina, capa protetora de gordura e proteína, que recobre as fibras nervosas. O impulso nervoso é transmitido de uma célula para outra através das sinapses nervosas. A sinapse é uma região de

contato muito próximo entre a extremidade do axônio de um neurônio e a superfície de outras células. Estas células podem ser outros neurônios, células sensoriais, musculares ou glandulares. Há um pequeno espaço entre as membranas celulares, o espaço sináptico ou fenda sináptica, onde os neurotransmissores são lançados (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002).

Neurotransmissor é a classe mais comum de mensageiros químicos no sistema nervoso. Baseado em sua natureza química, neurotransmissores podem ser subdivididos em dois principais grupos: aminas biogênicas e aminoácidos (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002). A Figura 3 indica os neurotransmissores presentes em cada um dos grupos:

Figura 3 Neurotransmissores e Neuromoduladores.



Fonte: Adaptado pela autora de (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002).

Neurotransmissores podem ser excitatórios, inibitórios, ou ter as duas funções. As mensagens excitatórias tornam mais prováveis que um neurônio dispare e que um impulso nervoso viaje pelo seu axônio. As mensagens inibitórias, por outro lado, fornecem informações químicas que impedem ou diminuem a probabilidade do disparo do impulso. Após a mensagem ser transmitida ao neurônio, os neurotransmissores devem ser retirados da fenda sináptica, pois caso isso não ocorra o neurônio que está recebendo a mensagem será estimulado e inibido constantemente, e a comunicação efetiva ao longo da sinapse não seria possível. A retirada do neurotransmissor da fenda sináptica ocorre de duas maneiras: são desativados por enzimas, ou mais comumente, são reabsorvidos pelo neurônio pré-sináptico em um processo de reciclagem chamado de recaptção neuronal (RENNER et al., 2012). Com relação à doenças relacionadas ao sistema nervoso central, ocorre um aumento excessivo da quantidade de neurotransmissões excitatórias que poderiam causar episódios de mania ou convulsões, enquanto que o aumento excessivo de neurotransmissões inibitórias poderia causar quadro de depressão, estupor ou coma (JESNECK et al., 2011).

Mas como manter o Sistema Nervoso funcional e sadio para que não tenhamos disfunções no seu desenvolvimento, funcionamento e posterior doença neurológica?

Um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento e manutenção de um SN funcional e sadio é a alimentação, desde a vida intra-uterina até o final da nossa vida, pois é dos alimentos que conseguimos todas as substâncias necessárias para manter o SN saudável, sendo as substâncias que compõem os alimentos imprescindíveis para a síntese de vários dos seus principais componentes, os neurotransmissores.

4. Relação entre a alimentação e o sistema nervoso central

O alimento e o ato de alimentar-se representam elementos de interação humana, social e familiar, devido ao fato da alimentação ser também uma necessidade de nossa espécie. Os comportamentos alimentares são fenômenos complexos que vão além do ato de comer, ou seja, relacionam a ingestão de alimentos a estímulos internos e externos, levando em conta os fatores psicológicos, sociais e orgânicos (ALBINO; MACÊDO, 2014).

Os nutrientes que constituem a alimentação podem determinar a qualidade da memória e concentração, o estado de alerta, sensações de ansiedade ou depressão, agressividade e certa vulnerabilidade a doenças mentais e neurológicas degenerativas (ZAPPELLINI, 2002).

A energia gerada para o desenvolvimento de inúmeras estruturas celulares e vários sistemas metabólicos essenciais é obtida através do metabolismo dos alimentos ingeridos. Os alimentos precisam ser ingeridos em quantidade e qualidade variadas para que o organismo tenha os nutrientes em proporção adequada de carboidratos, lipídeos e proteínas (macronutrientes), que são os produtores de energia, além dos micronutrientes - vitaminas e minerais (PENEDO, 2008).

Um estudo realizado no Brasil com mais 8.000 pessoas, entre adultos e idosos, das regiões Sul e Sudeste, analisou os fatores que eles consideram mais importante para a manutenção da saúde. Ambas as faixas etária consideraram ter uma alimentação saudável fator principal para manutenção da saúde, seguida de realizar exercício físico, não fumar e consultar o médico regularmente (SIQUEIRA et al., 2009).

Por outro lado, aproximadamente 800 milhões de pessoas no mundo não têm alimentos suficientes para ingerir. A má-nutrição afeta todas as idades, mas é especialmente comum em pessoas com baixo valor aquisitivo, e aqueles que vivem com acesso inadequado à educação em saúde, água limpa e boas condições de saneamento. Em países de baixa renda, quantidade de alimento e diversidade inadequada de alimentos continua a ser graves problemas de saúde. A má-nutrição em todas as suas formas aumenta o risco de contrair algum tipo de doença e uma morte prematura (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006).

Direta ou indiretamente, a má-nutrição afeta uma variedade de sistemas orgânicos incluindo o Sistema Nervoso Central. A maioria dos distúrbios neurológicos associados à má-nutrição podem ser prevenidos e, portanto é uma preocupação de saúde pública (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006). Alguns distúrbios neurológicos causados por deficiência em alguns nutrientes estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1 Distúrbios Neurológicos causados por deficiência em alguns nutrientes.

Nutriente	RDA*	Distúrbio neurológico quando deficiente
Macronutrientes		
Energia total	2200 (kcal)	Na infância: déficit mental à longo prazo
Minerais		
Iodo	150 µg	Distúrbios por deficiência de iodo (anomalias congênitas, bócio)
Ferro	15 mg	Atrasado desenvolvimento mental em crianças
Zinco	12 mg	Atrasado desenvolvimento motor em crianças, depressão
Selênio	55 mg	Estados de humor adversos

RDA*: Dose diária recomendada para um adulto

Fonte: Adaptado pela autora de (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006).

O desenvolvimento do cérebro de um bebê é afetado se a mãe tem uma dieta nutricional restrita (SPENCER; PALMER, 2012). Estudos mostram que a má-nutrição na primeira fase da vida pode induzir alterações morfológicas e funcionais no desenvolvimento do cérebro, como a neurogênese, a migração celular, a diferenciação celular, ou o aumento da morte celular. Em uma dieta com quantidades baixas de proteína, a sinaptogênese (processo de formação de sinapses entre os neurônios do sistema nervoso central) e a síntese de neurotransmissores podem ser influenciadas. Dependendo do estágio de desenvolvimento em que isso ocorre, as alterações podem ter proporções diferenciadas, sendo reversíveis ou irreversíveis (PENEDO, 2008).

Os efeitos clínicos de uma dieta que contenha compostos neurotóxicos (alimentos contaminados), ou dietas inadequadas, por exemplo restritivas, no Sistema Nervoso em desenvolvimento ou adulto pode ser reversível, persistente ou progressivo. Subnutrição durante a gravidez pode resultar em um bebê com baixo peso, cabeça com menor circunferência, peso do cérebro reduzido. Estados de desnutrição geral e específica durante o desenvolvimento do ser humano têm sido associados com função cognitiva pobre na vida adulta e maior susceptibilidade de ter distúrbios neuropsiquiátricos (EYLES et al., 2009).

4.1. A importância dos alimentos no metabolismo dos neurotransmissores

Como descrito anteriormente, os neurotransmissores são responsáveis pela transmissão das informações no cérebro, e são extremamente importantes para posterior entendimento das doenças neuronais como, depressão, mal de Alzheimer

e Parkinson. Os seguintes neurotransmissores: serotonina, dopamina, epinefrina, noriepinefrina e acetilcolina, mantém estreita relação com os alimentos.

4.1.1. Síntese da serotonina

A serotonina ou 5-HT é um neurotransmissor, ou seja, a sua função é conduzir a transmissão de uma célula nervosa (neurônio) à outra. As concentrações de 5-HT no cérebro estão relacionadas a várias alterações de comportamento e humor, como: depressão, ansiedade, agressividade, sono, fadiga e ainda, (FEIJO; BORTULUCI; REIS, 2010; SHABBIR et al., 2013) pode influenciar distúrbios alimentares como a hiperfagia, a compulsão por carboidratos e gorduras, e também a hipofagia (anorexia), condições que são muitas vezes tratadas com drogas que regulam os níveis de serotonina da fenda sináptica (PENEDO, 2008).

A serotonina compõe o grupo das aminas biogênicas e, é sintetizada a partir do aminoácido aromático essencial triptofano (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004), o qual é adquirido somente através de alimentos protéicos, como aves, salmão, atum, camarão, fígado de boi, queijos, leite, ovos, feijão, lentilhas, espinafre, cenoura, arroz integral, sementes de girassol, gérmen de trigo e farinha integral (SHABBIR et al., 2013).

O triptofano não pode ser produzido pelo organismo, mas pode ser obtido da degradação de proteínas ou da circulação plasmática (*pool* aminoacídico), proveniente da ingestão dietética normal ou degradação protéica corporal (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004).

A síntese de serotonina no cérebro pode ser regulada por três fatores: quantidade de triptofano total no plasma (proporção entre o livre e o ligado à albumina), transporte de triptofano livre pela barreira hematoencefálica contra seus

competidores e a atividade da enzima triptofano hidroxilase. Os dois primeiros fatores podem ser manipulados pela dieta (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004).

No plasma o triptofano pode circular livre (10%), ou ligado à proteína de transporte albumina (90%). A albumina também é responsável pelo transporte de ácidos graxos livres e quanto maior a sua concentração plasmática, mais triptofano livre é deslocado, melhorando a sua captação cerebral (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004).

Estudos comprovam que uma alimentação rica em triptofano não garante que o aminoácido irá se transformar em serotonina no cérebro, mesmo que a concentração tenha aumentado no plasma sanguíneo. Para que isso ocorra necessitamos da ajuda dos alimentos ricos em carboidratos, pois mesmo que esse macronutriente não contenha o triptofano em sua composição, eles ajudam na absorção do aminoácido (FERNSTROM et al., 2013; CHOI et al., 2009).

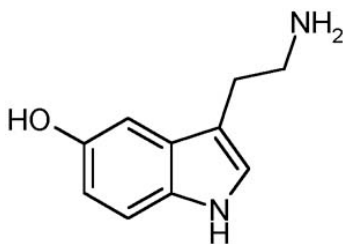
Isso ocorre devido ao fato da concentração de triptofano no cérebro ser influenciada pela captação desse aminoácido da circulação sanguínea por um transportador competitivo localizado na barreira hematoencefálica (FERNSTROM et al., 2013). O triptofano compartilha o mesmo transportador com outros aminoácidos neutros (valina, tirosina, isoleucina, leucina e fenilalanina), consequentemente aumentar a concentração de triptofano no cérebro não depende somente da concentração do aminoácido no plasma, mas sim de uma proporção entre o triptofano e os outros aminoácidos que irão competir pelo transportador (CHOI et al., 2009). Para diminuir a concentração dos outros aminoácidos e aumentar a concentração do triptofano, é necessário o consumo de alimentos ricos em carboidratos, pois eles darão uma vantagem ao triptofano na competição para passar na barreira hematoencefálica. O consumo de carboidratos induz o aumento

na concentração de insulina, que causa a absorção dos aminoácidos neutros pelo músculo esquelético para conversão em proteína, com excessão do triptofano. Dessa maneira a concentração de triptofano irá aumentar, e a dos seus competidores diminuir, aumentando a passagem do aminoácido precursor da serotonina ao cérebro (FERNSTROM et al., 2013; CHOI et al., 2009).

Pelas evidências podemos concluir que uma dieta rica em carboidratos, aumenta a disponibilidade de triptofano na BHE, diminuindo a competição com os aminoácidos neutros. Ao contrário, dietas com altos níveis de aminoácidos neutros, diminuem a captação de triptofano na BHE, pois aumenta a competição pela passagem para o SNC (PENEDO, 2008).

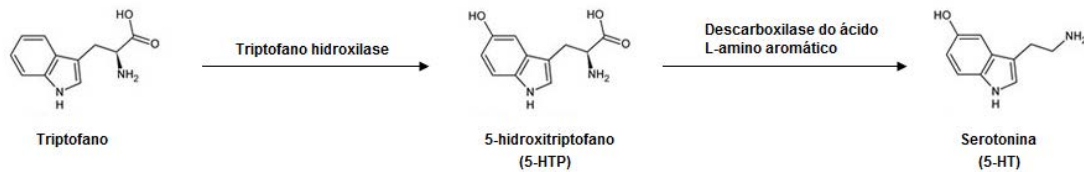
A 5-HT é uma indolamina, formada por um anel indol e uma cadeia lateral carboxil-amida (LAM et al., 2010). A Figura 4 indica a estrutura da serotonina, um neurotransmissor do grupo das monoaminas.

Figura 4 Serotonina.



Fonte: Elaborada pela autora.

A serotonina é sintetizada no núcleo da rafe em duas etapas a partir do aminoácido essencial triptofano como pode ser observado na Figura 5.

Figura 5 Síntese da serotonina.

Fonte: Elaborada pela autora.

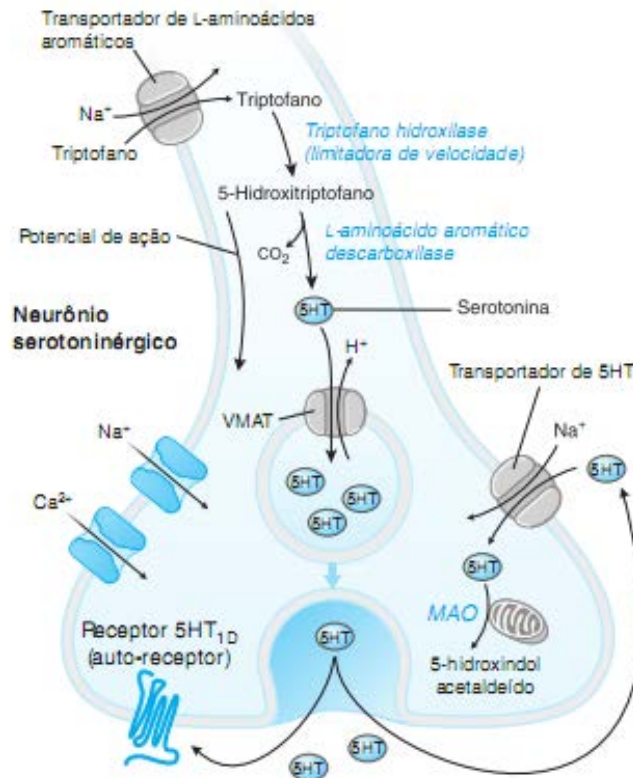
O triptofano é primeiramente hidroxilado na posição cinco do anel indol pela triptofanohidroxilase (TPH), produzindo o 5-hidroxitriptofano. A enzima triptofanohidroxilase é sintetizada principalmente nos núcleos da rafe, e é somente encontrada em células que sintetizam serotonina (PENEDO, 2008). Este produto é então descarboxilado pela descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, resultando na serotonina. Essas enzimas são encontradas no citoplasma dos neurônios serotoninérgicos, onde é realizada a síntese da 5-HT, e a TPH é a enzima que limita a velocidade da reação (LAM et al., 2010).

A serotonina recém-sintetizada é transportada do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas pelo VMAT (transportador de monoaminas vesicular). A serotonina ficará nessas vesículas até que uma neurotransmissão seja iniciada (de um neurônio a outro), e a sua liberação na fenda sináptica ocorra. Na fenda sináptica a 5-HT se liga aos receptores que podem ser alocados em sete grupos de famílias distintos podendo ser excitatórios, como 5-HT₂ e 5-HT₃ ou inibitórios como 5-HT₁ e 5-HT₅, e dentro dessas famílias existem subgrupos (PYTLIAK et al., 2010).

A 5-HT é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de serotonina, o SERT. A 5-HT citoplasmática é sequestrada em vesículas sinápticas

pelo VMAT ou degradada pela monoamina oxidase (MAO) mitocondrial (GOLAN, 2009). A Figura 6 indica o metabolismo da serotonina.

Figura 6 Metabolismo da serotonina.



Fonte: GOLAN, 2009.

O transportador protéico de membrana pré-sináptica (SERT) é o responsável por controlar a disponibilidade da serotonina na fenda sináptica. O SERT é responsável por remover a serotonina da fenda sináptica para o interior do neurônio serotonérgico. Para o tratamento de doenças como ansiedade, depressão e as desordens obsessivo-compulsivas, o mecanismo de ação de alguns medicamentos consiste em bloquear os SERTs, aumentando a concentração de serotonina na fenda sináptica (PENEDO, 2008).

A serotonina influencia processos relacionados a memória e ao aprendizado, comportamento sexual, como também comportamento alimentar. Alterações na função serotoninérgica têm sido relacionadas às desordens afetivas, alimentares e do sono, além das já mencionadas anteriormente (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002).

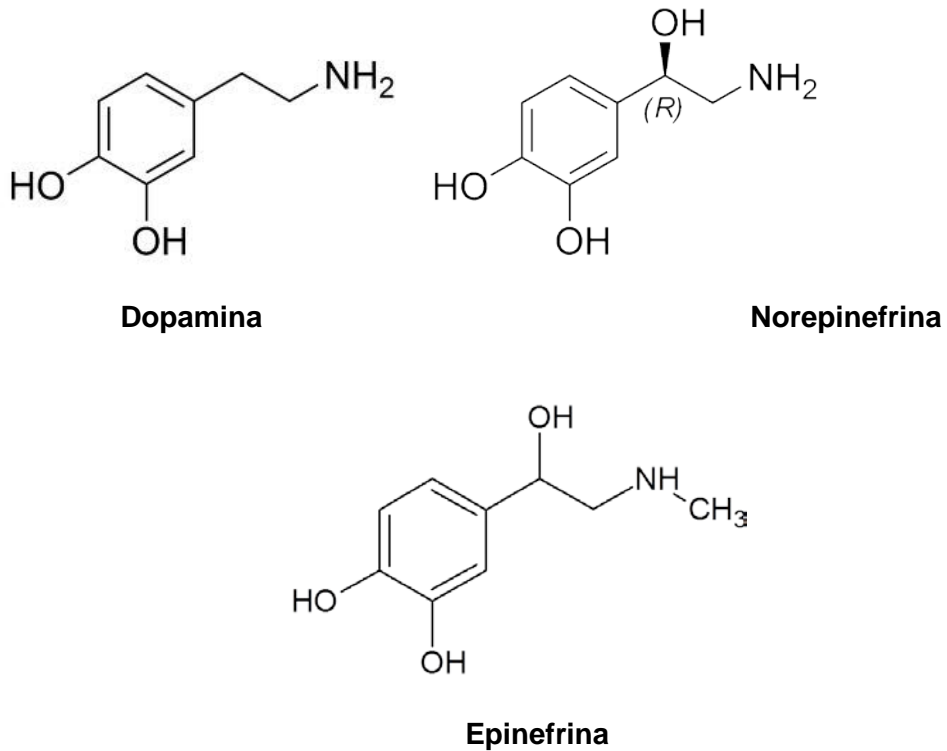
4.1.2. Síntese da dopamina, norepinefrina e epinefrina

A dopamina (DA), norepinefrina e epinefrina, assim como a serotonina, são aminas biogênicas, mas as três primeiras são neurotransmissores da classe das catecolaminas e, são sintetizados a partir da tirosina, um aminoácido aromático não essencial (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004), ou seja, nosso organismo é capaz de sintetizar a tirosina a partir de outros aminoácidos porém, a maior parte da tirosina é obtida através de alimentos como: legumes, verduras, ervilhas, feijão, nozes, castanha do para, castanha de caju, abacate, centeio e cevada (GOLAN, 2009).

As células hepáticas possuem uma enzima, a fenilalanina hidroxilase, que é responsável pelo metabolismo do aminoácido fenilalanina em tirosina. Uma pequena parte da fenilalanina que ingerimos é incorporada pelo organismo na síntese protéica, mas o excedente que geralmente corresponde à maior parte é convertido em tirosina (GOLCALVES; FERREIRA; VALADARES, 2010). A fenilalanina é um aminoácido essencial que está presente em quase todos os alimentos, como por exemplo: carnes, feijão, arroz, ovos, diversas frutas e vegetais e derivados do leite e soja (VALADARES et al., 2010).

A estrutura básica das catecolaminas consiste em um catecol (3,4-dihidroxibenzeno) conectado a um grupo amina por uma ponte etil (GOLAN, 2009), conforme indicado na Figura 7.

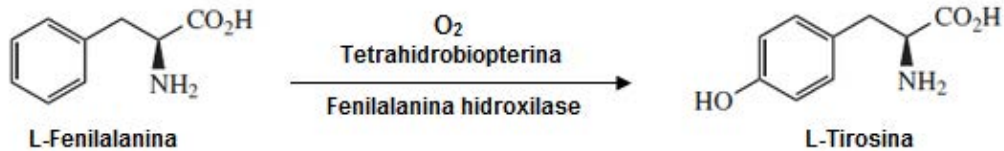
Figura 7 Estrutura química dos neurotransmissores dopamina, norepinefrina e epinefrina.



Fonte: Elaborado pela autora.

A fenilalanina, através da enzima fenilalanina hidroxilase e da coenzima tetraidrobiopterina, sofre uma hidroxilação, que irá gerar a tirosina. Após a síntese, a tirosina pode ser usada para sintetizar vários outros componentes importantes para o nosso organismo, como: proteínas teciduais, pigmento melanina, hormônios T3 e T4 e os neurotransmissores dopamina, norepinefrina e epinefrina (ZAPPELLINI, 2002), conforme indicado na Figura 8.

Figura 8 Síntese da tirosina a partir da fenilalanina.



Fonte: Elaborada pela autora.

Um bebê em cada 24 310 nascidos no Brasil são incapazes de produzir a enzima fenilalanina hidroxilase, e com isso ocorre a impossibilidade de converter o excesso de fenilalanina em tirosina. A falta total ou parcial da fenilalanina hidroxilase, ou seja, a interrupção da via metabólica provoca o acúmulo do excedente da fenilalanina ingerida (hiperfenilalaninemia), que nesta condição é convertida em outra substância, o ácido fenilpirúvico (excretado na urina, mas pode também ser encontrado no suor). No organismo, a ação do ácido fenilpirúvico se dá pela inibição das vias metabólicas responsáveis pela produção de determinados lipídeos, dentre eles os que constituem a bainha de mielina, fundamental para o funcionamento dos tecidos neurais, o que compromete gravemente o desenvolvimento neurológico do indivíduo (GONÇALVES; FERREIRA; VALADARES, 2010) podendo causar retardo mental severo em humanos, pois a fenilalanina irá circular livremente pela corrente sanguínea podendo se acumular nos neurônios, prejudicando o seu desenvolvimento normal (VALADARES et al., 2010).

Essa doença é conhecida como Fenilcetonúria. Para o tratamento dos fenilcetonúricos discutem-se terapias alternativas como a terapia gênica ou

reposição enzimática, mas a ação mais próxima aos pacientes é a restauração dos níveis normais de fenilalanina no sangue através da restrição dietética a alimentos ricos em fenilalanina. A lista de alimentos proibidos a esses paciente é extensa e engloba alimentos comuns na mesa de todo brasileiro, sendo necessária a suplementação com misturas artificiais para amenizar a carência de outros nutrientes que podem ser afetados por causa da restrição alimentar. Esse tratamento dietético deve começar assim que a doença é descoberta (teste do pezinho), e deve ser mantida por toda a vida do paciente. Posteriormente, a dieta será ajustada às necessidades de cada fase de desenvolvimento do paciente, pois temos que considerar que a ausência completa de fenilalanina pode ser fatal, pois causa a síndrome de abstinência e déficit de desenvolvimento (VALADARES et al., 2010).

Ajustar a quantidade exata de fenilalanina e demais nutrientes à dieta é um trabalho minucioso, demorado e constante de cálculos e pesquisas em tabelas de composição química dos alimentos. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) disponibiliza em seu site uma tabela com a quantidade de fenilalanina em vários alimentos *in natura*, e que ajuda médicos e nutricionistas a fazer uma melhor dieta para seus pacientes (VALADARES et al, 2010).

A não formação da tirosina pode acarretar também o vitiligo, pela não formação da melanina, pode causar o hipotireoidismo pela baixa formação dos hormônios T3 e T4 (ZAPPELLINI, 2002).

Dentro dos neurônios dopaminérgicos, ocorre a síntese do produto final da via das catecolaminas, a dopamina. Todos os neurônios dopaminérgicos possuem a enzima tirosina hidroxilase e a enzima aminoácido descarboxilase, e podem, desta

forma sintetizar dopamina. Nas células que fazem noradrenalina e adrenalina também contém estas duas enzimas, mas elas não secretam a dopamina, que é convertida em norepinefrina pela dopamina beta descarboxilase. Neurônios que possuem as três enzimas descritas anteriormente são chamados noradrenérgicos. Na glândula adrenal existem essas três enzimas e mais uma, a enzima PNMT, que converte a noradrenalina em adrenalina. Assim as células adrenais são conhecidas como adrenérgicas. Nos tópicos a seguir estas etapas serão descritas detalhadamente (GOLAN, 2009). As enzimas participantes na síntese das catecolaminas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Enzimas utilizadas na síntese das catecolaminas.

Neurônios dopaminérgicos (síntese da dopamina)	- tirosina hidroxilase -aminoácido descarboxilase
Neurônios noradrenérgicos (síntese da noradrenalina)	-tirosina hidroxilase -aminoácido descarboxilase -dopamina beta descarboxilase
Células adrenérgicas - glândula adrenal (síntese da adrenalina)	-tirosina hidroxilase -aminoácido hidroxilase -dopamina beta hidroxilase -PNMT

Fonte: Elaborada pela autora.

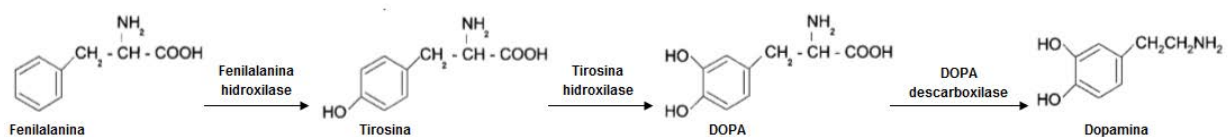
4.1.3. Síntese da dopamina (DA)

A síntese da dopamina, representada na Figura 9, é realizada nos terminais dos neurônios dopaminérgicos a partir da tirosina, que é transportada através da barreira hematoencefálica por um processo ativo. A enzima tirosina hidroxilase age oxidando a posição 3 do anel benzeno na tirosina produzindo o intermediário L-

DOPA (1-3,4-diidroxifenilalanina ou levodopa). A tirosina hidroxilase é uma ferro-enzima, ou seja, que contém ferro, mas além desse mineral, essa enzima necessita de dois-co-fatores a tetraidrobiopterina e o oxigênio. A tetraidrobiopterina é oxidada a dihidrobiopterina durante a reação. Vale ressaltar que a essa etapa de oxidação da tirosina à L-DOPA, é a etapa que limita a velocidade na produção de todas as catecolaminas (GOLAN, 2009).

Por sua vez, a L-DOPA sofre ação citosólica da DOPA descarboxilase, resultando na dopamina. A DOPA descarboxilase também é conhecida como L-aminoácido descarboxilase porque catalisa a descarboxilação de uma série de outros aminoácidos aromáticos endógenos, como por exemplo, clivando o grupo carboxila do carbono da cadeia lateral de etilamina, liberando dióxido de carbono e formando a dopamina (GOLAN, 2009). A etapa envolvendo a DOPA descarboxilase não é limitante. Assim, altas concentrações no cérebro de DOPA, podem aumentar a síntese de dopamina (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002).

Figura 9 Síntese da dopamina.

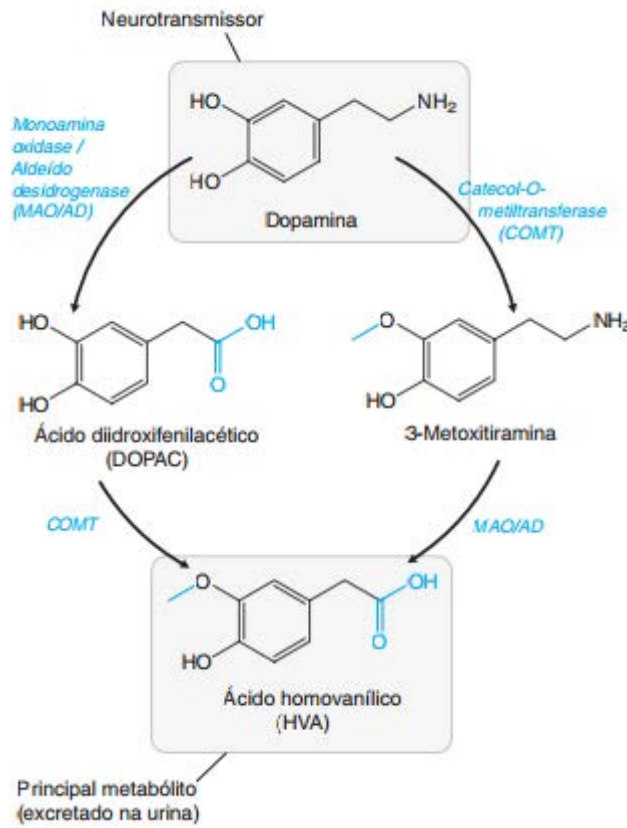


Fonte: Adaptado pela autora de (LAGERCRANTZ; HERLENIUS, 2002).

Nos neurônios dopaminérgicos, a dopamina formada no plasma é transportada de modo ativo por uma proteína transportadora, a transportadora de monoaminas vesicular (VMAT) para dentro das vesículas pré-sinápticas, onde ficam armazenadas (GOLAN, 2009). A presença da dopamina em vesículas é importante, pois protege o

neurotransmissor da inativação pelas enzimas. Com a estimulação da célula nervosa, as vesículas de armazenamento da dopamina fundem-se com a membrana plasmática, liberando assim dopamina na fenda sináptica para ligar-se com os seus receptores. Para interromper o sinal produzido pelo neurotransmissor, devemos remover a dopamina da fenda sináptica. A maior parte da dopamina presente na fenda sináptica é transportada de volta à célula pré-sináptica pelo transportador de dopamina (DAT) (SATHLER, 2012). Uma vez dentro da célula pré-sináptica, a DA pode ser reciclada em vesículas para uso subsequente na neurotransmissão (VMAT), ou pode ser degradada pela ação das enzimas: monoamino oxidase (MAO) e catecol-O-metil transferase (COMT). Através da ação sequencial da COMT e da MAO produzimos o ácido homovanílico (HVA), que é secretado na urina (GOLAN, 2009). A Figura 10 representa o metabolismo da dopamina.

Figura 10 Metabolismo da dopamina.



Fonte: GOLAN, 2009.

As catecolaminas produzem seus efeitos através da ativação de receptores metabotrópicos. Os receptores dopaminérgicos são encontrados pré e pós sinapticamente. Podemos agrupar os receptores de dopamina em duas classes distintas: a família D1, que inclui os receptores D1 e D5, e a família D2, que inclui D2, D3 e D4 (SATHLER, 2012). A distribuição diferenciada de diversos sistemas dopaminérgicos indica que a dopamina tem uma grande influência em uma variedade de funções cerebrais (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

A dopamina está envolvida na modulação do fluxo arterial sanguíneo, importantes funções cerebrais como cognição e aprendizagem e comportamentos relacionados com a ansiedade. Assim, não é nenhuma surpresa que o sistema

dopaminérgico sirva como alvo de drogas antipsicóticas para o tratamento de diversas doenças (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

A disfunção na transmissão dopaminérgica irá influenciar em uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Algumas disfunções podem resultar em uma hiperatividade do sistema dopaminérgico. Essas hiperatividades levam à acumulação do neurotransmissor na fenda sináptica e/ou em uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos. A hiperatividade dopaminérgica pode ser ligada a alguns distúrbios psicóticos, incluindo alucinações e estados de mania. A hipoatividade do sistema dopaminérgico parece estar envolvida em disfunção motora, déficits de comportamento motivação-dependente, e desequilíbrio da percepção emocional (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

O déficit no sistema dopaminérgico é obviamente ligado a algumas doenças neurológicas clássicas como esquizofrenia, Parkinson e Alzheimer. Em adição, a hipoatividade dopaminérgica pode ser ligada a algumas formas de depressão. Também pode estar relacionada com o excesso de apetite e a síndrome do pânico (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

4.1.4.Síntese da norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina)

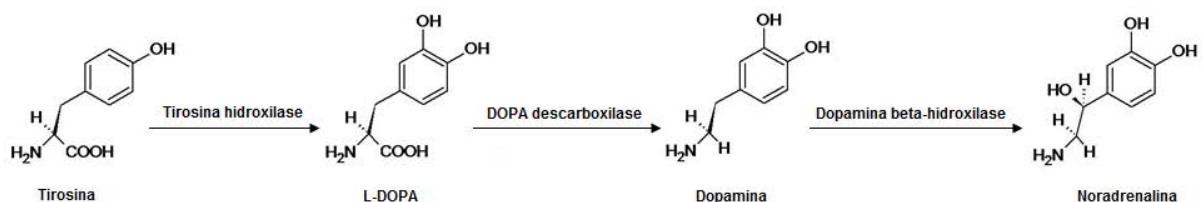
A norepinefrina e a epinefrina são produzidas a partir da dopamina. É importante notar que a síntese desses neurotransmissores é dependente da transformação da fenilalanina em tirosina e, a etapa limitante é a hidroxilação da tirosina pela tirosina hidroxilase.

4.1.4.1. Norepinefrina (noradrenalina)

Dentro dos neurônios noradrenérgicos ocorre a síntese da dopamina, representada na Figura 11, que será transportada para vesículas que possuem a enzima dopamina beta-hidroxilase (DBH), que irá hidroxilar a dopamina na posição 9 transformando-a em norepinefrina (NE) (DAUBNER; LE; WANG, 2011). A dopamina beta-hidroxilase é expressa nos neurônios neuroadrenérgicos, e representa a diferença enzimática entre os neurônios dopaminérgicos e os noradrenérgicos (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002). Os neurônios noradrenérgicos não possuem a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), que é responsável por transformar a norepinefrina em epinefrina (CONSTANZO, 2014).

A norepinefrina citosólica é importada através de um mecanismo de transporte vesicular para vesículas sinápticas. A norepinefrina ficará armazenada nas vesículas pré-sinápticas até o momento da sua liberação. A despolarização do neurônio inicia e o processo de fusão da vesícula contendo norepinefrina com a membrana plasmática acontece liberando NE na fenda sináptica. Estima-se que em cada vesícula haja de 6000 à 15000 moléculas de norepinefrina (GOLAN, 2009).

Figura 11 Síntese da norepinefrina



Fonte: Elaborada pela autora.

A norepinefrina interage com receptores específicos, que são coletivamente chamados de adrenoreceptores. Eles estão localizados na membrana plasmática de neurônios do sistema nervoso central e periférico ou em glândulas periféricas, ou ainda em células musculares. Os efeitos causados pela norepinefrina depende do tipo de receptor, que pode ser alfa 1 ou alfa 2, ou ainda beta (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

A norepinefrina pode ser recaptada da fenda sináptica, e ser armazenada nas vesículas pré-sinápticas, esse processo chama-se recaptação¹. Os transportadores de norepinefrina (NET), que são dependentes do gradiente de Na⁺, removem a norepinefrina da fenda sináptica para dentro dos neurônios noradrenérgicos. Existe um outro processo de recaptação, mas que ainda não está muito bem elucidado (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

Algumas drogas como a cocaína e os antidepressivos tricíclicos bloqueiam a recaptação da norepinefrina para os terminais nervosos, levando assim a um crescimento da concentração extracelular de norepinefrina. A consequência é a prolongação da ação pós-sináptica da norepinefrina nos receptores, sendo responsável pelos efeitos psico estimulantes e de euforia causados pelos antidepressivos e especialmente a cocaína (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

Assim como as outras catecolaminas, a norepinefrina é metabolizada pela COMT citoplasmática ou pela MAO intramitocondrial. Sendo a MAO envolvida no processo de degradação da norepinefrina, inibidores da MAO elevam o nível neuronal de norepinefrina (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

As consequências funcionais da ativação de receptores noradrenérgicos podem ser inibitórios ou excitatórios. A ativação de adrenoreceptores dos tipos alfa

ou beta exibem efeitos fisiológicos quase que inversos. Em tecidos periféricos, a ativação dos alfa-1 adrenoreceptores, causa vasoconstrição, melhora a glicogenólise e ainda induz a contração de células musculares lisas, enquanto que a ativação de beta adrenoreceptores leva à vasodilatação, broncodilatação e efeitos ionotrópicos e cronotrópicos positivos no tecido do coração (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

O sistema dopaminérgico desempenha um papel preponderante na doença de Parkinson, mas uma deficiência no sistema noradrenérgico parece ser responsável pelo fenótipo clínico da doença, especialmente nas manifestações de deficiência na função cognitiva. O sistema noradrenérgico e adrenérgico são indiretamente envolvidos na depressão, pois modificações na densidade dos receptores adrenérgicos e uma variabilidade no nível de metabólitos noradrenérgicos tem sido encontrados em pacientes que sofrem de depressão. Alguns estudos estão sendo feitos sobre o envolvimento da norepinefrina na epilepsia, já que a norepinefrina inibe a propagação da convulsão ou diminui a sua extensão (LAGERCRANTZ; HELENIUS, 2002).

4.1.4.2. Epinefrina (adrenalina)

A síntese da epinefrina ocorre principalmente na medula adrenal, pois contém a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT) (CONSTANZO, 2014).

A norepinefrina que estava armazenada na vesícula onde foi formada retorna ao citosol, onde está a enzima PNMT que irá convertê-la em epinefrina. A enzima PNMT metila a norepinefrina em seu grupo amino resultando na epinefrina. A seguir a epinefrina é transportada de volta à vesícula para armazenamento até a sua liberação posterior por exocitose para se ligar aos seus receptores. Na fenda sináptica a norepinefrina e a epinefrina podem se ligar aos receptores adrenérgicos,

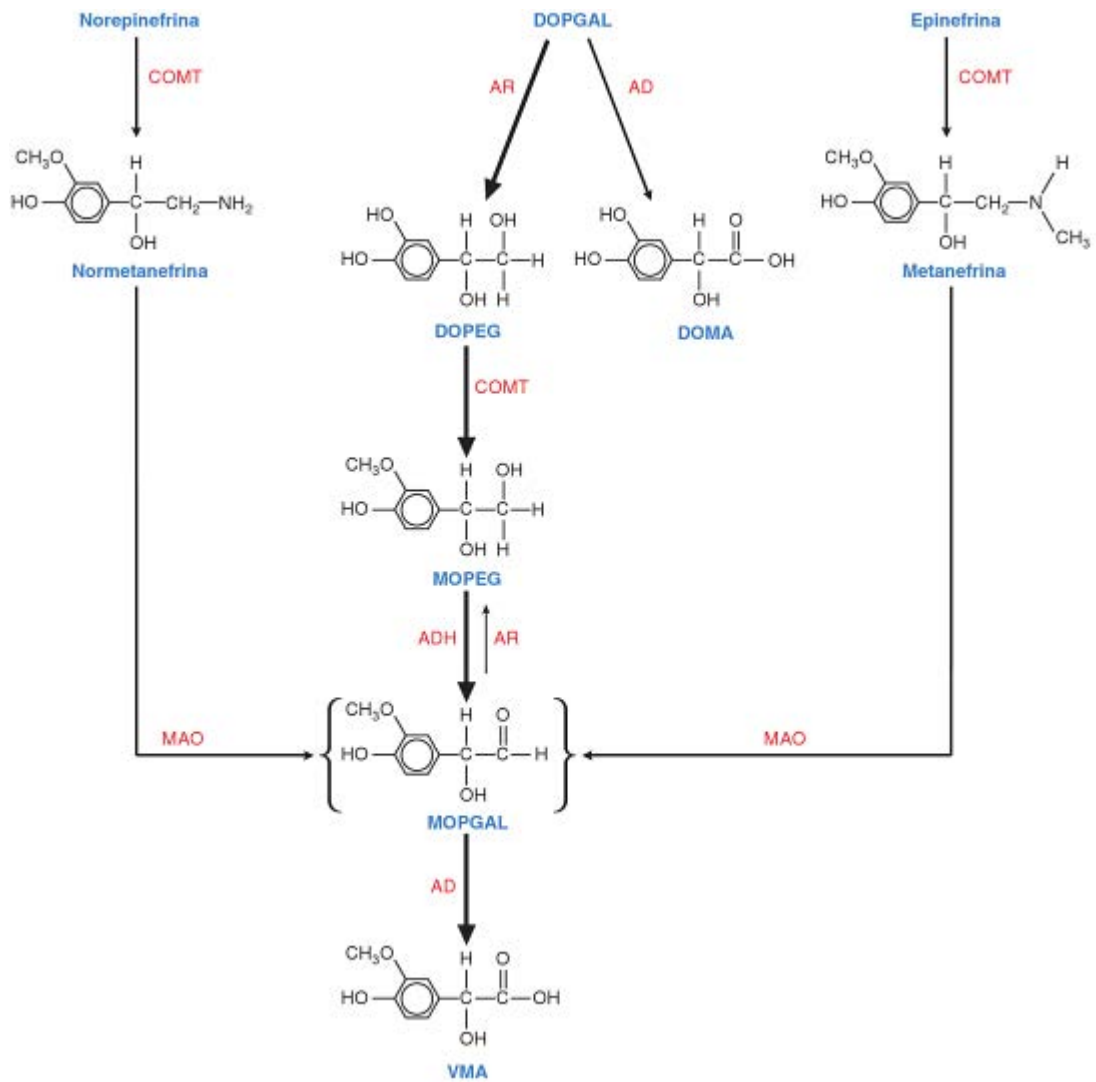
que são divididos nos subtipos α e β . E dentro desses dois subtipos, ainda temos o α 1 e 2 e o β 1, 2 e 3. A norepinefrina excita principalmente os receptores α , e com menos intensidade os receptores β . E a epinefrina excita ambos com a mesma intensidade (DAUBNER; LE; WANG, 2011).

As ações da norepinefrina e epinefrina podem ser interrompidas através de três vias: recaptação pelas terminações nervosas; diluição por difusão para fora da fenda juncional e captação em locais extraneuronais; e transformação metabólica. Duas enzimas são importantes nos processo de metabolização, a MAO e a COMT. A MAO é responsável por metabolizar o neurotransmissor liberado na terminação nervosa, e a COMT desempenha um papel fundamental no metabolismo da norepinefrina e epinefrina endógenas e administradas, particularmente no fígado. Pouca ou nenhuma COMT é encontrada nos neurônios adrenérgicos. E a MAO está associada à superfície externa das mitocôndrias, inclusive as das terminações das fibras adrenérgicas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Tanto a norepinefrina como a epinefrina, são inicialmente desaminadas por oxidação pela MAO em 3,4-diidroxifenilglicinaldeído (DOGPAL), e a seguir reduzidas em 3,4-diidroxifeniletilenoglicol (DOPEG) ou oxidadas em ácido 3,4-diidroximandélico (DOMA). Alternativamente, podem ser primeiro metiladas pela COMT em normetafrenina e metanefrina, respectivamente. A maioria dos produtos de ambas reações, são então metabolizados por outras enzimas para formar os principais produtos excretados no sangue e na urina, o 3-metoxi-4-hidroxifeniletolenoglicol (MOPEG ou MHPG) e o ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A maior parte da epinefrina e norepinefrina que entram na circulação, seja a partir da medula supra-renal, ou após administração, ou liberadas das fibras adrenérgicas por exocitose, são metiladas pela COMT em metanefrina ou normetanefrina, respectivamente (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Na Figura 12 temos representada a degradação da norepinefrina e também da epinefrina.

Figura 12 Degradação da norepinefrina e epinefrina.



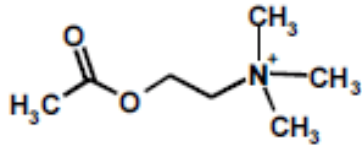
Fonte: PARKER; BRUNTON, 2010.

A epinefrina é liberada no organismo em situações de susto ou emergência (quando o organismo é preparado para correr ou fugir) estimulando as funções do sistema nervoso autônomo simpático incluindo: aceleração cardíaca, liberação da glicose pelo fígado, dilatação da pupila, garantindo a fuga ou o ataque. Trata-se de um esforço do organismo como um todo para resolver uma possível emergência. Quando ocorre a liberação contínua e excessiva de adrenalina, o resultado é o estresse, pois o organismo fica o tempo todo preparada para uma situação de emergência, sem voltar as condições normais de funcionamento (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

4.1.5. Acetilcolina

A acetilcolina (ACh) foi o primeiro neurotransmissor a ser descoberto e isolado (WEBSTER, 2001), e a sua molécula está representada na Figura 13. O precursor do neurotransmissor acetilcolina (éster de colina) é a colina, uma amina quaternária formada por três grupos metílicos covalentemente ligados ao átomo de nitrogênio de etanolamina. A colina pode ser encontrada em uma variedade de alimentos de origem animal e vegetal, como fígado, ovos, carnes, peixes, camarão, soja, farelo de aveia, feijão, couve de bruxelas, brócolis e couve-flor, ou pode ser sintetizada no fígado através da metilação da fosfatidiletanolamina (PE) à fosfatidilcolina (PC), mas essa síntese sozinha não é suficiente para suprir as necessidades humanas (CUNHA; CAETANO, 2012).

Figura 13 Acetilcolina.



Fonte: Elaborada pela autora.

A Academia Nacional de Ciências dos EUA (NAS) reconheceu a colina como um nutriente essencial em 1998. A colina é necessária para a síntese de neurotransmissores (acetilcolina), a sinalização da membrana celular (fosfolipídios), o transporte de lipídios (lipoproteínas), e o metabolismo de grupos metil (redução da homocisteínas). Ela desempenha também um papel importante no cérebro e o desenvolvimento da memória em fetos, e parece diminuir o risco de desenvolvimento de defeitos no tubo neural (ZEISEL; COSTA, 2009).

A colina é ativamente transportada para o axoplasma do neurônio colinérgico a partir de sítios extraneuronais por um processo de captação de colina. A biossíntese se dá pela acetilação da colina, catalisada pela enzima colina-acetiltransferase (CAT), com a acetil coenzima A (acetil-CoA) que funciona como um doador de grupos acetil. Após a síntese, a acetilcolina é transportada para as vesículas de armazenamento por um transportador vesicular de acetilcolina (VACht), e cada vesícula pode armazenar de 1.000 à 50.000 moléculas de acetilcolina no neurônio pré-sináptico. A liberação na fenda sináptica depende de alteração iônica e elétrica da membrana plasmática. Ocorre a despolarização da membrana plasmática no neurônio pré-sináptico promovendo o influxo de Ca^{2+} seguida da fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática, liberando assim a acetilcolina na fenda sináptica (MOTA et al., 2012).

Uma vez liberada a acetilcolina interage especificamente com os receptores colinérgicos presentes nas membranas pré e pós-sinápticas. Os receptores colinérgicos são divididos em duas classes, os nicotínicos e os muscarínicos. Os nicotínicos são receptores ionotrópicos, ou seja, são canais iônicos de abertura ligante dependente formado por proteínas pentaméricas compostas, por no mínimo, duas subunidades distintas, α e β . Nos humanos foram observadas oito variantes da subunidade α , e três da subunidade β . E os receptores muscarínicos são metabotrópicos. Temos 5 tipos de receptores muscarínicos, mas apenas três foram definidos farmacologicamente, M1, M2 e M3 (VENTURA et al., 2010). Os receptores muscarínicos estão mais associados ao sistema nervoso periférico e com o músculo liso e cardíaco. Os receptores nicotínicos estão associados ao SNC e à placa motora terminal (EPP) (SANTOS, 2009).

A ACh liberada na fenda sináptica tem um tempo de vida muito curto devido à alta concentração da enzima acetilcolinesterase (AChE) na superfície externa do nervo terminal. A AChE é sintetizada no retículo endoplasmático da célula neuronal e é transportado para a membrana terminal pré sináptica através de microtubos axonais. Esta enzima degrada rapidamente a ACh em ácido acético e colina, o que provoca a perda de atividade estimuladora. A colina é recaptada pelo terminal pré-sináptico para nova síntese de ACh. O ácido acético é rapidamente recaptado para as diferentes vias bioquímicas no interior do citoplasma (SANTOS, 2009).

As funções da acetilcolina no organismo são várias, incluindo: vasodilatação (efeito indireto pela liberação de óxido nítrico), diminuição da frequência cardíaca, cognitiva (aprendizagem e memória), ativa as glândulas serosas no nariz (aumento das secreções) provocando a rinorréia, bronco constrição, aumento da motilidade

intestinal, sudorese, aumento da salivação e miose (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A falta da acetilcolina no organismo pode resultar em perda de memória espacial, dificuldade de aprendizado, e é citada com um dos fatores na doença de Alzheimer (MARTYN, 2012).

5. O comportamento alimentar e a função neuronal

Uma alimentação considerada saudável é aquela rica em nutrientes essenciais para o bom funcionamento do organismo, e deve fornecer água, carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas, fibras e minerais. O padrão alimentar está cada vez mais inadequado, com elevado consumo de produtos industrializados ricos em gorduras, sais, açúcares e diversos aditivos que são prejudiciais a saúde e favorecem o aumento de índices de doenças relacionadas à má alimentação, que no passado atingia uma maior porcentagem de adultos, hoje atinge também uma grande parcela de adolescentes e crianças (MELO, 2014).

Condições neurológicas específicas são reconhecidas em associação com deficiência em vitaminas e micronutrientes, deficiências em não metais, como selênio e iodo, e íons metálicos, como zinco, cobre, ferro e magnésio (SPENCER; PALMER, 2012). Os antioxidantes zinco, cobre e selênio tem ação protetora para o neurônio, impedindo lesão celular pela ação de radicais livres. O zinco participa da síntese de DNA e dos neurotransmissores e faz parte da formação do hipocampo, cerebelo e sistema nervoso autônomo. O cobre participa da formação de neurotransmissores e age no metabolismo glial e cerebelo. Uma baixa ingestão de iodo desacelera o metabolismo cerebral, podendo haver lesão permanente do neurônio. O ferro participa metabolismo dos ácidos nucléicos do neurônio, uma redução nos estoques leva à piora do desenvolvimento neurológico (NOBRE et al., 2010). Já o magnésio, ajuda com a síntese da dopamina, e atua em inúmeras reações enzimáticas, incluindo todas as reações que envolve a formação e a utilização da adenosina-5-trifosfato (ATP) no metabolismo energético do cérebro (EBY; EBY, 2010). Todos esses nutrientes tem ação específica no cérebro e,

quando em níveis baixos, podem reduzir ou atrasar o desenvolvimento neurológico, com conseqüente deficiência no desenvolvimento psíquico e motor (NOBRE et al., 2010).

Todos os nutrientes que necessitamos para ter uma boa saúde física e mental podem ser conseguidos dos alimentos. Mas às vezes os alimentos podem conter compostos neurotóxicos, as quais prejudicam o funcionamento do cérebro. Essas substâncias podem ser integrantes da composição do alimento ou estarem presentes na água ou solo contaminados (SPENCER; PALMER, 2012). Acrilamida é uma substância encontrada em vários alimentos que contenham amido e que foram submetidos ao processo de assamento, fritura, fritura em alta quantidade de óleo, excesso de cozimento e colocar em exposição ao microondas. A poliacrilamida pode ser encontrada na água, pois é usada como agente de floculação para purificar a água. Esta substância além de ser genotóxica e carcinogênica, tem a capacidade de inibir o transporte rápido através do axônio dos neurônios, e é capaz de inibir diretamente a neurotransmissão e mudar a expressão dos neurotransmissores. Uma exposição a uma baixa dose dessa substância, mas por um longo período pode vir a causar doenças neurodegenerativas (ERKEKOĞLU; BAYDAR, 2010).

O mercúrio é emitido naturalmente de vulcões, sedimentos oceânicos, crosta de desgaseificação e em incêndios florestais, mas também é encontrada em fontes antropogênicas, como a mineração (CECCATELLI; DARÉ; MOORS, 2010), é depositado no meio aquático e se transforma em metilmercúrio (MeHg) , sendo acumulado em organismos marinhos e é passado pela cadeia alimentar até chegar em nós, através de peixes, mariscos e mamíferos marinhos (FREIRE et al., 2010; US Environmental Protection Agency, 2009). Não há um local específico de ação do metilmercúrio na célula, ele age em diversos processos e regiões do cérebro. O

metilmercúrio é seletivamente tóxico ao sistema nervoso central, especialmente em fetos (FREIRE et al., 2010; Díez, 2009), e após uma exposição crônica durante o período pré-natal pode causar deficiências neurológicas, incluindo aprendizado, déficit de atenção, deficiência motora e visual-espacial (FREIRE et al., 2010). Em adultos, o metilmercúrio pode causar alterações comportamentais, perda de memória, dor de cabeça, ataxia, tremores, perda de controle motor, parestesia de extremidade e lábios, e outros sintomas (NATURAL RESOURCES DEFENSE COUNCIL, 2015).

A ingestão de alimentos contaminados por fungos expõe um grande número de pessoas, principalmente em populações de baixa renda, a um alto nível de micotoxinas, que são conhecidos por serem potentes neurotóxicos causando grande dano ao cérebro (SPENCER; PALMER, 2012).

Mas os comportamentos alimentares de uma população podem ir além das características sensoriais, valor nutritivo e de mercado, e qualidade dos alimentos, podendo apresentar motivações ocultas como as carências psicológicas e as vivências conflituosas e emotivas que independem da fome (ALBINO; MACÊDO, 2014).

Déficits neurológicos em adultos ligados aos comportamentos alimentares podem surgir a partir de dietas restritivas (veganos, dietas da moda), evitar a comida (anorexia nervosa e bulimia nervosa), restrição alimentar (greve de fome), encarceramento (prisões), mas também podem surgir em momentos que o indivíduo está exposto a outras condições médicas como o parasitismo, doenças infecciosas (HIV), doenças graves, inanição/caquexia, condições médicas específicas (anemia

perniciosa, doença celíaca, câncer), ou após a cirurgia bariátrica para controle de peso (ALBINO; MACÊDO, 2014).

5.1. Transtornos alimentares

De acordo com a Sociedade Brasileira de Psiquiatria Clínica, o número de pessoas que desenvolvem graves transtornos do comportamento alimentar aumenta a cada ano, e os adolescentes e as mulheres jovens constituem 90% deste aumento (ALBINO; MACÊDO, 2014).

Acredita-se que não existe uma única etiologia responsável pelos transtornos alimentares (TA), mas sim um modelo multifatorial composto por componentes biológicos, genéticos, psicológicos, socioculturais e familiares (LEAL, 2013). Pesquisas indicam uma maior prevalência de TAs em algumas famílias, o que poderia sugerir uma agregação familiar com possibilidade de um fator genético (YILMAZ; ANDREW HARDWAY; BULIK, 2015). Alterações nos neurotransmissores moduladores da fome e da saciedade, e em diferentes neuropeptídeos podem ser predisponentes para os TAs, mas ainda não é bem elucidado se tais alterações acontecem primariamente ou são decorrentes do quadro em que o paciente se encontra. Algumas características psicológicas podem anteceder um TA, como baixa autoestima, depressão, rigidez no comportamento, e muitas outras (VON HAUSSWOLFF-JUHLIN; BROOKS; LARSSON, 2014).

Um transtorno alimentar é caracterizado por uma severa perturbação do comportamento alimentar. Os principais TAs são: Anorexia Nervosa (AN), Bulimia Nervosa (BN), Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e a Vigorexia ou Transtorno Dismórfico Corporal (TDC) (LEAL, 2013). Iremos abordar mais a

fundo os dois principais transtornos alimentares, a anorexia nervosa e a bulimia nervosa.

5.1.1. Anorexia Nervosa

A anorexia nervosa (AN) é um transtorno alimentar e uma severa desordem psiquiátrica, doença caracterizada principalmente por uma restrição alimentar severa e voluntária que conduz a uma perda de peso acentuada (SÁ, 2012).

A AN inicia-se principalmente na adolescência, ocorrendo entre os 10 e 20 anos de idade (FORTES; ALMEIDA; FERREIRA, 2014). Esta doença possui uma alta taxa de mortalidade, de 10-18% (WASSIF et al., 2011), causada principalmente pelas complicações médicas por conta do estado grave de desnutrição do indivíduo (SÁ, 2012), pois ocorre uma extrema perda de massa corporal - cerca de 25% em relação à massa inicial do indivíduo, mas pode chegar a uma perda de 50% - decorrente de um intenso emagrecimento (FORTES; ALMEIDA; FERREIRA, 2014).

As consequências da AN no organismo podem ser divididas em cardiovasculares, dermatológicas, digestivas e neuroendócrinas (ALBINO; MACÊDO, 2014).

No aparelho cardiovascular ocorre redução da massa cardíaca, que acarreta na diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca. Uma das causas de uma possível internação de um paciente com AN é a bradicardia, que pode evoluir para uma parada cardíaca. Já no trato gastrointestinal, ocorre um retardo do esvaziamento gástrico e constipação intestinal podendo ocorrer a degeneração gordurosa do fígado, alterações das enzimas hepáticas e necrose hepática focal. Quando a AN ocorre no período pré-puberal, com a presença da amenorreia, pode acontecer a chamada disfunção hipotalâmica, causando a baixa estatura e o atraso

da maturação sexual. A osteopenia também é uma consequência da AN, sendo secundária ao hipogonadismo hipotalâmico, com baixo estrogênio, e nos casos mais graves levando a compressão vertebral e fraturas patológicas. Por acometer principalmente uma faixa etária que está em período de formação do esqueleto, a redução da massa óssea é uma das complicações mais graves. Assim, um terço dos adolescentes acometidos pela AN tem osteoporose, e a incidência de osteopenia pode chegar a 90% (ALBINO; MACÊDO, 2014).

Além de complicações metabólicas e nutricionais, a AN pode acarretar complicações psicológicas tais como baixa concentração, depressão, ansiedade, agitação, distúrbios do sono, obsessão e compulsividade. Alguns indivíduos podem apresentar esses sintomas antes do início da AN, mas geralmente essa situação agrava-se com a má-nutrição (ATTIA, 2010).

5.1.2. Bulimia Nervosa

A bulimia nervosa (BN) é caracterizada pela ingestão compulsiva de uma grande quantidade de alimentos e pela sensação de perda de controle ao se alimentar. Muitos dos portadores da BN se apresentam com leve sobrepeso ou até se mantém próximo ao peso ideal (ALBINO; MACÊDO, 2014). A prevalência da BN na população geral é de 4% (FORTES; ALMEIDA; FERREIRA, 2014).

Os episódios bulímicos são acompanhados da ação de comer compulsivamente, e posteriormente de métodos inadequados para o controle do peso como o uso de medicamentos laxativos, dietas e exercícios físicos excessivos (CUBRELATI et al., 2014).

O paciente bulímico pode apresentar as seguintes complicações de saúde em diferentes níveis, como: psiquiátricas: isolamento social, depressão e perda convívio

social e profissional; Metabólicas: hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos e aumento do colesterol; Cardiovasculares: pressão baixa, tonturas e problemas cardíacos; Neurológicos: neurite; e Gastroenterológicos: lesão do estômago, cáries, constipação e obstrução intestinal (ALBINO; MACÊDO, 2014).

6. Doenças, seus tratamentos e a atuação do farmacêutico

Durante toda a vida você teve hábitos saudáveis, cuidou da sua saúde e teve uma alimentação adequada e equilibrada, mas por influência de outros fatores você pode desenvolver doenças como a depressão, mal de Alzheimer e Parkinson. Essas doenças crescem rapidamente pelo Brasil e pelo mundo afetando milhões de pessoas.

6.1. Depressão

Segundo estudo da OMS (Organização Mundial da Saúde), mais de 350 milhões de pessoas no mundo sofre de depressão, o que representa 5% da população mundial (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, são aproximadamente 10 milhões de casos registrados de depressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A depressão é definida como transtorno mental comum, caracterizado por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, distúrbio do sono ou apetite, baixa energia e baixa concentração. Esses problemas podem se tornar crônicos ou recorrentes e levar à prejuízos substanciais à capacidade de realizar atividades diárias (HARADA; SOARES, 2010).

A idade média em que ocorre o primeiro episódio de depressão é em torno dos 20 anos, porém o primeiro episódio pode ocorrer a qualquer momento, da infância à velhice. Mas uma proporção substancial de pessoas tem o primeiro episódio de depressão na infância ou adolescência. Pessoas que tem depressão precocemente (antes dos 20 anos) ou em uma idade mais avançada têm uma maior propensão de ter outro episódio de depressão ao longo da vida (ANDERSON et al., 2010).

A depressão é uma condição clínica que não possui a etiologia de forma esclarecida, sendo atribuídos múltiplos fatores como a hereditariedade, desenvolvimento psicológico e cognitivo, fatores ambientais (dietas e exposição a drogas neurotóxicas) e hábitos que desafiam a homeostase dos ritmos biológicos (alteração do nível dos neurotransmissores) (TENG; CEZAR 2010). Segundo a hipótese monoaminérgica, a depressão é resultado do déficit de neurotransmissores, a serotonina, noradrenalina e a dopamina na fenda sináptica, e essa teoria é embasada no conhecimento do mecanismo de ação dos fármacos utilizados para tratar a depressão (SEZINI; DO COUTO GIL, 2015).

A depressão pode ser classificada em leve, moderada e grave, e essa classificação leva em conta o número e a gravidade dos sintomas, grau de incapacitação funcional e necessidade de supervisão (DUAILIBI; DA SILVA, 2014).

Na depressão leve, o tratamento deve ser iniciado com psicoterapia, a qual melhor se adapta ao paciente, além de mudanças de hábito de vida e atividades físicas, que aumentam a produção de endorfinas. Nesse caso, alguns sintomas podem ser medicados como a insônia. Em alguns casos de depressão leve, a introdução de um antidepressivo pode ser necessária. Já nos casos de depressão moderada à grave são utilizados antidepressivos como primeira linha de tratamento. Alguns médicos podem utilizar a psicoterapia como adjuvante em tratamento de primeira linha (DUAILIBI; DA SILVA, 2014).

Qual o melhor antidepressivo? Todas as classes possuem eficácia similar, portanto a escolha do antidepressivo deve ser baseada nas características da depressão, efeitos colaterais, risco de suicídio, outros distúrbios clínicos, terapia concomitante, tolerabilidade, custo e danos cognitivos (SOUZA, 1999).

Geralmente os medicamentos antidepressivos não tem uma resposta imediata, ou seja, eles começam a fazer efeito entre a segunda e a quarta semana de uso. A ausência de respostas após quatro semanas de uso diminui consideravelmente a chance de obter resposta posterior utilizando o mesmo medicamento, no entanto alguns pacientes respondem ao tratamento com seis semanas de uso. Quando o paciente não responde ao tratamento, algumas estratégias podem ser utilizadas, como o aumento da dose, a potencialização utilizando outra substância, a associação de outro antidepressivo ou com a psicoterapia, e ainda a troca completa do medicamento. A estratégia adotada dependerá do histórico de cada paciente (DE ALMEIDA FLECK, 2003).

Os medicamentos antidepressivos mais comumente utilizados são os chamados de antidepressivos de segunda geração: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (ISRSNs), que possuem maior eficácia e segurança quando comparados à maioria dos medicamentos mais antigos, os chamados antidepressivos da primeira geração, os inibidores da monoaminaoxidase (IMAO) e os antidepressivos tricíclicos (ADT) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Mesmo os antidepressivos de primeira geração apresentando vários efeitos colaterais e interações medicamentosas e alimentares que limitam a sua utilização, eles ainda são muito prescritos, pois são mais acessíveis financeiramente à população de baixa renda (SOUZA, 1999).

Existe uma necessidade semanal de monitorização dos pacientes depressivos em uso de antidepressivos, pois a eficácia do tratamento deve ser avaliada, a adesão do paciente ao medicamento, os efeitos colaterais causados e o

risco de suicídio reforçam a frequência semanal de consulta para que o paciente faça o tratamento mais adequado (DE ALMEIDA FLECK, 2003).

6.2. Mal de Alzheimer

O número de pessoas vivendo com demência no mundo é estimado em 44 milhões. Este número irá dobrar em 2030 e irá triplicar em 2050 (PRINCE et al., 2014). O número total de novos casos de demência por ano, no mundo, é de aproximadamente 7,7 milhões de pessoas, o que significa um novo caso da doença de Alzheimer a cada quatro segundos (GUTIERREZ et al., 2014).

O mal de Alzheimer é o tipo mais comum de demência, aproximadamente 75% de todos os casos. A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa progressiva (QIU; KIVIPERTO; VON STRAUSS, 2009), e foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer através do relato de um caso, no qual um paciente, após 5 anos de acompanhamento, começou a apresentar alucinações, amnésia, apraxia (incapacidade de executar atividades motoras), perturbação de linguagem (afasia), e impossibilidade de reconhecimento ou identificação de objetos, a chamada agnosia (MOLARI, 2011).

A doença de Alzheimer afeta 25 milhões de pessoas em todo o mundo (GUTIERREZ et al., 2014), e principalmente idosos, mas 2 a 10% de todos os casos são estimados para começar antes dos 65 anos de idade (PRINCE et al., 2014). No Brasil, a tendência é que os casos de Alzheimer na população com mais de 65 anos aumentem de 7,6% em 2010 para 7,9% em 2020, ou seja, seria uma média de 55 mil novos casos por ano (GUTIERREZ et al., 2014).

A patofisiologia da doença de Alzheimer é relacionada com o dano e a morte dos neurônios colinérgicos, iniciando na região do hipocampo no cérebro, que

envolve memória, aprendizado, raciocínio, comportamento e controle emocional. Essas alterações são caracterizadas pela atrofia do córtex cerebral e pela perda dos neurônios corticais e subcorticais (DUTHEY, 2013). A acetilcolina é especialmente importante, pois é o maior responsável pela formação da memória e do aprendizado. No entanto, no mal de Alzheimer não há destruição apenas dos neurônios colinérgicos, mas também das células corticais e hipocámpais que recebem estímulos colinérgicos. Além disso, o mal de Alzheimer promove a degeneração de vários outros sistemas de neurotransmissores, como o da serotonina, glutamato e neuropeptídeos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Muitos fatores de risco são associados ao mal de Alzheimer e são fortemente relacionados, como a susceptibilidade genética, diabetes, hipertensão, doenças cerebrovasculares, hábito de fumar, e alguns fatores estão sendo amplamente estudados, como a dieta, exposição à toxinas, depressão e terapia de reposição hormonal (QIU; KIVIPERTO; VON STRAUSS, 2009).

Infelizmente não existe tratamento capaz de alterar a evolução da doença de Alzheimer, ou seja, os tratamentos disponíveis conseguem apenas atenuar os sintomas. A transmissão colinérgica é a base para o tratamento farmacológico do mal de Alzheimer, e três fármacos são amplamente utilizados, a donepezila, rivastigminas e galantamina. Existe um quarto fármaco, a tacrina, que foi o primeiro medicamento aprovado para tratar o Alzheimer, mas ele não é muito utilizado hoje em dia por causa das reações adversas causadas por ele (PARKER; BRUNTON, 2010).

Os quatro fármacos apresentados acima são inibidores das colinesterases (I-ChE), que são os principais medicamentos utilizados para o tratamento específico

do Alzheimer. Esses medicamentos visam o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase. A tacrina e rivastigmina possuem como alvo ambas as enzimas, já a galantamina e o donepezil possuem como alvo apenas a acetilcolinesterase. Esses medicamentos são os primeiros utilizados para o tratamento sintomático de déficit cognitivo associados ao mal de Alzheimer leve e moderado (PARKER; BRUNTON, 2010).

Outro fármaco pode ser utilizado como coadjuvante ou alternativo aos inibidores de colinesterase, a memantina. Esse medicamento reduz expressivamente a taxa de deterioração clínica dos pacientes com mal de Alzheimer moderado a grave (PARKER; BRUNTON, 2010).

6.3. Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença degenerativa mais comum no mundo, ficando atrás do mal de Alzheimer, (CHEN; TSAI, 2010) e é primariamente uma doença degenerativa extrapiramidal, causada pela degeneração severa dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra e associada à presença de inclusões citoplasmáticas formadas pelo acúmulo de proteínas que são chamados de corpúsculos de Lewy, resultado na diminuição da produção de dopamina no corpo estriado e conseqüentemente na destruição da via nigroestriatal (CORREIA et al., 2013). Algumas pesquisas recentes demonstram que pode ocorrer também um déficit nos sistemas serotoninérgicos, colinérgicos e noradrenérgicos, que seriam responsáveis pelas manifestações não dopaminérgicas no paciente (RODRIGUES, 2012).

As causas que levam à manifestação da doença de Parkinson ainda são desconhecidas, no entanto cientistas sugerem que um dos fatores que poderia causar a doença seria o estresse oxidativo, gerado através da disfunção mitocondrial, o qual libera espécies reativas de oxigênio e desencadeia processos inflamatórios decorrentes dos eventos bioquímicos. Outros fatores que poderiam estar associados ao surgimento da doença de Parkinson são: as neurotoxinas ambientais, envelhecimento cerebral, neuroinflamação, fosforilação oxidativa, apoptose, a excitotoxicidade, óxido nítrico e o cálcio, sem falar nos fatores neurotróficos, genéticos e outros mecanismos (CORREIA et al., 2013).

De acordo com a Associação Européia da Doença de Parkinson, é estimado que 6,3 milhões de pessoas têm Parkinson em todo o mundo. A idade onde os primeiros sinais da doença aparecem são depois dos 60 anos, mas uma em cada dez pessoas é diagnosticada aos 50 anos, mas também pode acontecer nas idades mais jovens (antes dos 40 anos, ou até mesmo abaixo dos 21 anos de idade), o que é mais raro e tem o nome de Parkinsonismo Precoce (EUROPEAN PARKINSON DISEASE ASSOCIATION, 2015). Susceptibilidade genética combinado com fatores ambientais contribui com o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson (COHEN, 2013).

A OMS define a doença de Parkinson como sendo uma doença neurodegenerativa progressiva crônica, de início insidioso, caracterizada principalmente pela presença de sintomas motores como, bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos como, redução da expressão facial, fala e pensamentos responsivos mais lentos, e lentidão quando faz tarefas motoras), rigidez, distúrbios posturais e tremores de repouso (BAUMANN, 2012). Alguns sintomas motores podem ter o início tardio incluindo: instabilidade postural e quedas, congelamento da

marcha e dificuldade para falar e engolir. Além da sintomatologia motora, alguns sintomas não motores podem até mesmo se manifestar antes que os sintomas motores, como: hiposmia (redução da sensibilidade olfativa), movimento rápido dos olhos, distúrbio do comportamento do sono, alterações de personalidade, parestesia, dor e depressão. Distúrbios neuropsiquiátricos (demência, alucinações e delírios), urinários e hipotensão ortostática podem aparecer depois de vários anos do curso da doença (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006).

As manifestações descritas acima causam grande declínio funcional, trazendo dificuldade ao paciente de realizar atividades diárias e resultando em diminuição da independência física e da qualidade de vida. Pacientes com a doença de Parkinson apresentam menor mobilidade e capacidade física, causando diminuição progressiva da força muscular (CALDERARO; AMADEI; CONTER, 2015).

A qualidade de vida de pacientes parkinsonianos pode estar comprometida desde a percepção dos primeiros sinais, no entanto, com a progressão da doença e dos sintomas e o aparecimento das complicações causadas pelo tratamento, observa-se um progressivo declínio. E outro importante fator que altera a qualidade de vida de pacientes com DP de forma negativa é o tempo da doença, pois sabe-se que quanto maior o tempo de doença pior o desempenho em todas as atividades, sejam alterações motoras ou cognitivas (CALDERARO; AMADEI; CONTER, 2015).

Infelizmente não existe cura para a doença de Parkinson, porém ela pode e deve ser tratada, combatendo os sintomas e retardando o seu progresso (ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON, 2015). Devido à complexidade da DP, o tratamento deve ser individualizado e mudar ao longo do tempo, o que pode dificultar a adesão do paciente à terapia. O tratamento da DP deve ser escolhido

baseando-se em uma série de fatores, incluindo sintomas atuais, idade, perfil dos efeitos colaterais e atividades diárias do paciente (VIVA BEM COM PARKINSON, 2015).

O tratamento medicamentoso é o principal meio para controle dos sintomas da DP, mas contamos também com cirurgias, além da fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia (MARCHI et al., 2013).

Apesar do surgimento de novas classes de medicamentos nos últimos anos, a levodopa ainda é o fármaco mais utilizado para o tratamento da DP. Além dos dopaminérgicos (levodopa, carbidopa), ainda são utilizados os anticolinérgicos (biperideno e trihexifenidil), inibidores da MAO-B (selegilina), inibidores da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) (tolcapone e entacapone), agonistas dos receptores dopaminérgicos (pramipexol, bromocriptina e ropinirol) e a amantadina (HAUSER, 2010).

6.4. A Atuação do farmacêutico (interação dos medicamentos com alimentos)

A interação medicamentosa é definida como sendo o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento causado por outro medicamento, alimentos, bebidas, ou por alguns agentes químicos ambientais. Os resultados dessas interações podem trazer benefícios ao paciente, mas também podem trazer reações adversas, agravamento da doença, inibição da ação do medicamento, que pode causar graves problemas ao paciente (SANTOS, 2010).

Portanto, para minimizar os riscos de haver interação medicamentosa durante o tratamento, é imprescindível o exercício da atenção farmacêutica no momento da dispensação do medicamento.

A Atenção Farmacêutica (AF) é um modelo de prática proposto e que se desenvolveu dentro da profissão farmacêutica ao longo da década de 90. Esse novo modelo de profissional farmacêutico, mais humanístico, foi aceito pelas organizações de apoio e gestão de saúde, órgãos relacionados à classe farmacêutica e pelas Universidades de Farmácia de diversos lugares do mundo, inclusive do Brasil. Esse novo modelo foi uma resposta à necessidade social relacionada à alta prevalência da morbidade e mortalidade, dado pelo uso indiscriminado de medicamentos, constituindo assim, um sério problema de saúde pública, tanto no Brasil, como em vários outros países do mundo (COSTA; TOGEIRO; RIBEIRO, 2013).

A AF é uma área dentro da Assistência Farmacêutica, e segundo a OMS, é definida como:

“a soma de atitudes, comportamentos, valores éticos, conhecimentos e responsabilidades do profissional farmacêutico no ato da dispensação de medicamentos, com o objetivo de contribuir para a obtenção de resultados terapêuticos desejados e melhoria da qualidade de vida do paciente” (COSTA; TOGEIRO; RIBEIRO, 2013).

Ou seja, compreendemos por atenção farmacêutica a área que estabelece a ligação entre o medicamento, o paciente e o farmacêutico, incluindo um conjunto de ações visando a assistência terapêutica, a promoção e recuperação da saúde (OLIVEIRA; OLIVEIRA; DINIZ, 2015).

Dados da OMS apontam que mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados e vendidos inapropriadamente, e ainda cerca de metade dos

pacientes não os utiliza corretamente (DE PÁDULA, 2014). Assim, os maiores problemas encontrados com a terapia medicamentosa são: erros de prescrição, uso dos medicamentos em horário e doses incorretas, automedicação, e as interações que os medicamentos possam ter com outros medicamentos ou alimentos (OLIVEIRA; OLIVEIRA; DINIZ, 2015).

Para o controle dos sintomas de determinadas doenças, dependendo da gravidade, um tratamento medicamentoso é necessário. O tratamento precisa ser continuado por um período de tempo variável, mesmo após a remissão dos sintomas. Os benefícios clínicos são obtidos com o seguimento adequado da prescrição medicamentosa, como a sua dosagem e a frequência diária da administração (BEZERRA; LOPES; BARROS, 2014). Mas para se ter um tratamento ainda mais eficaz, é necessário o estudo sobre o medicamento que está sendo utilizado na terapia, e os alimentos que podem interferir de forma negativa no efeito causado por eles no organismo do paciente. Com esse pensamento, iremos abordar os principais medicamentos utilizados nos tratamentos da depressão, Alzheimer e Parkinson, e as interações que eles possuem com os alimentos, para que o farmacêutico possa aconselhar o seu paciente no momento da dispensação, de forma rápida e eficaz. Nos próximos tópicos abordaremos as possíveis interações que alguns medicamentos utilizados para o tratamento das doenças que citamos anteriormente possam vir a ter com os alimentos e bebidas, mas ressaltamos a importância do farmacêutico e paciente consultarem a bula, pois esses medicamentos têm interação com outros medicamentos e substâncias que não serão abordadas neste trabalho.

6.4.1. Antidepressivos e alimentos

Apesar da segurança relativa da maioria dos antidepressivos comumente usados, seu uso ideal requer uma compreensão clara e objetiva de seu mecanismo de ação e possíveis interações que possam ter com outras substâncias (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os antidepressivos conhecidos como IMAO, os inibidores da enzima monoamina-oxidase, possuem uma interação de extrema importância com vários alimentos. O mecanismo de ação desses medicamentos se dá pela inibição da enzima MAO, subtipos MAO-A e MAO-B, que estão envolvidos no metabolismo dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina. Portanto, a redução da atividade da MAO irá resultar no aumento da concentração desses neurotransmissores nos locais de armazenamento no SNC e no sistema nervoso simpático, e posteriormente na fenda sináptica, onde os neurotransmissores irão ter a sua ação melhorando os sintomas da depressão (VALE, 2013).

Essa classe de antidepressivos possui interação com alimentos que possuem a tiramina, uma amina simpatomimética metabolizada pela MAO que possui efeito vasoconstritor quando em concentrações adequadas. O mecanismo é simples, com a MAO inibida, não haverá a degradação da tiramina no intestino, conseqüentemente irá aumentar a concentração da tiramina no organismo, podendo levar o paciente a uma crise hipertensiva, e as vezes essa reação pode ser fatal. Assim, para o paciente não ter um efeito indesejado, alguns alimentos devem ser evitados (MORENO; MORENO; SOARES, 1999) como queijos envelhecidos, linguiças, salsichas fermentadas, chucrute, molho de soja, extratos fermentados, favas e feijões grandes e aqueles excessivamente maduros ou estragados. Queijos

frescos e não envelhecidos, como *cottage*, ricota e *cream cheese*, são seguros. A cerveja em lata ou garrafa, é considerada segura se consumida com moderação, já a cerveja de tonel, incluindo a sem álcool continua perigosa (HALES, YUDOFKY, 2012).

Importante ressaltar que mesmo após 15 dias da suspensão do medicamento a dieta deve ser mantida, pois a MAO permanece inibida por esse período. Se por algum motivo houver o consumo de algum desses alimentos, mas não perceber nenhuma alteração, não se sinta liberado a comer os alimentos proibidos, pois os diferentes alimentos possuem concentrações diferentes de tiramina. Os sintomas de uma crise hipertensiva são: cefaleia intensa, palpitações, pulso acelerados, suor intenso, sensação de calor na face, tontura, sensação de desmaio, rigidez no pescoço, náusea, vômitos e eventualmente convulsões (HALES, YUDOFKY, 2012).

Existem divisões dentro da classe dos antidepressivos inibidores da MAO, os não seletivos e irreversíveis (iproniazida, isocarboxazida, tranilcipromina e fenelzina), que não fazem diferenciação entre os tipos da enzima, e possuem maior quantidade de reações adversas e interações; os seletivos MAO-A e irreversíveis (clorgilina); e os seletivos MAO-A reversíveis (brofaromina, moclobemida, toloxatona e befloxatona); as duas últimas possuem menos efeitos colaterais e possíveis interações. Existem os inibidores seletivos de MAO-B (selegilina), mas não possuem um efeito antidepressivo significativo, são utilizados para o tratamento da doença de Parkinson (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) possuem este nome por conta da sua estrutura ter três anéis, e sua síntese foi inicialmente relacionada a ação

antipsicótica devido a clorpromazina, primeiro antipsicótico descoberto em 1952, possuir também três anéis em sua estrutura. Entretanto, a imipramina, a primeira substância dessa classe a ser descoberta, não demonstrou ação antipsicótica, mas antidepressiva. A partir disso, novas drogas foram sendo descobertas, a cloimipramina, amitriptilina, nortriptilina e várias outras. Os ADT são considerados droga de primeira escolha pelos psiquiatras para tratar as depressões graves. Os ADTs agem bloqueando da recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina e serotonina, e em menor proporção a dopamina (AGUIAR et al., 2011).

Essa classe de antidepressivos (ADT) não deve ser utilizada em combinação com bebidas alcoólicas, pois o medicamento aumenta a resposta do álcool no corpo humano (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS), citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina são o resultado de uma pesquisa realizada para encontrar medicamentos tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos, mas que gerassem poucos problemas na tolerância e segurança. O primeiro a ser descoberto foi a fluoxetina, em 1988, e desde 1989 está no mercado. Essa classe é a mais vendida no mundo dentre os antidepressivos (AGUIAR et al., 2011).

Os ISRS podem ser ingeridos com ou sem alimentos, mas a ingestão com alimentos retarda a absorção da medicação, mas a quantidade total absorvida não será alterada. A ingestão moderada de bebida alcoólica durante o tratamento com essa classe de antidepressivos não é proibida, mas essa combinação não é aconselhável, pois pode ocorrer a potencialização do efeito depressor do SNC, e a taxa de absorção do medicamento fluvoxamina aumenta com o uso do etanol

(GOMEZ, VENTURINI, 2009). A combinação com o *Ginkgo biloba* ocorre o possível aumento das petéquias e sangramentos devido à combinação do efeito anti-hemostase. A cafeína deve ser evitada quando estiver utilizando a fluvoxamina, pois ocorre a inibição do metabolismo da cafeína pela via CYP1A2, podendo aumentar a vida média da cafeína de 5 a 31 horas, e o paciente sentir um aumento do nervosismo e insônia (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e norepinefrina (ISRSN), venlafaxina, duloxetina e milnaciprano, inibem o mecanismo da bomba de recaptura da noradrenalina, dopamina (fracamente) e serotonina. No caso da venlafaxina e do milnaciprano, podem ser ingeridos com alimentos o que apenas retarda a absorção, mas não compromete a disponibilidade final do medicamento, mas a duloxetina deve ser administrada independente das refeições, pois a absorção do medicamento é diminuída em 11% (GOMEZ, VENTURINI, 2009).

Não é recomendado que a duloxetinaseja utilizada concomitantemente com produtos fitoterápicos que contenham a erva de São João, pois a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum. Apesar de nenhum dos medicamentos dessa classe terem apresentado qualquer interação com o álcool, não é recomendado o uso dos medicamentos em combinação com o álcool (GOMEZ, VENTURINI, 2009).

6.4.2. Antiparkinsonianos e alimentos

Desde a sua introdução no mercado, no final da década de 1960, a levodopa tem sido a base da terapia para a Doença de Parkinson. Experimentos realizados na década de 1950 por Carlsson revelaram que coelhos tratados com reserpina, que bloqueia a captação de dopamina, promovia o Parkinson nos animais, mas esse

quadro podia ser revertido com o precursor da dopamina, a levodopa (HAUSER; JOSEPHSON, 2015).

Quando administrada, a levodopa é rapidamente absorvida no intestino delgado pelo sistema transportador dos aminoácidos aromáticos. (PARKER; BRUNTON, 2010) Rotineiramente, a levodopa é administrada em associação com uma substância inibidora da descarboxilase periférica, que tem por objetivo impedir que a levodopa seja metabolizada periféricamente à dopamina, o que causaria náusea e vômitos, devido à ativação dos receptores de dopamina na área pós-trema, área não protegida pela barreira hematoencefálica. Essa associação pode ser feita com a carbidopa ou com a benserazida. Apesar dos avanços na área de medicamentos, a levodopa continua sendo o padrão ouro no tratamento da DP, e nenhum tratamento clínico ou cirúrgico atual proporcionam benefícios superiores aos que podem ser conseguidos com a levodopa. A maioria dos pacientes tem uma melhora com o uso da levodopa, a ausência da resposta a esse medicamento pode levar ao questionamento do diagnóstico (HAUSER; JOSEPHSON, 2015).

Mas essa ausência ou diminuição da resposta pode ter relação com a alimentação do paciente.

A ingestão de uma dieta rica em proteínas pode impedir a absorção de levodopa/carbidopa, perdendo a eficácia do tratamento e levando a flutuações dos sintomas da doença. Isso ocorre, pois os aminoácidos da dieta hiperprotéica podem competir com a levodopa para sua absorção no intestino, e também podem competir pelo transportador de membrana de aminoácidos aromáticos para ultrapassar a barreira hematoencefálica. Uma estratégia utilizada para pacientes que utilizam a levodopa é a esquematização dos horários da dieta, que visa a administração dos

alimentos de maior composição protéica no período da noite evitando a menor absorção do medicamento (HELDT; LOSS, 2013). No cérebro, a levodopa será convertida em dopamina pelo processo de descarboxilação, principalmente dentro das terminações pré-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos do estriado produzindo a resposta terapêutica (PARKER; BRUNTON, 2010).

A selegilina é um medicamento inibidor da MAO-B (medicamento IMAO-B), diminuindo a metabolização da dopamina e por consequência aumentando a quantidade disponível do neurotransmissor. Como vimos anteriormente, os inibidos da MAO podem causar a conhecida reação do queijo, mas devido à baixa quantidade de MAO-B presente no intestino, os IMAO-B seletivos, como a selegilina, não promovem a reação do queijo quando administrados dentro da posologia, pois quando o medicamento é administrado em doses altas o suficiente para inibir também a MAO-A, a reação do queijo pode ocorrer, podendo ter um desfecho fatal (FOLLMER; NETTO, 2013).

Há uma extensa literatura sobre um possível mecanismo de neuroproteção exercido por medicamentos que atuam como IMAO-B, e cientistas acreditam que isso ocorra provavelmente por prevenirem a formação de toxinas ou radicais livres gerados no processo oxidativo, ou seja, inibindo a MAO-B prevenimos a formação de toxinas ou radicais livres gerados no processo oxidativo. Esse mecanismo foi demonstrado em modelo animal para 3 IMAO-B, a selegilina, a rasagilina e a safinamida. Neste modelo animal, os IMAO-B, impediram a formação de toxinas e preveniram a destruição dos neurônios dopaminérgicos nigrais (BARBOSA; BOSSONI, 2014).

Os agonistas dopaminérgicos são utilizados tanto em monoterapia em fases iniciais da doença como associados à levodopa em pacientes com Parkinson avançado. Esses medicamentos são uma alternativa eficaz e segura à levodopa para pacientes jovens, eles são associados a uma menor incidência de complicações motoras após período prolongado de exposição (CÁNOVAS et al., 2014). Esses fármacos terão ação dos receptores da dopamina, e alguns autores sugeriram que esses medicamentos poderiam modificar a evolução da doença de Parkinson, pois reduzem a liberação da dopamina endógena e também a necessidade da administração da levodopa exógena, diminuindo a formação de radicais livres (PARKER; BRUNTON, 2010).

No caso do pramipexol, o alimento diminui a taxa de absorção, mas não absorção como um todo, ou seja, pode demorar um pouco mais para absorver todo o medicamento. Se o medicamento utilizado for abromocriptina, deve ser administrado com alimento ou leite para evitar o aparecimento de náusea, e não deve ser feito o consumo de álcool durante a alguns dias depois do término do tratamento, pois aumenta a probabilidade do paciente apresentar efeitos colaterais. O ropinirol também deve ser administrado junto com alimentos para que diminua os efeitos gastrointestinais indesejáveis (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

A tolcapona e a entacapona diferem entre si pelas propriedades farmacocinéticas e efeitos adversos. Um efeito adverso importante que deve ser levado em consideração na hora da escolha do fármaco é a hepatotoxicidade associada à tolcapona. A presença de alimentos durante a administração da tolcapona retarda a sua absorção, mas a biodisponibilidade relativa do fármaco com uma refeição será de 80 a 90%. Já na administração da entacapona, o alimento não interfere a absorção de forma significativa (PARKER; BRUNTON, 2010).

A base biológica das ações terapêuticas dos anticolinérgicos (biperideno e triexifenidil) não está totalmente esclarecida. Esses medicamentos são utilizados para o tratamento da atividade antiparkinsoniana modesta, e são usados apenas para tratar a DP inicial ou como adjuvante à outro tratamento. Quando o paciente estiver em uso de um anticolinérgico, a ingestão de bebidas alcoólicas deve ser evitada, pois o álcool pode causar aumento do efeito sedativo. A administração do triexifenidil deve ser feita juntamente com alimentos para evitar desarranjo gastrointestinal (PARKER; BRUNTON, 2010).

A amantadina é um fármaco antiviral utilizado na profilaxia e no tratamento da influenza A, mas também possui atividade antiparkinsoniana. A amantadina parece alterar a liberação de dopamina no estriado, possui propriedades anticolinérgicas e bloqueia os receptores de glutamato do tipo NMDA. Esse medicamento é utilizado no tratamento inicial da doença de Parkinson branda, mas também pode ser associado à levodopa em pacientes que apresentam oscilações e discinesias dose-dependentes. A amantadina reduz a tolerância ao álcool, portanto deve evitar o uso abusivo de bebida alcoólicas enquanto utilizar o medicamento, pois pode potencializar os efeitos do álcool no sistema nervoso central (PARKER; BRUNTON, 2010).

6.4.3. Medicamentos Anti-alzheimers e alimentos

Como vimos anteriormente, a donepezila, rivastigmina e galantamina são os fármacos mais utilizados no tratamento do mal de Alzheimer. Mas podemos utilizar a memantina como adjuvante e ainda tem-se a opção da tacrina, que não é mais muito utilizado.

O cloridrato de donepezila pode ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, pois não interfere na taxa e na quantidade absorvida do fármaco. Já o álcool pode reduzir os níveis do medicamento, não tendo uma resposta terapêutica tão efetiva. A rivastigmina e a galantamina podem ser administradas com ou sem alimentos. O alimento irá retardar a absorção, mas não comprometerá a biodisponibilidade dos fármacos (SERENIK; VITAL, 2008).

A memantina, por sua vez, pode ser administrada com ou sem a ingestão de alimentos, o que não interfere em nada a absorção do fármaco pelo organismo. Nenhuma interação com o álcool é prevista, mas é recomendado que não seja feito uso de álcool enquanto estiver fazendo tratamento com esse medicamento (JÚNIOR; ABUD, 2012).

A alimentação possui interferência na biodisponibilidade da tacrina, reduzindo em até 40%, portanto o medicamento deve ser administrado até 1 hora antes das refeições (MOTA et al., 2012).

6.4.5. Medicamentos para o tratamento dos transtornos alimentares e alimentos

Alguns dos medicamentos utilizados para o tratamento das doenças citadas acima (depressão, Parkinson e mal de Alzheimer), podem ser utilizados também para os tratamentos dos transtornos alimentares, como a anorexia e a bulimia nervosa, como é o caso da fluoxetina, e que já foram descritos anteriormente.

Para a o tratamento da anorexia, a olanzapina é um fármaco muito utilizado, e ele pode ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, já que não interfere na absorção do medicamento pelo organismo. Por conta da olanzapina ter ação no SNC, deve-se tomar um cuidado adicional na ingestão de álcool concomitantemente

com a terapia do medicamento, pois pode causar a potencialização da depressão do SNC, causando o comprometimento das funções psicomotora, motora e cognitiva (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

7. Alimentos funcionais

O consumo de alimentos funcionais, ricos em fibras, minerais, vitaminas e outros compostos auxiliam o organismo na defesa natural do corpo. Alimento funcional é um alimento ou ingrediente que, além das funções nutritivas básicas, quando consumido como parte da dieta usual, produz efeito metabólico e ou fisiológicos e ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica (BRITO, 2014).

Se olharmos pelo aspecto nutricional, todos os alimentos podem ser considerados funcionais, mas o termo só pode ser aplicado a alimentos que asseguram benefícios fisiológicos adicionais, que protegem a saúde e que reduzem os riscos a doenças graves (BRITO, 2014). Vale ressaltar que esses alimentos não curam doenças, eles apenas previnem seu aparecimento, e se mesmo assim as doenças aparecerem, os alimentos ajudam o organismo a combatê-las de maneira mais eficaz, ou seja, não devem ser utilizados como medicamentos, mas sim incorporados a uma dieta para que possam ser consumidos diariamente, ajudando o organismo a se fortalecer (VIDAL et al., 2012).

A adoção de práticas naturais de saúde, terapias dietéticas podem ser aplicadas em uma ampla variedade de doenças neurológicas, como o Parkinson, Alzheimer e a depressão. O impulso para utilizar dietas a fim de tratar ou pelo menos atenuar os sintomas destas desordens deriva tanto da falta de eficácia de terapias farmacológicas quanto da intenção de utilizar tratamentos mais naturais e conseqüentemente menos agressivo ao paciente (MORZELLE, 2013).

A identificação de componentes ativos em alimentos de origem vegetal e animal foram e são realizadas por cientistas que visam diminuir o risco do desenvolvimento de doenças crônicas. Alguns fatores contribuem para que isso aconteça, o fato da população estar cada vez mais envelhecida, o que origina uma preocupação com o bem-estar, as inovações tecnológicas e um mercado propício para a introdução de produtos que promovem a saúde (PEREIRA, 2014).

Segundo a *Academy of Nutrition and Dietetics*, existem três principais classes de alimentos funcionais: alimentos convencionais, modificados e sintetizados. Os alimentos convencionais são caracterizados por conterem substâncias bioativas naturais e que possuem propriedades funcionais, que são: frutas, legumes, cereias, laticínios, peixes e carnes; por exemplo, o sumo da laranja contém antioxidantes, os derivados da soja contém isoflavonas e alguns iogurtes contêm os prebióticos e probióticos. Os modificados são alimentos que apresentam compostos bioativos provenientes de métodos de fortificação e enriquecimento, como por exemplo, os ovos enriquecidos com ômega-3. E por fim, os alimentos sintetizados, que tem como exemplo, os hidratos de carbono não digeríveis, que fornecem benefícios prebióticos, como os oligossacarídeos ou amido resistente (PEREIRA, 2014).

Os probióticos são microrganismos vivos que, se utilizados em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro. Esses microrganismos estimulam à proliferação de bactérias benéficas em detrimento da multiplicação de bactérias potencialmente prejudiciais, fortalecendo desta forma as defesas do organismo do hospedeiro. As bactérias mais utilizadas como probióticos são as do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, em menor uso, *Enterococcus faecium*. Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis, como fibras e oligossacarídeos, que estimulam a multiplicação ou atividade de bactérias

desejáveis no intestino, o que contribui para a inibição da proliferação de bactérias patogênicas (PEREIRA, 2014).

Os ácidos poliinsaturados como o ômega-3 e ômega-6, que são associados principalmente aos peixes de água fria, como atum, salmão e sardinha. Os carotenóides, vitaminas E e C, são exemplos de compostos antioxidantes, que têm como principal papel a prevenção ou redução da oxidação nos sistemas biológicos por ação dos radicais livres. Os compostos fenólicos, como os flavonóides, que apresentam atividade antioxidante (PEREIRA, 2014).

E estudos *in vivo* e *in vitro* realizados com sálvia e pimenta do reino têm demonstrado o potencial destes alimentos como anticolinesterásicos (AHMED et al., 2013). Comparando os compostos de origem natural, os alcalóides são considerados os candidatos mais promissores no tratamento do Alzheimer, por causa da sua complexa estrutura nitrogenada (PEREIRA et al., 2010). É sabido que um dos sítios alvos inibidores da acetilcolinesterase envolve a interação com átomos positivos de nitrogênio, os quais estão presentes nos alcalóides. Mas compostos não alcalóides também podem exercer atividade anticolinesterásica ao se ligarem a outros sítios da molécula de AChE (BIAZOTTO, 2013).

Apesar de não existirem evidências experimentais suficientes que confirmem o estresse oxidativo como fator desencadeante do Alzheimer, sabe-se que as espécies reativas desempenham papel fundamental na progressão da doença. Assim, compostos antioxidantes presentes nos alimentos capazes de prevenir a geração de radicais livres têm sido investigados como alternativa para o tratamento e prevenção do Alzheimer, uma vez que podemos pelo menos amenizar o progresso da doença (POHANKA, 2014).

Atualmente, vem surgindo um crescente interesse quanto ao papel dos antioxidantes que consumimos na dieta. Os compostos antioxidantes presentes em frutas e vegetais são capazes de neutralizar os radicais livres presentes no organismo, auxiliando desta forma na proteção de células e tecidos. Assim, esse mecanismo de ação contribui para a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis como as doenças degenerativas, câncer ou doenças cardiovasculares (McCUNE et al., 2011).

Como antiinflamatório, os ácidos graxos poliinsaturados são preferencialmente incorporados no cérebro, e uma dieta rica em ácidos graxos do tipo ômega-3 poderia manter a neuroinflamação no mínimo. Pessoas mais velhas que comem peixe e frutos do mar, que ingerem uma grande quantidade de ácidos graxos poliinsaturados, pelo menos uma vez na semana, têm mostrado menor risco de desenvolver doenças neuronais (LORDAN; ROSS; STANTON, 2011).

Os ácidos graxos, como o ômega-3, desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e funções do SNC. Indivíduos que não ingerem estes ácidos em quantidades suficientes ou que não mantêm um equilíbrio saudável entre os ácidos graxos, como ômega-3 e ômega-6, na sua alimentação, correm um maior risco de desenvolver depressão. Os ácidos graxos são componentes importantes das membranas das células nervosas e ajudam-nas na comunicação, sendo um passo essencial na manutenção da boa saúde mental. Estudos mostram que a ingestão adequada destes componentes, bem como o equilíbrio entre os ácidos graxos, ajudam na redução, prevenção e tratamento dos sintomas da depressão, o que se deve ao fato destes ácidos graxos influenciarem as propriedades biofísicas das membranas neuronais (GUINÉ; HENRIQUES, 2011).

Collino, 2014 em uma ampla revisão sobre a cúrcuma, mostrou que a curcumina, substância presente na cúrcuma que é utilizada na culinária, possui atividades antiinflamatórias, e tem sido estudada para o tratamento de doenças como Alzheimer, Parkinson, depressão, esclerose múltipla, epilepsia, pancreatite, câncer, dentre outras. Embora múltiplos fatores estejam envolvidos no desenvolvimento dessas patologias, a desregulação do processo inflamatório e o desequilíbrio oxidativo são componentes importantes na patogênese dessas doenças (COLLINO, 2014).

Pacientes que sofrem de anorexia nervosa possuem níveis baixos de ácidos graxos poliinsaturados, e o organismo desses pacientes parece ser incapaz de utilizar os ácidos graxos corretamente. Portanto, alguns programas de tratamento da anorexia nervosa incluem alimentos ricos em ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3, ômega-6 para evitar complicações metabólicas (GUINÉ; HENRIQUES, 2011).

Inúmeros são os alimentos funcionais que nos trazem benefícios à saúde, como a linhaça, que é rica em ácido graxo ômega-3, e detém propriedades anti-inflamatórias, anti-histamínicas e suposta ação anti-cancerígena. O consumo da linhaça também é relacionado à diminuição dos níveis séricos dos lipídeos, fator importante na prevenção de doenças cardiovasculares. A soja, um alimento rico em isoflavonas está sendo relacionada à redução do risco de câncer de mama, osteoporose, deficiência cognitiva e redução dos sintomas da menopausa, pois a isoflavona da soja pode inibir a produção de oxigênio reativo, apresentando-se como antioxidante. A aveia, uma importante fonte de fibras solúveis (β -glucana), foi o primeiro produto que recebeu alegação de saúde aprovada pela Agência Regulatória Americana (*Food and Drug Administration*), e os efeitos protetores das fibras contra as doenças cardiovasculares em idosos datam mais de 40 anos. Vários estudos

epidemiológicos correlacionam a maior ingestão de fibras alimentares com a menor incidência de câncer de cólon e reto, câncer de mama, diabetes, aterosclerose, doença de Crohn e doença diverticular (CASTRO; SILVA, 2012). E a chia (*Salvia hispânica L.*) que está sendo altamente consumida no mundo por conta de suas características nutricionais, sendo rica em fibras, proteína, minerais e ácidos graxos, os quais podem ser responsáveis pela diminuição do risco de doenças cardiovasculares e, além disso, o seu consumo é relacionado à perda de peso, o que aumentou ainda mais o interesse por essa semente (FERREIRA, 2013).

8. Conclusão

Alguns compostos presentes na alimentação são a base para a síntese de neurotransmissores importantes, que são responsáveis pela transmissão das mensagens cerebrais, portanto uma deficiência nesses compostos precursores dos neurotransmissores poderia gerar um déficit na síntese dessas moléculas, dificultando a ação dos mesmos na comunicação sináptica, colaborando para o desenvolvimento de alguma doença neurológica associada.

Nesse sentido, pesquisas e estudos mostram forte relação entre deficiências nutricionais e desordens mentais, pois um organismo nutricionalmente equilibrado é mais resistente e menos susceptível às desordens neuronais.

Infelizmente as doenças que estudamos, depressão, mal de Alzheimer e Parkinson, não possuem uma única causa, são doenças que podem ter a intervenção de diversos fatores, assim, mesmo tendo uma alimentação saudável e equilibrada, corremos o risco de desenvolvê-las, e a necessidade de utilizar um medicamento para tratá-las pode ser inevitável.

O farmacêutico tem um papel importante, dentro da Atenção Farmacêutica, de orientar o paciente a utilizar o medicamento corretamente e a se prevenir de possíveis interações que possam prejudicar o tratamento, obtendo assim o melhor desempenho.

Além disso, os alimentos funcionais podem possuir um papel importante na prevenção e tratamento dessas doenças, pois atuam em outras vias, como por

exemplo, prevenindo a oxidação e inflamação no cérebro, que também podem ser uma das causas dessas doenças.

Portanto podemos concluir que uma alimentação saudável e rica em alimentos que contenham os precursores dos neurotransmissores, e rica em alimentos funcionais, pode prevenir o aparecimento de doenças neuronais, mas não podemos associar a alimentação a uma proteção 100% eficiente contra neuropatologias, pois dependemos de diversos fatores para que elas surjam, como a susceptibilidade genética e fatores ambientais e emocionais.

Referências Bibliográficas

AGUIAR, C., CASTRO, T., CARVALHO, A., VALE, O., SOUSA, F., VASCONCELOS, S. Antidepressant drugs. **Acta Médica Portuguesa**, North America, 24, Feb. 2011.

AHMED, H.H.; SALEM, A.M.; SABRY, G.M.; HUSEIN, A.A.; KOBOT, S.E. Possible therapeutics uses of Salvia tribola and Piper nigrum in Alzheimer's disease-induced rats. **Journal of Medicinal Food**. Larchmont, v. 16, n. 5, p. 437-446, Maio 2013.

ALBINO, E. B. S.; MACÊDO, E. M. C. TRANSTORNOS ALIMENTARES NA ADOLESCÊNCIA:: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Veredas: Revista Eletrônica de Ciências**, [s.i.], v. 7, p.108-129, 2014.

ANDERSON, I. et al. The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. **National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health and Clinical Excellence. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists**, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON:
<http://www.parkinson.org.br/firefox/index.html>. Acessado em 01/04/2015

ATTIA, E. Anorexia Nervosa: Current Status and Future Directions. **Annual Review Of Medicine**, [s.i.], v. 61, n. 1, p.425-435, fev. 2010.

BARBOSA, E., BOSSONI, A. Safinamida: uma Nova Perspectiva para o Tratamento da Doença de Parkinson (DP). **Boletim Neuro Atual**, Brasil, 5, fev. 2014.

BAUMANN, C. R. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.i.], v. 18, p.90-92, jan. 2012.

BEZERRA, A. S. M.; LOPES, J. L.; BARROS, A. L. B. L. Adesão de pacientes hipertensos ao tratamento medicamentoso. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 67, n. 4, p. 550-555, ago. 2014.

BIAZOTTO, F. O. **Atividade antioxidante, anticolinesterásica e perfil metabólico de diferentes tipos de pimentas: Implicações na doença de Alzheimer**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, University of São Paulo, Piracicaba, 2014.

BRITO, L. G. S. **APLICAÇÃO DE CHIA (SALVIA HISPANICA) NO PROCESSAMENTO DE PÃES VISANDO O ENRIQUECIMENTO NUTRICIONAL E FUNCIONAL**. 2014. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Tecnologia em Alimentos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, 2014.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. McGraw Hill Brasil, 2012.

CALDERARO, S. G.; AMADEI, J. L.; CONTER, C. C. Doença de Parkinson: Tratamentos Complementares e Qualidade de Vida. **Saúde e Pesquisa**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.97-103, 22 jun. 2015.

CÁNOVAS, A. A. et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. **Neurología**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.230-241, maio 2014.

CASEMIRO, I. P.; RAMOS, P. PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE ALIMENTOS FUNCIONAIS: UMA ANÁLISE DAS PUBLICAÇÕES BRASILEIRAS ENTRE 2007 – 2013. **Demetra**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.925-941, 17 dez. 2014. Universidade de Estado do Rio de Janeiro.

CASTRO, I. M.; SILVA, E. Q. C. S.. Alimentos funcionais: um enfoque gerontológico. **Rev Bras Clin Med. São Paulo**, v. 10, n. 1, p. 24-8, 2012.

CASTRO, V. O.; NEGRÃO, F. C. A relação da neurociência e a educação física em prol do rendimento escolar. **Enaf Science**, Poços de Caldas, v. 9, n. 1, p.6-11, jun. 2014.

CECCATELLI, S.; DARÉ, E.; MOORS, M. Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 188, n. 2, p.301-308, nov. 2010. Elsevier BV.

CHEN, S.; TSAI, S.. The Epidemiology of Parkinson's Disease. **Tzu Chi Medical Journal**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.73-81, jun. 2010.

CHOI, S. et al. Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: Effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates. **Physiology&Behavior**, [s.l.], v. 98, n. 1-2, p.156-162, ago. 2009.

COHEN, R. M. Epidemiology and Clinical Diagnosis. **Pet Clinics**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.391-405, out. 2013.

COLLINO, L. Curcumina: de especiaria à nutraceutico. 2014. 87 f. , 2014.

CORREIA, M. G. S. et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 57-65, fev. 2013.

COSTANZO, L. **Fisiologia**. Elsevier Brasil, 2014.

COSTA, M. H. C. T.; TOGEIRO, M. L. P.; RIBEIRO, R. P. de O. **IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DE UM PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NA FARMÁCIA DE UM HOSPITAL DE PEQUENO PORTE**. 2013. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, 2013.

CUBRELATI, B. S. et al. Relação entre distorção de imagem corporal e risco de desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. **CONEXÕES: Revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2014.

CUNHA, T. A.; CAETANO, R. INGESTÃO ALIMENTAR DE COLINA. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 1, n. 1, 2012.

DAUBNER, S. C.; LE, T.; WANG, S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. **Archives Of Biochemistry And Biophysics**, [s.l.], v. 508, n. 1, p.1-12, abr. 2011.

DE ALMEIDA FLECK, M. P. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p. 114-122, 2003.

DE PÁDULA, M. et al. Atenção Farmacêutica e Atenção Flutuante: formações de compromisso entre Farmácia e Psicanálise. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 2, 2014.

DÍEZ, S.. Human health effects of methylmercury exposure. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**. Springer New York, 2009. p. 111-132.

DUALIBI, K.; DA SILVA, A. S. M. Depressão: critérios do DSM-5 e tratamento. **Rev. Bras. Clin. Terap**, v. 40, n. 1, p. 27-32, 2014.

DUTHEY, B. Background paper 6.11: Alzheimer disease and other dementias. **A Public Health Approach to Innovation**, p. 1-74, 2013.

EBY, G. A.; EBY, K. L. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis. **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 74, n. 4, p.649-660, abr. 2010.

ERKEKOĞLU, P.; BAYDAR, T. Toxicity of acrylamide and evaluation of its exposure in baby foods. **Nutr. Res. Rev.**, [s.l.], v. 23, n. 02, p.323-333, 16 set. 2010.

EUROPEAN'S PARKINSON DISEASE ASSOCIATION. **What is Parkinson's?** 2015. Disponível em: <<http://www.epda.eu.com/en/pd-info/about-parkinsons/?Opentab=c0,2>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

EYLES, D. W. et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.247-257, dez. 2009.

FEIJO, F. M.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 74-77, Feb. 2011.

FERNANDES, E. V. **CÉREBRO RACIONAL E CÉREBRO SÓCIO-EMOCIONAL: NAS APRENDIZAGENS, NOS COMPORTAMENTOS E NA SAÚDE**. [s.i.]: [s.n.], 2012. 590 p.

FERNSTROM, J. D. et al. The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. **Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.1073-1076, dez. 2013.

FERREIRA, T. R. B.. **Caracterização nutricional e funcional da farinha de chia (Salvia hispanica) e sua aplicação no desenvolvimento de pães**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, University of São Paulo, Piracicaba, 2013.

- FOLLMER, C.; NETTO, H. J. C. B. Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e α -sinucleína como alvos terapêuticos na doença de Parkinson. **Quím. Nova**, v. 36, p. 306-313, 2013.
- FORTES, L. S.; ALMEIDA, S. S.; FERREIRA, M. E. C. Prevalência de insatisfação corporal e comportamento alimentar de risco para transtornos alimentares em jovens atletas. **Pensar a Prática**, [S.l.], v. 17, n. 1, mar. 2014.
- FREIRE, C. et al. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. **Environmental research**, v. 110, n. 1, p. 96-104, 2010.
- GIANEZINI, M. et al. Diferenciação de produto e inovação na indústria agroalimentar: a inserção de alimentos funcionais no Brasil. **RACE - Revista de Administração, Contabilidade e Economia**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 9-26, ago. 2012.
- GOLAN, D. E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- GOMEZ, Rosane; VENTURINI, Carina Duarte. **Interação entre alimentos e medicamentos**. 1. ed. São Paulo: Letra Vida, 2009.
- GONÇALVES, V. S. S.; FERREIRA, T. R. A. S.; VALADARES, B. L. B. Fenilcetonúria: abordagem reflexiva e transdisciplinar no programa de genética para cursos de nutrição. **Rev. Simbio-Logias**, v. 3, n. 5, 2010.
- GUINÉ, R.; HENRIQUES, F. **O Papel dos ácidos gordos na nutrição Humana e desenvolvimentos sobre o modo como influenciam a saúde**. 2011.
- GUTIERREZ, B. A.O. et al. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos?. **Ciênc. Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 11, p.4479-4486, 2014.
- HALES, Robert E.; YUDOFKY, Stuart C.. **Tratado de Psiquiatria Clínica**. 5. ed. São Paulo: Artmed Editora S.A., 2012.
- HARADA, O. L.; SOARES, M. H. A percepção do agente comunitário de saúde para identificar a depressão. **SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.)**, Ribeirão Preto , v. 6, n. 2, ago. 2010.
- HAUSER, R.A. Early Pharmacologic Treatment in Parkinson's Disease. **American Journal of Managed Care**, v. 16, 2010.
- HAUSER, S. L.; JOSEPHSON, S. **Neurologia Clínica de Harrison**. 3. ed. São Paulo: Amgh Editora Ltda, 2015. 720 p.
- HELDT, T.; LOSS, S. H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 162-167, 2013.
- JESNECK, M. E. et al. Neurotransmitters. **Encyclopedia Of Child Behavior And Development**, [s.l.], p.1016-1016, 2011.

JÚNIOR, Marco Antônio Abud Torquato; ABUD, Marco Antônio. Introdução precoce da memantina (associada aos inibidores da colinesterase na doença de Alzheimer. **RBM rev. bras. med**, v. 69, n. supl. 8, 2012.

LAGERCRANTZ, H.; HERLENIUS, E. Neurotransmitters and neuromodulators. **The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications** (Lagercrantz, H., Hanson, M., Evrard, P. & Rodeck, CH, eds.), p. 139-165, 2002.

LAM, D. D. et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 97, n. 1, p.84-91, nov. 2010.

LEAL, G. V. S. **Fatores associados ao comportamento de risco para transtornos alimentares em adolescentes na cidade de São Paulo**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública.

LENT, R. *et al.* How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. **European Journal of Neuroscience**.v 35. n. 1. jan. 2012.

LORDAN, S.; ROSS, R. P.; STANTON, C. Marine Bioactives as Functional Food Ingredients: Potential to Reduce the Incidence of Chronic Diseases. **Marine Drugs**, [s.l.], v. 9, n. 12, p.1056-1100, 14 jun. 2011.

MARCHI, K. C. *et al.* Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 18, p. 855-62, 2013.

MARTYN, A. C. *et al.* Elimination of the vesicular acetylcholine transporter in the forebrain causes hyperactivity and deficits in spatial memory and long-term potentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 43, p. 17651-17656, 2012.

McCUNE, L.M.; KUBOTA, C.; STENDELL-HOLLIS, N.R.; THOMSON, C.A. Cherries and health: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 51, n. 1, p. 1-12, Janeiro 2011.

MELO, J. S. **Promoção da alimentação saudável no ensino básico**.2014. 26 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais)—Universidade de Brasília, Planaltina-DF, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2013). **Depressão é parceira indesejável de 10% dos idosos**. Recuperado em 20 de fevereiro de 2015 de http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=19108.

MOLARI, F. **ALZHEIMER: EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO E TERAPIA**. 2011. 32 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2011.

MONTEIRO, E. O.; MARIN, C. T. Alimentos Funcionais. **Revista Brasileira de Medicina: Especial Dermatologia**, [s.i.], v. 67, p.10-19, abr. 2010.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia básica**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2013. 376 p.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, [s.l.], v. 21, p.24-40, 1999.

MORZELLE, M. C. **Resíduos de romã (*Punica granatum*) na prevenção da doença de Alzheimer**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, University of São Paulo, Piracicaba, 2013.

MOTA, W.M. et al. Avaliação da inibição da acetilcolinesterase por extratos de plantas medicinais. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v. 14, n. 4, p. 624-628, 2012.

MURRAY, A.P.; BELÉN, M.B.; CASTRO, M.J.; ALZA, N.P. CAVALLARO, V. Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy. **Current Neuropharmacology**, London, v. 11, n.4, p.388-413, Julho 2013.

NATURAL RESOURCES DEFENSE COUNCIL. **Information for Medical Professionals: Recognizing Mercury Overexposure in Patients**. Disponível em: <<http://www.nrdc.org/health/effects/mercury/medical.asp>>. Acesso em: 04 mar. 2015.

NOBRE, E. B. et al. Aleitamento materno e desenvolvimento neuropsicomotor: uma revisão da literatura. **Pediatria (São Paulo)**, v. 32, n. 3, p. 204-210, 2010.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. F. **Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas**. Atheneu, 2002.

OLIVEIRA, M. D.D. de; OLIVEIRA, D. P. de; DINIZ, M. I. G. A RELAÇÃO FARMACÊUTICO-PACIENTE ATRAVÉS DA INSERÇÃO DA POLÍTICA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA/SUS. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 9, n. 2, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression is a common illness and people suffering from depression need support and treatment**. 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/mental_health_day_20121009/en/>. Acesso em: 02 mar. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Neurological disorders: public health challenges**. World Health Organization, 2006.

ORTEGA, R.M., et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. **American Journal of Clinical Nutrition**; 66: 803-809, 1997.

PARKER, Keith; BRUNTON, Laurence. **Goodman & Gilman - Manual de Farmacologia e Terapêutica**. São Paulo: Artmed, 2010. 1219 p. 12^aed.

PENEDO, L. A. **IMPACTO DA RESTRIÇÃO NUTRICIONAL DE TRIPTOFANO NA MODULAÇÃO DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO E NA PLASTICIDADE DE PROJEÇÕES RETINOTECTAIS**. 2008. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Neurobiologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.

PEREIRA, A. F. C. **Potenciais alimentos funcionais com base em extratos de vinho de uva ou de videira**. 2014. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

PEREIRA, D.M. et al. Pharmacological effects of *Catharantus roseus* root alkaloids in acetylcholinesterase inhibition and cholinergic neurotransmission. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 17, n. 8/9, p. 646-652, Julho 2010.

POHANKA, M. Alzheimer's disease and oxidative stress: a review. **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v. 21, n. 3, p. 356-364, Fevereiro 2014.

PRINCE, M. et al. World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors. **Londres: Alzheimers Disease International**, 2014.

PYTLIAK, M. et al. Serotonin Receptors –: From Molecular Biology to Clinical Applications. **Physiological Research**, Praga, v. 60, p.15-25, 15 out. 2010.

QIU, C.; KIVIPELTO, M.; VON STRAUSS, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 111, 2009.

RENNER, Tanya et al. **Psico: Série A**. [s.i.]: Artmed, 2012. 456 p.

RODRIGUES, L. F. L. **Análise da interação entre acetilcolina, dopamina e óxido nítrico sobre o comportamento motor em um modelo animal da doença de Parkinson**. 2012.

ROSSI, L.; TIRAPGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 227-233, Apr. 2004.

SÁ, M.de. **Anorexia Nervosa: Definição, Diagnóstico e Tratamento**. 2012. 19 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências da Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2012.

SANTOS, H. C. dos et al. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 285-289, 2010.

SANTOS, J.dos. **Aspersão dinâmica de drogas neuroativas em centro gerador de padrões**. 2013. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

SANTOS, S. I. P. **ESTUDOS DE ACTIVIDADE INIBIDORA DE ACETILCOLINESTERASE E ACTIVIDADE ANTIOXIDANTE POR DERIVADOS DE COLINA DE ÁCIDOS CAFEICO, CINÂMICO E ROSMARÍNICO: METABOLISMO IN VITRO DESTES COMPOSTOS**. 2009. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

SATHLER, M. F. **EFEITO AGUDO DE COCAÍNA NO TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS EXCITATÓRIOS EM CÓRTEX DE CAMUNDONGOS**. 2012. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 2008.

SEZINI, A. M.; DO COUTTO GIL, C. S. G. NUTRIENTES E DEPRESSÃO. **Vita et Sanitas**, v. 8, n. 8, p. 39-57, 2015.

SHABBIR, F. et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 62, n. 3, p.324-329, fev. 2013.

SIQUEIRA, F. V. et al. Fatores considerados pela população como mais importantes para manutenção da saúde. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 961-971, Dec. 2009.

SOUZA, F. G. de M. Tratamento da depressão. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, [s.l.], v. 21, p.18-23, 1999.

SPENCER, P. S.; PALMER, V. S. INTERRELATIONSHIPS OF UNDERNUTRITION AND NEUROTOXICITY:: FOOD FOR THOUGHT AND RESEARCH. **Neurotoxicology**, [s.i.], v. 33, n. 3, p.605-616, jun. 2012.

TENG, C. T.; CEZAR, L. T. S. Depressão. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, 2010.

US Environmental Protection Agency (USEPA), 2009. **Mercury: Human exposure**. Disponível em: <http://www.epa.gov/mercury/exposure.htm> S Acessado em Julho, 2015.

VALADARES, B. L. B. et al. Contém fenilalanina, posso comer?. **GENÉTICA**, v. 5, n. 2-2010, 2010.

VALE, J. J. A. R. B. do. **Medicamentos antidepressivos: perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas: Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação**. 2013. 156 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2012.

VENTURA, A. L. M et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo:[revisão]. **Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo)**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.

VIDAL, A. M. et al. A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT**, [S.I.], v. 1, n. 1, p. 43-52, out. 2012.

VIVA BEM COM PARKINSON:<http://vivabemcomparkinson.com.br/tratamento/>. Acessado em: 01/04/2015

VON HAUSSWOLFF-JUHLIN, Y.; BROOKS, S. J.; LARSSON, M. The neurobiology of eating disorders-a clinical perspective. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 131, n. 4, p.244-255, 16 set. 2014.

WASSIF, W. S. et al. Steroid metabolism and excretion in severe anorexia nervosa: effects of refeeding1,. **American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 93, n. 5, p.911-917, 2 mar. 2011.

WEBSTER, R. (Ed.). **Neurotransmitters, drugs and brain function**. John Wiley & Sons, 2001.

YILMAZ, Z.; ANDREW HARDAWAY, J.; BULIK, C. M. Genetics and epigenetics of eating disorders. **Advances in Genomics & Genetics**, v. 5, 2015.

ZAPPELLINI, E. M.S. **ASPECTOS RELEVANTES PARA FORMAÇÃO DO ESTUDANTE DE NUTRIÇÃO**: A dietoterapia na neurotransmissão. Florianópolis, 2002. 72 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-graduação em Engenharia da Produção, UFSC, 2002.

ZEISEL, S. H; COSTA, K. da. Choline: an essential nutrient for public health. **Nutrition Reviews**, [s.l.], v. 67, n. 11, p.615-623, nov. 2009.

Dados Finais

Araraquara, de janeiro de 2016

Suellen Susan de Godoy Marane

De acordo,

Prof^a Dr^a Aureluce Demonte