



PREVENÇÃO DE TRAUMA DE CABEÇA: EXISTE UM PAPEL PARA A SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL?

Publicado: Fevereiro 2019/Autores: **Jonathan M. Oliver, PhD.; Anthony J. Anzalone, M.S.**/Tópicos: Saúde do Atleta, Suplementos

- Traumatismos relacionados aos esportes são uma preocupação crescente de saúde pública, com uma ocorrência anual de ~1,6-3,8 milhões nos Estados Unidos. No entanto, considerar os traumatismos relacionados aos esportes isoladamente seria uma negligência em relação à importância de impactos subconcussivos sofridos na cabeça em esportes de contato.
- Os impactos concussivos e não concussivos sofridos a longo prazo devido a participação em esportes de contato pode levar a debilitações neurológicas a longo prazo e um maior risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.
- Além de não obterem sucesso, as intervenções farmacológicas que visam atenuar o dano associado com o trauma da cabeça têm somente focado no tratamento e não na prevenção. Um problema comum na terapia medicamentosa utilizada se encontra na noção de que as drogas visam frequentemente tratar um processo específico relacionado ao evento patológico da lesão. No trauma da cabeça, a lesão em cascata é multifacetada, e ainda as intervenções que visam múltiplas patologias são necessárias.
- Uma estratégia profilática que melhora tanto a integridade da membrana neuronal assim como a cascata metabólica após a lesão é inestimável. Este tipo de intervenção não apenas atenuaria os efeitos prejudiciais do traumatismo, mas também forneceria melhor proteção contra os impactos subconcussivos.
- Investigações pré-clínicas promissoras com diversos suplementos nutricionais incluindo a creatina, a curcumina e o ácido docosa-hexaenóico (DHA) surgiram como alternativas viáveis aos medicamentos farmacêuticos para proteção contra os efeitos deletérios das lesões concussivas e subconcussivas. Biologicamente, suplementos nutricionais podem atuar para mitigar os danos neurológicos por meio de vários mecanismos dentro das complexas consequências neuroquímicas e neuro-metabólicas que ocorrem nos impactos concussivos e subconcussivos.

LEITURA RECOMENDADA

Maio de 2018 SSE #180: Água Fria e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

Agosto de 2018 SSE #182: Estratégia de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão na Sede

Agosto de 2018 SSE #183: Gerenciamento de Peso Agudo em Esportes de Combate: Perda de Peso Prévia a Pesagem, Recuperação Pós Pesagem e Estratégias Nutricionais para Competições

INTRODUÇÃO

É estimado que 1,6-3,8 milhões de traumatismos relacionados aos esportes ocorram a cada ano nos Estados Unidos. No entanto, estes números provavelmente subestimam o número total de concussões relacionadas aos esportes que ocorrem de fato, já que muitas lesões podem passar sem serem detectadas e/ou não serem relatadas à equipe médica competente. Há um tipo de lesão cerebral traumática leve (LTC leve), concussão que resulta de forças diretas ou indiretas agindo na cabeça ou pescoço. Enquanto as consequências patológicas óbvias das lesões cerebrais traumáticas (exemplo, hemorragia ou edema) não são detectáveis após a concussão, tecnologias avançadas podem identificar danos neuronais quantificáveis associados com as concussões. Além disso, evidências recentes sugerem que impactos subconcussivos, na ausência de um diagnóstico de concussão, resultam em mudanças fisiopatológicas mensuráveis como demonstrado em imagem avançada (Koerte et al., 2015) e quantificação de fluido biomarcador (Zetterberg et al., 2013). Além disso, o trauma da cabeça subconcussivo associado com participação em esportes de contato pode também ter implicações importantes relacionadas com a saúde do cérebro em longo prazo (Bailes et al., 2013).

Até o momento, muitas das pesquisas visaram atenuar a resposta fisiopatológica à lesão focando em intervenções farmacológicas pós-lesão. As deficiências desta estratégia são evidentes já que primeiro ela negligencia as concussões que não foram relatadas e segundo porque não aborda a evidência que relaciona os impactos subconcussivos à saúde cerebral a longo prazo. A fisiopatologia da LTC leve é complexa e intervenções farmacológicas geralmente visam um aspecto da cascata multifacetada da lesão. Apesar da maioria das evidências atuais serem limitadas a modelos animais, estratégias de suplementação nutricional

visam atenuar os efeitos prejudiciais do trauma da cabeça, tanto os concussivos como os subconcussivos, e têm se mostrado bastante promissoras. Portanto, o objetivo deste artigo do Sports Science Exchange é destacar algumas das intervenções com suplementos nutricionais que têm sido utilizadas anteriormente à lesão. No entanto, antes de discutir estas intervenções é necessário uma breve revisão da fisiopatologia.

FISIOPATOLOGIA DA LESÃO CEREBRAL

No esporte, as forças que resultam em uma concussão são de natureza heterogênea. Isto é muito diferente dos modelos relativamente homogêneos da LTC experimental e da LTC leve. Apesar da inviabilidade em se simular uma concussão relacionada ao esporte em laboratório, modelos animais de lesão têm fornecido intuições importantes relacionadas à fisiopatologia discutida aqui. Após uma lesão na cabeça, a organização estrutural e bioquímica do cérebro é afetada (Barkhoudarian et al., 2016; Giza & Hovda, 2014). Manifestações graves de lesões cerebrais severas como hemorragias ou edemas não estão presentes após uma concussão relacionada aos esportes. Ao invés disso, alterações na fisiopatologia celular se manifestam como distúrbios funcionais (Giza & Hovda, 2014). Inicialmente, as forças lineares e rotacionais do ocorrido induzem vulnerabilidade à integridade estrutural da membrana da célula neuronal. Este golpe mecânico causa um repentino fluxo de gradientes iônicos (como por exemplo, saída de potássio e entrada de sódio e de cálcio) através da membrana celular neuronal. O potencial de membrana é alterado, neurotransmissores excitatórios são liberados indiscriminadamente resultando em uma rápida e ampla despolarização. Para restabelecer o potencial de membrana de repouso e os gradientes das concentrações iônicas, o neurônio conta com uma grande quantidade de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) para potencializar a bomba sódio-

potássio (Na⁺/K⁺ ATPase). Imediatamente após a lesão, as necessidades do metabolismo celular são atingidas através do aumento da via glicolítica. No entanto, reduções no fluxo sanguíneo cerebral após a lesão resultam em menor disponibilidade de oxigênio e glicose, eventualmente criando um desequilíbrio entre o fornecimento e a demanda de ATP dentro do cérebro. A crise energética dentro do neurônio é piorada com a entrada simultânea de cálcio na célula, que é sequestrado na mitocôndria e contribui para o comprometimento da capacidade da mitocôndria em gerar ATP via fosforilação oxidativa. A dependência da via de oxidação anaeróbica para atingir a demanda de ATP da célula resulta no acúmulo agudo de lactato, acidose local e depleção de fosfocreatina (Barkhoudarian et al., 2016; Giza & Hovda, 2014). Enquanto o lactato pode ser uma fonte de energia para os neurônios para ajudar a atingir a demanda de ATP, para sustentar este processo a função mitocondrial e via anaeróbica são novamente necessárias (Barkhoudarian et al., 2016).

Esta crise energética resulta em uma eventual depressão metabólica que pode durar por dias após a lesão inicial. Além disso, o desequilíbrio iônico sofrido altera o estado redox da célula criando um ambiente propício para a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs) e consequente estresse oxidativo que reduz a capacidade antioxidante da célula permitindo o dano celular, principalmente na forma de peroxidação lipídica (Giza & Hovda, 2014).

Nenhuma lesão é completa sem uma resposta inflamatória, e a LTC leve não é exceção já que existe evidência de resposta imunológica local após lesão experimental da cabeça (Giza & Hovda, 2014). Após a lesão, micróglia, as células imunológicas localizadas no cérebro, se encontram no estado ativo. Evidências subsequentes de resposta imunológica são observadas pelo aumento dos genes pró-inflamatórios e um aumento das citocinas pró-inflamatórias. A resposta inflamatória pós-lesão pode ser de natureza neuroprotetora. No entanto, a inflamação neuronal prolongada pode ser responsável por complicações a longo prazo da LTC leve e talvez as lesões subconcussivas que acontecem repetidamente também podem resultar em inflamação neuronal prolongada.

A CREATINA E A LESÃO CEREBRAL

A creatina (Cr; N-aminometil-N-metilglicina) é sintetizada endogenamente a partir da glicina, arginina e S-adenosil-L-metionina nos rins, fígado, pâncreas e em menor proporção no cérebro (Braissant et al., 2001), e também consumida pela dieta (por exemplo, na carne e no peixe). Em conjunto com a crise de energia pós-lesão, o acoplamento da Cr ao sistema creatina quinase/fosfocreatina pode ser a causa da redução de Cr no cérebro que é observada após concussão relacionada aos esportes e que parece ser dependente da severidade (Vagnozzi et al., 2013). Tratamento profilático com Cr em modelos animais de LTC resultou na manutenção da homeostase de energia medido pela formação reduzida de ácidos graxos livres, menor acúmulo de lactato e menor estresse oxidativo com ocorrência subsequente à crise energética (Scheff & Dhillon, 2004; Sullivan et al., 2000). Sheff and Dhillon (2004) alimentaram ratos machos da linhagem Sprague-Dawley com uma dieta com 0,5 ou 1% de creatina monohidratada (CrM) por duas semanas anteriormente à lesão (contusão na superfície cortical moderadamente controlada). Menores níveis de ácidos graxos livres e lactato foram observados em animais alimentados com CrM. E ainda, um efeito dose-dependente foi observado de modo que aqueles animais alimentados com maiores doses (1%) exibiram maior neuroproteção. Sullivan et al. (2000) relatou resultados similares em relação à homeostase de energia, mas também relatou menor produção de EROs nos animais alimentados com CrM. Naquele estudo, animais foram alimentados com dietas similares em conteúdo de Cr, mas as dietas eram iniciadas em diferentes intervalos de tempo pré-lesão. Aquelles animais

alimentados por um período maior tiveram maior proteção, principalmente como evidenciado pelos tecidos poupados. Apesar das evidências apoiarem as propriedades neuroprotetoras potenciais da Cr, nenhum estudo até o momento examinou a suplementação com Cr anteriormente à concussão relacionada aos esportes ou outras LTC leves/LTCs em humanos.

Enquanto o estoque de Cr total do corpo pode ser aumentado pela ingestão de alimentos com alta quantidade de Cr, o consumo adicional de produtos alimentícios pode ser uma preocupação aos atletas, devido à ingestão aumentada de calorias. A suplementação com CrM é conhecida por aumentar o conteúdo cerebral de Cr. Por exemplo, a suplementação com 20g de CrM em dose única em bolus (dose concentrada) foi relatada por aumentar a reserva total de Cr cerebral, que foi ampliada quando o período de suplementação foi estendido (Dechent et al., 1999). Estes autores alimentaram jovens saudáveis voluntários ou com 20g de CrM em um único bolus ou 20g de CrM divididas em 4 doses de 5g ao dia por 4 semanas. Apesar de ambos os grupos terem maior conteúdo total de Cr cerebral, aqueles que ingeriram CrM por um período maior tiveram maior aumento.

A CURCUMINA E A LESÃO CEREBRAL

A curcumina, o principal pigmento amarelo e componente bioativo do tempero comumente utilizado na culinária indiana e do sudeste asiático, é uma molécula pleiotrópica (pode atuar em muitos tipos celulares diferentes) que tem uma longa história de utilização medicinal devido às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Gupta et al., 2012). O alto conteúdo dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) torna o cérebro particularmente suscetível à peroxidação lipídica na presença de espécies reativas de oxigênio (Ansari et al., 2008). As propriedades antioxidativas da curcumina talvez tenham sido melhor demonstradas por Wu et al. (2006), que alimentou ratos machos Sprague-Dawley com uma dieta regular ou dieta rica em gordura saturada com ou sem curcumina (500ppm) por 4 semanas anteriormente à LTC (lesão por percussão de fluido). Dietas ricas em gorduras saturadas aumentam a formação de radicais livres e exacerbam os efeitos negativos da LTC na cognição e neuroplasticidade. A suplementação com curcumina atenuou o dano associado com a LTC conforme evidenciado por níveis reduzidos de proteínas oxidadas e níveis normalizados de fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF) e seus efeitos resultantes (Wu et al., 2006). Os BDNF e efeitos resultantes têm um papel nos processos cognitivos, que foi confirmado por uma melhor performance de ratos alimentados com curcumina no labirinto aquático de Morris (Wu et al., 2006).

As propriedades anti-inflamatórias da curcumina são principalmente atribuídas à habilidade da curcumina em suprimir a inflamação por inibir o complexo sinalizador da IκB Quinase (IKK) e, portanto, prevenir a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) (Jobin et al., 1999). O NF-κB regula a liberação de muitas citocinas pró-inflamatórias. O edema cerebral, que pode ocorrer após a LTC, foi sugerido como sendo um resultado da ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios NF-κB e a citocina pró-inflamatória interleucina-1B (IL-1B) (Laird et al., 2010). Para testar a hipótese de que a curcumina conferia proteção pré-lesão por atenuar o edema cerebral, Laird et al. (2010) injetou curcumina em ratos anestesiados (75 ou 150mg/kg de massa corporal) 15 minutos antes da LTC (impacto controlado na superfície cortical). O pré-tratamento com curcumina atenuou o edema cerebral medido pelo conteúdo de fluido cerebral, independente da dose. No entanto, apenas as maiores doses (150mg/kg) reduziram a expressão da IL-1B. Estes dados sugerem que as propriedades

anti-inflamatórias da curcumina no que se trata de lesões cerebrais são dose-dependentes. No entanto, os efeitos neuroprotetores da curcumina podem não ser limitados às propriedades antioxidantes ou anti-inflamatórias. A manutenção da homeostase de energia através da modulação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK)/mitocondrial no mecanismo de desacoplamento da proteína-2 (UCP-2) pode ser outro alvo em potencial da curcumina. Um aumento nas proteínas mitocondriais, incluindo a AMPK, foi relatado por Sharma et al. (2009) após 4 semanas de dieta com curcumina anteriormente à LTC leve (lesão leve por percussão de fluido).

Apesar de nenhum estudo até o momento ter sido conduzido em humanos, a maior barreira a ser superada é a baixa biodisponibilidade da curcumina comercialmente disponível, na forma de cúrcuma. A baixa solubilidade, baixa absorção pelo intestino, metabolismo rápido e rápida eliminação sistêmica são todas as limitações ao potencial terapêutico da curcumina (Anand et al., 2007). Embora altas doses de curcumina (10-12g) tenham resultados com pouca a nenhuma presença na circulação (Lao et al., 2006), diversos métodos têm sido utilizados para aumentar a biodisponibilidade da curcumina com variados graus de sucesso com uma série de formulações exclusivas que ganham a distinção de “geralmente reconhecidas como seguras” (do inglês GRAS – generally recognized as safe) por parte do FDA Americano - United States Food and Drug Administration.

O ÁCIDO DOCOSA-HEXAENÓICO E A LESÃO CEREBRAL

O ácido docosa-hexaenóico (DHA), um ácido graxo ômega-3 (ω -3), é encontrado em muitos tecidos dos mamíferos, mas é altamente presente no sistema nervoso central (SNC) e é 100 vezes mais abundante no SNC dos mamíferos do que o ácido eicosapentaenóico (EPA), outro ácido graxo ômega-3. Mesmo na ausência da manipulação dietética, o DHA neuronal se encontra significativamente reduzido após a LTC experimental (Wu et al., 2014). Em roedores, a restrição dietética de DHA gerou um aumento na resposta à LTC experimental demonstrado por distúrbios neurofisiológicos e funcionais (Desai et al., 2014). Apesar de ainda nenhum mecanismo específico ter elucidado estes achados como suporte, a importância do DHA no SNC não pode ser subestimada.

Há um grande número de evidências sugerindo que os roedores que foram suplementados com DHA anteriormente ao LTC experimental exibem melhor resiliência à lesão cerebral com resultados funcionais que espelham os indicadores biológicos da lesão. Sobretudo, a suplementação pré-lesão com DHA atenua danos na substância branca cerebral. Os mecanismos pelos quais a integridade da substância branca é preservada são multidimensionais e não completamente compreendidos, mas existem evidências de que a suplementação com DHA concede proteção metabólica através do decréscimo do influxo de cálcio pós-lesão (Wang et al., 2003) e portanto alivia a citotoxicidade do glutamato pós-lesão (Wang et al., 2003) e suprime a disfunção mitocondrial e o eventual desenvolvimento de EROs (Wu et al., 2007).

O efeito neuroprotetor conferido pela suplementação com DHA é desencadeado em doses variáveis em modelos com roedores de LTC, mas o maior efeito é observado com uma dose correspondente à 40mg/kg/dia (Mills et al., 2011) que corresponde à uma dosagem de ~3,6g/dia em uma atleta com 90kg. Fontes dietéticas de ácidos graxos ômega-3 são limitadas, onde as algas de águas frias são a principal fonte de produção de DHA e EPA e o peixe a principal fonte alimentar. Ainda, o consumo ao redor do mundo é pequeno e a suplementação nutricional é recomendada. A suplementação é facilmente atingida, e existe uma relação de dose-dependência pela qual as concentrações do fosfolípido DHA do plasma aumentam até uma dosagem de ~2g/dia, após o qual qualquer aumento adicional na dosagem causa aumento inexpressivo na concentração do fosfolípido plasmático (Arterburn et al., 2006).

Apesar do número de evidências sugerindo o efeito neuroprotetor

da suplementação nutricional, poucos estudos até o momento foram conduzidos em humanos. Isto pode ter ocorrido devido às dificuldades logísticas na condução de estudos de grande escala bem desenhados nas populações atléticas. Para este fim, nosso grupo de pesquisa investigou recentemente os efeitos da suplementação com DHA com um marcador sanguíneo do trauma da cabeça em atletas do futebol americano (Oliver et al., 2016). Enquanto as concussões foram excluídas, sabe-se que o trauma da cabeça que acontece rotineiramente associado com a temporada do futebol americano resulta em dados neurofisiológicos detectáveis que podem ser observados por meio de imagem avançada (Koerte et al., 2015) e pela quantificação de biomarcadores do sangue (Oliver et al., 2016). No nosso estudo, atletas do futebol americano foram aleatoriamente designados em um grupo controle ou grupo DHA com diferentes doses (2, 4 e 6g/dia). As maiores doses foram selecionadas baseadas nos altos níveis de atividade física dos atletas, sendo que tanto as doses quanto o nível de atividade física são conhecidas por afetar os ácidos graxos circulantes. Foi colhido sangue como amostra no decorrer da temporada em momentos específicos correspondendo às mudanças em número e magnitude dos traumas da cabeça. Baseando-se em nossos dados, concluímos que a suplementação com DHA, independentemente da dose, atenuou o dano axonal que é característica da LTC leve. Também foi o indicador mais sensível em relação à lesão axonal quando medido pelo neurofilamento sérico polipeptídeo leve (Nf-L) (Zetterberg et al., 2013). No entanto, a conclusão em relação a estes dados foram limitadas devido às inúmeras restrições, incluindo o pequeno tamanho da amostra e a falta de habilidade em monitorar o impacto na cabeça via sistemas telemétricos. Uma análise adicional dos dados sugeriu que o grupo em tratamento com a dose baixa (2g/dia) está associado com a maior atenuação do trauma da cabeça como medido pelo Nf-L sérico (Oliver et al. 2016). 2016).

RESUMO E APLICAÇÕES PRÁTICAS

Os atletas que participam de esportes de contato são frequentemente expostos a impactos que podem resultar em concussões relacionadas aos esportes. No entanto, mesmo na ausência de um diagnóstico, impactos frequentes são subconcussivos por natureza e resultam em dano neuronal que pode ter efeitos a longo prazo na saúde cerebral. Apesar do uso de capacetes em esportes de contato, eles não previnem totalmente ou reduzem os efeitos dos impactos. Pesquisas se limitaram na maioria das vezes no estudo do tratamento após a lesão, mas devido os resultados dos impactos subconcussivos nos danos neuronais e o fato de que grande percentual das concussões podem não ser relatadas, prevenir os efeitos prejudiciais do trauma da cabeça merece maior atenção. Neste sentido, a suplementação nutricional justifica futuros estudos e discussão. Diferente dos tratamentos farmacológicos que visam um único mecanismo, a suplementação nutricional tem o potencial de atingir múltiplos caminhos nos complexos eventos secundários que ocorrem após uma lesão.

As intervenções com suplementação nutricional apresentadas aqui (creatina, curcumina e DHA) foram todas estudadas extensivamente em modelos animais. Além disso, existe um grande número de pesquisas examinando os efeitos da suplementação nutricional em humanos que sofrem de outros distúrbios neurológicos que afetam vias semelhantes associadas com impactos concussivos e subconcussivos. No entanto, existem poucas pesquisas em relação ao potencial destes nutrientes na prevenção e/ou na redução dos efeitos deletérios associados aos impactos concussivos e subconcussivos. Enquanto mais pesquisas são necessárias, as evidências em modelos animais apoiam o uso destes nutrientes para a neuroproteção. Como sempre, nutricionistas esportivos, atletas e treinadores precisam garantir que os testes dos suplementos a serem utilizados com atletas passem por todos os processos de regulamentação necessários apresentados pelas instituições de fiscalização.

REFERÊNCIAS

- Anand, P., A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, and B.B. Aggarwal (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.* 4:807-818.
- Ansari, M.A., K.N. Roberts, and S.W. Scheff (2008). Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free. Radical. Bio. Med.* 45:443-452.
- Arterburn, L.M., E.B. Hall, and H. Oken (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 83:1467S-1476S.
- Bailes, J.E., A.L. Petraglia, B.I. Omalu, E. Nauman, and T. Talavage (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury: a review. *J. Neurosurg.* 119:1235-1245.
- Barkhoudarian, G., D.A. Hovda, and C.C. Giza (2016). The molecular pathophysiology of concussive brain injury—an update. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 27:373-393.
- Braissant, O., H. Henry, M. Loup, B. Elers, and C. Bachmann (2001). Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain: an in situ hybridization study. *Mol. Brain. Res.* 86:193-201.
- Dechent, P., P. Pouwels, B. Wilken, F. Hanefeld, and J. Frahm (1999). Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. *Am. J. Physiol.* 277:R698-R704.
- Desai, A., K. Kevala, and H.-Y. Kim (2014). Depletion of brain docosahexaenoic acid impairs recovery from traumatic brain injury. *PLoS One.* 9:e86472.
- Giza, C.C., and D.A. Hovda (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery* 75:S24-S33.
- Gupta, S.C., S. Patchva, W. Koh, and B.B. Aggarwal (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 39:283-299.
- Jobin, C., C.A. Bradham, M.P. Russo, B. Juma, A.S. Narula, D.A. Brenner, and R.B. Sartor (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *J. Immunol.* 163:3474-3483.
- Koerte, I.K., A.P. Lin, A. Willems, M. Muehlmann, J. Hufschmidt, M.J. Coleman, I. Green, H. Liao, D.F. Tate, and E.A. Wilde (2015). A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain. Pathol.* 25:318-349.
- Laird, M.D., S. Sukumari Ramesh, A.E. Swift, S.E. Meiler, J.R. Vender, and K.M. Dhandapani (2010). Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4? *J. Neurochem.* 113:637-648.
- Lao, C.D., M.T. Ruffin, D. Normolle, D.D. Heath, S.I. Murray, J.M. Bailey, M.E. Boggs, J. Crowell, C.L. Rock, and D.E. Brenner (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern. Med.* 6:10.
- Mills, J.D., K. Hadley, and J.E. Bailes (2011). Dietary supplementation with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 68:474-481.
- Oliver, J.M., M.T. Jones, K.M. Kirk, D.A. Gable, J.T. Repshas, T.A. Johnson, U. Andreasson, N. Norgren, K. Blennow, and H. Zetterberg (2016). Effect of docosahexaenoic acid on a biomarker of head trauma in American football. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 48:974-982.
- Scheff, S.W., and H.S. Dhillon (2004). Creatine-enhanced diet alters levels of lactate and free fatty acids after experimental brain injury. *Neurochem. Res.* 29:469-479.
- Sharma, S., Y. Zhuang, Z. Ying, A. Wu, and F. Gomez-Pinilla (2009). Dietary curcumin supplementation counteracts reduction in levels of molecules involved in energy homeostasis after brain trauma. *Neuroscience* 161:1037-1044.
- Sullivan, P.G., J.D. Geiger, M.P. Mattson, and S.W. Scheff (2000). Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 48:723-729.
- Vagnozzi, R., S. Signoretti, R. Floris, S. Marziali, M. Manara, A.M. Amorini, A. Belli, V. Di Pietro, S. D'Urso, and F.S. Pastore (2013). Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J. Head Trauma Rehabil.* 28:284-292.
- Wang, X., X. Zhao, Z.-Y. Mao, X.-M. Wang, and Z.-L. Liu (2003). Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid on glutamate-induced cytotoxicity in rat hippocampal cultures. *Neuroreport* 14:2457-2461.
- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2006). Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp. Neurol.* 197:309-317.
- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2007). Omega-3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24:1587-1595.
- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2014). Dietary strategy to repair plasma membrane after brain trauma implications for plasticity and cognition. *Neurorehabil. Neural. Repair* 28:75-84.
- Zetterberg, H., D.H. Smith, and K. Blennow (2013). Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat. Rev. Neurol.* 9:201-210.