



# Transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas- bases fisiopatológicas para elaboração de planos dietoterápicos

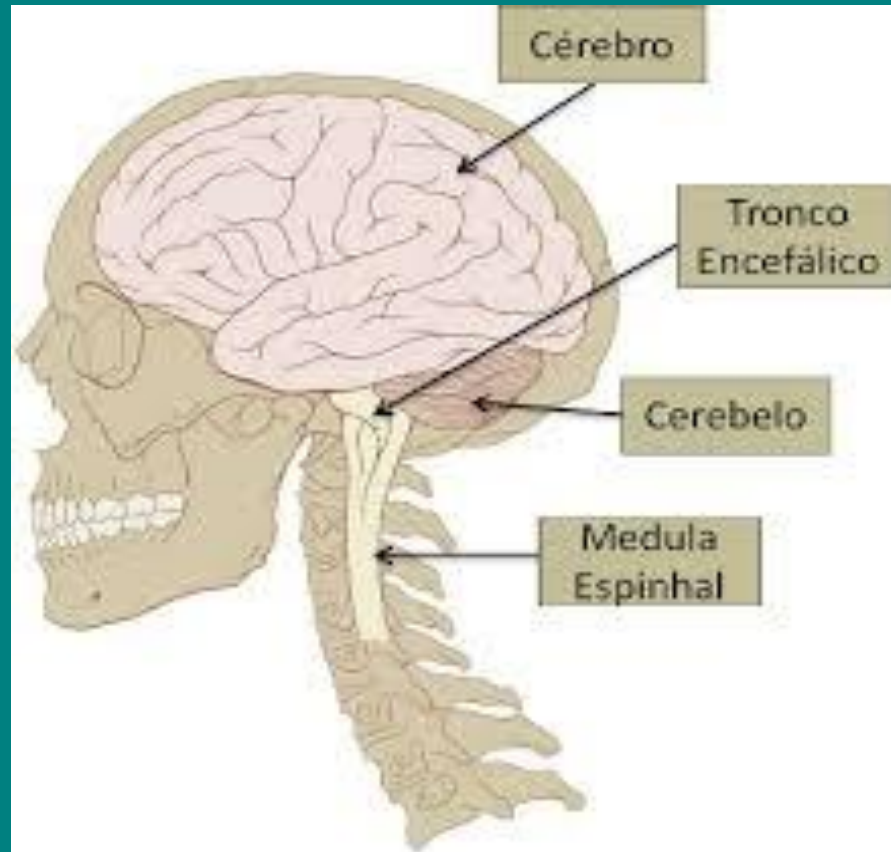
Prof. Assoc. Sandra Maria Lima Ribeiro

e-mail: [smlribeiro@usp.br](mailto:smlribeiro@usp.br)

# Sumário

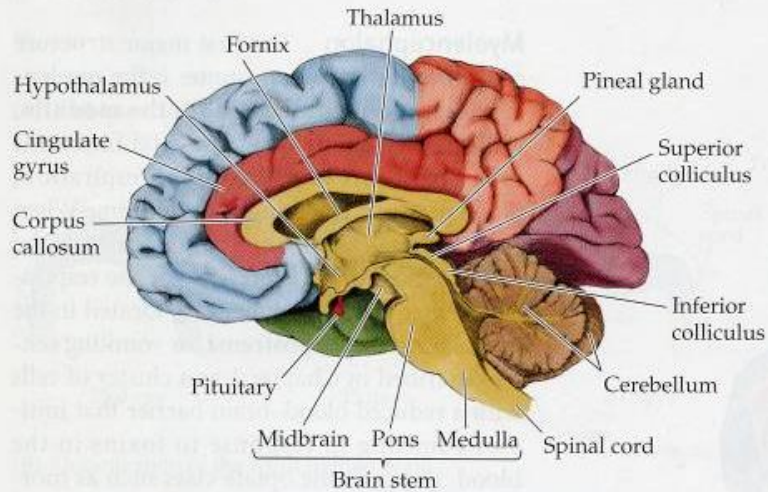
- Esquema geral do sistema nervoso central
- Neurotransmissores- definição e funções
- Microglia- definição e funções
- Nutrientes importantes em todos os transtornos e doenças neurodegenerativas
- Conduitas dietéticas em alguns dos transtornos

# Esquema geral do SNC

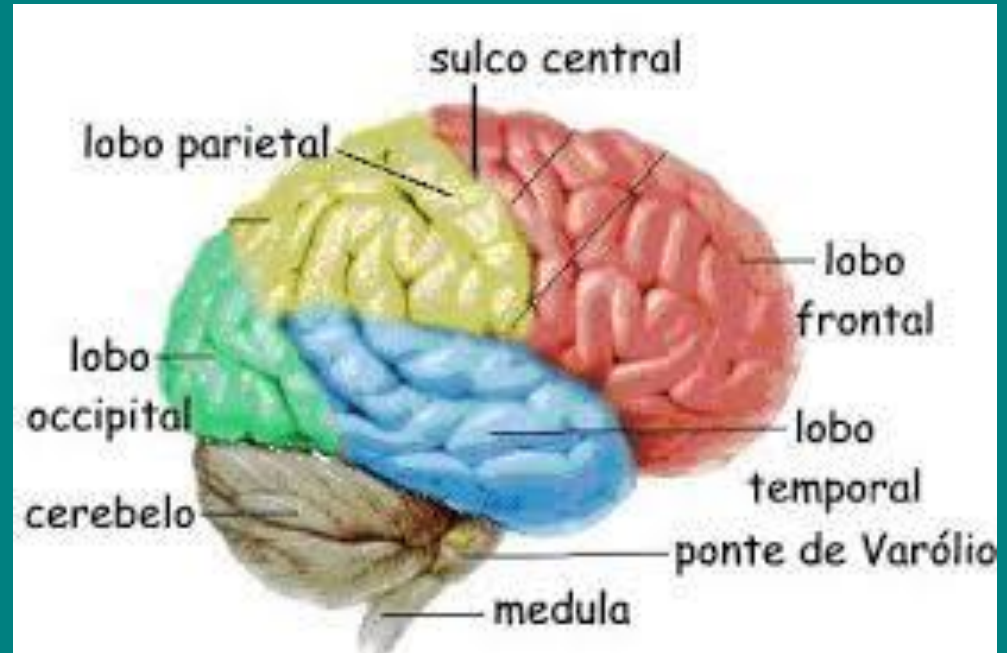
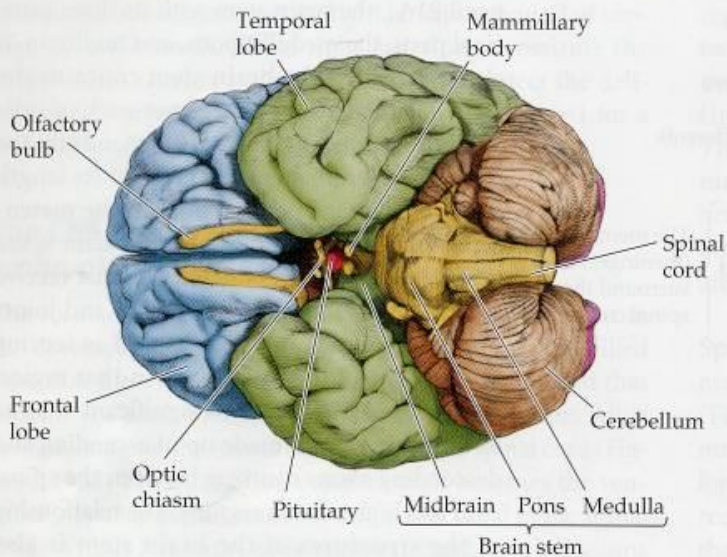


# Córtex cerebral

(B) Midsagittal view



(A) Ventral view



# Sistema límbico- parte do cérebro envolvida na cognição e emoção



Estresse ambiental  
e/ou elevação de  
citocinas pró-  
inflamatórias



Hipotálamo- CRF



Hipófise- ACTH

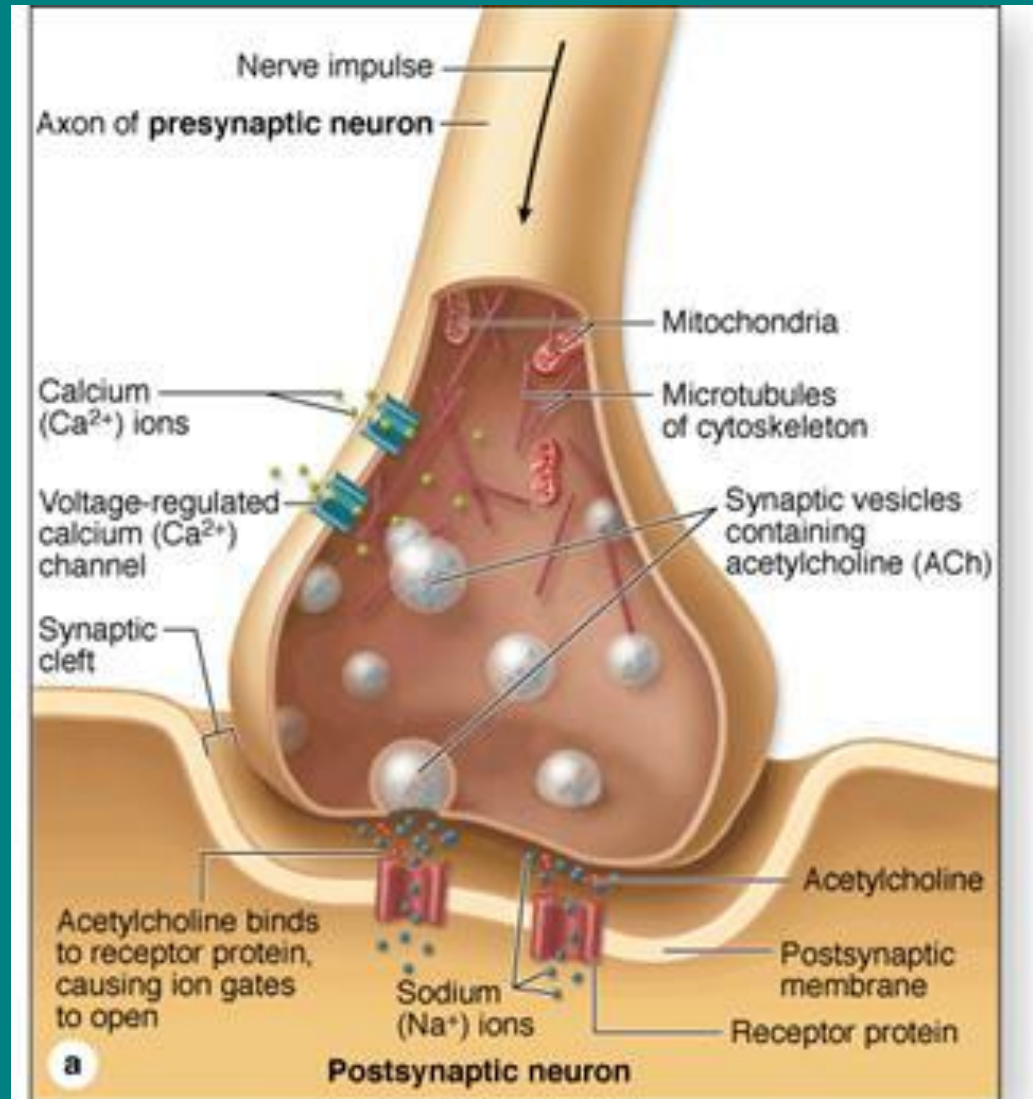
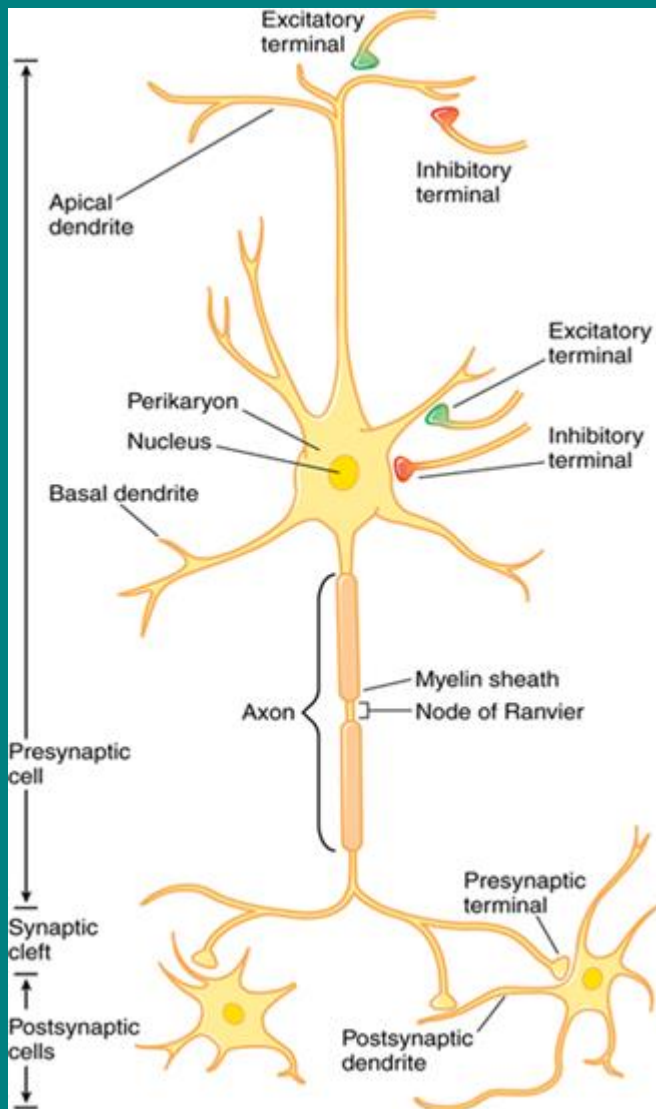


Adrenais- cortisol



Eixo hipófise-hipotálamo  
ou hipotálamo-pituitária

# Neurônio e Sinapse



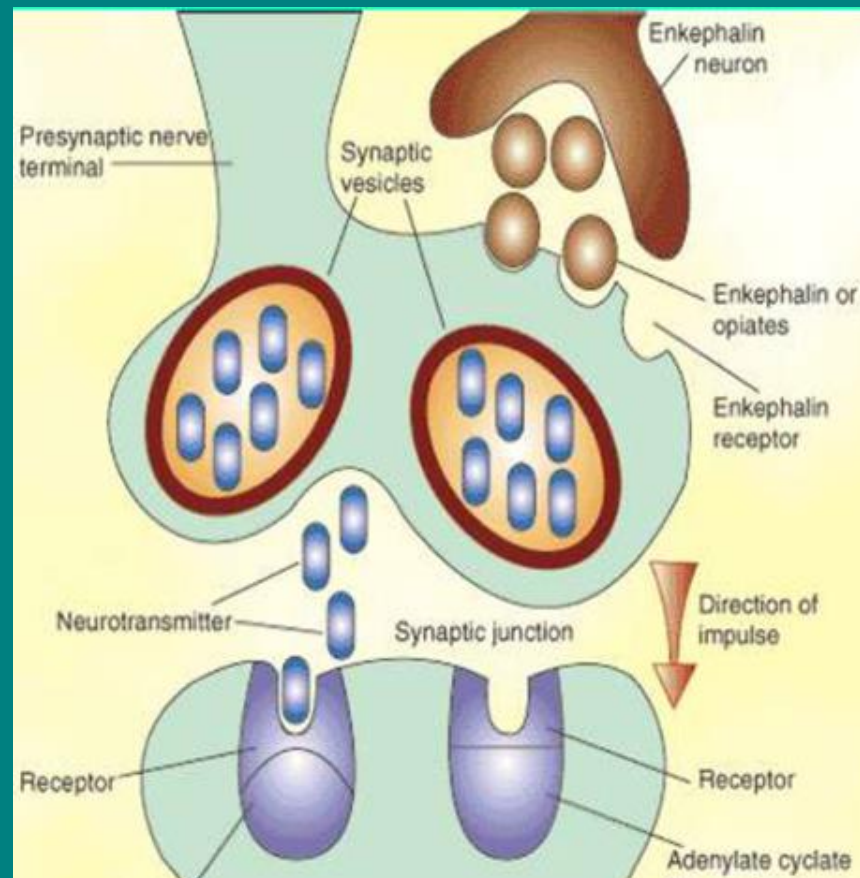
Source: Mescher AL: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition. <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



# Neurotransmissores

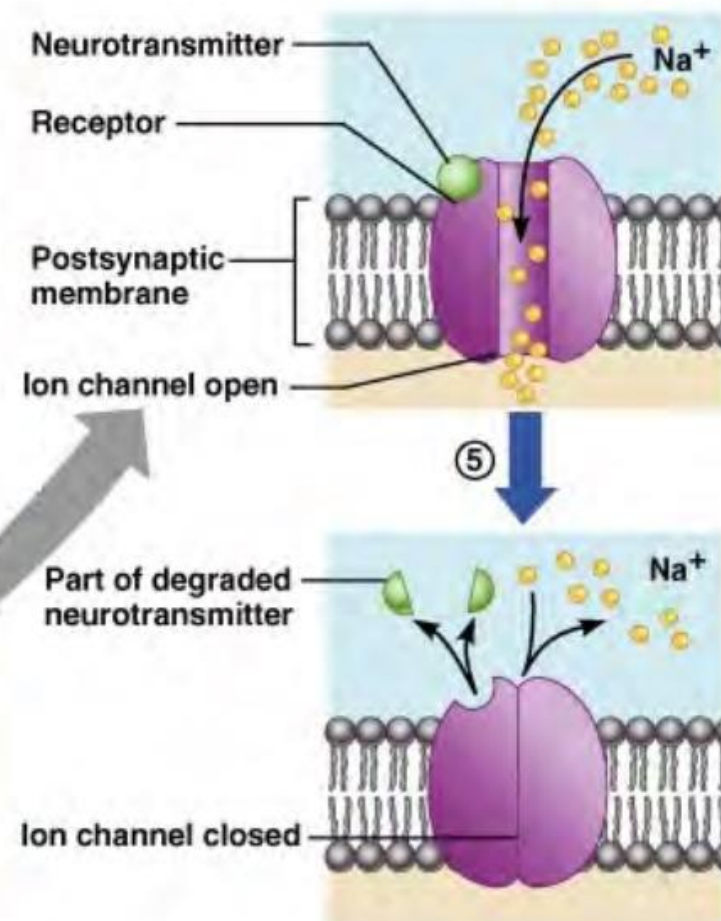
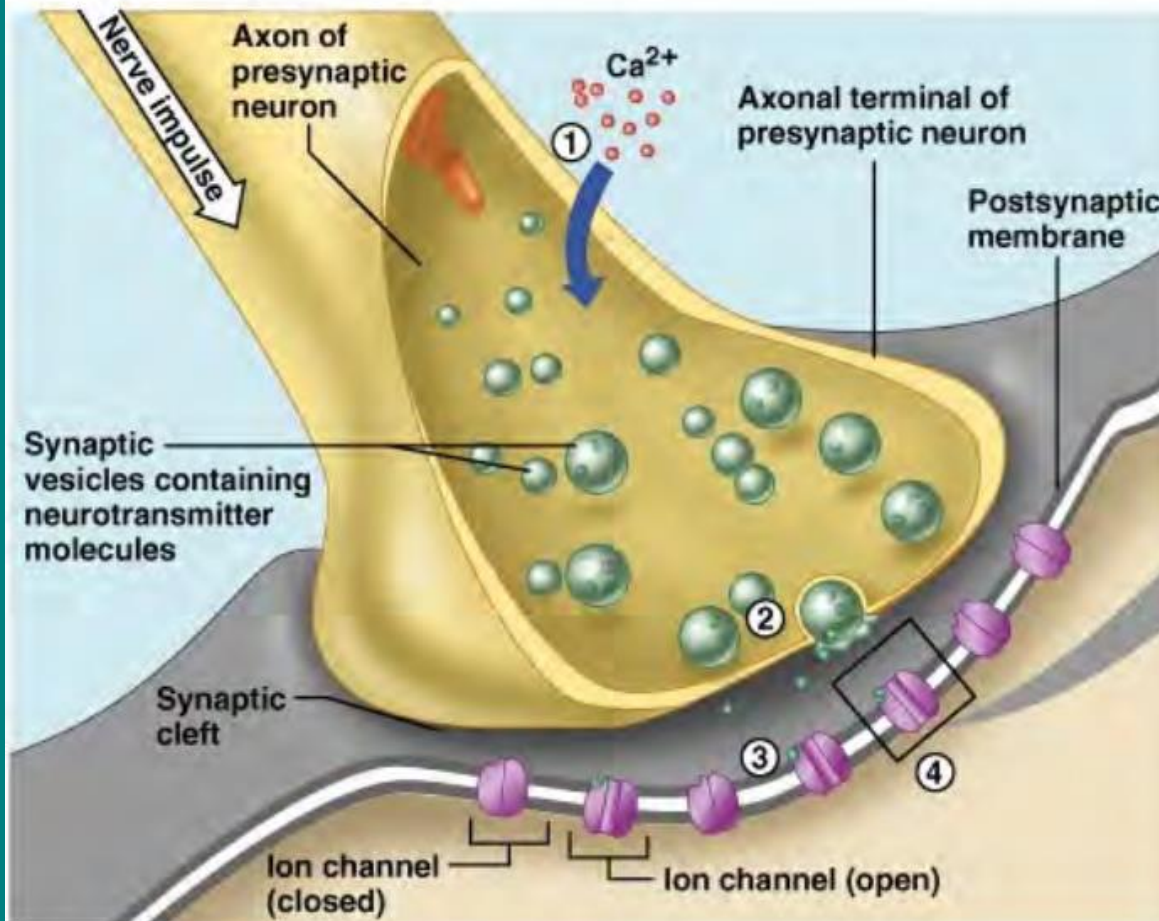
- Substâncias químicas no neurônio pré-sináptico que seguem na fenda sináptica e transmitem o impulso nervoso
- Estruturas químicas diferentes
- Cada um deles se liga a receptores específicos no dendrito da célula receptora
- Influenciam o neurônio “receptor” (pós-sináptico)
- Ação- recaptção do NT pelo neurônio pré- sináptico (mecanismos dependentes de receptor)





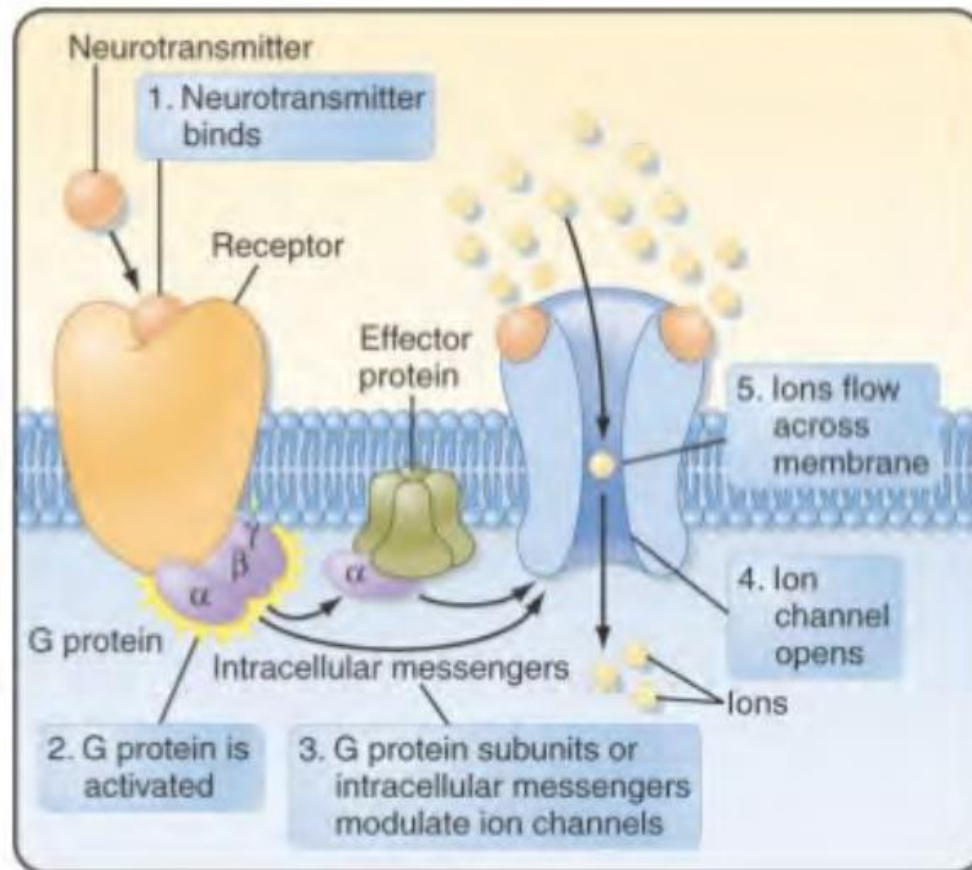
# Tipos de receptores de NT

## Ionotropic: NT binds to the ion channel



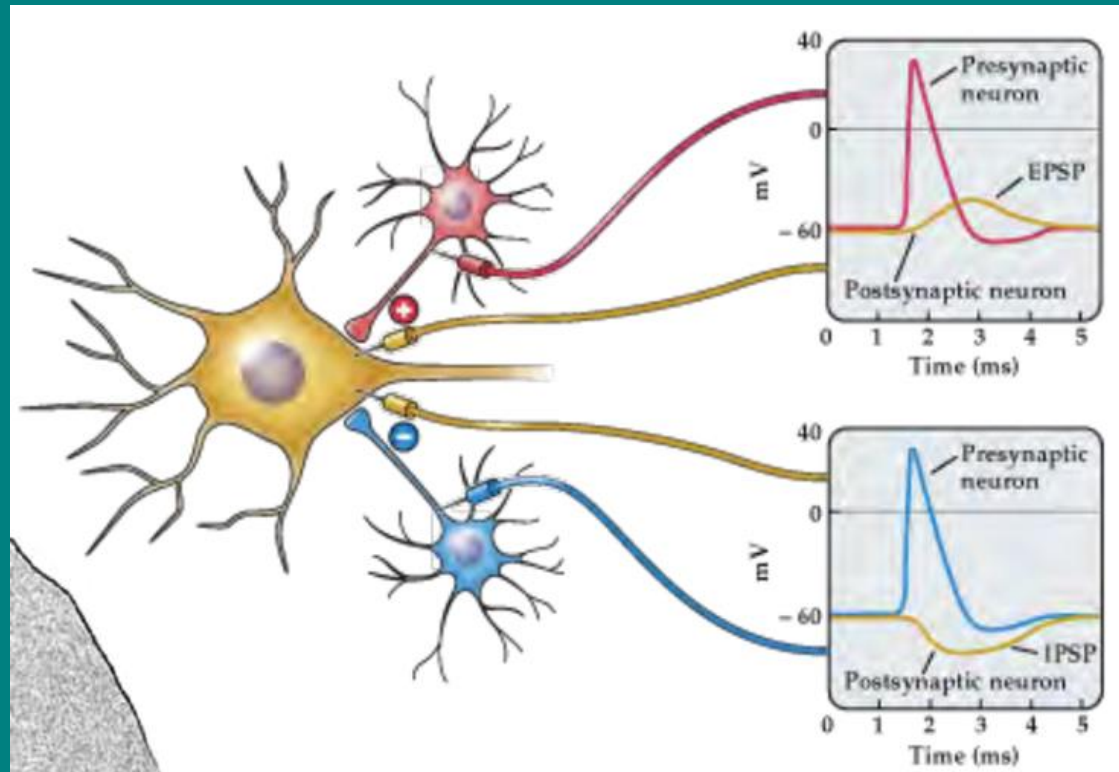
# Tipos de receptores de NT

## Metabotropic: NT binding opens ion channels



# Neurotransmissores

- Alguns têm função excitatória e causam o disparo na transmissão
- Alguns agem como inibidores e portanto evitam o disparo
- Os neurônios recebem ambos os estímulos, e o resultado é o balanço entre eles



# Neurotransmissores

- Envolvidos nos mais diferentes processos, desde a contração muscular até as respostas emocionais
- Excesso ou redução de NT= associados a transtornos psiquiátricos
  - Depressão
  - Esquizofrenia

# Categorias de neurotransmissores

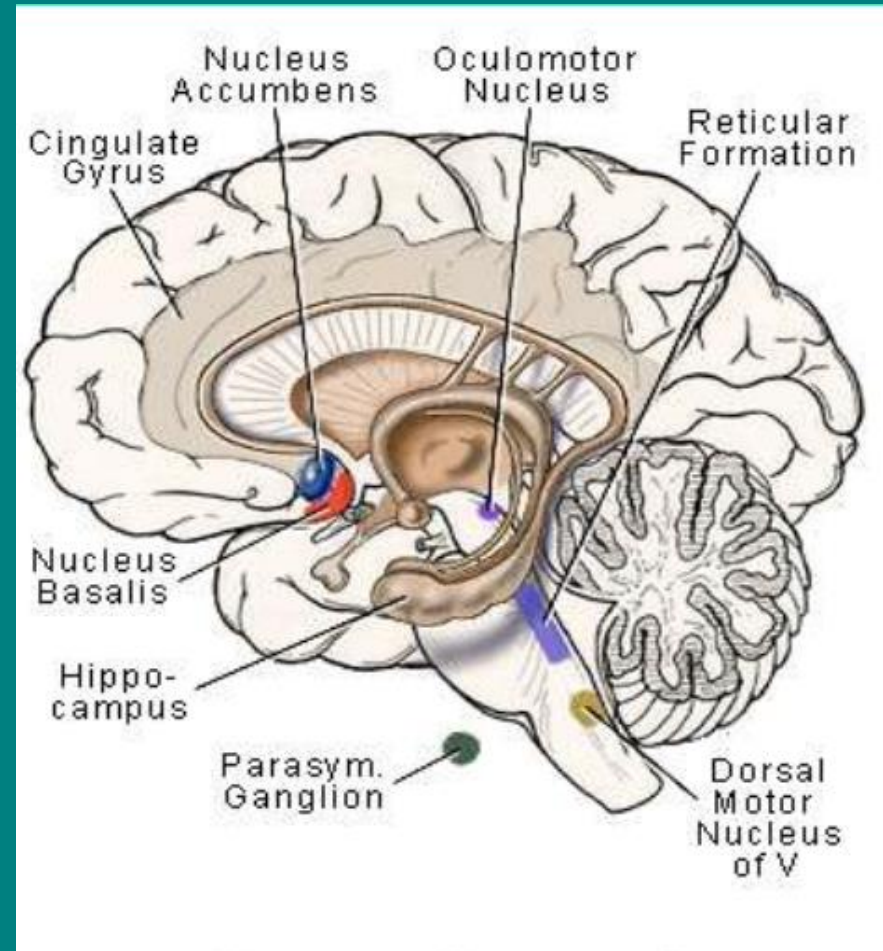
- Aminoácidos
  - *Glutamato (Glu)*
  - *GABA*
- Aminas biogênicas
  - Aminas quartenárias
    - *Acetilcolina (Ach)*
  - Monoaminas
    - Catecolaminas
      - *Dopamina (DA)*
      - *Norepinephrina (NE)*
    - Indolaminas
      - *Serotonina (5-HT)*
- Neuropeptídeos
  - Peptídeos Opióides
    - *Encefalinas*
    - *Endorfinas*
    - *Dinorfinas*
- Outros (como lipídeos, nucleosídeos)

# Acetilcolina

- Primeiro NT identificado
- Excitatório- disparo nas sinapses entre nervos e entre músculos envolvidos no movimento voluntário
- Controle da contração muscular
- Principal NT do SN parassimpático (por exemplo, batimento cardíaco, digestão, secreção de saliva)
- Envolvido também no controle do sono (REM)

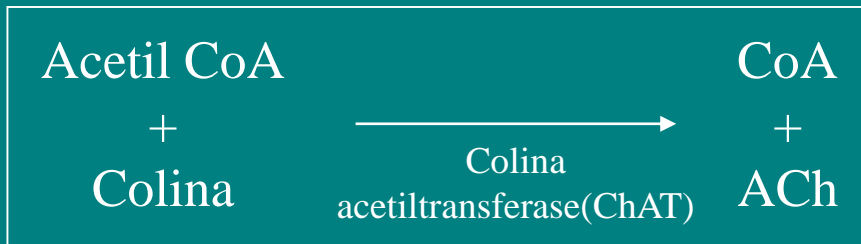
# Acetilcolina

- Vias colinérgicas-  
Prevalentes no hipocampo
  - Envolvida na formação da memória- níveis reduzidos- comprometimento da memória
- Doença de Alzheimer-  
dano severo à síntese e ação de Ach (perda de cerca de 90% com a doença)

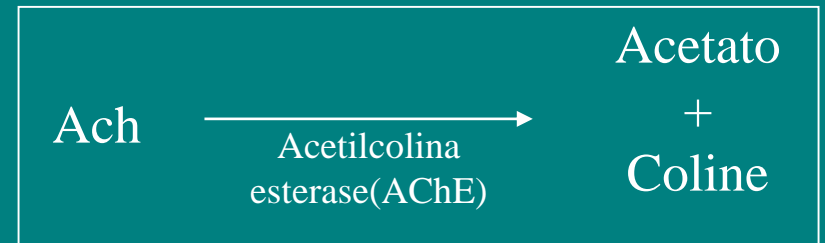


# Acetilcolina

## Síntese



## Remoção

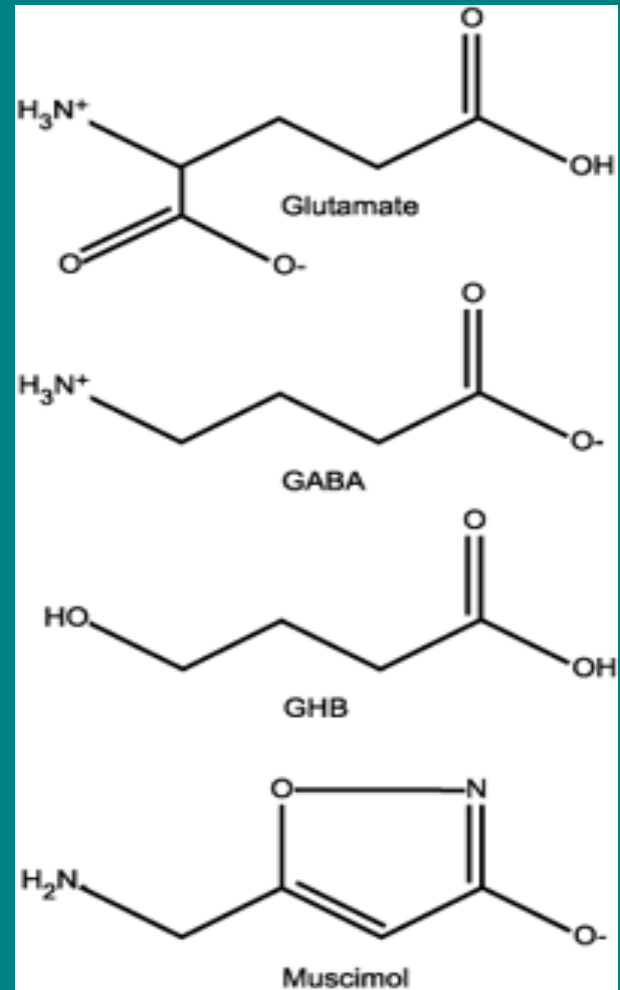


- 2 tipos de receptores
  - Nicotínico (ionotrópico)
  - Muscarínico (metabotrópico)



# GABA e Glutamato

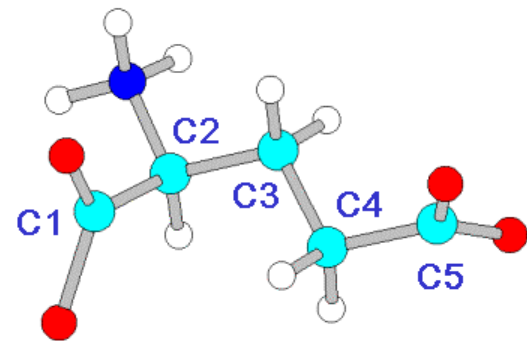
- Estruturalmente muito similares



# Glutamato

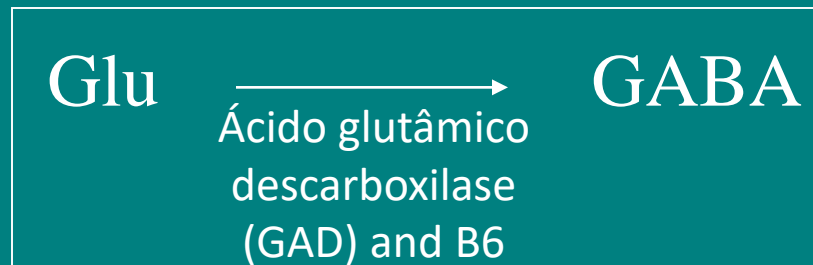
- Principal neurotransmissor excitatório
- Síntese- subproduto do metabolismo celular
- Removido por recaptação
- Neurotóxico em altas concentrações
- 4 tipos de receptores
  - NMDA
  - AMPA
  - Kainato
  - mGluR - Metabotropico

} Ionotropicos

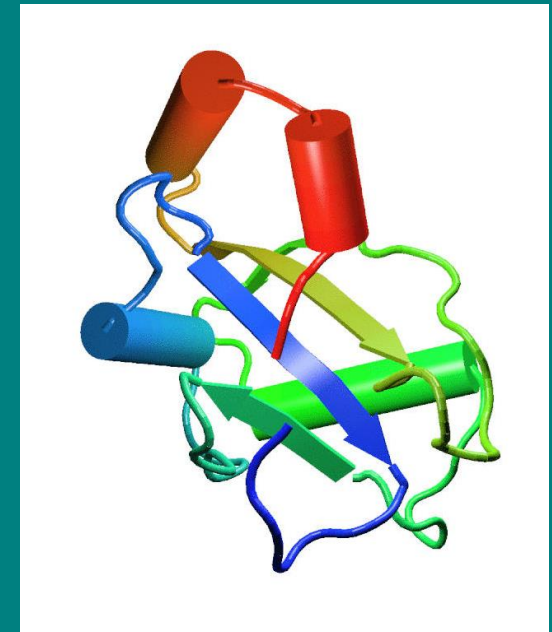


# GABA (Ácido Gama Aminobutirico)

- Principal NT inibitório
- Biosíntese: glicose (transaminação)-glutamina-GABA



- 2 tipos de receptores
  - GABA<sub>A</sub> GABA<sub>C</sub> (ionotropicos)
  - GABA<sub>B</sub> (metabotropico)

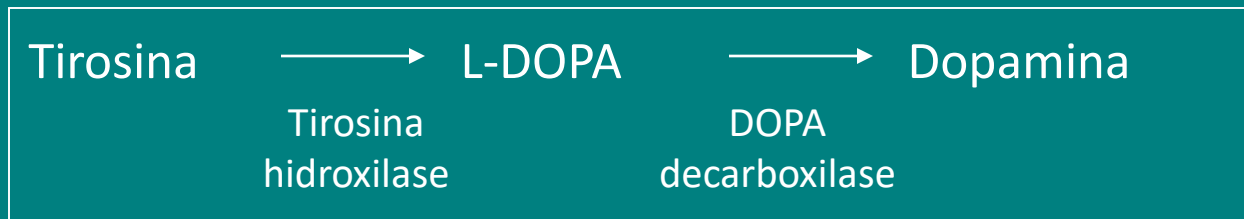


# GABA

- Níveis Muito baixo- associado com transtornos de ansiedade
- Vallium- elevam o efeito do GABA.

# Dopamina

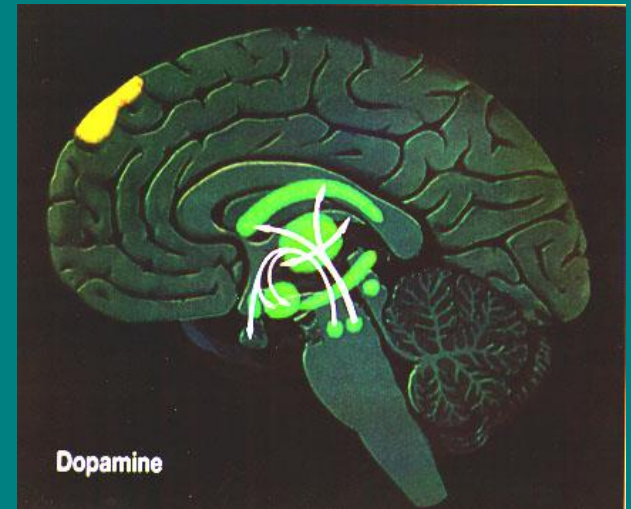
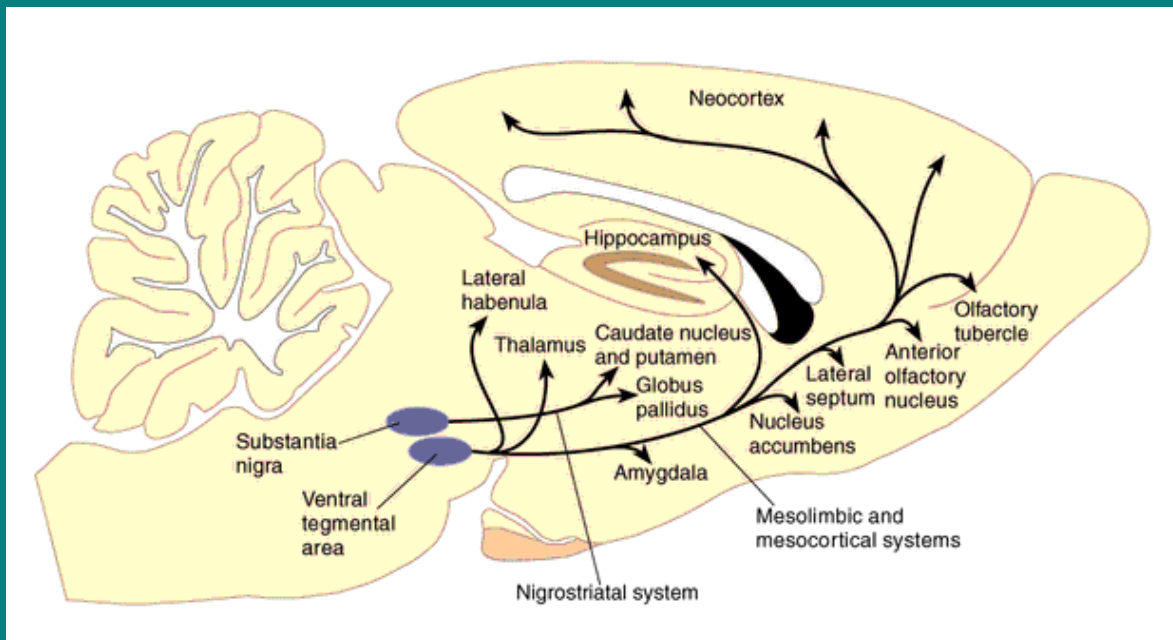
- Efeitos de motivação/recompensa
- Biosíntese



- Excitatório e inibidor
- Dopamina- recaptção por transportador (DAT)
- 5 tipos de receptores (D1–D5, todos metabotrópicos)

# Vias da dopamina

- Substância negra- movimento motor
- Mesolímbica- reforço e vícios
- Mesocortical (cortex pré-frontal) memória de trabalho
- Trato Tuberoinfundibular (hipotálamo → hipófise (regulação neuroendócrina))



# Níveis de dopamina



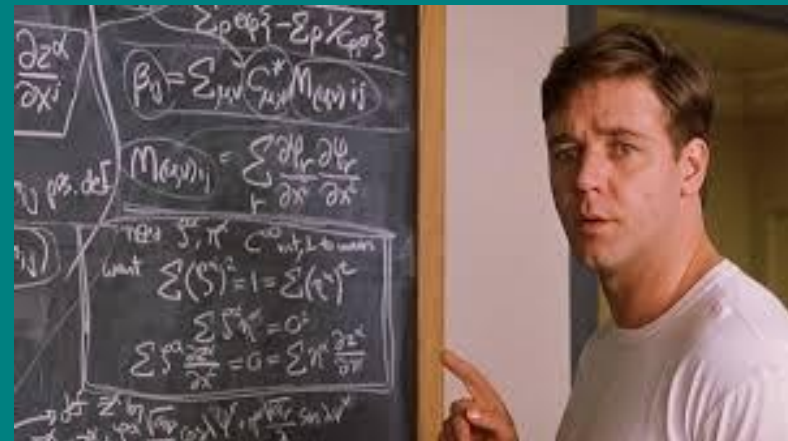
Baixos- Doença de Parkinson  
Perda de controle do movimento muscular

Elevados –Esquizofrenia

Quantidade aumentada de receptores no sistema límbico

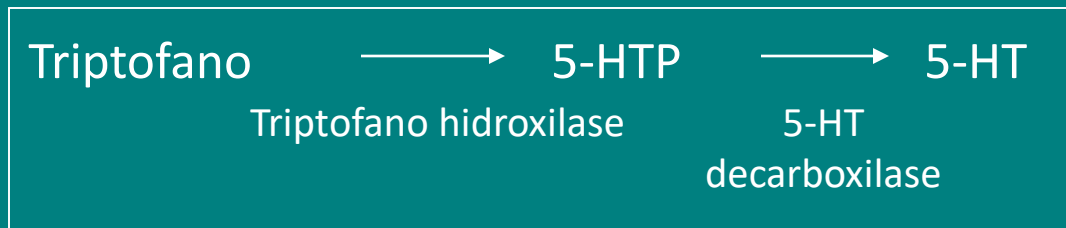
Utilização acima do normal da dopamina disponível no cérebro

Alucinações e transtornos do pensamento e das emoções



# Serotonina

- Efeitos comportamentais excitatórios e inibitórios
- Biosíntese



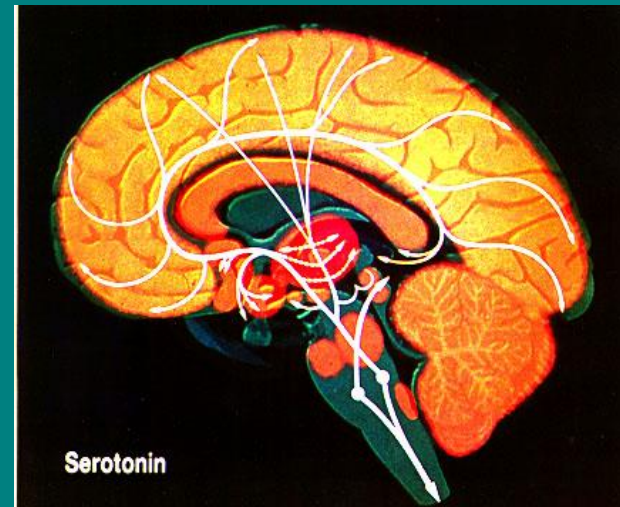
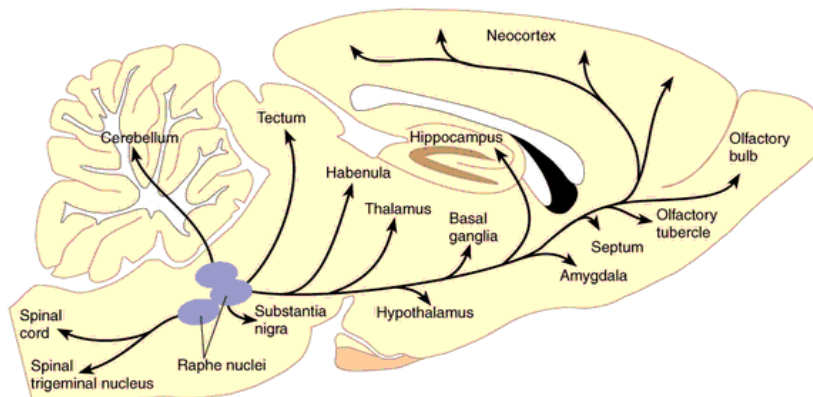
- Pelo menos 14 receptores, todos metabotrópicos e pós-sinápticos, exceto:
  - 5-HT<sub>1A,B,D</sub> (autoreceptores) – no SNC
  - 5-HT<sub>3</sub> (inibidor, ionotrópico) – intestino



# Principais vias da 5-HT

- Núcleo Dorsal de Raphe → cortex, zona estriada
- Núcleo Medial Raphe → cortex, hipocampo

► Schematic Midsagittal Section of a Rat Brain, Showing the Locations of the Most Important Groups of Serotonergic Neurons and the Distribution of Their Axons and Terminal Buttons



# Serotonina

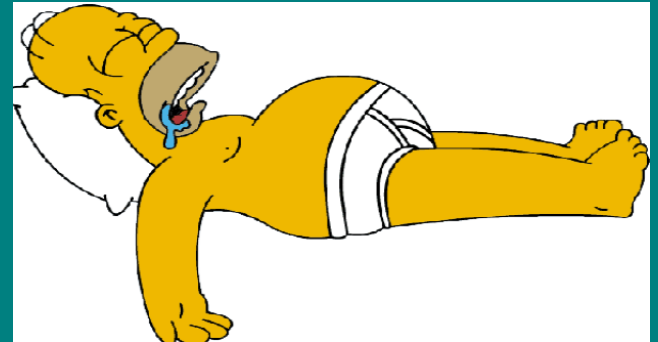
- A maior parte da serotonina corporal é encontrada no intestino.
- Portanto, o CNS tem menos que 10% da serotonina do corpo- porém com funções extremamente importantes

# Serotonina

- Quantidades adequadas estabilizam o humor e controlam o balanço entre impulsos excitatórios e inibitórios

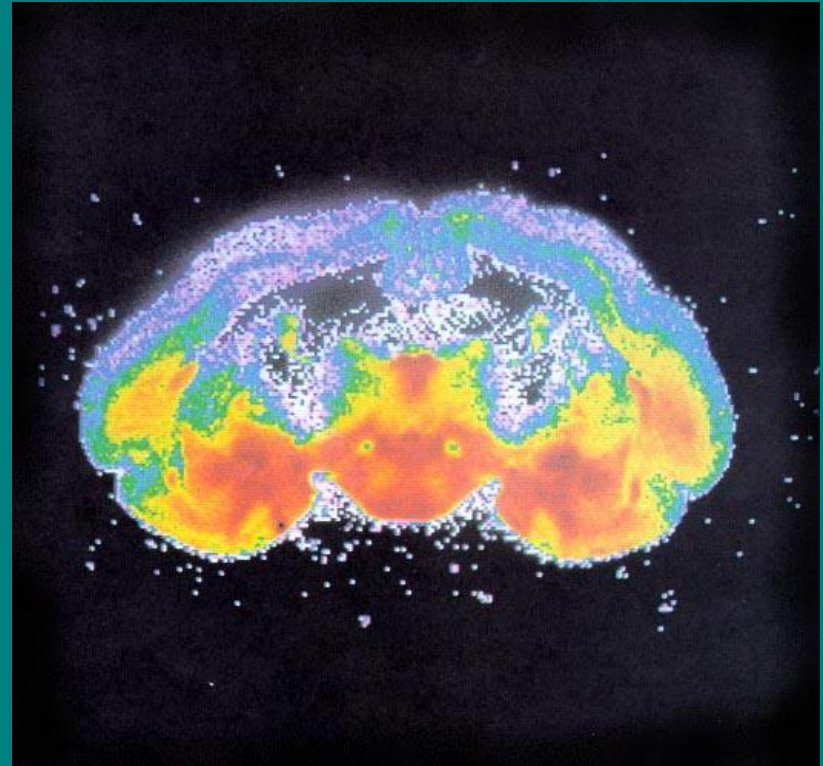
# Baixos níveis de Serotonina

- Aumento do apetite por carboidratos
- Transtornos do sono
- Depressão e outros problemas emocionais
- Enxaquecas
- Síndrome do colon irritável
- Fibromialgia
- Disfunção imunológica



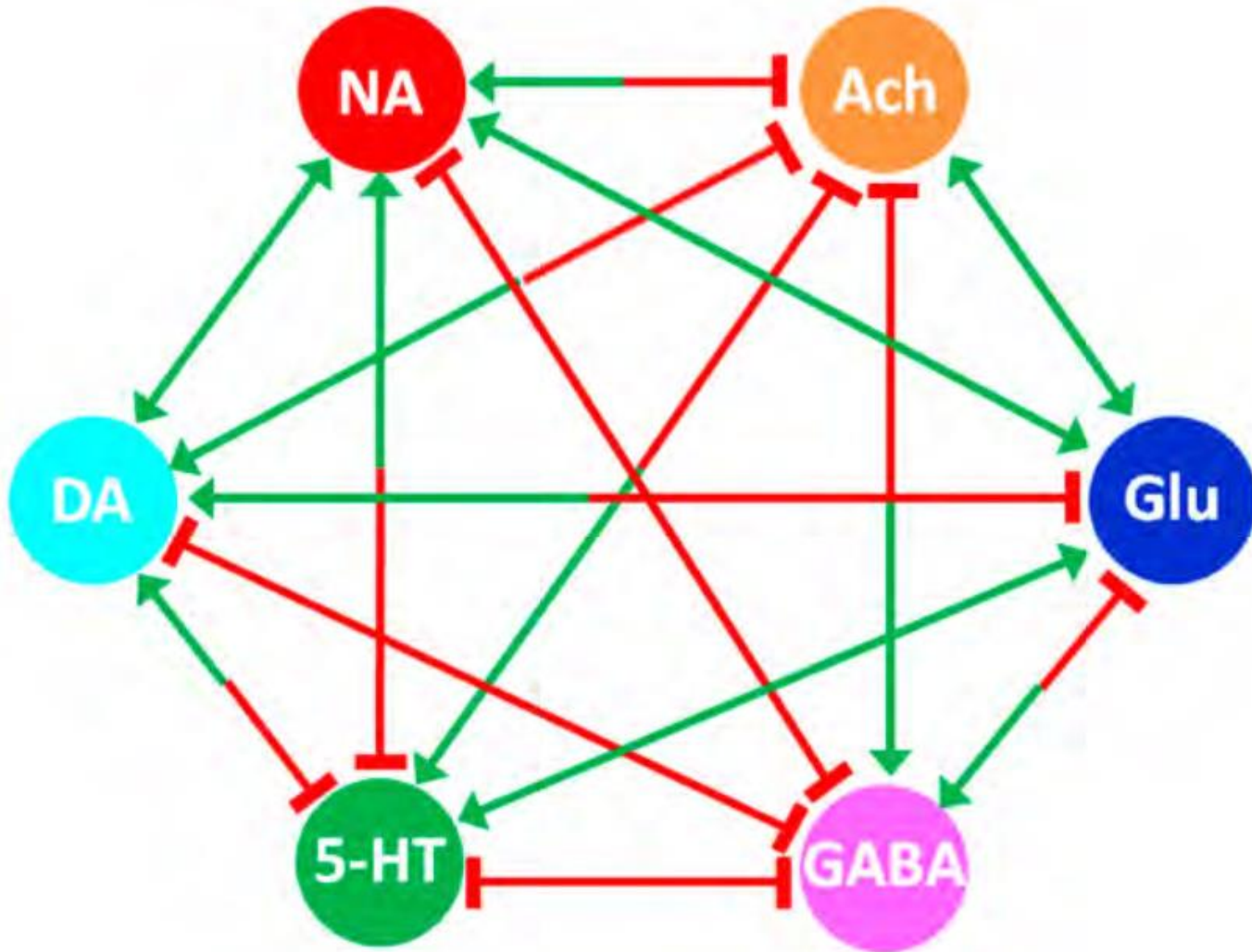
# NT peptídeos opioides- beta- Endorfinas

- NT Inibidores
- Controle da dor, disposição, bem estar, sistema imune, sono, etc.
- Produzido naturalmente no cérebro
- Similar a drogas como morfina e heroína



- Receptores distribuídos por todo o cérebro, especialmente nas áreas límbicas

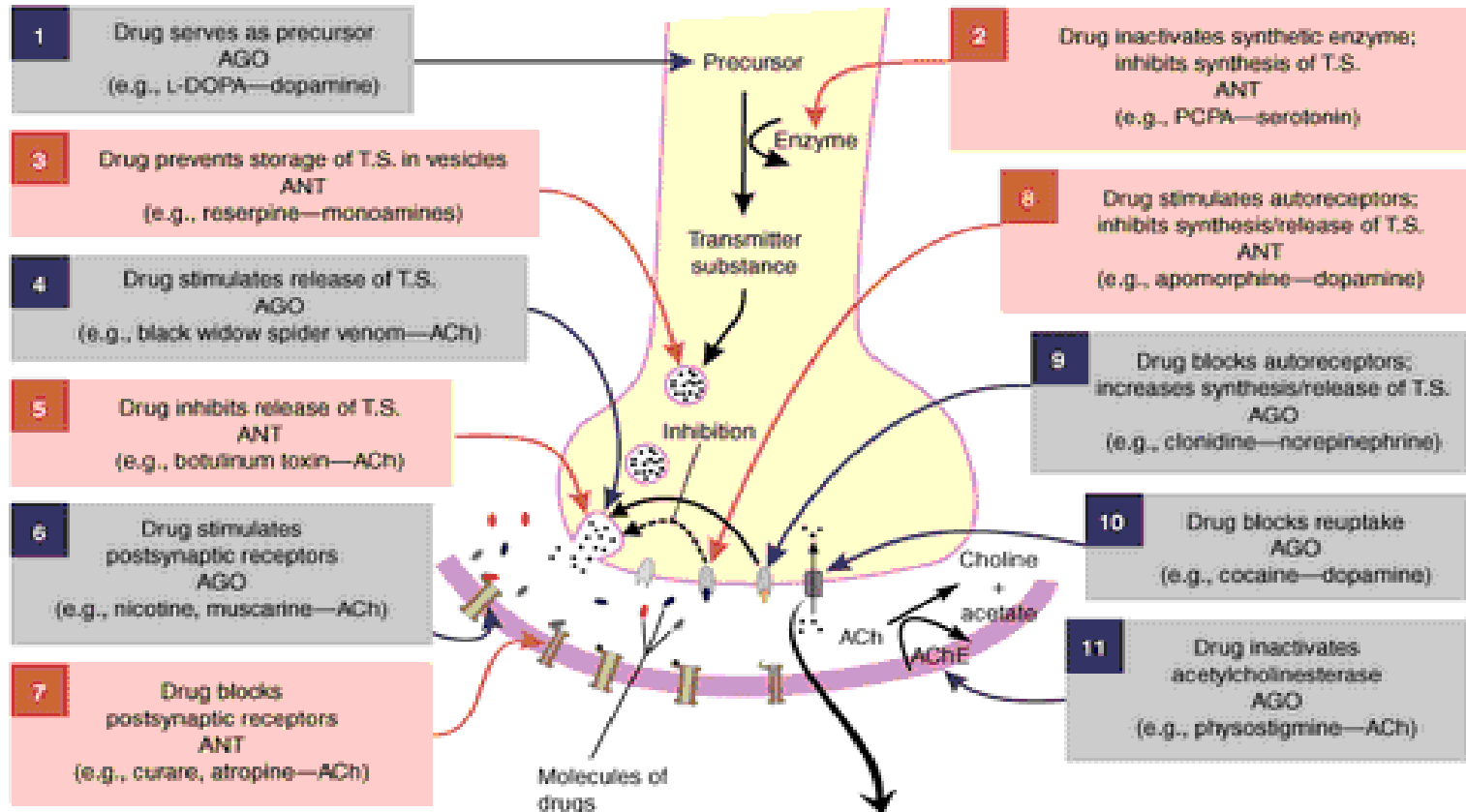
# Importante- Os NT se influenciam mutuamente



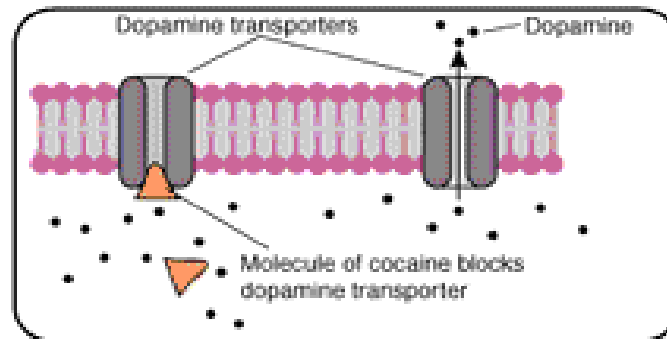
# Substâncias (por exemplo, drogas) que afetam os neurotransmissores

- Antagonistas
  - Substâncias químicas que bloqueiam ou reduzem a ação de outro NT (ação oposta ao NT)
- Agonistas
  - Mimetizam ou aumentam os efeitos dos NT nos receptores da célula receptora, aumentando ou diminuindo a atividade celular, dependendo do efeito original do NT em questão (inibidor ou excitatório)

# Exemplos de mecanismos de ação de algumas drogas



AGO = agonist  
 ANT = antagonist  
 T.S. = transmitter substance





# Aminas cerebrais e algumas doenças- base para o desenvolvimento de fármacos

- Teoria da depressão e aminas biogênicas- inibidores da recaptação de serotonina
- Teoria dopaminérgica da esquizofrenia- controladores dos níveis de dopamina
- Envolvimento dopaminérgico da Doença de Parkinson- reposição de dopamina (L-DOPA)
- Acetilcolina e doença de Alzheimer- inibidores da colinesterase

# Estilo de vida e NT

- Exercício- exemplos de ação
  - Atenua a depleção de dopamina
  - Aumenta níveis de serotonina
  - Estímulo à produção de beta-endorfinas
- Ambiente enriquecido
  - Supreregulação de genes associados à ação dos NT
- Dieta- diferentes modulações-exemplos
  - Dieta elevada em gordura e baixa em CHO- depleção de serotonina e redução da sinalização de dopamina
  - Dieta baixa em proteína e alta em carboidrato por longo tempo- redução da densidade de receptores dopaminérgicos

# O que pode modificar os níveis de NT?



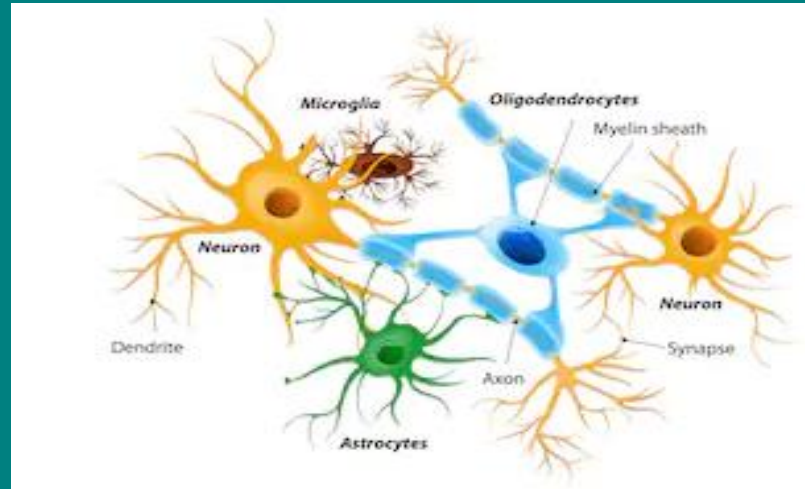
**12 Veces mas Feliz**  
**Aumenta la Serotonina**

		<b>Plátano</b> Impulsa la serotonina		<b>Convive</b> Con la naturaleza
		<b>Nueces Omega 3</b> Alimento para el cerebro		<b>Solear</b> Incrementa la felicidad
		<b>Pimienta Cayena</b> Quita la depresión		<b>Soles de Epsom</b> Calientas
		<b>Agua</b> Más energía, menos estrés		<b>Avino</b> Alivia la Depresión
		<b>Smoothie Verde</b> Impulsa de energía		<b>Almóndras</b> Comida del Cerebro
				<b>Cominar</b> Satisface la mente y la serotonina

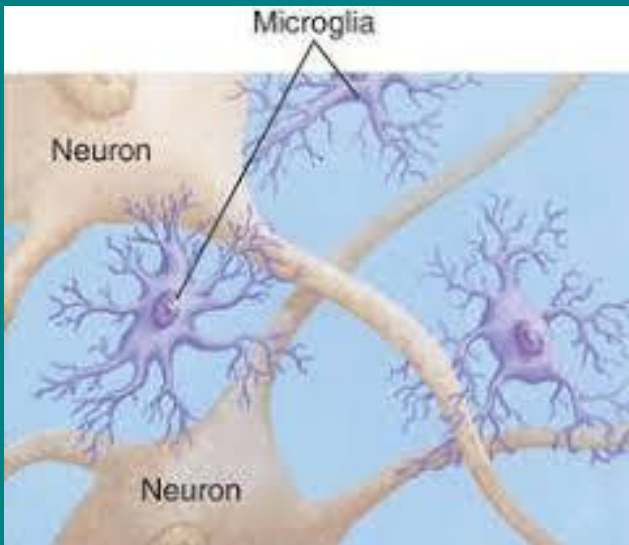
# Hipótese de neuroinflamação e relação com a inflamação sistêmica e de baixo grau

# Microglia- definição e funções

Sinaptogênese



Nêurogênese



Remoção  
de resíduos



# Microglia e inflamação

- Estado inflamatório leve e constante= alerta
- Desequilíbrios- aumento do estado inflamatório
- Redução ou desbalanço das funções da microglia
- Relação com a inflamação sistêmica de baixo grau
  - O que causa a inflamação sistêmica?

# Inflamação sistêmica: relação com a neuroinflamação

## 1. SISTEMA IMUNE

Imunosenescência/  
Inflammaging

## 2. TECIDO

ADIPOSO

Agregação de  
células

imunológicas no  
tecido adiposo

## 3. INTESTINO

Alterações na microbiota intestinal

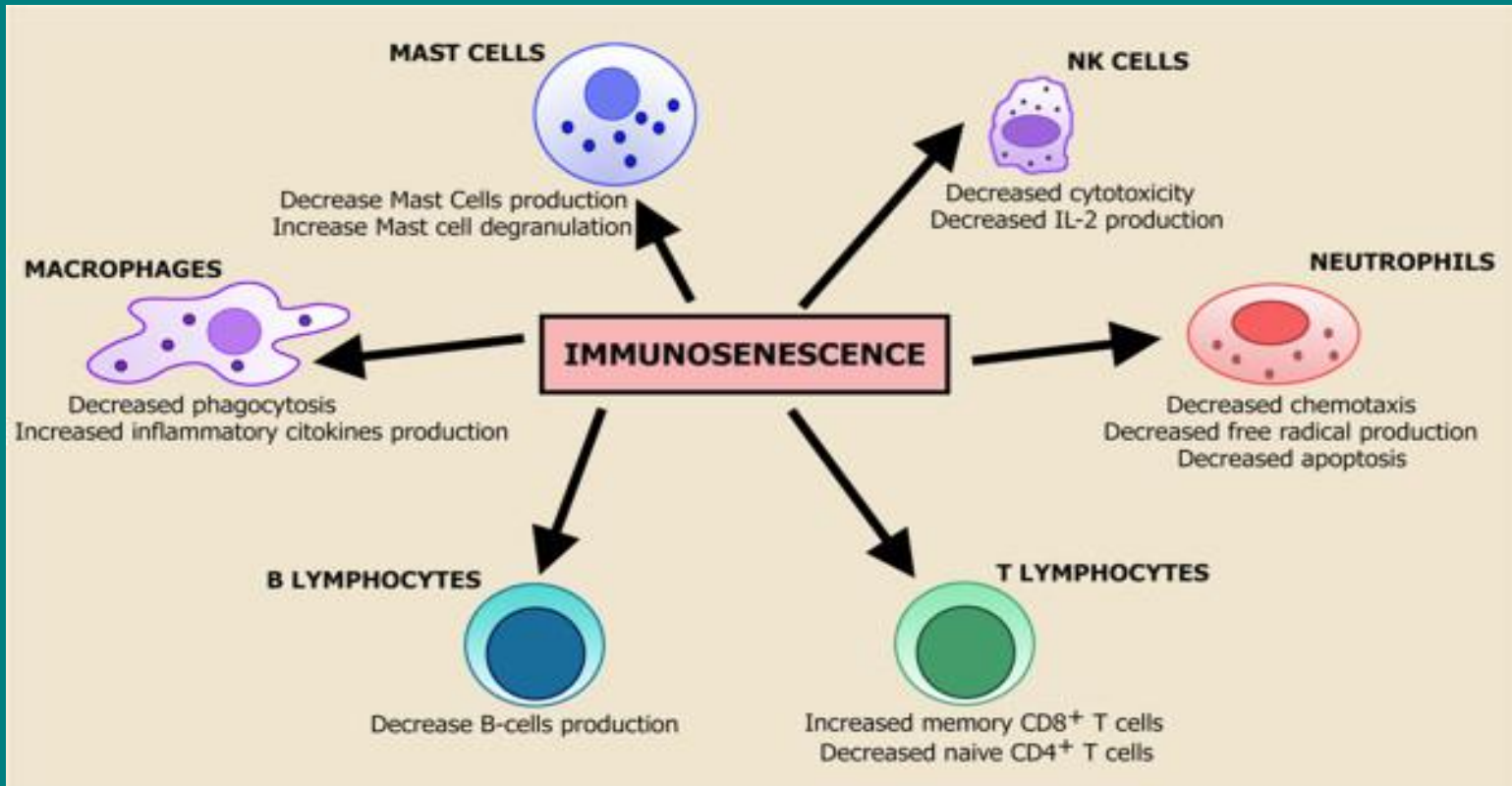
Reflexos na permeabilidade intestinal

Entrada na circulação de fragmentos bacterianos

Inflamação

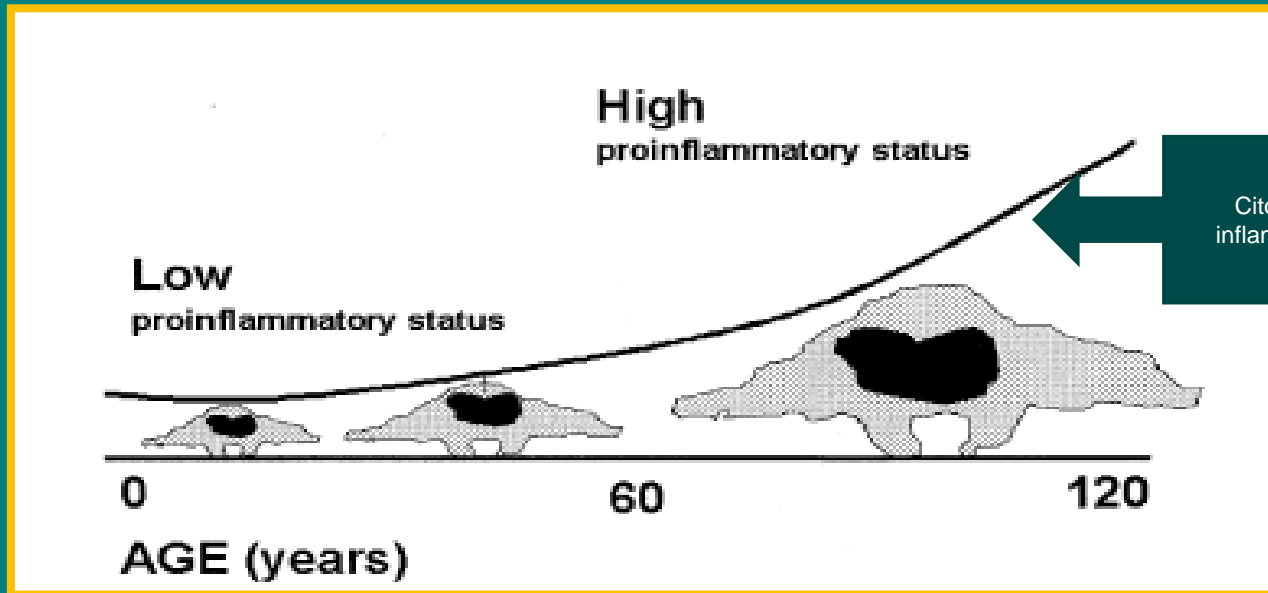
- 1. SISTEMA IMUNE
- 2. TECIDO ADIPOSEO
- 3. INTESTINO

# 1. A complexidade da imunossenescência





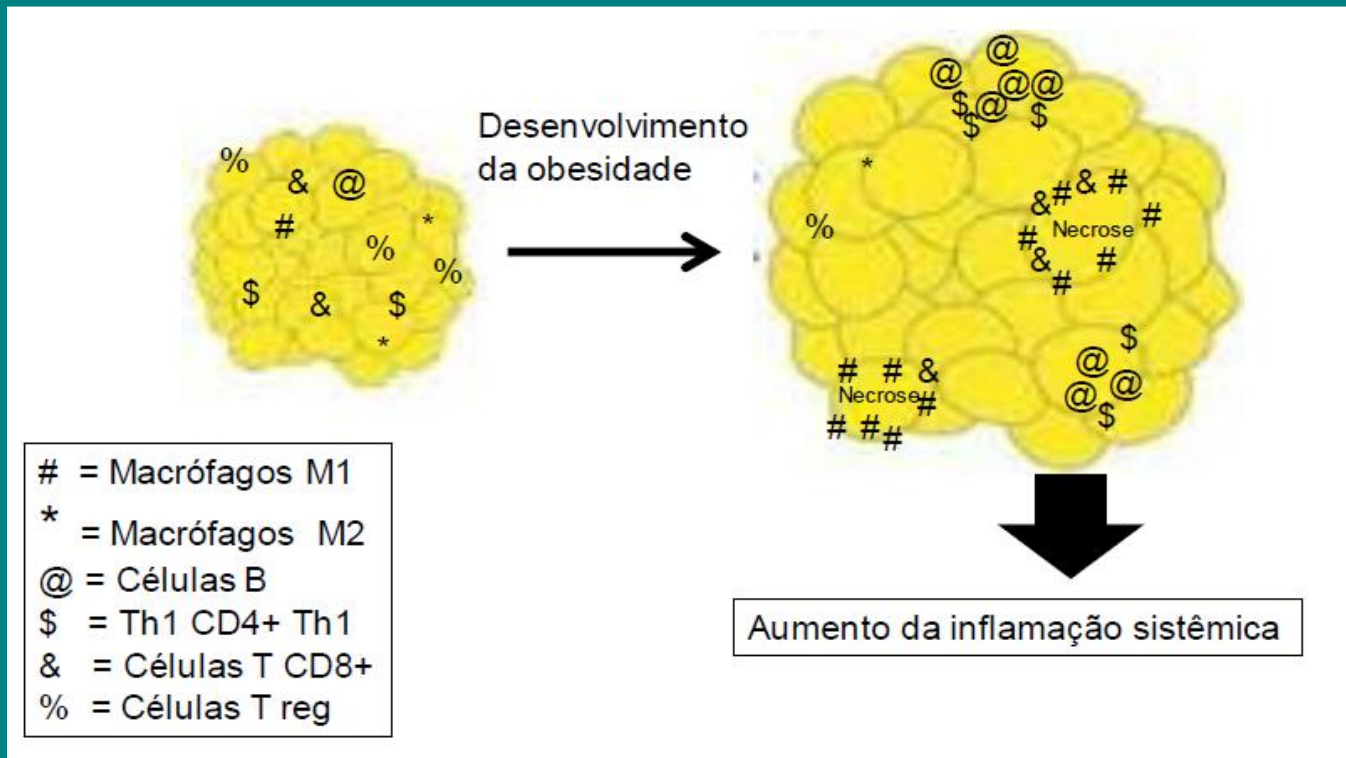
# Inflammaging: inflamação + aging



- ✓ Envelhecimento: aumento do status pró-inflamatório
- ✓ Estimulação crônica dos macrófagos
- ✓ “Macroph-aging”, Inflamm-aging

- 1. SISTEMA IMUNE
- 2. TECIDO ADIPOSEO
- 3. INTESTINO

## 2. Potencial inflamatório do tecido adiposo

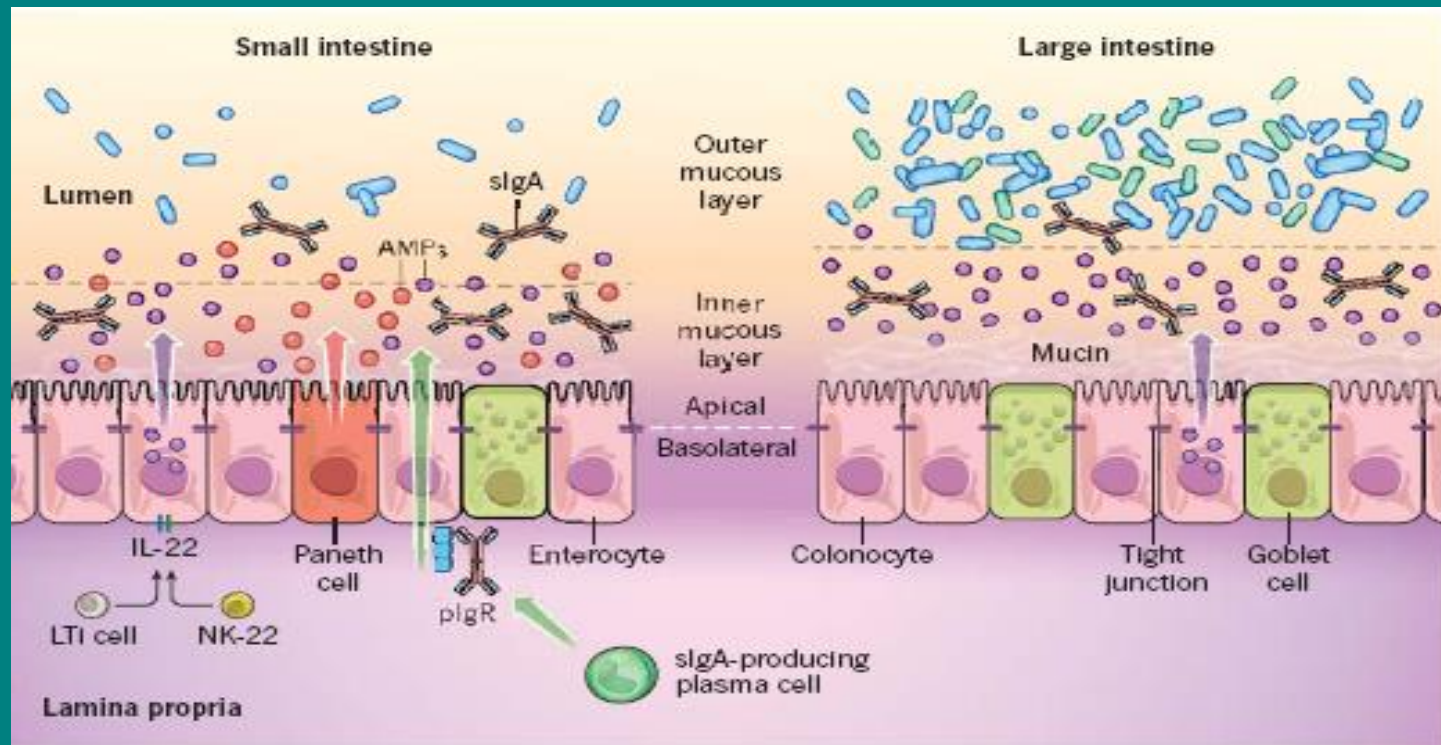


- 1. SISTEMA IMUNE
- 2. TECIDO ADIPOSEO
- 3. INTESTINO

### 3. A contribuição do intestino na inflamação sistêmica

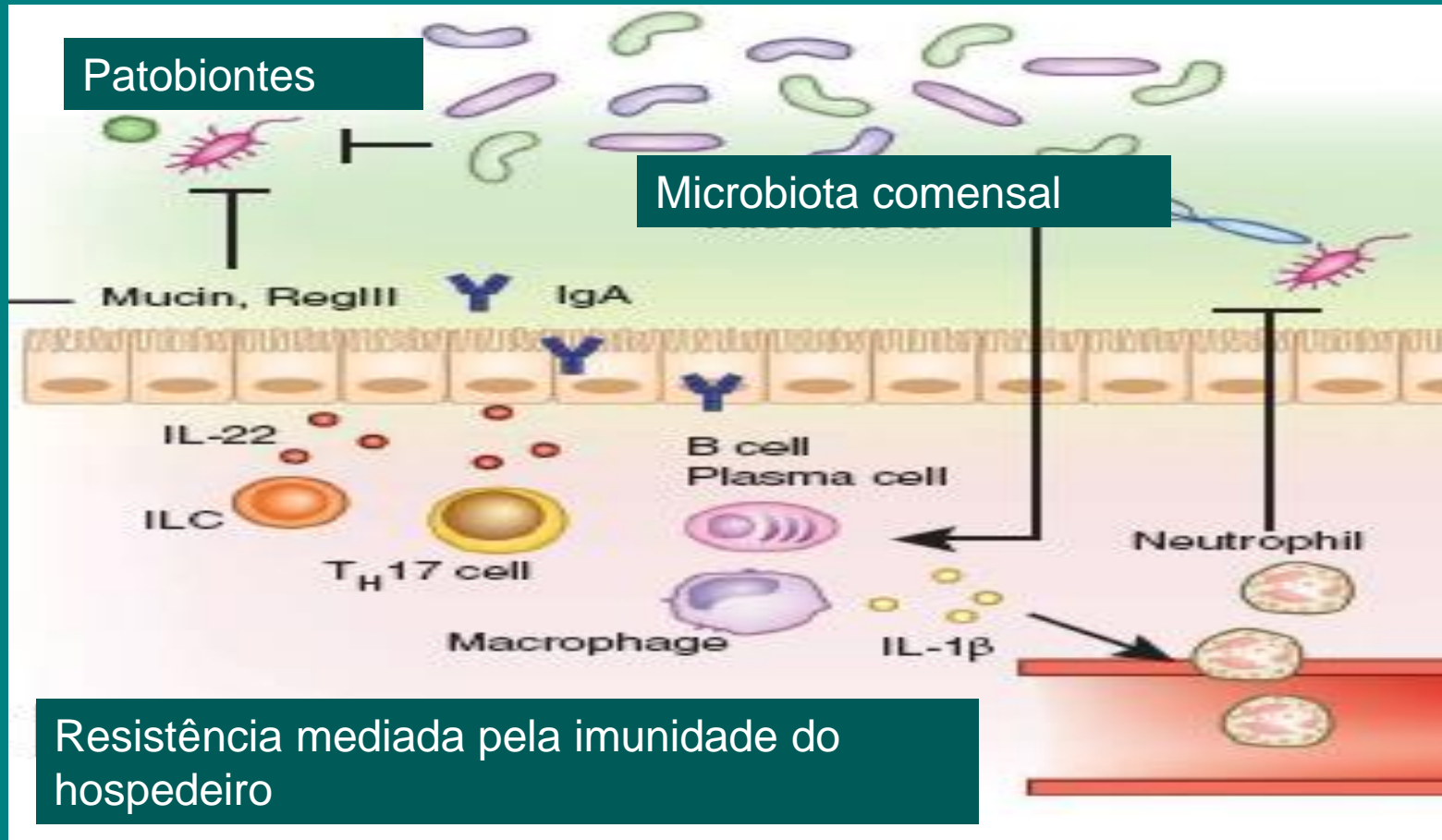


# Intestino: sistema complexo que inclui: células (incluindo células do sistema imune), nutrientes e microbiota



Belkaid & Naik *Nature Immunol* 2013; 14(7): 646-653

# Microbiota (e função de barreira) saudável



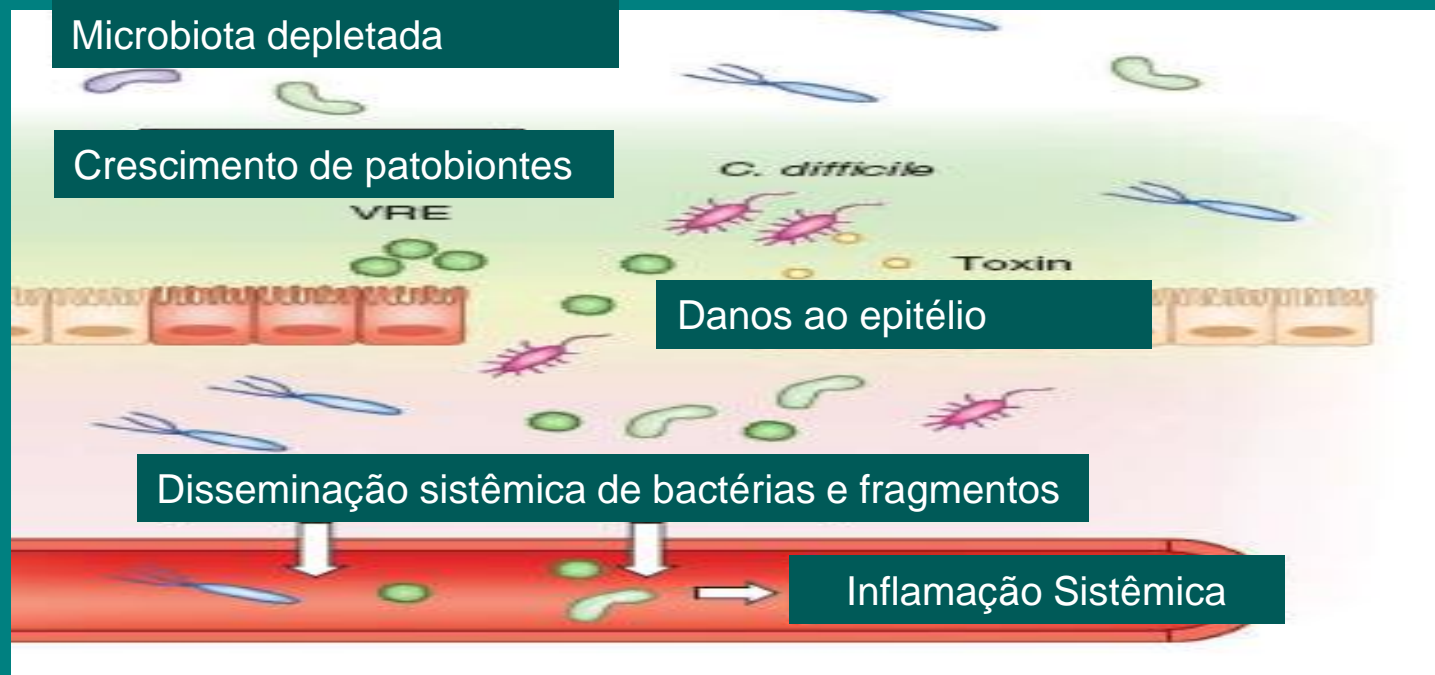
# Alteração da microbiota e inflamação sistêmica

Dieta

Sedentarismo

Envelhecimento

Outros (doenças, medicamentos, etc)



## Eixo intestino cérebro

Fatores ambientais (emoção e outros estresses)- ativação do HPA



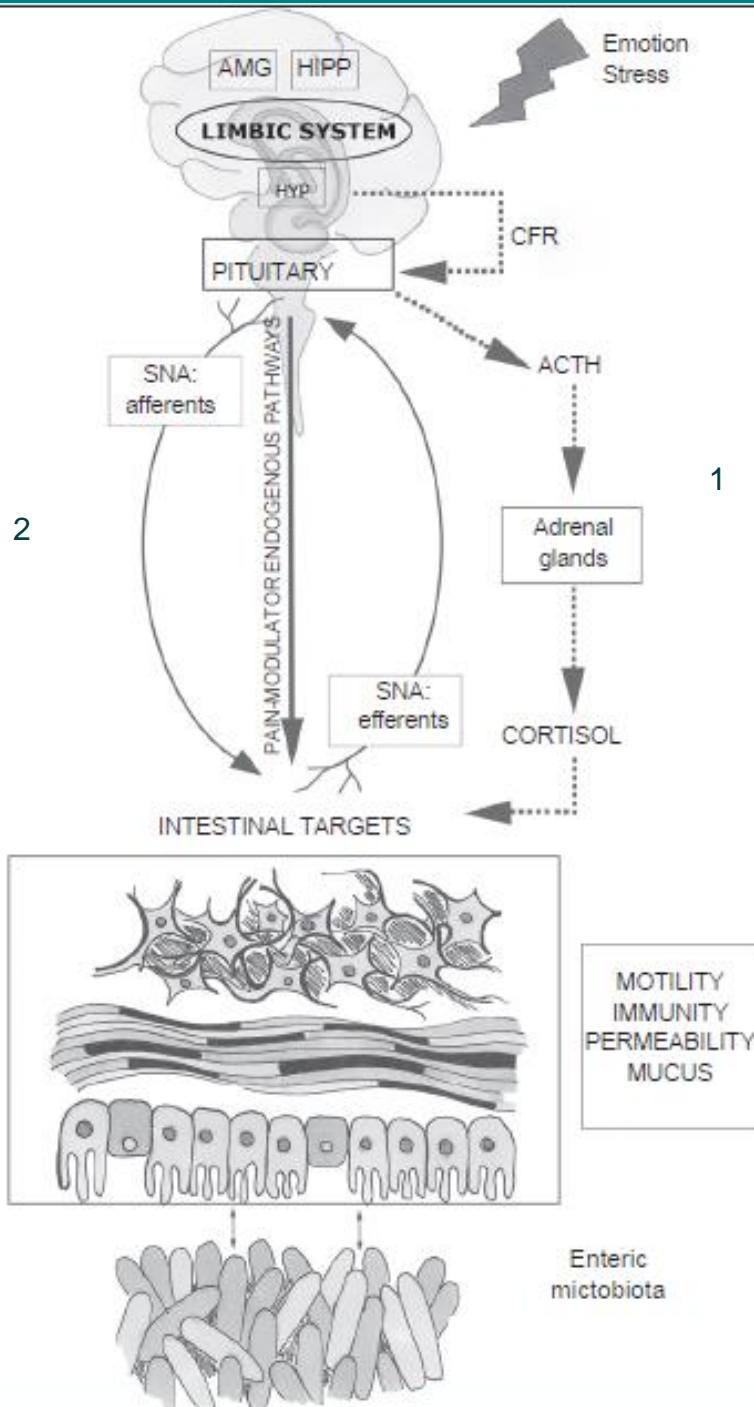
-1) Ativação do HPA- estimula a liberação de fator de liberação de corticotrofina (CRF) pelo hipotálamo (HYP)

-CRF- estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária

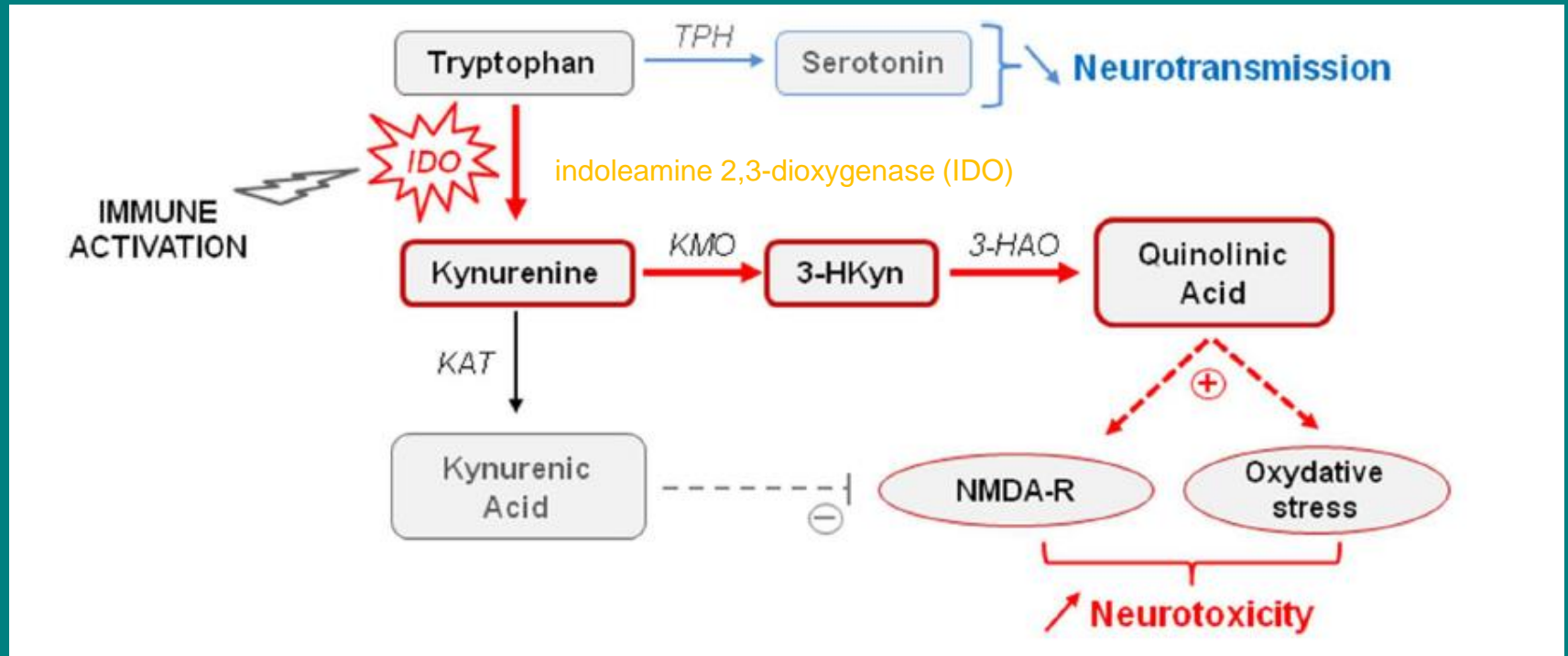
-ACTH- estimula a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais

2) Comunicação entre intestino (sistema nervoso entérico, camada muscular, e mucosa) e CNS por vias autonômicas aferentes e eferentes- Modulação da motilidade, imunidade, permeabilidade e secreção de muco

3) Papel bidirecional da microbiota- papel na neuroinflamação

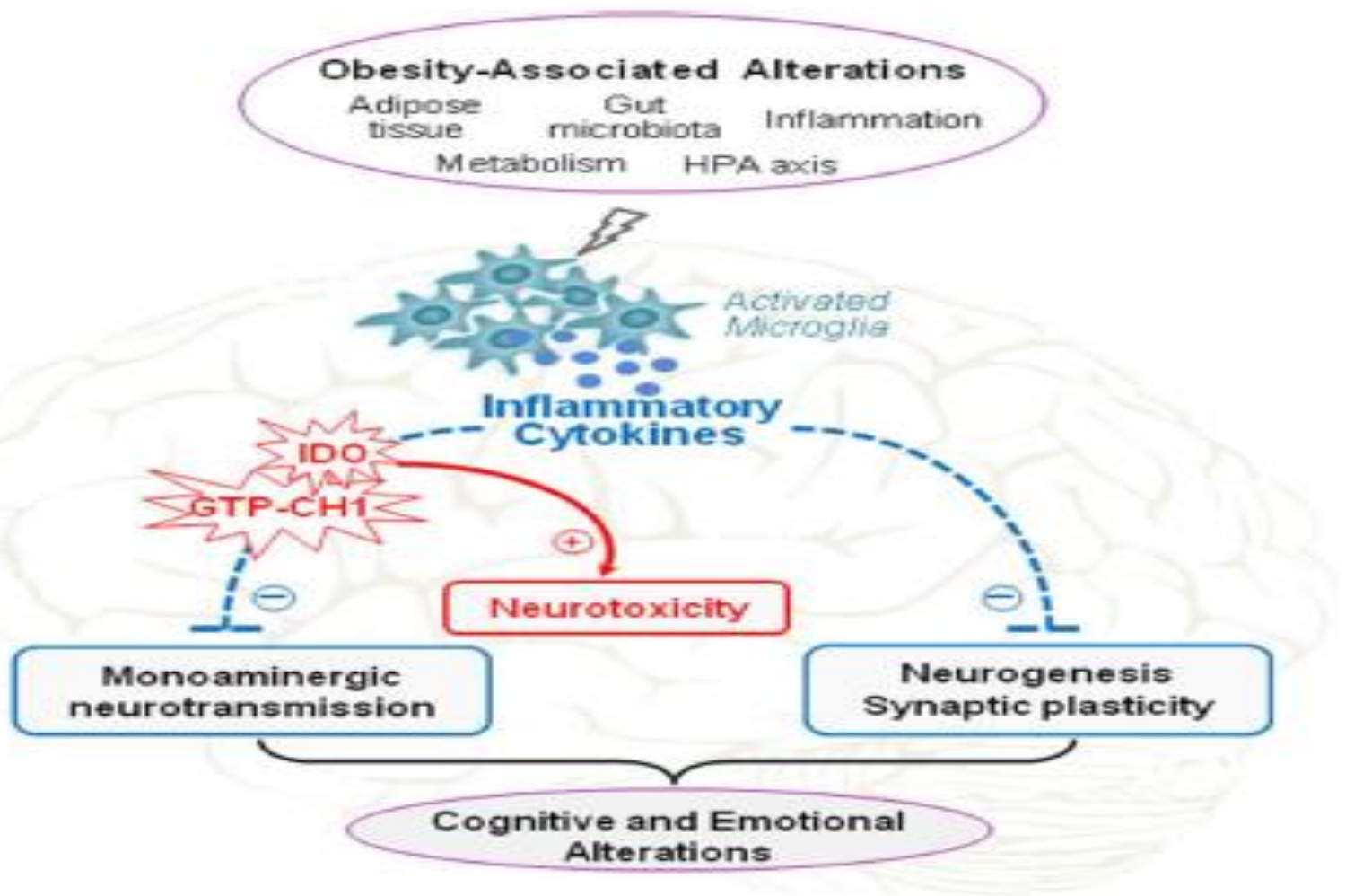


# Neuroinflamação e síntese de neurotransmissores





# O desbalanço na neuroinflamação altera a síntese de neurotransmissores

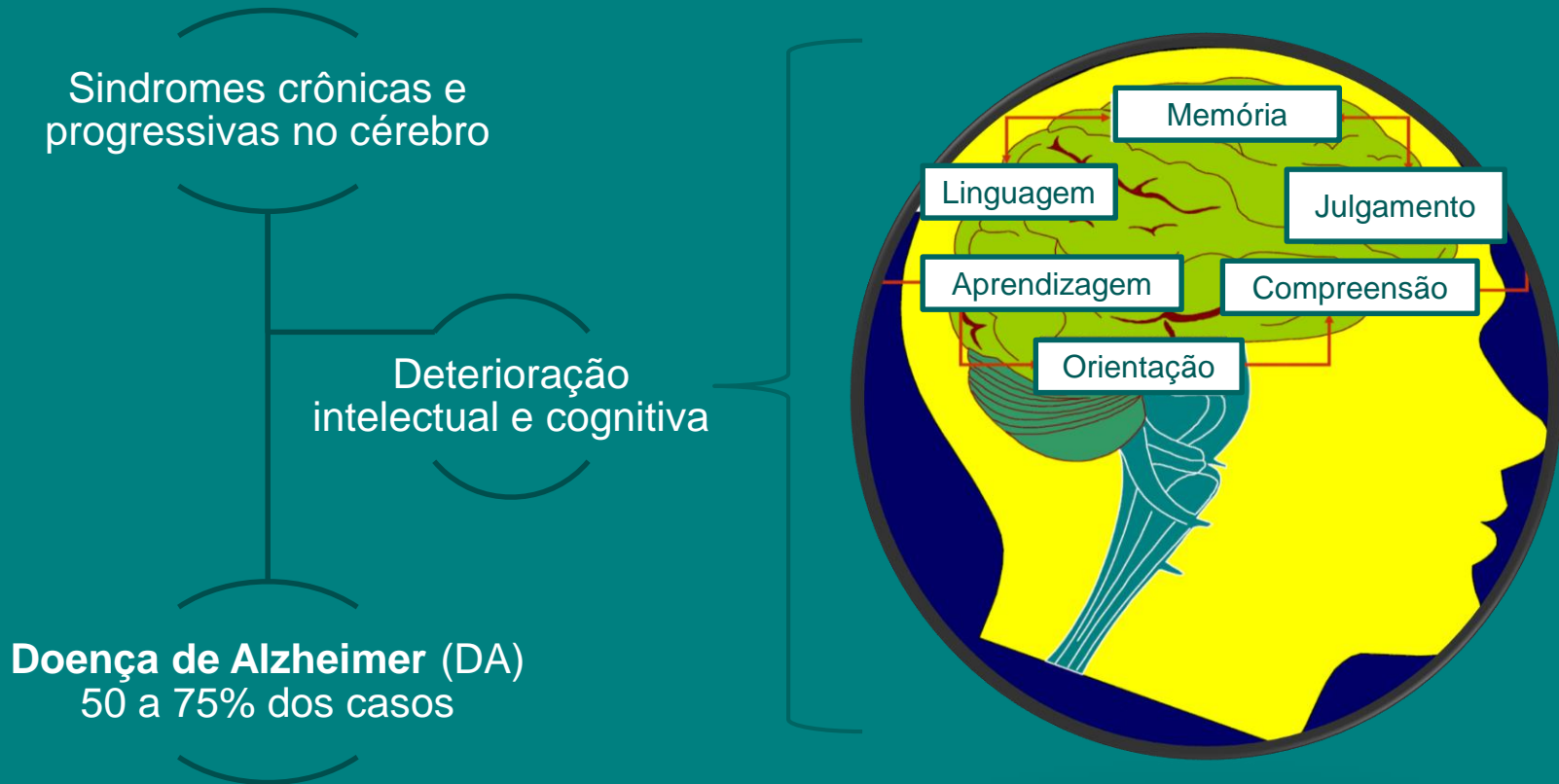


Alguns aspectos de doenças mentais e neurodegenerativas-  
enfoque no cuidado nutricional

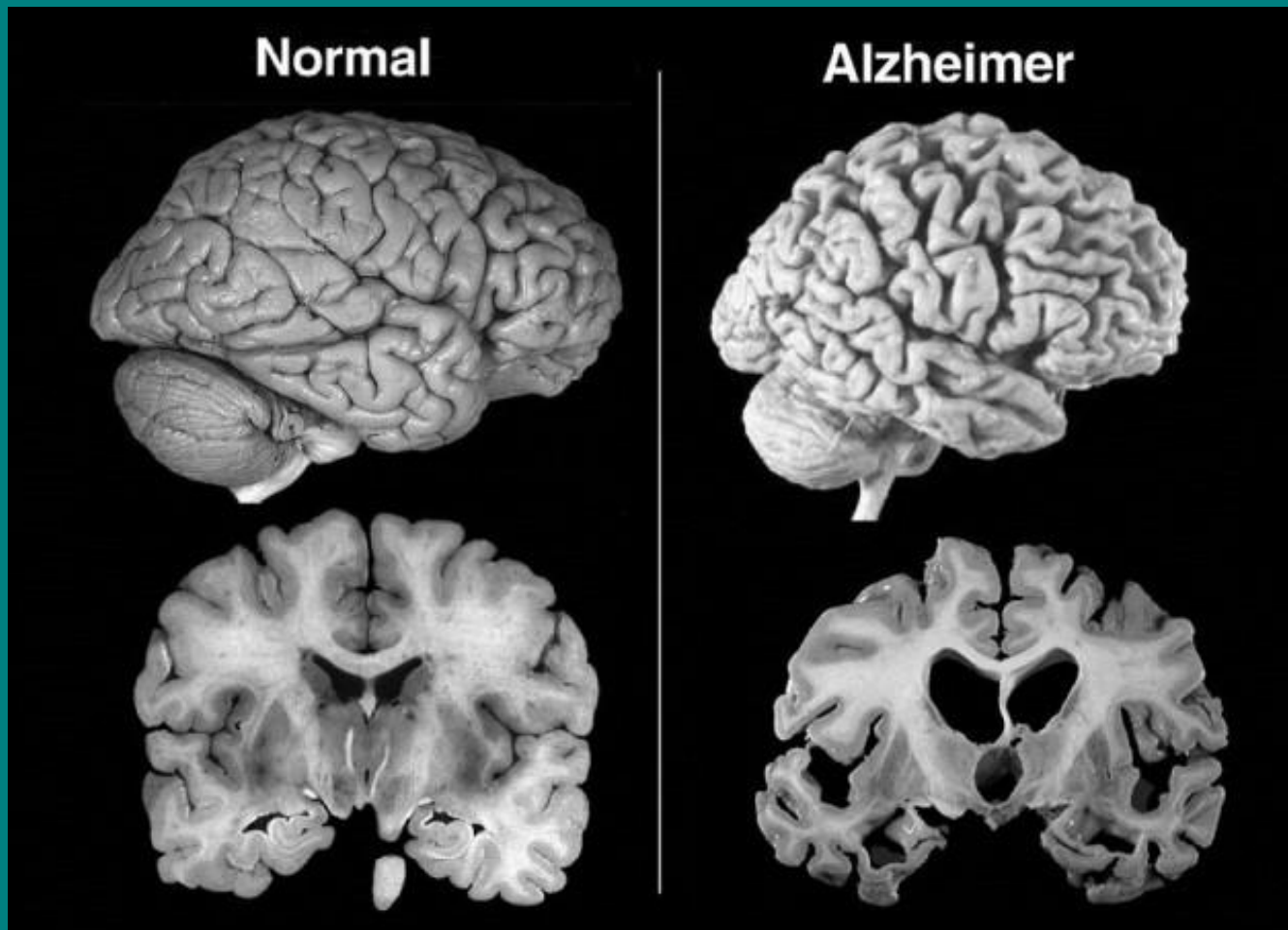
# Doenças neurodegenerativas

- Demências
- Doença de Alzheimer
- Demência Vascular
- Doença de Parkinson
- Esclerose Múltipla

# DEMÊNCIAS



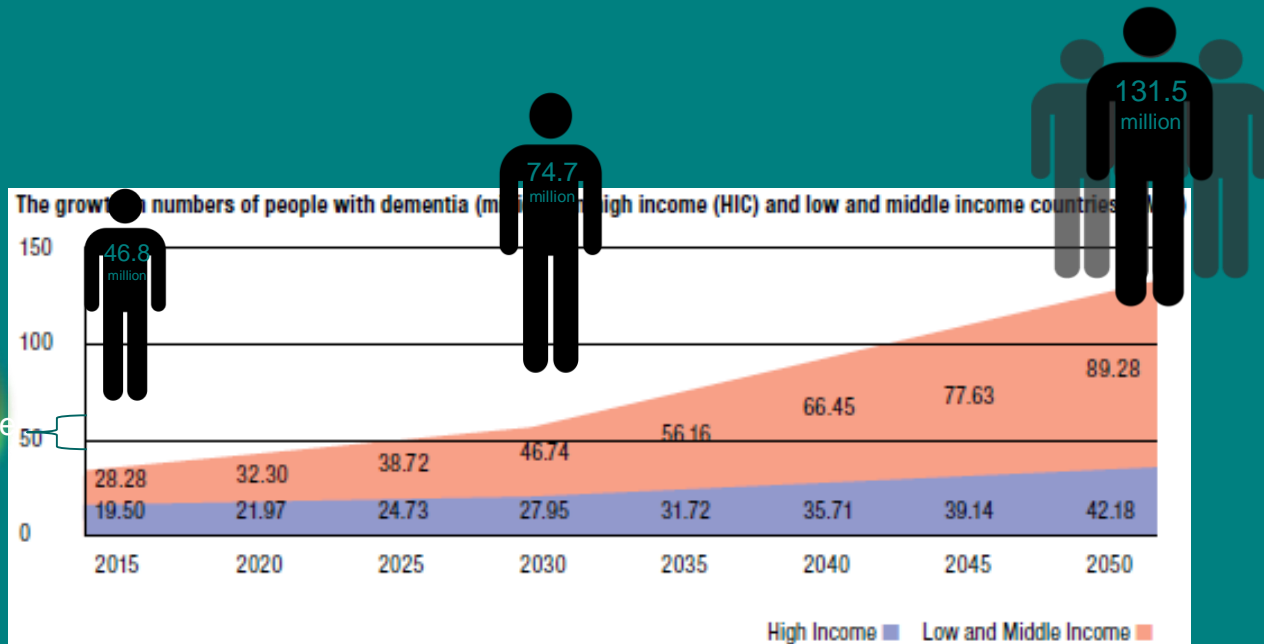
# Doença de Alzheimer



# Doença de Alzheimer- Dados epidemiológicos

- **Delphi Consensus Study 2005** Prevalência 24,3 milhões, Incidência 4,6 milhões
- **Global Burden of Disease 2010** Prevalência 35,6 milhões, Incidência 7,7 milhões
- **ADI 2015** Prevalência 46,8 milhões, Incidência 9.9 milhões

58%  
países de média e  
baixa renda



# Doença de Alzheimer- Dados epidemiológicos



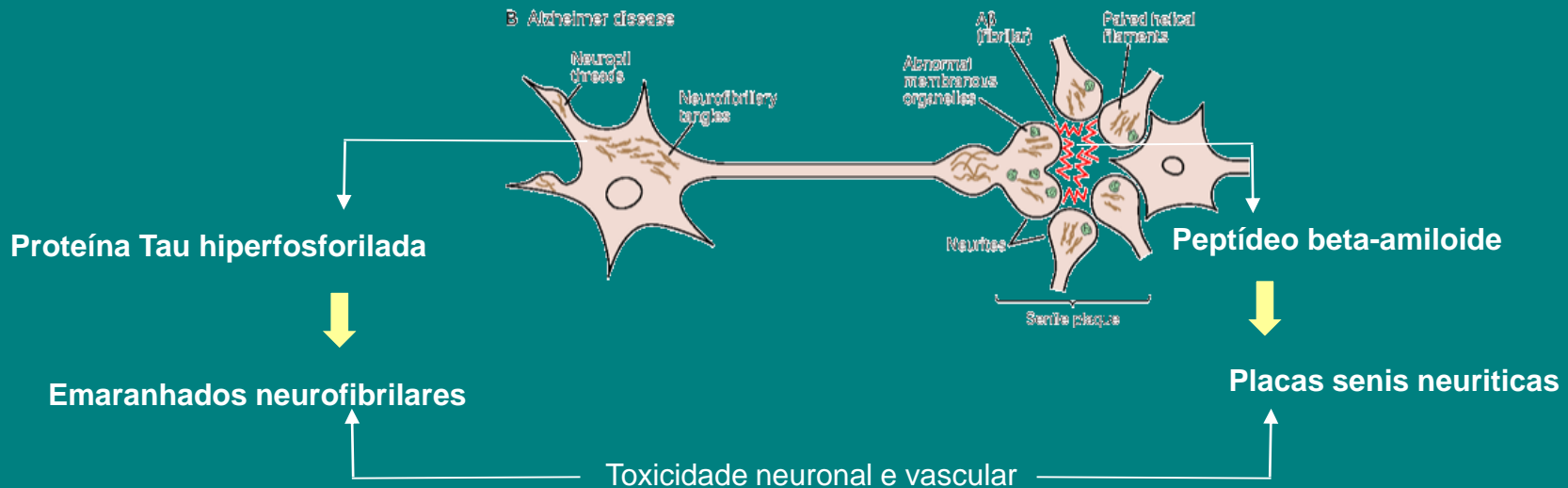
Entre os nove países com maior prevalência



Quinto país com maior prevalência

# Doença de Alzheimer- Aspectos Fisiopatológicos

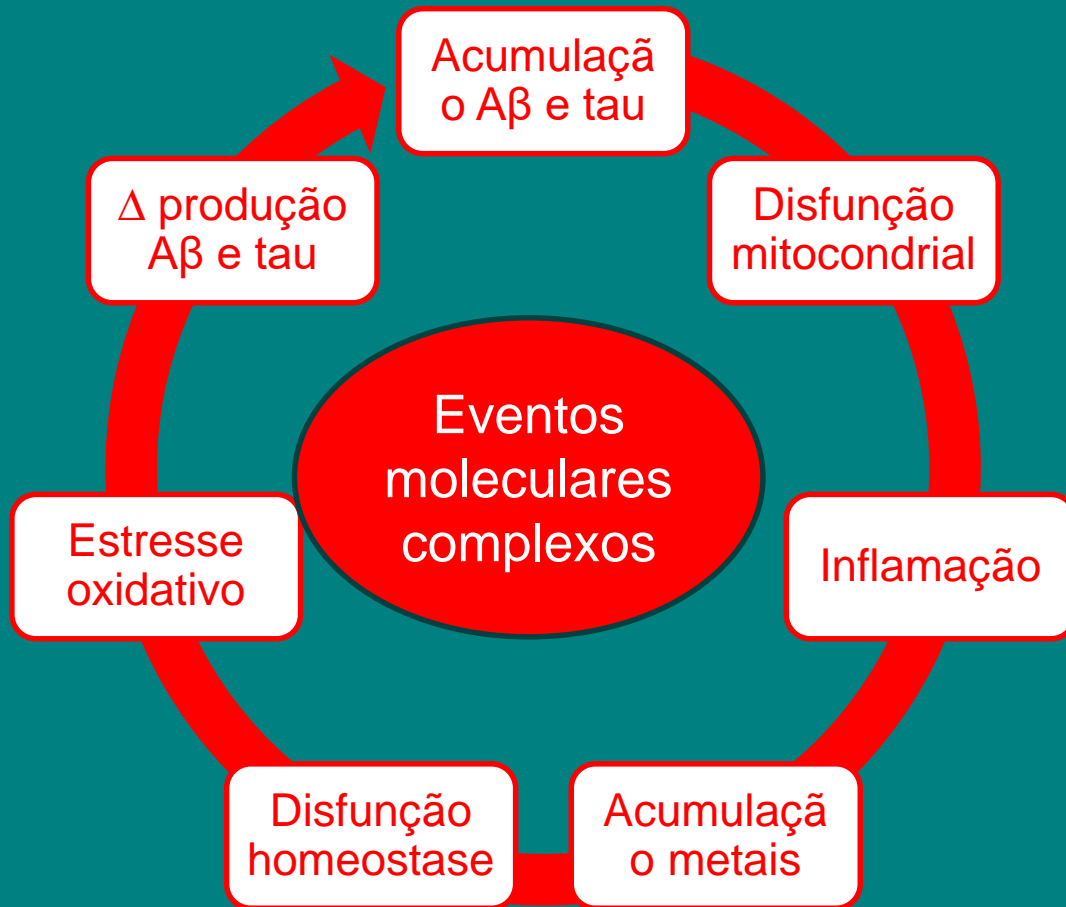
## Perda neuronal e sináptica progressiva



Lobo medial temporal



# Doença de Alzheimer



# Fatores de Risco

- Idade;
- Histórico familiar;
- Baixa escolaridade;
- Lesões cerebrais.



# Peso corporal na meia idade e risco de DA

- Muito baixo peso= aumento do risco em cinco vezes (CI= 0,9-33,7;  $p < 0,01$ ); OR=7,9
- Peso elevado= aumento do risco em 9 vezes (CI= 2,4-37,3,  $p < 0,001$ ); OR=12,6

# Obesidade e DA

- Controvérsias na literatura
- Obesidade na meia idade (40-50 anos) mostra associação com demências
  - Dados mais evidentes na demência vascular
  - Obesidade na meia idade= parece estar mais associada à função executiva e testes de velocidade do processamento (=comprometimento vascular; DA= memória episódica )

# Obesidade e DA

- Obesidade nas idades mais avançadas parece até ser protetor (críticas quanto aos instrumentos utilizados!)
- Nem todos os estudos controlam as mesmas variáveis (comorbidades, aspectos educacionais, etc)= controvérsia!

# Variáveis associadas à obesidade

- Inflamação sistêmica
- Comorbidades, principalmente resistência à insulina
- Obesidade Central (prodrômico da DA)
  
- Estudo em cérebros humanos: autópsia comparando obesos sem DA (n=12) e não obesos sem DA (n=10) e DA controles (n=3) - maior indicação de beta amiloide no hipocampo, APP e TAU fosforilada nos obesos (Mrak, 2009).

# Perda de peso e DA- hipóteses

## Fatores Primários

- Transtornos cognitivos, comportamentais e motores
- Atrofia do lobo medial temporal
- Disfunções do olfato e paladar

## Fatores Secundários

- Efeitos colaterais de medicamentos
- Fatores sociais
- Comorbidades



Esquecimentos de comer

Recusa ao alimento

Aumento do gasto energético

Incapacidade de realizar tarefas complexas (compra e preparo do alimento)

Perda do apetite

# Perda de peso/Desnutrição e DA

- Perda de peso ocorre entre 20-45% dos pacientes com DA (Besser et al, 2014; Gillette-Guyionet et al, 2000; Guérin et al, 2005; White et al, 1996; Wolf-Klein et al, 1992)
- Risco de desnutrição- 14 a 80% (Droogsma et al, 2013; Gilioz et al, 2009; Guérin et al, 2005; Nourhashemi et al, 2005; Ousset et al, 2008; Saragat et al, 2012; Scheltens 2009; Spaccavento et al, 2009; Vellas et al, 2005)
- Desnutrição – 0 a 9% (Droogsma et al, 2013; Guérin et al, 2005; Saragat et al, 2012; Scheltens 2009)
  - Maior proporção na era pré-inibidores da colinesterase (Gillette-Guyonett et al, 2006)



Existem 3 fases na Doença de Alzheimer  
com aproximadamente 2 a 3 anos cada

Fase primária.

Fase secundária.

Fase terciária.

# 1ª Fase da DA – Primária, inicial ou leve

- Distrações
- Esquecimentos frequentes
- Dificuldade em lembrar nomes/palavras
- Dificuldade em aprender novas informações
- Desorientação em espaços não familiares
- Redução nas atividades sociais dentro e fora de casa.



Kelly, 2003 apud FALCÃO, D. V. S. Doença de Alzheimer: Um Estudo sobre o Papel das Filhas Cuidadoras e suas Relações Familiares. Universidade de Brasília, 2006.

# Fase leve- Alzheimer

- Sintomas relacionados a envelhecimento normal são mais evidentes (perda da sensibilidade gustativa, perda do limiar de sede)
  - Uso de ervas e especiarias
  - Participação do idoso na preparação do alimento, mesmo que timidamente
  - Estimular permanentemente o consumo de água e líquido
- A alimentação como exercício cognitivo: utilização do diário alimentar

# O diário alimentar como treino cognitivo

- Exercícios de memória com a utilização do diário alimentar



# Educação nutricional como espaço de treino cognitivo e social

- O ato social de comer e preservação/estimulação da memória/estabelecimento de redes sociais



Santos GD, Ribeiro SML. Aspectos afetivos relacionados ao comportamento alimentar dos idosos frequentadores de um centro de convivência. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol 2011; 14: 319-328,

## 2ª Fase da DA – Intermediária ou secundária

- Perda das habilidades cognitivas
- Perda mais pronunciada da memória
- Deterioração das habilidades verbais
- Diminuição do conteúdo e da variação da fala
- Aumento de transtornos comportamentais
- Possível surgimento de fenômenos psicóticos.

# Fase moderada

- O idoso esquece que já realizou as refeições



- Importância de se realizar várias refeições pequenas durante o dia
- Importância (difícil) de manter as refeições juntamente com a família
- Maior incidência de disfagias: atenção à consistência, uso de espessantes.
- Aromatização da água ajuda na ingestão (folhas de hortelã, cascas de frutas)
- Maior queixa quanto a texturas

# 3ª Fase da DA – Terciária ou Avançada

- Transtornos na fala- de monossilábica a total desaparecimento
- Sintomas psicóticos transitórios
- Perda do controle da bexiga e do intestino;
- Alterações importantes na marcha e movimentos involuntários.



# Fase avançada

- Apatia, perda cognitiva absoluta
- Risco grave de broncoaspiração e asfixia
- Incapacidade de se alimentar sozinho
- Esquecimento da finalidade dos talheres
- Não sabe o que fazer com o alimento na boca
- Disfagias



# Fase avançada

- Dieta pastosa
- Líquidos com espessantes ou engrossados
- Necessidade de suplementos hipercalóricos
- Possível necessidade de suporte nutricional por sonda enteral, gastrostomia ou ileostomia.



# Tratamento Farmacológico- inibidores da acetil-colinesterase

- Donepezila
- Rivastigmina
- Galantamina

# Demência vascular



# Doença de Parkinson

Distúrbio neurológico degenerativo primário idiopático

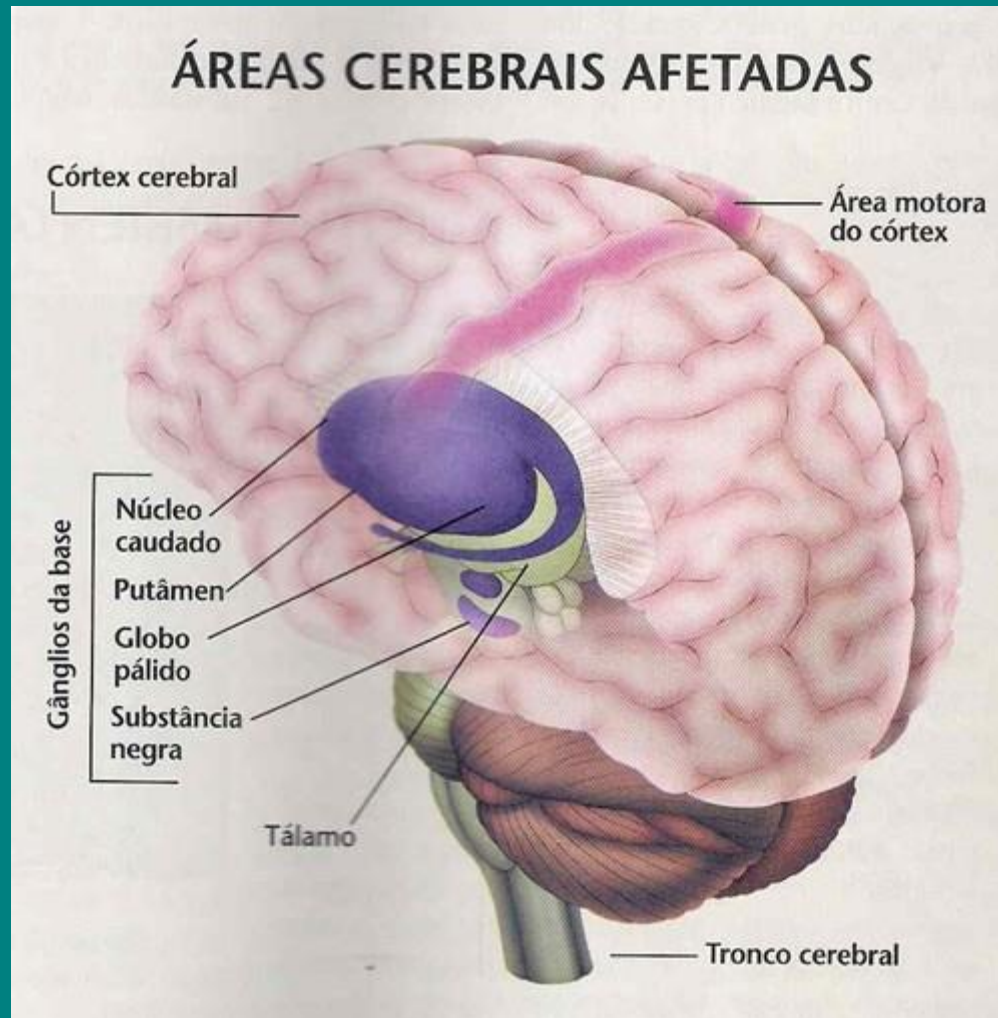
Afeta o sistema motor do indivíduo

Ocorre a perda de neurônios (que produzem principalmente dopamina) da área compacta da substância negra

Deterioração da transmissão dos movimentos musculares



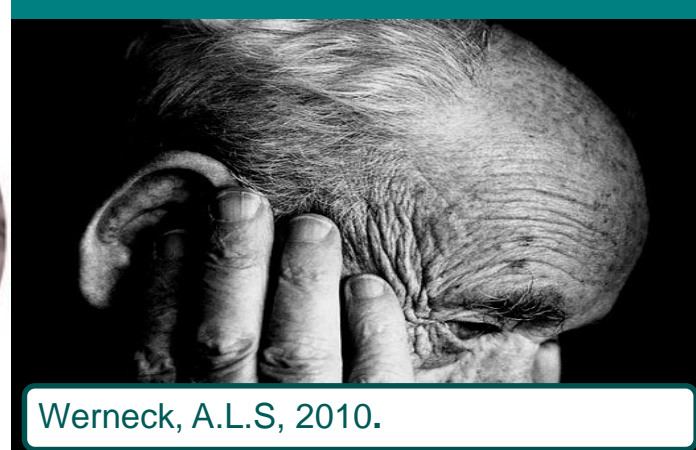
# Doença de Parkinson



# Doença de Parkinson

- Segunda doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo.

Ocorrem alterações funcionais dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico.



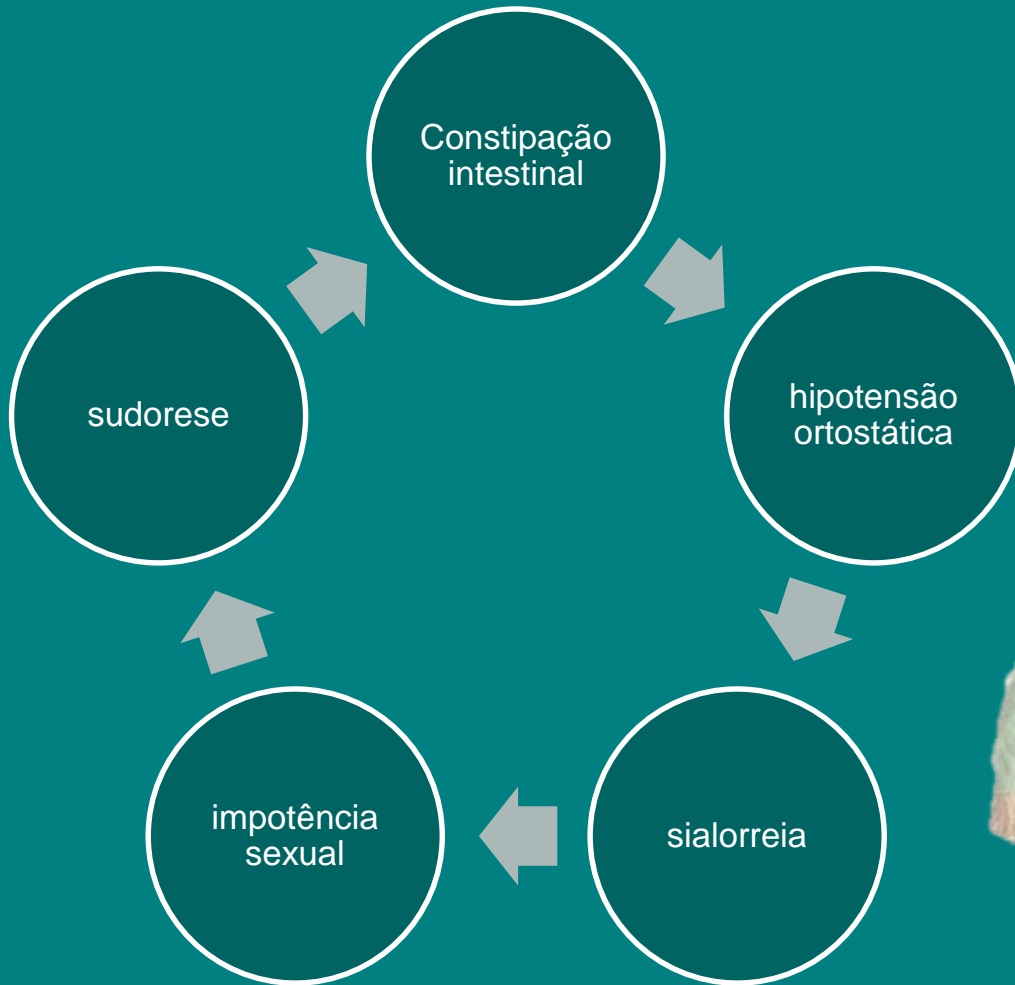
# Quadro clínico (geralmente mais evidentes com cerca de 80% de redução na dopamina)



Em muitos casos o paciente desenvolve disfagia, começa a salivar e está em risco de sufocação e aspiração.



# Disautonomia



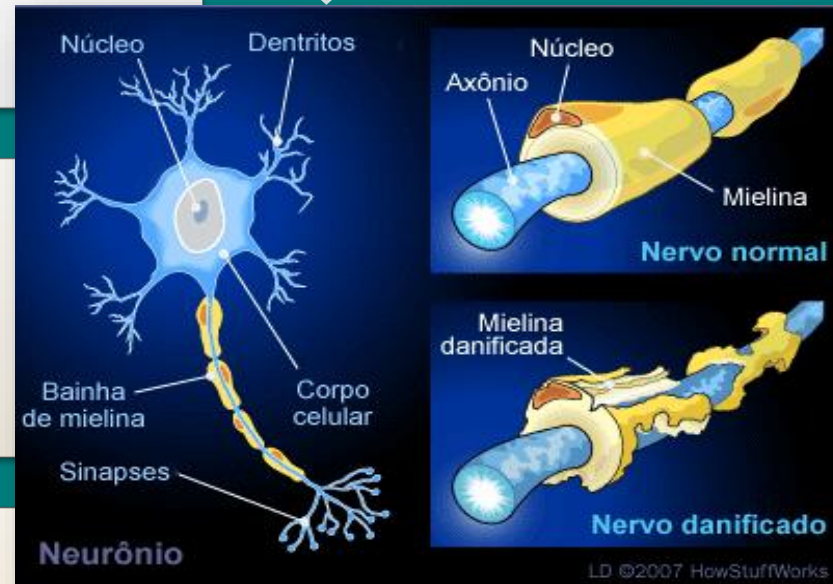
- Medicamentos antiparkinsonianos – A levodopa é convertida em dopamina nos gânglios da base, produzindo alívio dos sintomas.
- Terapia anticolinérgica – São efetivos no controle do tremor e rigidez, podem ser utilizados em combinação com a levodopa e se contrapõem à ação do neurotransmissor acetilcolina.

# Esclerose Múltipla

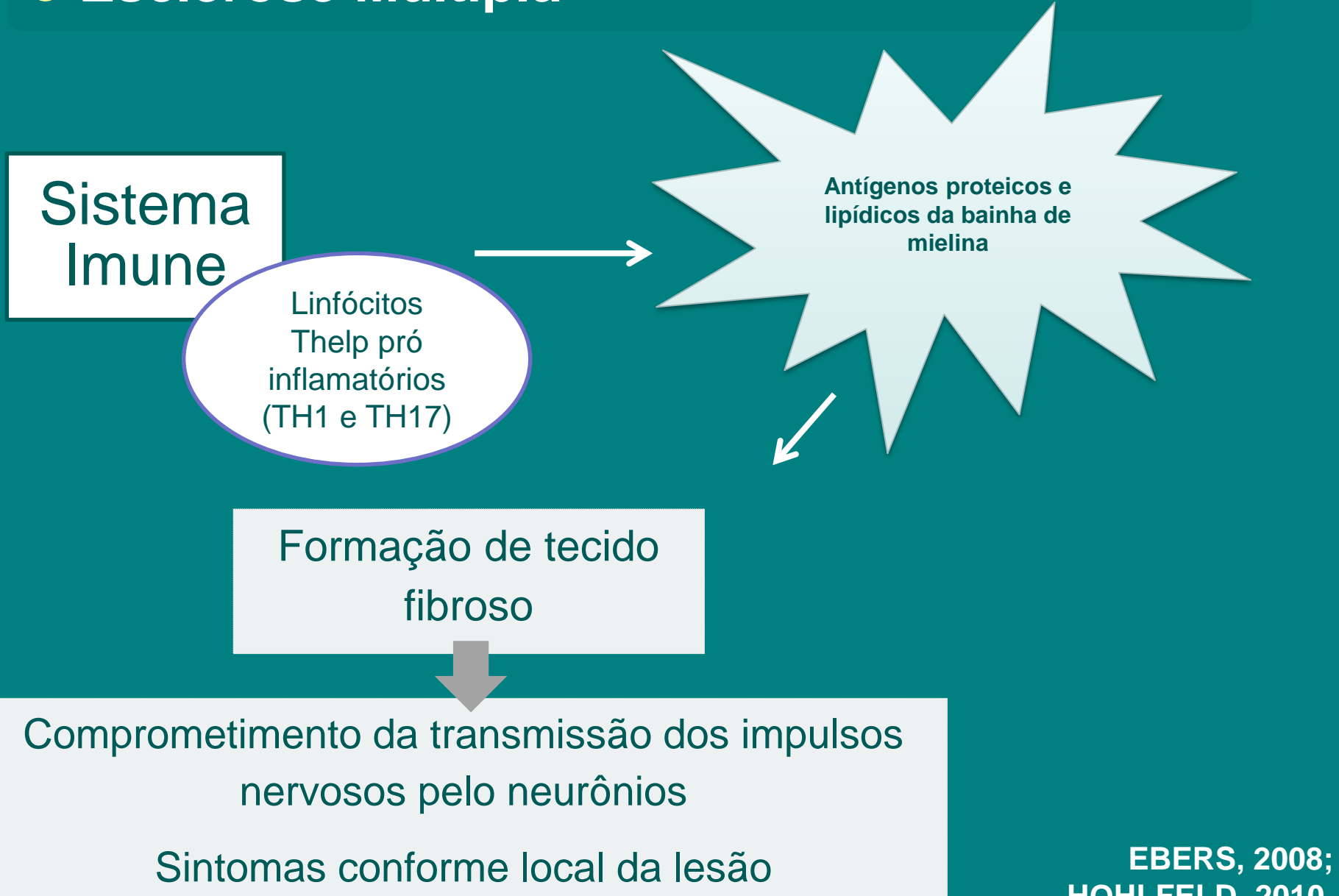
Doença inflamatória crônica,  
desmielinizante, autoimune que afeta  
o SNC

Degradação da bainha de mielina  
Responsável pela proteção das  
células nervosas do cérebro e da  
medula espinhal

Causa mais importante de doença do  
SNC em adultos jovens



# Esclerose Múltipla

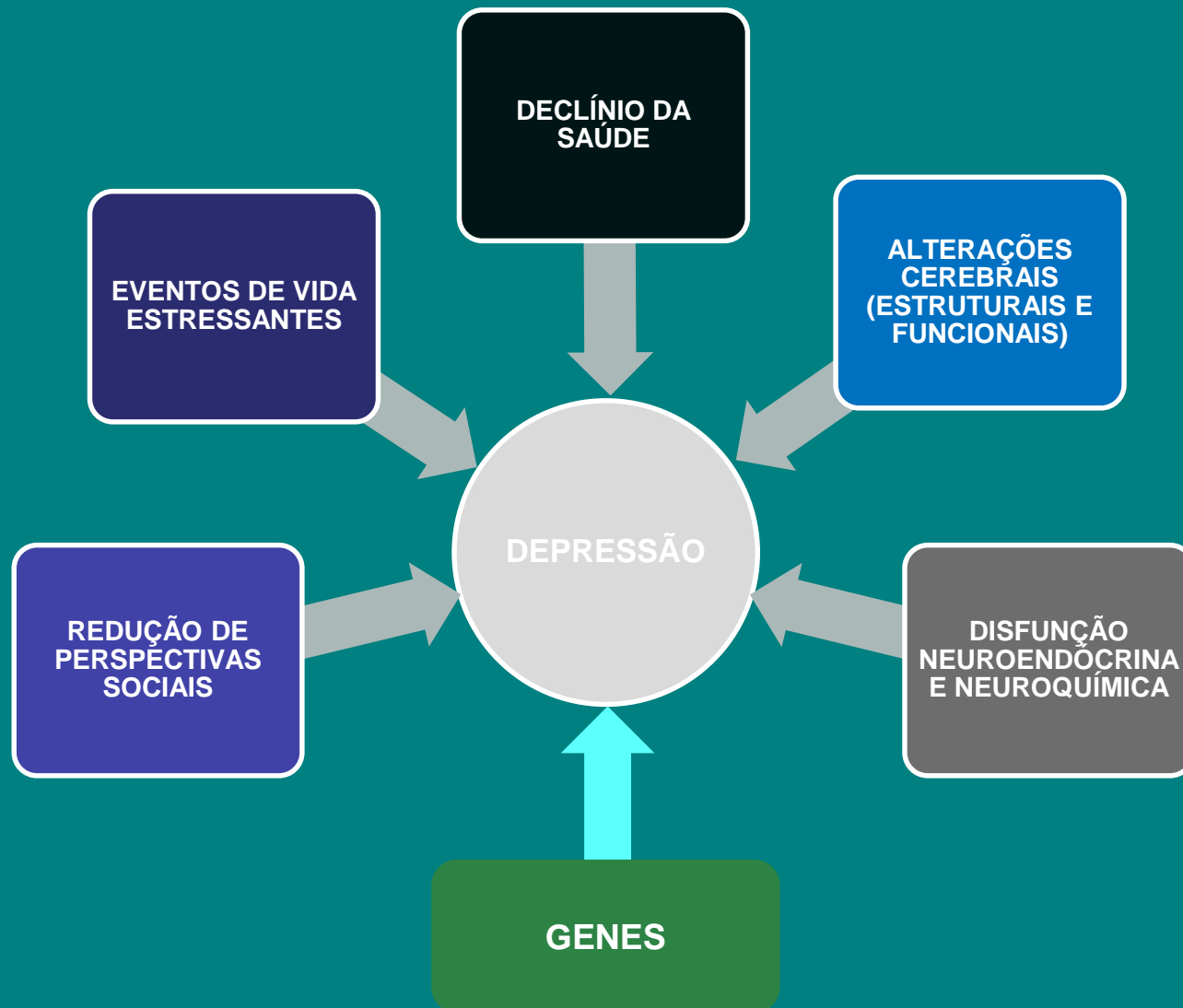


## ⦿ Etiologia da doença



# Morbidade depressiva- alguns aspectos

# DEPRESSÃO - PROCESSO MULTI-FATORIAL



# As 10 maiores causas de sobrecarga de doença no mundo: 2004 -2030

2004 Disease or injury	As % of total DALYs	Rank		Rank	As % of total DALYs	2030 Disease or injury
Lower respiratory infections	6.2	1		1	6.2	Unipolar depressive disorders
Diarrhoeal diseases	4.8	2		2	5.5	Ischaemic heart disease
Unipolar depressive disorders	4.3	3		3	4.9	Road traffic accidents
Ischaemic heart disease	4.1	4		4	4.3	Cerebrovascular disease
HIV/AIDS	3.8	5		5	3.8	COPD
Cerebrovascular disease	3.1	6		6	3.2	Lower respiratory infections
Prematurity and low birth weight	2.9	7		7	2.9	Hearing loss, adult onset
Birth asphyxia and birth trauma	2.7	8		8	2.7	Refractive errors
Road traffic accidents	2.7	9		9	2.5	HIV/AIDS
Neonatal infections and other <sup>a</sup>	2.7	10		10	2.3	Diabetes mellitus
COPD	2.0	13		11	1.9	Neonatal infections and other <sup>a</sup>
Refractive errors	1.8	14		12	1.9	Prematurity and low birth weight
Hearing loss, adult onset	1.8	15		15	1.9	Birth asphyxia and birth trauma
Diabetes mellitus	1.3	19		18	1.6	Diarrhoeal diseases



# Etiologia baseada na neurobiologia

- Hipótese monaminérgica : mudanças na concentração de monoaminas (5-HT, noradrenalina e dopamina)
- As monoaminas estimulam a expressão genética de NEUROTROFINAS, como o FATOR NEUROTROPICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF), necessárias para a função e a sobrevivência dos neurônios do SNC

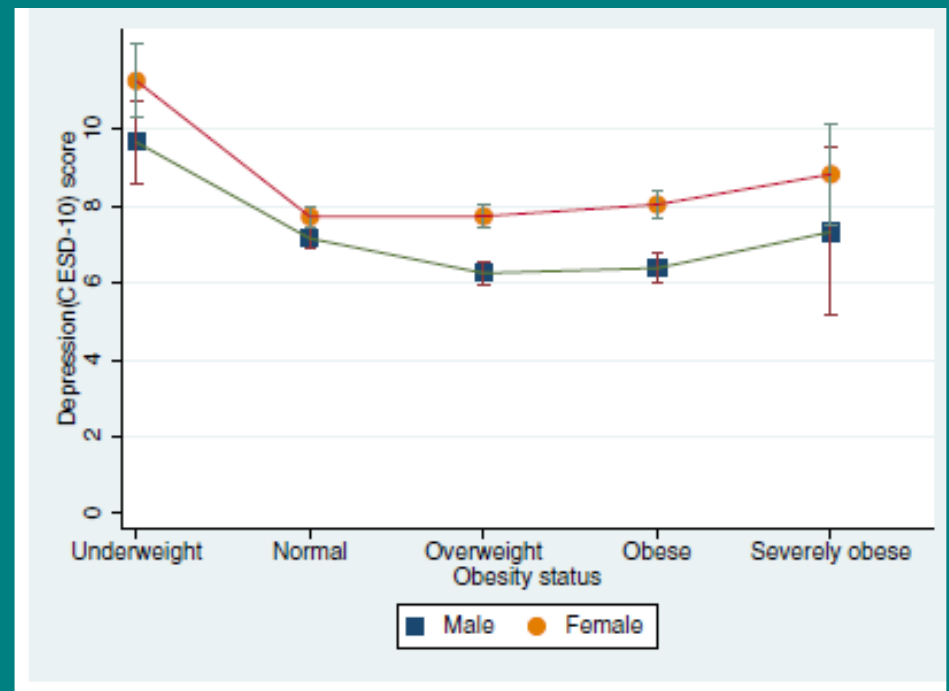
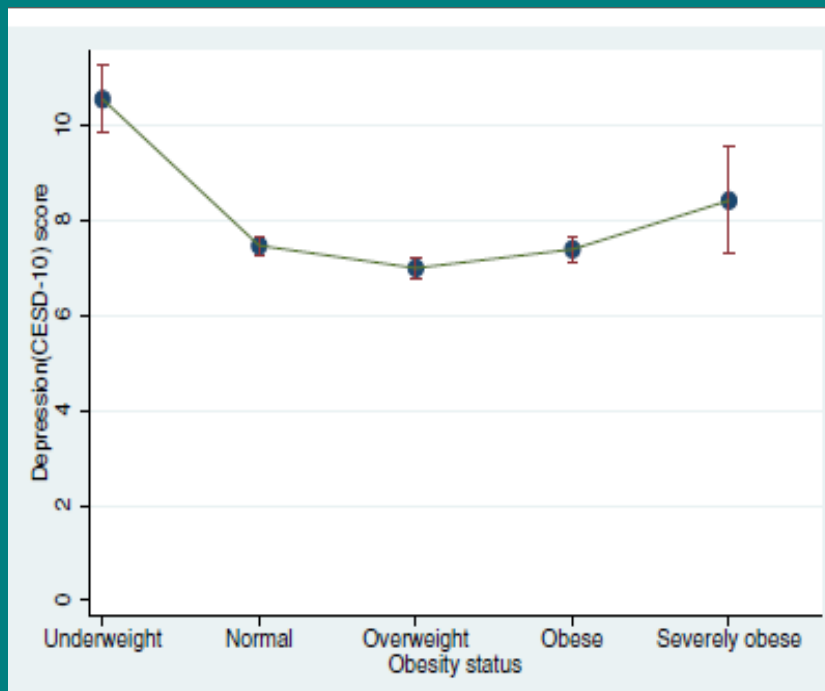
# Neuroinflamação e morbidade depressiva

- Tratamento “localizado” parece não ser totalmente eficiente
- Estudos atuais propondo tratamento sistêmico
- Foco na inflamação
- Perspectiva para o papel da nutrição

# Estado nutricional

## Depressão e Peso corporal

Korean Longitudinal Study of Aging (KLoSA). 7672 adultos entre 50 e 102 anos  
IMC e CES-D (versão coreana)



Noh et al. Body mass index and depressive symptoms in middle aged and older adults. BMC Public Health 2015; 15:310

# Relação entre peso (adiposidade) excessivo e sintomas depressivos/depressão: Caminhos mais prováveis



- Inflamação sistêmica
- Comorbidades, principalmente resistência à insulina

# Relação entre peso (adiposidade) excessivo e sintomas depressivos/depressão: resultados controversos

- Estudo na China- 1965 indivíduos- relação inversa entre sintomas depressivos e gordura abdominal (Wong et al, 2011)
- EUA (Pittsburgh)- 1372 indivíduos de baixas condições econômicas- associação positiva entre sintomas depressivos e IMC (Florez et al, 2015)

# Perda de peso/Desnutrição e depressão

ANSAN Geriatric Study- Japão- 836 idosos- depressão associada com baixa massa corporal e sarcopenia (Kim et al, 2011).

Brasil, Londrina- 267 idosos. Associação entre risco nutricional e sintomas depressivos (Cabrera et al, 2007)

Baixo peso  
Sarcopenia  
Fragilidade

Condições  
econômicas e  
sociais

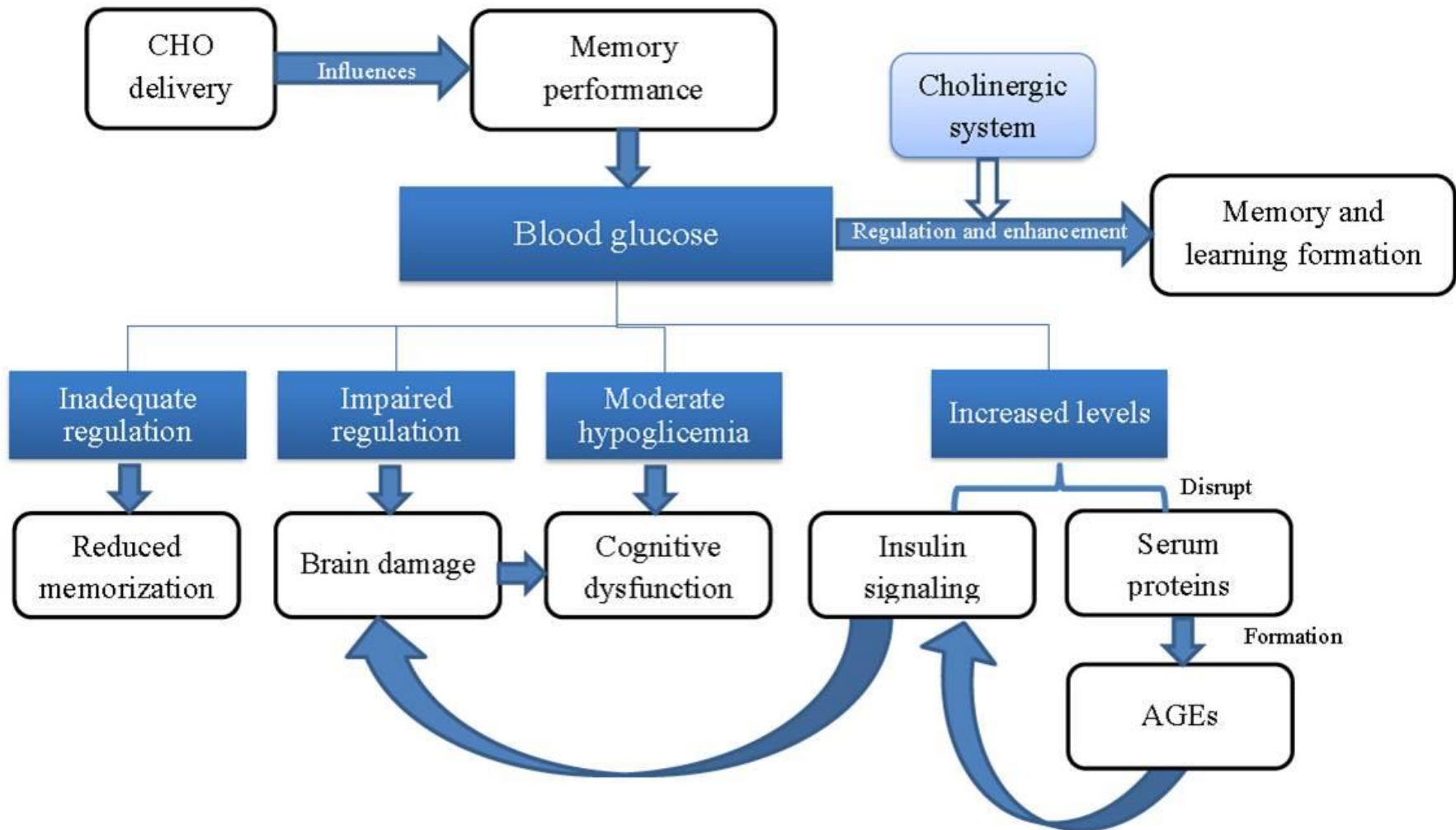
Anorexia da idade  
Ingestão  
insuficiente de  
alimentos

**Nutrientes e cérebro- aspectos a serem considerados em todos os transtornos cerebrais**

O metabolismo cerebral é fortemente dependente do correto fornecimento de macro e micronutrientes



# Carboidratos e Cérebro



# Carboidratos e índice glicêmico x depressão

- Women's health initiative (n= 87618 e 69954 no follow-up), mulheres pós menopausa
- Avaliação : QFA e Escala de depressão
- Uma das questões investigadas: relação entre o índice glicêmico e carga glicêmica da dieta a presença de sintomas depressivos

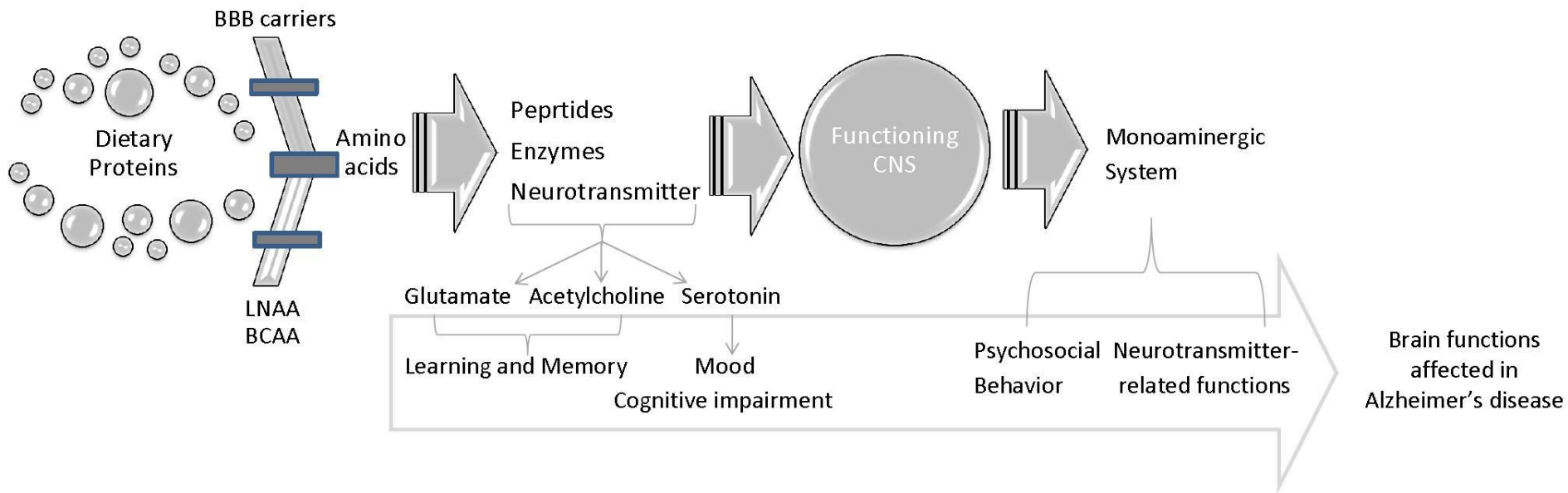
Baseline characteristics by dietary GI quintile and incidence of depression 3 y later<sup>1</sup>

Baseline characteristics	<i>n</i>	Dietary GI quintile					<i>P</i> <sup>2</sup>	Incident depression 3 y later		<i>P</i> <sup>2</sup>
		First (low)	Second	Third	Fourth	Fifth (high)		Yes	No	
Total <i>n</i>	69,954	13,990	13,991	13,991	13,991	13,991		4643	65,311	
Depression, <i>n</i>	4643	807	849	876	988	1123	<0.0001			
Median GI		47.0	49.8	51.7	53.5	56.3				

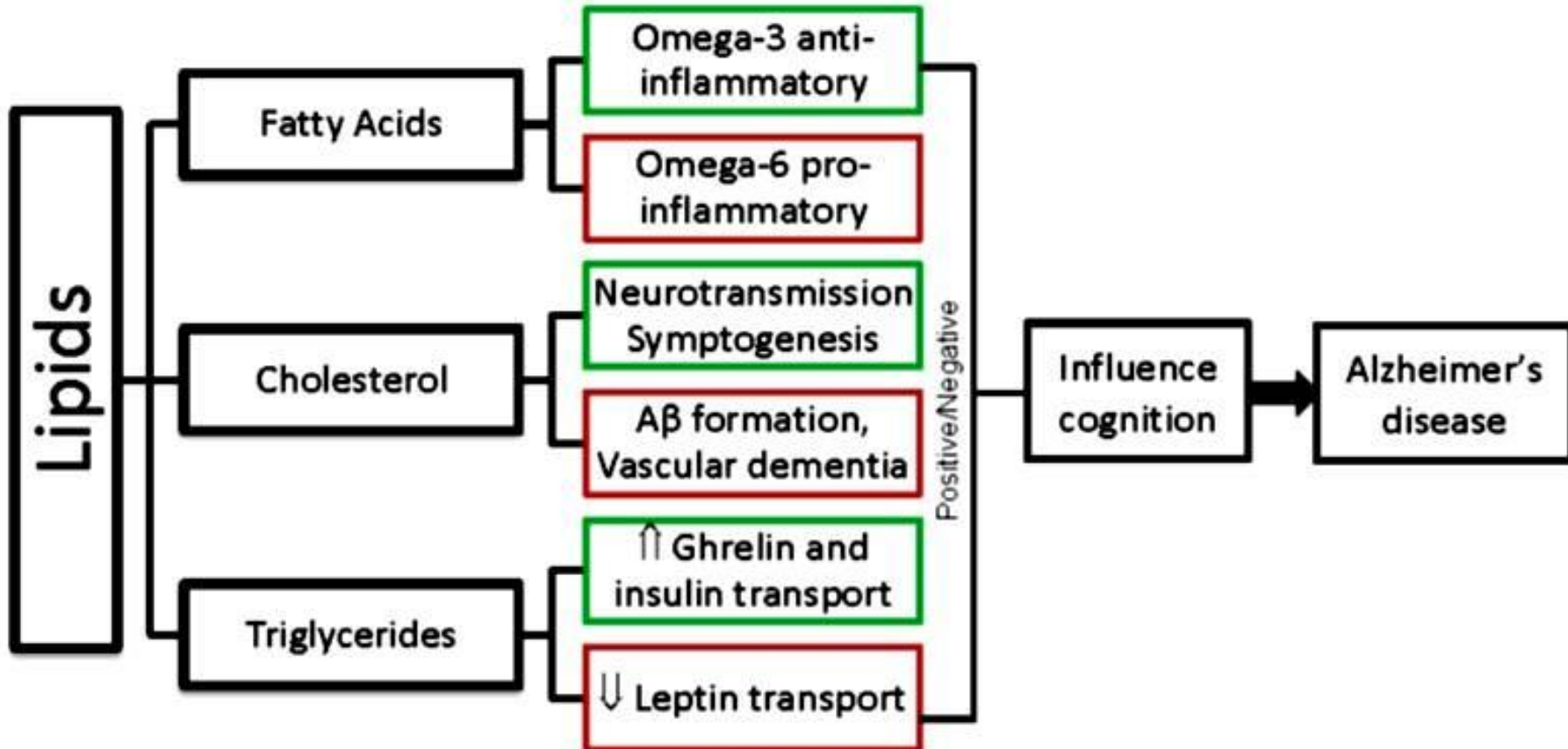
\*Ajuste por alguns tipos de alimentos fonte de diferentes tipos de carboidrato- o Quinto quintil foi mais significativo quando o consumo foi de açúcares de adição, e sacarose.

Gangwisch JE, Hale L, Garcia L et al, High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr 2015; 102: 454-63

# Proteínas, aminoácidos e Cérebro



# Lipídeos e Cérebro



# Nutrientes Antioxidantes



Espécies reativas oxidadas



Abundante no cérebro com DA



Demanda não suprida pelos sistemas antioxidantes

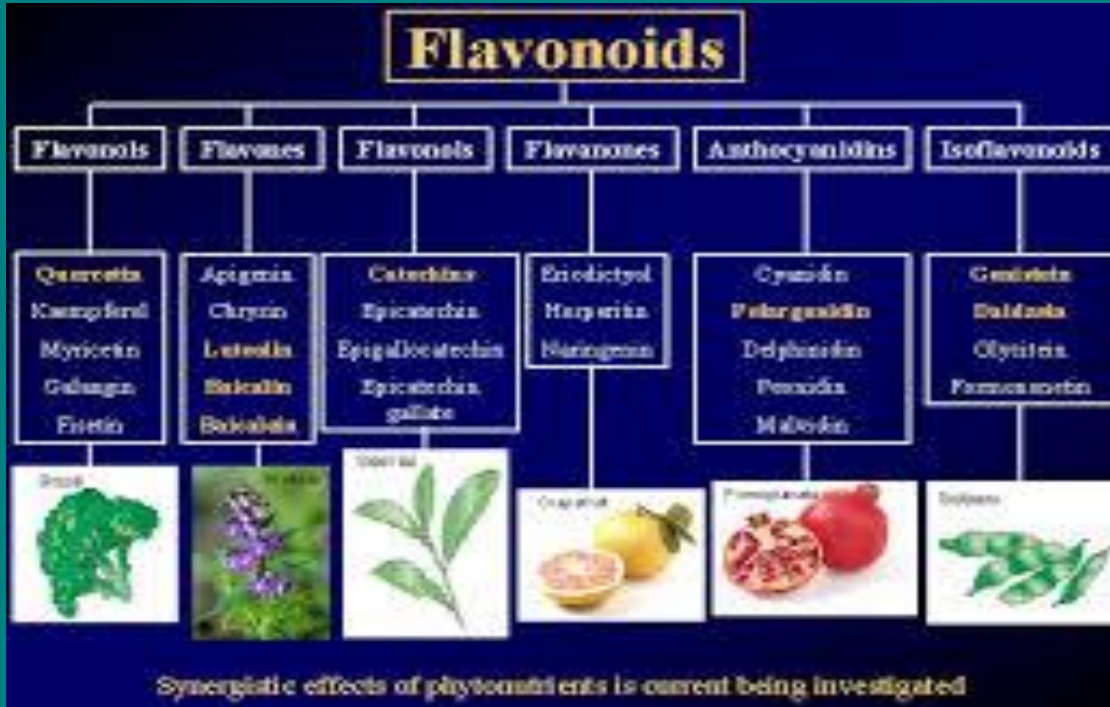


Danos a proteínas, lipídeos e DNA



Contribuição importante para a neurodegeneração

# Flavonóides



Neuroproteção

Melhora da  
função  
neuronal

**FLAVONOIDES**  
**Ação além de antioxidante**

Indução da  
neurogênese

Estímulo à  
regeneração  
neuronal





# Flavonoides- ações



## Algumas vias são inibidas

- Neuroinflamação
  - Redução da produção de óxido nítrico e de citocinas inflamatórias
- Viabilidade neuronal
  - Inibição da apoptose
  - Sobrevivência dos neurônios

**PREVENÇÃO DA  
NEURODEGENERAÇÃO**

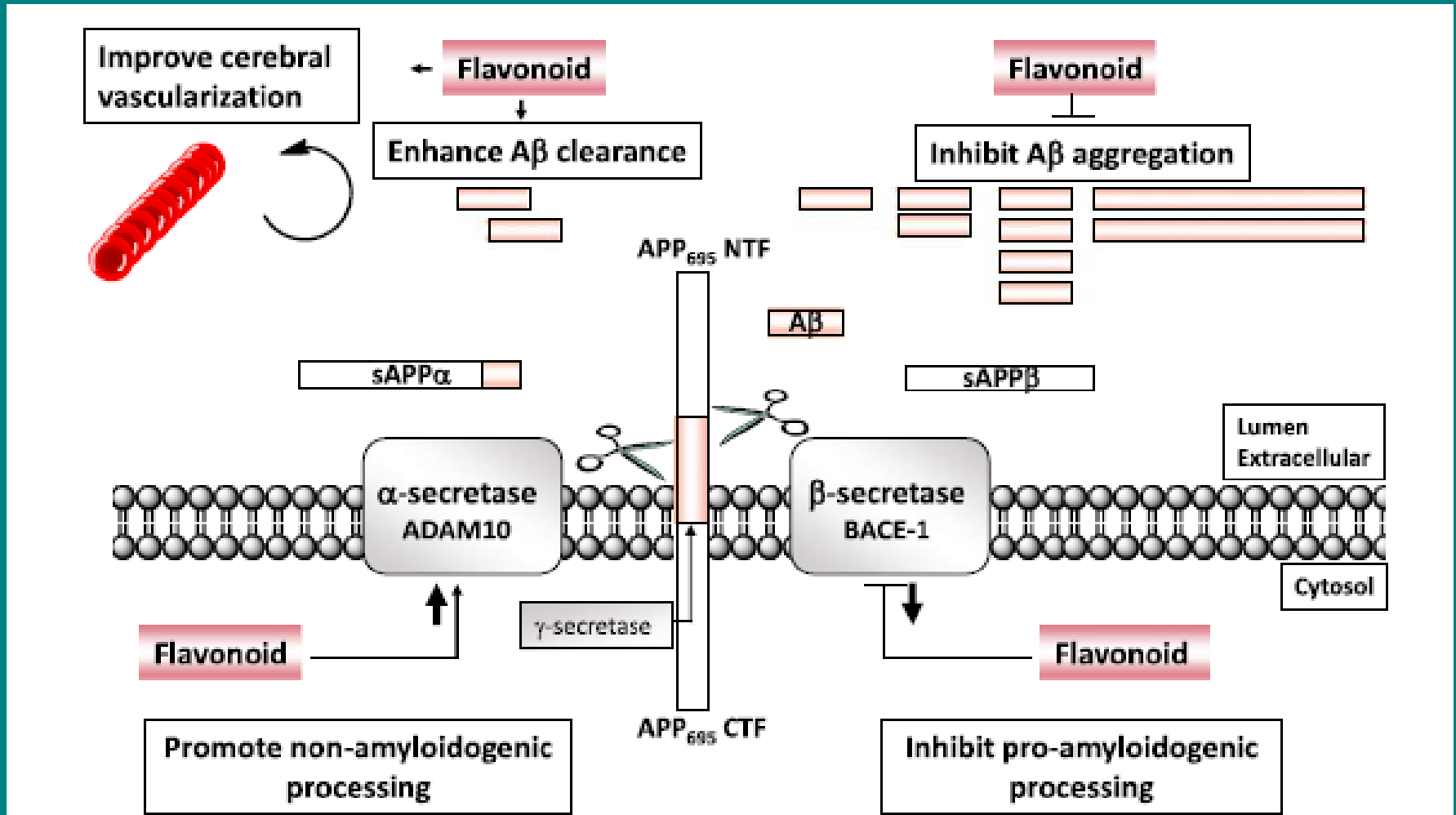
## Algumas vias são ativadas

- Morfologia Neuronal
  - Comunicação entre neurônios
  - Plasticidade Sináptica
- Efeitos vasculares
  - Aumento do fluxo sanguíneo
  - Angiogênese
  - Crescimento de novas células nervosas

**MELHORA DA MEMÓRIA E DA  
COGNIÇÃO**



# Flavonóides e processo amiloidogênico



B12 : Fígado , Ostras , Carne de vaca, ovos, Leite e derivados , Peixes (100g de Truta tem 40%, 100g de Salmão tem 50%, 100g de atum tem 15%), cereais enriquecidos

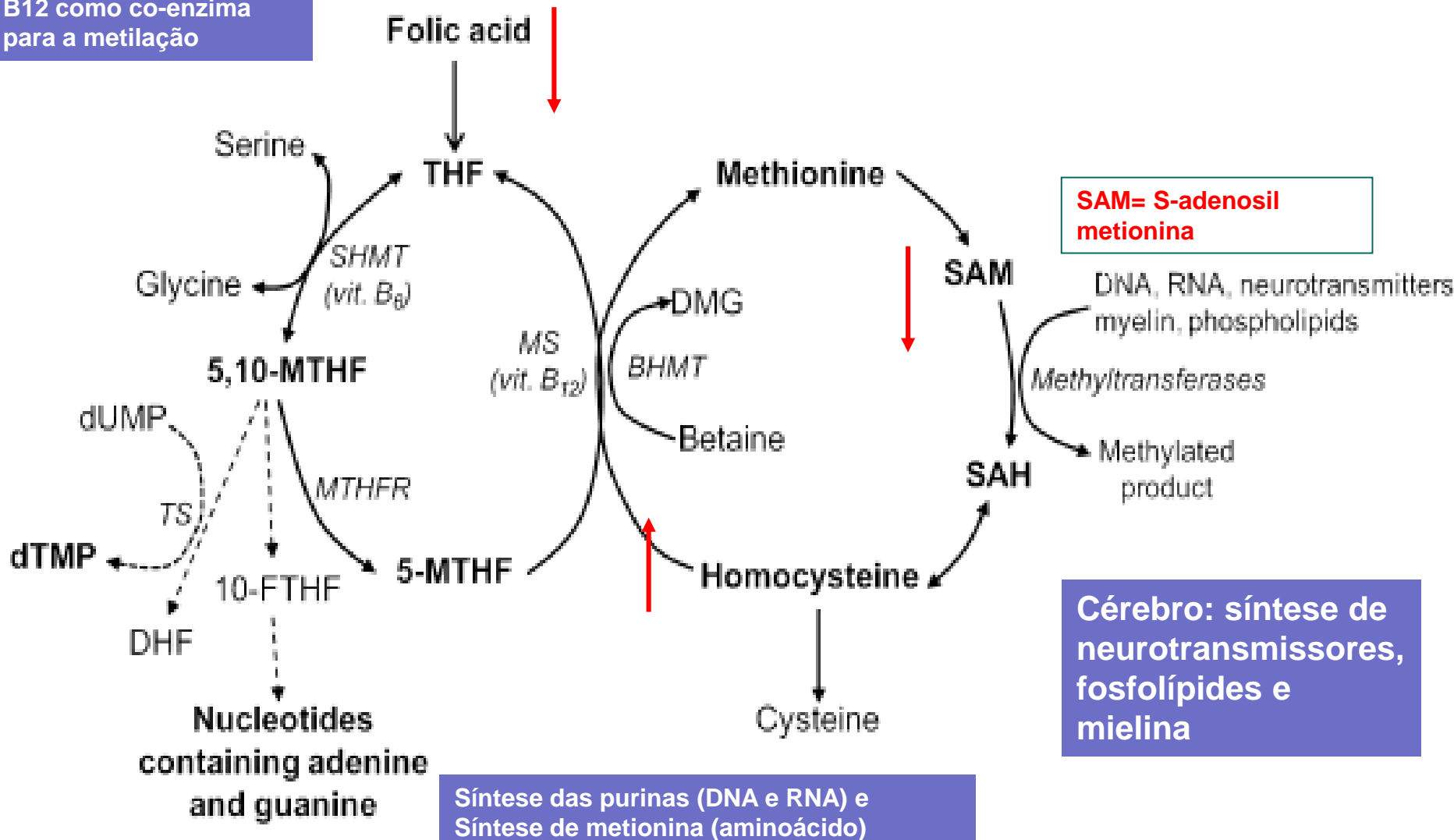
## Vitaminas: complexo B

Ácido Fólico (Folacina): carnes, levedura, vegetais folhosos de cor verde-escuro, legumes e grãos integrais

B6: fígado e carne vermelha, grãos integrais, batatas, vegetais verdes e milho

# Vitaminas do complexo B e cérebro: B6, B12 e ácido fólico: participação do “metabolismo de um carbono”

B12 como co-enzima para a metilação



# Vitaminas do complexo B e desordens cerebrais

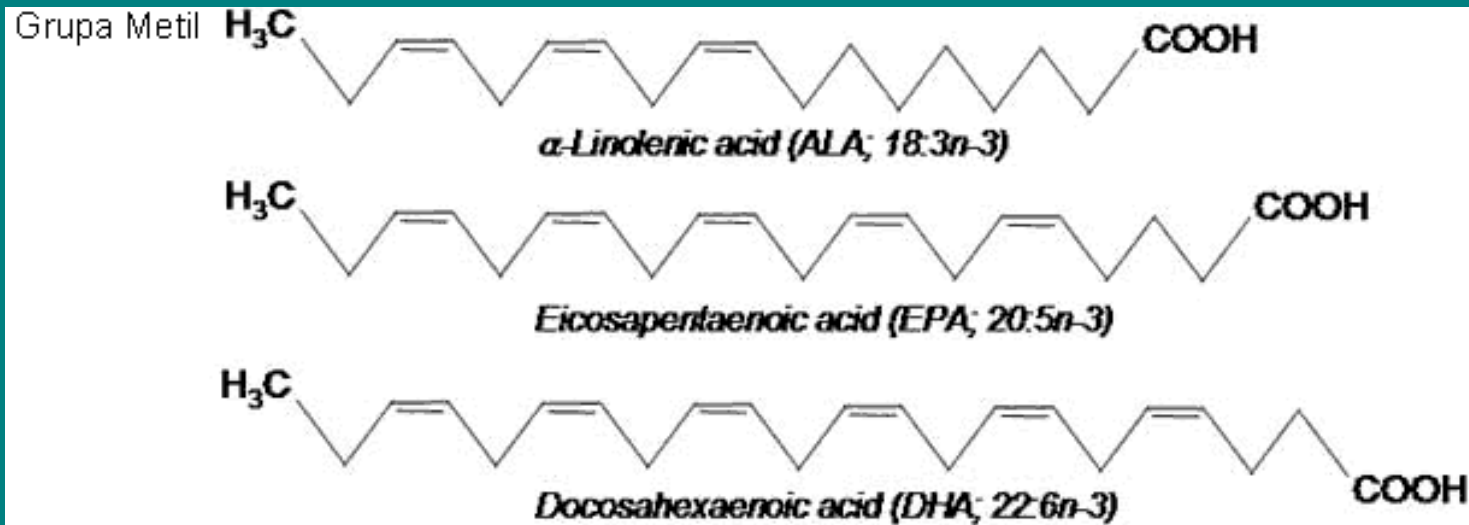
## Diminuição da S-adenosilmetionina (SAM)

- Neurotransmissores (ex.: catecolaminas)
- Fosfolípidos (membranas celulares)
- Mielina
- Controle de níveis de B-amilóide
- Etapas de fosforilação da proteína TAU

## Acúmulo de Homocisteína (Hys)

- Neurotoxicidade da Hys
- Vasotoxidade
- Idosos e elevação da Hys: gastrite atrófica, antiácidos, alteração dos receptores para transporte de folato e B12 na barreira hematocefálica
- Níveis elevados de Hys em adultos: riscos de doenças arteriais e cerebrais.

# Ácidos graxos do tipo ômega-3 (W-3)



# Possíveis relações com sintomas depressivos

## 1. W-3 e neurotransmissão

- Relação entre concentração de W-3 e densidade de receptores de serotonina 2 (5HT-2) e dopamina 2(D2).
- Correlação entre ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA), marcador do turnover de serotonina, e W-3 no plasma

# Possíveis relações com sintomas depressivos

## 2. W-3 como anti-inflamatório e anti-oxidante

### Microglia Ativada

- Regulação da expressão de espécies oxidadas
- CONTRIBUIÇÃO PARA A PATOGÊNESE NEUROPSIQUIÁTRICA

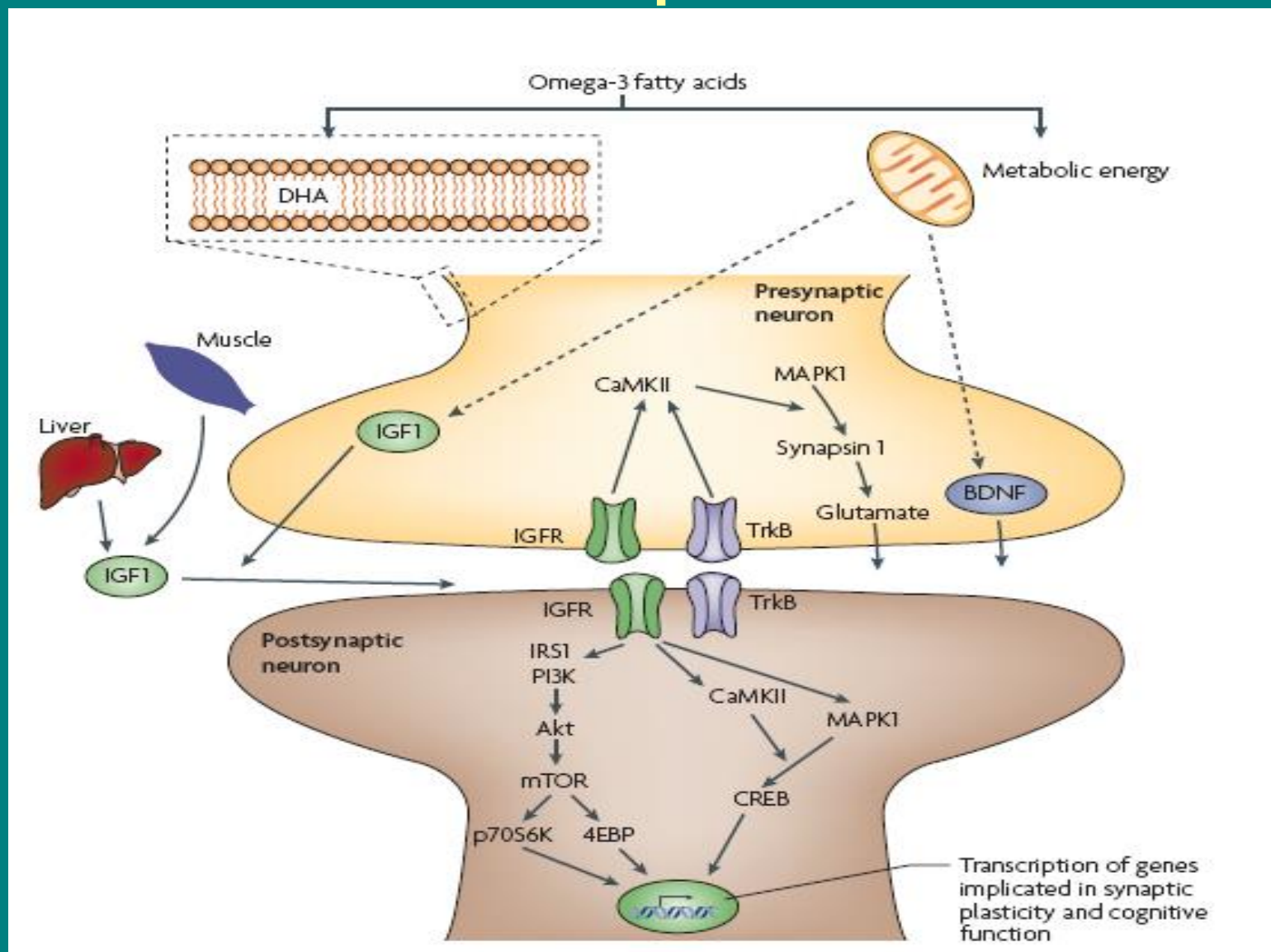
### Aumento da expressão de enzimas antioxidantes

- W3 como desencadeador desse aumento
- MELHORA DO ESTRESSE OXIDATIVO; MECANISMO ANTIDEPRESSIVO



# Possíveis relações com sintomas depressivos

## 3. W-3 e neuroplasticidade



# Esclerose Múltipla

## Fatores Nutricionais

**AG  $\omega$ -3**

Metabolizados em compostos ativos:  
resolvinas, protectinas, maresinas

Resolução do processo  
inflamatório

# Esclerose Múltipla

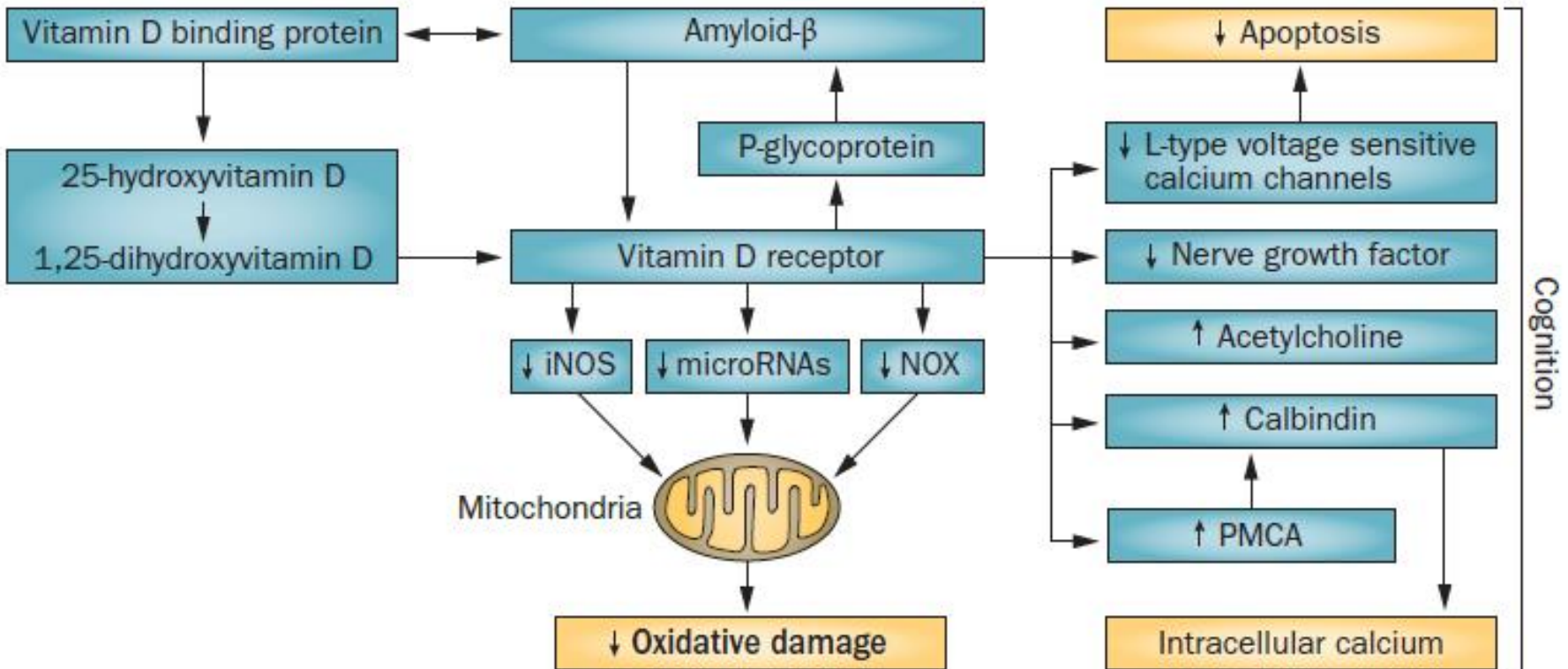
## Fatores Nutricionais

**Eicosapentaenoico (EPA)**  
**Docosaexaenoico (DHA)**

- Atenuaram a resposta inflamatória das células da microglia
- Diminuição da concentração de NO e TNF- $\alpha$
- Melhorou a fagocitose na bainha de mielina e reduziu a desmielinização

Chen *et al.* (2014)

# Vitamina D



Estudos populacionais: tendência de uma curva U

# Substâncias moduladoras da microbiota (e permeabilidade) intestinal



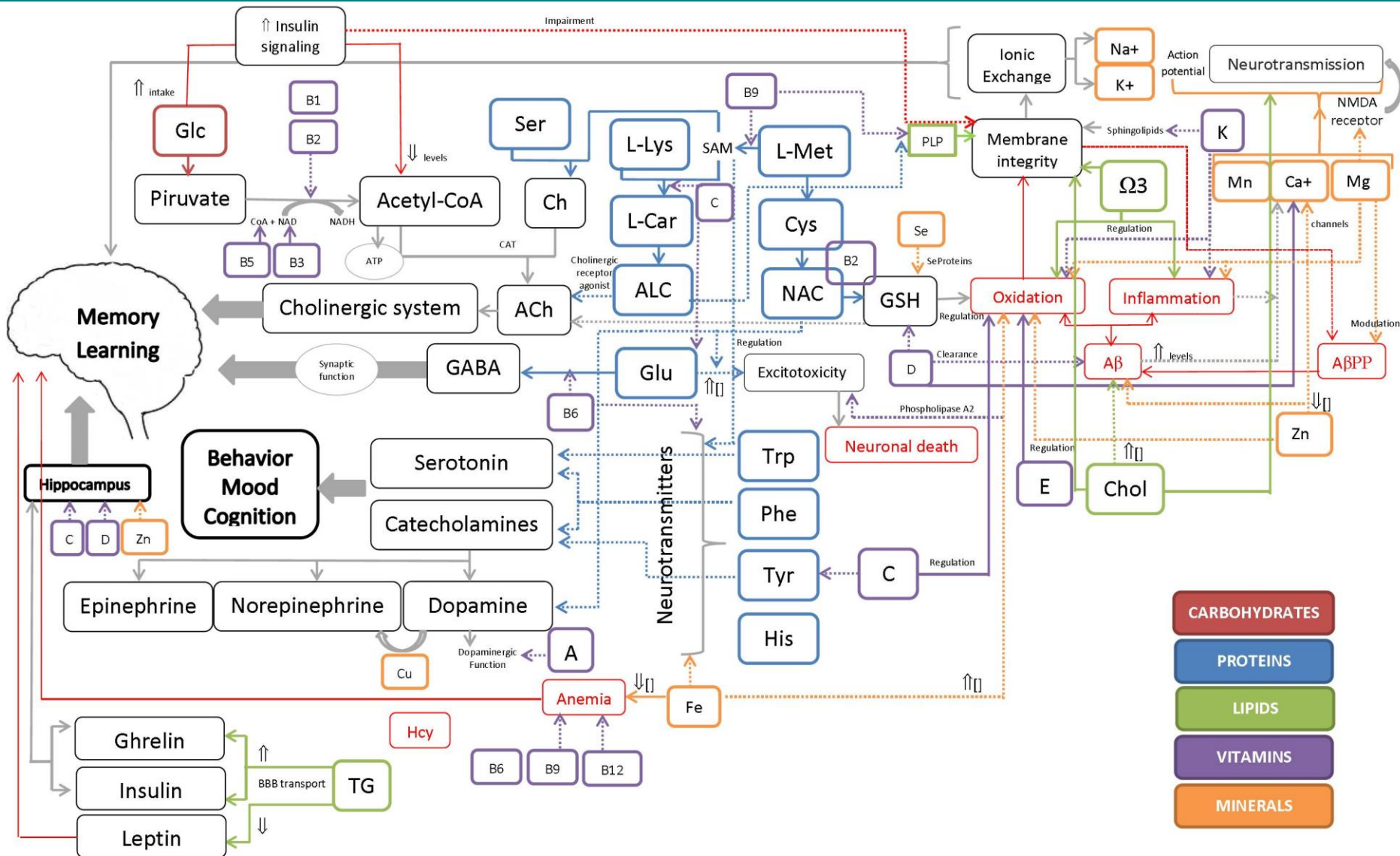
COMPUESTOS NO DIGERIBLES QUE BENEFICIAN LA ACTIVIDAD Y EL CRECIMIENTO DE MICROORGANISMOS BENEFICIOSOS PARA LA SALUD

## TIPOS

INULINA  
OLIGOFRUCTOSA  
POLIDEXTROSA  
GALACTO-OLIGOSACÁRIDOS  
SUSTANCIAS PÉCTICAS



# Esquema geral- nutrientes e Cérebro



**Antioxidantes, flavonóides,  
vitaminas do complexo B**



**Importância do consumo de  
alimentos específicos:  
Frutas e vegetais  
Peixes**

# Revisão sistemática e meta análise



21 estudos incluídos



Frutas, vegetais, peixes e grãos

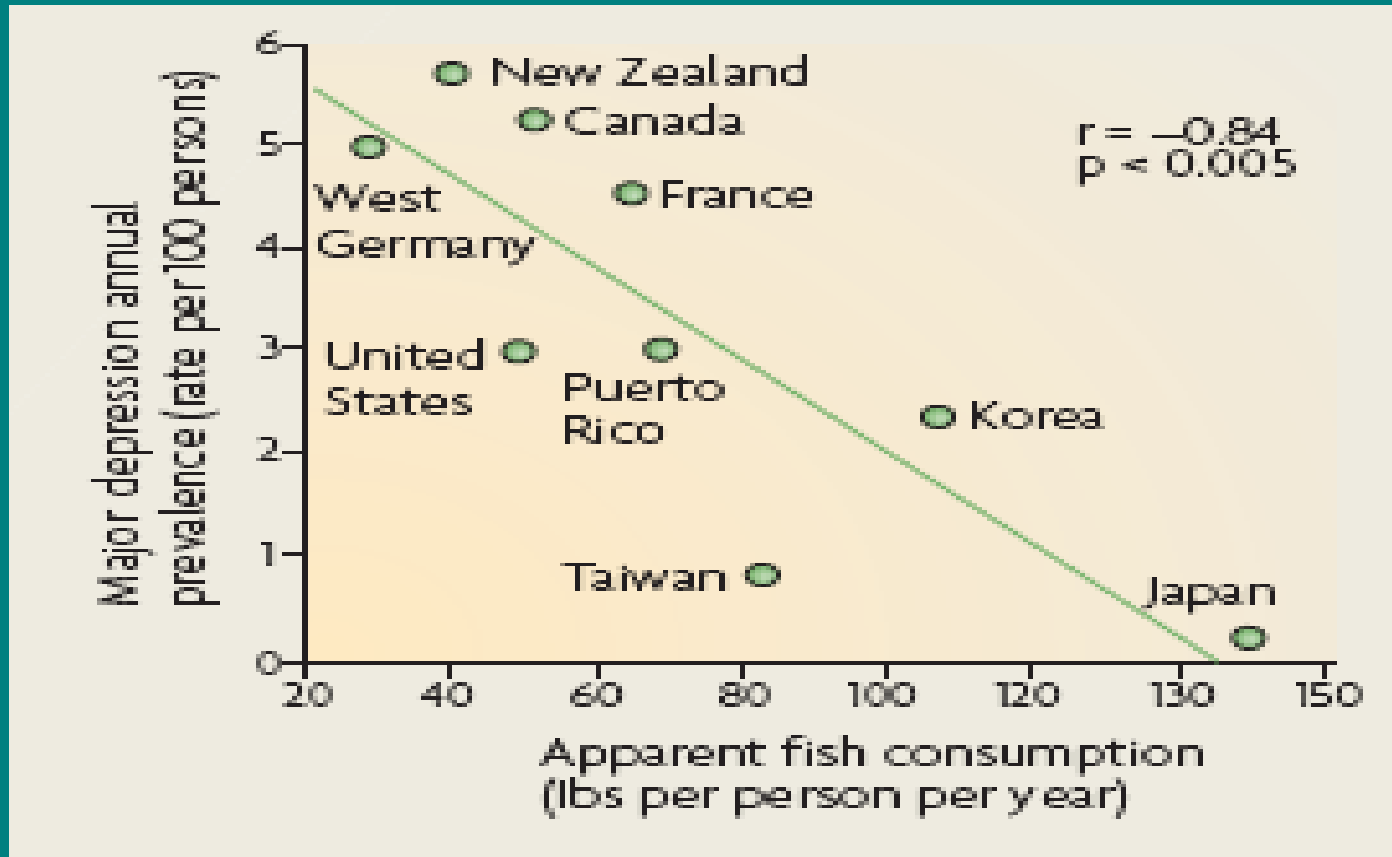


Associados à redução do risco de depressão





# Consumo contemporâneo de peixes e prevalência anual de depressão maior



**Peixes, frutas, verduras, etc**



**Importância da investigação  
de padrões alimentares-  
Mediterrâneo**

# Inúmeros estudos associando padrão mediterrâneo e transtornos mentais

- DM e Alzheimer
- DM e diferentes tipos de demência, principalmente a vascular
- DM e transtornos depressivos
- DM e transtornos psicóticos

Obrigada!  
smlribeiro@usp.br