

NUTRIÇÃO ADEQUADA: A BASE DO FUNCIONAMENTO CEREBRAL

Rubem Carlos Araújo Guedes, Ana Paula Rocha-de-Melo e
Naide Regueira Teodósio

Este texto pretende demonstrar, de modo ilustrativo e acessível ao leitor não-especialista, a relevância e as implicações da idéia contida no título acima, bem como informar de que maneira o tema vem sendo investigado pelo nosso grupo de pesquisa, em Recife. Os diversos sistemas do nosso organismo, como o sistema cardiovascular, ou o digestivo, dependem, de forma essencial, de uma nutrição adequada para o seu bom desenvolvimento e funcionamento. Isso é absolutamente verdadeiro para qualquer sistema orgânico, mas tem implicações importantes no caso do sistema nervoso e particularmente das funções do seu órgão principal, o cérebro. Inúmeros estudos em seres humanos (1) e em animais de laboratório (2,3) têm comprovado essas afirmativas.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS Para o cérebro funcionar eficientemente na vida adulta, requer-se, como condição fundamental, que ele tenha se desenvolvido de forma adequada no início da vida. Nos mamíferos, o desenvolvimento do cérebro começa já na embriogênese e continua durante uma fase relativamente curta da vida pós-natal. Essa fase, em seres humanos, termina ao final dos primeiros dois a quatro anos de vida. No rato albino, o mamífero mais usado para estudos experimentais sobre o tema, tal fase compreende as três primeiras semanas da vida pós-natal, ou seja, o período do aleitamento. Nesse período, o cérebro é mais vulnerável às agressões do ambiente, inclusive às nutricionais, devido ao fato de que nessa fase os processos implicados no desenvolvimento cerebral ocorrem com muita rapidez. Esses processos compreendem sobretudo a hiperplasia (aumento da quantidade de células nervosas), a hipertrofia (aumento do seu tamanho), a mielinização (formação, nas fibras nervosas, de um envoltório de material lipídico - a mielina, fundamental para a transmissão eficiente dos impulsos elétricos neuronais) e a organização das sinapses (pontos de comunicação entre os neurônios). A deficiência de um ou mais nutrientes na alimentação diária pode, sem dúvida, perturbar a organização estrutural (histológica) e bioquímica de um ou mais dos processos acima descritos, levando, geralmente, a repercussões sobre as suas funções. Dependendo da intensidade e da duração das alterações nutricionais, as conseqüências terão impacto maior ou menor sobre todo o organismo. Funções neurais básicas, como o processamento de informações sensoriais (por meio dos nossos cinco órgãos dos sentidos) e a percepção das sensações correspondentes, bem como a execução de tarefas motoras (produção de movimentos, resultantes da ativação dos músculos pelo sistema nervoso) podem ser afetadas em extensões variadas e de forma diretamente proporcional à intensidade e à duração das deficiências nutricionais. Isto também se aplica no caso de funções neurais mais elaboradas, como aquelas envolvendo cognição, consciência, emoção, aprendizado e memória, processos cuja perturbação na infância pode levar a condições patológicas importantes para a vida adulta, tanto no que se refere à qualidade da vida do indivíduo, como à da sua contribuição para a sociedade em que vive. Em várias partes do mundo, a desnutrição ainda afeta um número elevado de

crianças, com impacto considerável sobre os índices de morbidade e de mortalidade infantil (1). O custo econômico e social para o atendimento dos indivíduos que sobrevivem à desnutrição é elevado. Tal situação tem também um caráter moralmente perverso e eticamente inaceitável. Tudo isso certamente tem influenciado vários grupos de pesquisadores, em sua decisão de investigar, tanto em animais de laboratório quanto em seres humanos, os efeitos da desnutrição infantil sobre o sistema nervoso central adulto, e assim propor medidas para solucionar, ou ao menos atenuar o problema. Dessas pesquisas tem emergido um extenso conjunto de dados que fornecem valiosas informações sobre o tema. Similarmente ao que ocorre em animais de laboratório, também em crianças tem sido amplamente documentado que a desnutrição pode, em certos casos, perturbar gravemente o desenvolvimento do sistema nervoso. Por outro lado, embora menos investigado, aceita-se atualmente que a ingestão exagerada de alimentos, que tem como principal conseqüência a obesidade, pode também interferir no desenvolvimento e nas funções cerebrais (4).

A ELETROFISIOLOGIA DO CÉREBRO DESNUTRIDO Da investigação desse tema originou-se a questão fundamental que tem motivado pesquisas no Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naide Teodósio (LAFINNT), do Departamento de Nutrição da UFPE. Essa questão poderia ser assim enunciada: como se desenvolveria e, completado o desenvolvimento, como funcionaria o cérebro submetido a alterações nutricionais? Para responder a esta indagação, diferentes abordagens têm sido utilizadas, visando compreender até que ponto distúrbios nutricionais afetam aspectos da organização e funções cerebrais (5,6). Sob essas condições, a atividade eletrofisiológica produzida pelo sistema nervoso pode ser bastante afetada, tanto ao nível periférico (nos nervos que levam informações do cérebro para os demais setores do organismo e vice-versa), quanto ao nível central (processamento de informações nas conexões intrínsecas, dentro do cérebro). Evidências experimentais indicam que animais desnutridos apresentam elevada susceptibilidade a processos relacionados à excitabilidade neural, tais como reatividade aumentada a estímulos aversivos e facilitação para se obter crises convulsivas induzidas experimentalmente. O estudo da excitabilidade cerebral pode ser feito registrando-se e analisando-se a atividade elétrica produzida pelo cérebro. Este, enquanto está vivo, produz espontaneamente (isto é, sem qualquer estímulo intencional aplicado pelo pesquisador) um padrão de ondas elétricas de caráter oscilatório, que constitui o que se chama eletroencefalograma (abreviadamente, EEG). Na vigência de um estímulo sensorial específico (por exemplo, um *flash* de luz diante dos olhos), o cérebro produz potenciais elétricos, que se distinguem daqueles das ondas espontâneas do EEG pelo menos por três características principais: 1) têm forma gráfica característica (têm amplitude e duração distintas daquelas da atividade espontânea); 2) apresentam relação temporal com o estímulo que os provocou; 3) são produzidos em regiões específicas do cérebro, as quais estão funcionalmente relacionadas ao canal sensorial estimulado (se o estímulo é luminoso, os potenciais elétricos dele decorrentes são produzidos na região occipital, que é a que processa as informações visuais). Tais potenciais elétricos constituem a resposta do cérebro ao estímulo sensorial (no caso, o *flash* de luz) e constituem o que chamamos de atividade elétrica provocada, ou evocada. A parte da neurofisiologia que estuda a atividade elétrica do sistema nervoso é denominada eletrofisiologia. Em nosso laboratório, pesquisa-se experimentalmente o funcionamento do sistema nervoso utilizando-se uma abordagem eletrofisiológica. Para isso, usa-se como modelo o fenômeno conhecido como “depressão alastrante da atividade elétrica cerebral”.

DEPRESSÃO ALAISTRANTE (DA) da atividade elétrica cortical

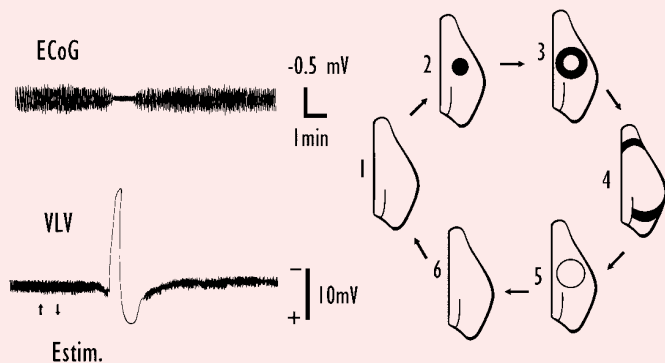


Figura 1- À direita, esquema mostrando a seqüência de eventos (numerados de 1 a 6) que ocorrem durante a depressão alastrante (DA) da atividade elétrica, no córtex cerebral de um coelho anestesiado (esquema adaptado de uma ilustração original do professor Hiss Martins-Ferreira, UFRJ, a quem os autores agradecem). No momento 1, um ponto cortical foi estimulado, iniciando a DA. A sua propagação, concêntrica, está ilustrada nas etapas de 2 a 4, nas quais as áreas escuras representam porções do tecido cortical invadidas pela DA e as áreas quadriculadas indicam regiões que já sofreram a DA e agora estão se recuperando do fenômeno. Nas etapas 5 e 6 observa-se que a recuperação também se dá de forma concêntrica, sendo o ponto onde a DA se originou o primeiro a se recuperar totalmente (áreas claras). Finalmente, todo o tecido se recupera, retornando à condição inicial (etapa 1). À esquerda, mostram-se o eletrocorticograma (ECoG) e a variação lenta de voltagem (VLV), registrados simultaneamente em um ponto cortical, durante a DA (registro obtido em nosso laboratório). Esta foi deflagrada pela estimulação química (KCl a 2%), aplicada, durante 1 min, a um ponto cortical situado a cerca de 8 mm do local do registro, no período assinalado pelas setas (Estim.). Nota-se, no ECoG, a redução da amplitude das ondas eletrográficas, no momento em que ocorre a VLV, característica da DA. A depressão do ECoG recupera-se totalmente após cerca de 3 minutos.

A “DEPRESSÃO ALAISTRANTE” E A NUTRIÇÃO CEREBRAL No início da década de 1940, nos primórdios da eletroencefalografia, o registro sistemático do EEG, associado ao seu estudo cuidadoso, em animais de laboratório, levou um jovem cientista brasileiro, o doutor Aristides Azevedo Pacheco Leão, a descobrir um fenômeno extremamente curioso e inusitado, que foi denominado de “depressão alastrante da atividade elétrica cerebral” (DA) que, em inglês, ficou conhecido como *Leão’s spreading depression*. Aqui, o termo “depressão” não se refere à doença psiquiátrica nomeada também por essa palavra, mas sim indica que a amplitude do EEG em uma determinada região cortical se torna temporariamente reduzida (deprimida), isto é, a diferença de potencial elétrico entre aquele ponto cortical e um outro ponto vizinho tende para zero, quando a região é invadida pela DA. Em alguns casos, o traçado eletroencefalográfico se torna praticamente isoeletrico. Assim, a DA foi descrita originalmente como uma “onda” reversível e propagável de redução (“depressão”) da atividade elétrica cerebral (tanto a espontânea como a pro-

vocada), acompanhada do aparecimento de uma “variação lenta de voltagem” (VLV) na região do cérebro invadida pelo fenômeno, em resposta à estimulação elétrica, mecânica ou química de um ponto da superfície cerebral (7,8). Tanto a depressão do EEG, quanto a VLV, características da DA se propagam de forma concêntrica a partir do ponto estimulado, atingindo gradualmente regiões corticais mais e mais distantes, enquanto a área inicialmente deprimida começa a se recuperar (Figura 1). Como regra geral, a recuperação completa do EEG é obtida após 5 a 10 minutos. Ao contrário do EEG, a VLV tem características do tipo “tudo ou nada”, ou seja, a sua presença, com uma “forma de onda” bem definida, com início e fim fáceis de identificar, sempre indica a existência da DA. Por isso, a VLV é muito usada para se calcular a velocidade com que o fenômeno se propaga pelo tecido nervoso. Surpreendentemente, em todos os vertebrados em que já se registrou a DA (desde peixes até mamíferos), a sua velocidade de propagação tem se mostrado notavelmente baixa (alguns mm/min), em comparação com a ordem de grandeza da propagação dos impulsos nervosos em axônios (até dezenas de m/s). Essa peculiar velocidade da DA levou alguns autores a postular um mecanismo humoral para a propagação do fenômeno. Esse mecanismo seria baseado na liberação de um ou mais fatores químicos pelas células neurais, no momento em que elas fossem submetidas à DA. De acordo com tal idéia, à medida que esses compostos se difundissem através do espaço extracelular, como consequência da DA, eles “contaminariam” as células vizinhas, deflagrando então, nelas, a DA. Uma vez “deprimidas” eletricamente, essas células também passariam a liberar os fatores químicos, que contaminariam novas células, e assim por diante, dando lugar a uma propagação automanterida, sustentada por essa verdadeira “alça de retro-alimentação positiva”. No entanto, o esclarecimento dos mecanismos finais da DA não foi ainda totalmente atingido, a despeito de que durante essas quase seis décadas, desde a sua descrição inicial, se tenha acumulado um grande volume de informações sobre o fenômeno. Algumas dessas informações são sugestivas de possíveis conexões entre a DA e três patologias humanas relevantes e merecem ser aqui comentadas. Essas patologias são a epilepsia, a enxaqueca com aura e a isquemia cerebral. Durante as observações iniciais sobre a DA, Leão já havia notado que enquanto a atividade espontânea estava deprimida, ondas epileptiformes, semelhantes às que se encontram no EEG de pacientes epiléticos, eventualmente apareciam e também se propagavam, acompanhando o fenômeno [7]. Isso levou à idéia de que talvez os mecanismos da DA e da epilepsia tivessem características comuns. A descrição de alterações vasculares durante a DA, similares àquelas encontradas em pacientes com enxaqueca clássica (hoje chamada “enxaqueca com aura”) levou também a que se associassem os dois fenômenos, em termos de mecanismos [9]. Finalmente, por uma lógica semelhante alguns autores têm postulado um importante papel para a DA na fisiopatologia da isquemia cerebral [10]. Em todos os casos, as discussões atuais do tema freqüentemente mencionam o possível envolvimento de certos íons, [11, 12] ou de radicais livres produzidos no tecido nervoso [13 - 15], ou da atividade de neurotransmissores. Neste último caso, tem-se demonstrado que a ativação de diferentes sistemas de neurotransmissores cerebrais resulta em efeitos distintos sobre a DA. Esses efeitos são, em alguns casos, facilitadores e em outros, inibidores do fenômeno. Para uma visão geral dos conhecimentos sobre a DA e das tendências atuais na sua pesquisa, pode-se consultar, dentre outras, as referências [9, 16].

No estudo eletrofisiológico do cérebro submetido a alterações nutricionais, o LAFINNT tem utilizado a DA como um indicador da normalidade ou

TABELA 1- Condições de interesse clínico, que facilitam ou dificultam a depressão alastrante (DA)

Condição	Animal	Efeito
1) Redução do cloreto extra-celular [por lavagem gástrica]	Coelho	Velocidade de propagação da DA (Vel-DA) aumentada; EEG epileptiforme deflagra DA no outro hemisfério. Injeção de cloreto reverte efeitos [11].
2) Desnutrição no início da vida	Rato	Vel-DA mais altas que nos controles [17, 18].
3) Privação de sono REM [pela técnica do tanque d'água]		
4) Glicemia [Injeção de glicose, Streptozotocina, insulina e/ou restrição alimentar]	Rato	Hiperglicemia reduz e hipoglicemia aumenta Vel-DA [21]
5) Diazepam por via intravenosa	Rato	Velocidades da DA mais altas após diazepam, em comparação aos valores pré-droga, nos mesmos animais [20].
6) Ingestão de etanol (por gavagem), na vida adulta	Rato	Ingestão por 7 dias aumentou Vel-DA, em comparação com ratos controles [23].
7) Alteração da função tireoidiana no início da vida (injeções diárias de Propil-tio-uracil [PTU] ou Tiroxina [T4])	Rato	PTU reduz [24] e T4 aumenta [25] Vel-DA.
8) Antioxidantes e produção de radicais livres	Rato	Carência, na dieta, de Vitaminas C e E aumenta Vel-DA [13, 14]. Riboflavina foto-ativada topicamente no córtex cerebral deflagra a DA mais facilmente [13].
9) Tratamento dietético com lítio	Rato	Vel-DA menores que nos animais controle [26].
10) Anestésicos	Rato	Vel-DA menores que no estado acordado, nos mesmos ratos [27].
11) Envelhecimento	Rato e Gerbilo	Correlação inversa entre idade e velocidade da DA; carência, na dieta, de vitaminas C e E reduz correlação, aumentando a Vel-DA nos ratos idosos [14].
12) Estimulação ambiental precoce	Rato	Vel-DA menores que nos ratos controle [28].
13) Tratamento com o antagonista opióide naloxone	Rato e Gerbilo	Naloxone reduz a incidência e a propagação da DA [29].
14) Agonistas (NMDA e ácido kainico) e antagonistas (MK-801) de aminoácidos excitatórios	Rato	MK-801 dificulta propagação da DA. NMDA e ácido kainico facilitam-na ou bloqueiam-na, dependendo da dose [30].
15) Tratamento com drogas que aumentam a atividade serotoninérgica cerebral	Rato	Fenfluramina [31] e Citalopram [32] dificultam a propagação da DA.

anormalidade cerebral. Particular atenção tem sido dada ao cálculo da velocidade de propagação do fenômeno. Alterações dessa velocidade são interpretadas como indicação de que o tecido cortical está alterado, seja na sua estrutura, seja na sua atividade eletrofisiológica. Velocidades significativamente mais altas ou mais baixas do que aquela de animais normais (grupo controle) indicam, respectivamente, susceptibilidade do tecido cortical à DA aumentada ou diminuída, sugerindo as variações correspondentes na excitabilidade cortical. No que se refere à desnutrição precoce, verificou-se que ela exerce um efeito facilitador sobre a propagação da DA, a julgar pelas suas velocidades de propagação, mais altas nos animais adultos que foram precocemente desnutridos, em comparação com animais controle, bem-nutridos durante toda a vida [17]. A suplementação, com proteínas, de uma dieta na qual esse nutriente era deficiente, tanto em quantidade quanto em qualidade, levou a resultados diversos, dependendo da qualidade da proteína usada na suplementação. Quando se suplementou a dieta carente com uma proteína de baixa qualidade (de origem vegetal), os efeitos sobre a DA não foram revertidos. A reversão só foi conseguida quando a proteína usada na suplementação era a caseína, a proteína animal de excelência para os mamíferos [18]. Com base nessas observações pode-se concluir que os efeitos da desnutrição no início da vida sobre o desenvolvimento e as funções cerebrais não podem ser completamente evitados, se a alimentação deficiente for suplementada apenas com proteínas de baixo valor biológico, isto

é, de baixa qualidade, definida pela falta de alguns aminoácidos essenciais. Continuando a investigar, no rato, o cérebro desnutrido durante o aleitamento (as três primeiras semanas de vida pós-natal), descobrimos que mesmo episódios curtos (apenas uma semana) de desnutrição são capazes de alterar, de forma duradoura, a susceptibilidade cortical à DA. Verificamos também que o maior impacto ocorre quando esse episódio curto de desnutrição acontece na terceira semana do aleitamento, sugerindo que os eventos de desenvolvimento cerebral que ocorrem nessa semana têm grande importância para o estabelecimento das características da DA, no cérebro adulto [19]. Esses resultados indicam também que o cérebro não parece ser tão homogêneo quanto inicialmente se pensava, em termos de desenvolvimento, uma vez que diferentes estruturas cerebrais desenvolvem-se em sub-períodos diversos durante o aleitamento, de forma que mesmo episódios curtos de desnutrição podem ter conseqüências funcionais importantes, conforme a fase do desenvolvimento em que ocorram e a estrutura cerebral que afetem. Estudos adicionais mostraram que a administração de substâncias como o diazepam ou a glicose modifica as características da DA no cérebro de ratos adultos normais, porém têm pouco efeito naqueles animais que foram desnutridos no aleitamento [20, 21]. Se essas observações puderem ser extrapoladas para o ser humano (o que ainda não foi sistematicamente investigado), talvez ajude a explicar o fato de que alguns pacientes, quando submetidos a certos medicamentos que agem sobre o cérebro, não apresentam resposta terapêutica tão boa quanto à de

outros pacientes. Pode ser que, subjacente a essa redução da resposta terapêutica, estejam antecedentes de episódios de deficiência nutricional precoce. Além da desnutrição, temos estudado diversas condições clinicamente relevantes para o ser humano, incluindo variáveis nutricionais e metabólicas, associadas a outras de natureza ambiental, hormonal e farmacológica. Sabendo-se que tais condições são capazes de afetar o desenvolvimento e/ou as funções cerebrais, postulou-se que poderiam também modificar a capacidade do cérebro em produzir e propagar a DA. Assim, já se identificou uma série de condições de importância clínica que facilitam a DA e outras que a dificultam. Um resumo dessas condições que facilitam ou dificultam a incidência e a propagação da DA e os respectivos efeitos principais associados a elas é apresentado na Tabela 1.

CONCLUSÕES ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS A atividade elétrica neuronal é a principal característica fisiológica do tecido nervoso. É por meio dessa atividade que o cérebro consegue executar o imenso repertório de suas ações, desde as mais simples até aquelas altamente complexas. Portanto, os métodos e técnicas que permitem o registro e a análise da atividade elétrica cerebral podem fornecer informações importantes para que se compreenda como esse órgão funciona, tanto sob condições normais, como patológicas. Do que foi apresentado neste artigo pode-se concluir que o registro eletrofisiológico do fenômeno conhecido como depressão alastrante da atividade elétrica cerebral é um instrumento muito interessante e valioso, tanto para os estudos sobre nutrição e funções cerebrais, como para aqueles envolvendo a nutrição e outras condições clinicamente importantes, que podem influenciar o funcionamento do sistema nervoso. Duas razões principais motivaram-nos a usar o modelo da DA: primeiro, porque esse fenômeno representa uma maneira fácil e interessante para o estudo de aspectos eletrofisiológicos cerebrais relacionados ao desenvolvimento e à nutrição; segundo, porque acreditamos fortemente que o pleno conhecimento dos mecanismos da DA poderia ser extremamente importante para auxiliar-nos a desenvolver melhor compreensão e tratamento de neuropatologias humanas, tais como a epilepsia, a enxaqueca e a isquemia cerebral. Considera-se, pois, altamente desejável que tais técnicas se tornem mais e mais utilizadas em estudos no campo da neurociência nutricional, como um meio complementar para se compreender as relações entre a dieta, a nutrição e o desenvolvimento e funcionamento neurais. Nesse contexto, e como consideração final, citam-se, abaixo as impressionantes palavras do professor Charles Nicholson, da New York University, sobre a importância de se estudar os mecanismos da DA. No prefácio de livro sobre o possível papel da DA na enxaqueca com aura [9], o professor Nicholson, com a autoridade conferida pela sua grande experiência em eletrofisiologia cerebral, afirmou:

“A depressão alastrante da atividade elétrica cerebral permanece sedutora – e importante. Ela é importante não apenas por causa das fortes evidências de que seja o fenômeno subjacente à aura da enxaqueca, mas também porque representa um grande desafio à tarefa de completar o nosso conhecimento do cérebro. Não importa quantas proteínas de canais iônicos nós sequenciemos, quantos neuromoduladores nós identifiquemos e quantas redes neurais nós construamos; se nós não pudermos explicar a depressão alastrante, nós não compreenderemos como o cérebro funciona.”

Para alguns leitores, talvez a citação acima pareça pretensiosa. Uma leitura da bibliografia sobre a DA, aqui citada, seria um bom começo para compro-

var, ou modificar, essa opinião. De nossa parte, acreditamos que o professor Nicholson tem razões científicas sólidas para embasar o seu pensamento sobre a importância da DA.

Rubem Carlos Araújo Guedes, Ana Paula Rocha-de-Melo e Naide Regueira Teodósio são pesquisadores do Laboratório de Fisiologia da Nutrição, Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Referências bibliográficas

1. Onis, M. Monteiro, C. Akre, J. Clugston, G. Bulletin of the World Health Organization 71, 703-712. 1993
2. Morgane, P.J. Miller, M. Kemper, T. Stern, W. Forbes, R. Hall, H. Bronzino, J.D. Kissane, J. Hawrylewics, E. Resnick, O. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2, 137-230. 1978
3. Morgane, P.J. Austin-La France, R. Bronzino, J.D. Tonkiss, J. Diaz-Cintra, S. Cintra, L. Kemper, T. Galler, J.R. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 17, 91-128. 1993
4. Almeida, S.S., Duntas, L.H., Dye, L., Nunes, M.L., Prasad, C., Rocha, J.B.T., Wainwright, P., Zaira, C.T.B.V. and Guedes, R.C.A. *Nutritional Neuroscience* 5, 311-320. 2002
5. Guedes, R.C.A. *Ciência Hoje* 3, 61-65. 1985
6. Guedes, R.C.A. Monteiro, J.S. Teodósio, N.R. *Revista Brasileira de Biologia* 56 (supl.1), 293-301. 1996
7. Leão, A.A.P. *Journal of Neurophysiology* 7, 359-390. 1944
8. Leão, A.A.P. *Journal of Neurophysiology* 10, 409-414. 1947
9. Lehmenkühler, A. Grottemeyer, K.H. Tegtmeier, F. (Eds.) *Migraine: basic mechanisms and treatment*. Urban and Schwarzenberg, Munich. 1993
10. Takano, K. Latour, L.L. Formato, J.E. Carano, R.A.D. Helmer, K.G. Hasegawa, Y. Sotak, C.H. Fisher, M. *Annals of Neurology* 39, 308-318. 1996
11. Guedes, R.C.A. Do Carmo, R.J. *Experimental Brain Research* 39, 341-349. 1980
12. Siesjö, B.K. Bengtsson, F. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9, 127-140. 1989
13. El-Bachá, R.S. Guedes, R.C.A. *Nutritional Neuroscience* 1, 205-212. 1998
14. Guedes, R.C.A. Amorim, L.F. Teodósio, N.R. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 29, 1407-1412. 1996
15. Netto, M. Martins-Ferreira, H. *Photochemistry and Photobiology* 50, 229-234
16. Gorgi, A. 38, 33-60. 2001
17. Guedes, R.C.A. Anais da Academia Brasileira de Ciências 56, 445-455
18. Andrade, A.F.D. Guedes, R.C.A. Teodósio, N.R. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 23, 889-893. 1990
19. Rocha-de-Melo, A.P. Guedes, R.C.A. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 30, 663-669. 1997
20. Guedes, R.C.A. Cabral-Filho, J.E. Teodósio, N.R. "GABAergic mechanisms involved in cortical spreading depression in normal and malnourished rats". In: Do Carmo, R.J. (Ed.) *Spreading Depression*. Springer, Berlin, *Experimental Brain Research Series* 23, 17-26. 1992
21. Costa-Cruz, R.R.G. Guedes, R.C.A. *Neuroscience Letters* 303, 177-180. 2001
22. Amorim, L.F. Guedes, R.C.A. Medeiros, M.C. Silva, A.T. Cabral-Filho, J.E. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 21, 611-614. 1988
23. Guedes, R.C.A. Frade, S.F. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 26, 1241-1244. 1993
24. Guedes, R.C.A. Pereira-da-Silva, M.S. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 26, 1123-1128. 1993
25. Santos, R.S. Nutrição, hipertireoidismo precoce e desenvolvimento cerebral: estudo em ratos recém-desmamados. Tese de Mestrado, Depto de Nutrição - UFPE, 62 pg. 2000
26. Guedes, R.C.A. Amorim, L.F. Medeiros, M.C. Silva, A.T. Teodósio, N.R. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 22, 923-925. 1989
27. Guedes, R.C.A. Barreto, J.M. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 25, 393-397. 1992
28. Santos-Monteiro, J. Teodósio, N.R. Guedes, R.C.A. *Nutritional Neuroscience* 3, 29-40. 2000
29. Guedes, R.C.A. Azeredo, F.A.M. Hicks, T.P. Clarke, R.J. Tashiro, T. *Experimental Brain Research* 69, 113-118. 1987
30. Guedes, R.C.A. Andrade, A.F.D. Cavalheiro, E.A. Excitatory amino acids and cortical spreading depression. In: Cavalheiro, E.A.; Lehman, J.; Turski, L. (Eds.) *Frontiers in excitatory amino acid research*, Alan R. Liss, Inc., New York, N.Y., pg. 667-670. 1988
31. Cabral-Filho, J.E. Trindade-Filho, E.M. Guedes, R.C.A. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 28, 347-350. 1995
32. Guedes, R.C.A. Amâncio-dos-Santos, A. *Nutritional Neuroscience* 5, 115-123. 2002