



**CAV**  
CENTRO ACADÊMICO  
DE VITÓRIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**CLEITON LEONARDO DE FARIAS DUTRA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS COM  
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Vitória de Santo Antão

2022

**CLEITON LEONARDO DE FARIAS DUTRA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS COM  
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento ao requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, sob orientação da Professora Dr<sup>a</sup>. Carmem Lygia Burgos Ambrósio e Coorientação da professora Dr<sup>a</sup>. Raquel Araújo de Santana.

Vitória de Santo Antão

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Dutra, Cleiton Leonardo de Farias.

Efeitos da Suplementação do Ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer: Uma Revisão Integrativa / Cleiton Leonardo de Farias Dutra. - Vitória de Santo Antão, 2022.

55 : il., tab.

Orientador(a): Carmem Lygia Burgos Ambrósio

Coorientador(a): Raquel Araújo de Santana

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2022.

Inclui referências, apêndices.

1. Doença de Alzheimer. 2. Ácidos Graxos Ômega-3. 3. Idoso. 4. Revisão. I. Ambrósio, Carmem Lygia Burgos . (Orientação). II. Santana, Raquel Araújo de . (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

CLEITON LEONARDO DE FARIAS DUTRA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS COM  
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

TCC apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de Bacharel em nutrição.

Aprovado em: 14/10/2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raquel Araújo de Santana  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wylla Tatiana Ferreira e Silva  
Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico de Vitória (CAV)

---

Nutricionista. Residente. Renata Campos Bezerra  
Hospital Universitário Oswaldo Cruz

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por ter me dado sabedoria, fé e resiliência para nunca desistir dos meus sonhos e objetivos, e também por me fazer ter forças para finalizar este trabalho.

Agradeço imensamente a minha mãe por estar sempre ao meu lado, me incentivando e dando motivação para não desistir, ao meu irmão e meu primo que sempre esteve presente em minha vida.

Aos meus amigos mais próximos da faculdade e do ensino médio, por todo apoio, companheirismo, incentivo e por me fazerem rir nos momentos mais difíceis.

Também gostaria de expressar minha eterna gratidão a minha orientadora Carmem Lygia, obrigado por me aceitar desde o primeiro momento a me orientar, agradeço por me ajudar nos momentos mais angustiantes, por me confortar e dar sugestões, obrigada por tudo. Foi muito especial, a cada experiência vivida durante a elaboração deste trabalho.

À minha coorientadora Raquel Araújo, por partilhar conhecimentos que foram essenciais nessa bagagem de experiências, contribuindo imensamente na minha formação profissional.

Por fim, agradeço a professora Wylla Tatiana Ferreira e Silva e a residente Renata Campos Bezerra do Hospital Universitário Oswaldo Cruz – HUOC por aceitarem participar da avaliação para a conclusão deste trabalho.

*“A sabedoria não vem do acerto,  
mas sim do aprendizado com os erros”*

*(Monja Coen)*

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Alzheimer configura uma das principais enfermidades que acometem idosos em todo o mundo. Além do seu diagnóstico ser na maioria das vezes realizado de forma tardia, a prática terapêutica amplamente difundida e conhecida para a doença ainda é a intervenção farmacológica. Este cenário favorece para que pacientes com doença de Alzheimer só iniciem o tratamento após o declínio de suas funções cognitivas, assim não sendo submetidos a outras possibilidades de tratamento. **Objetivo:** Diante disso, o presente estudo objetivou realizar uma revisão de literatura acerca dos efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer. **Metodologia:** O estudo se tratou de uma revisão integrativa da literatura realizada nas seguintes bases de dados: PUBMED (Publisher Mediline), SCIELO (Scientific eletronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca eletrônica foi baseada nos descritores “Alzheimer disease”, “omega-3 fatty acids” e “elderly”. O booleano “and”, que funciona como a palavra “e”, foi utilizado a fim de encontrar apenas artigos que englobassem as temáticas dos 3 descritores citados. A pesquisa foi restringida para os últimos 5 anos (2017 – 2022). **Resultados:** Inicialmente foram encontrados 425 artigos. Após filtragem quanto ao critério temporal de 5 anos, 154 estavam elegíveis. Com a leitura dos títulos e resumos dos 154 artigos, foram selecionados 25 estudos baseados nos critérios de inclusão da pesquisa. Por fim, 6 estavam repetidos, 2 indisponíveis e 8 não atendiam aos critérios de inclusão, resultando num total de 9 artigos para leitura do texto completo. **Conclusão:** Concluiu-se a partir da leitura dos estudos avaliados que a suplementação de ômega-3, principalmente o ácido docosa-hexaenoico e o ácido eicosapentaenoico, apresentaram efeitos positivos em indivíduos com Doença de Alzheimer, além disso, a associação com outras substâncias, a exemplo os carotenoides xantofilas ou vitamina B, devem ser consideradas nas estratégias nutricionais para pacientes com DA.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; ácidos Graxos ômega-3; idoso; revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease is one of the main diseases that affect the elderly worldwide. In addition to its diagnosis being most often performed in an advanced pharmacological way and known for the disease, it is a logical intervention. This scenario is favorable for patients with Alzheimer's disease to start treatment only after their cognitive functions decline, so other treatment possibilities are not provided. **Objective:** Therefore, the present study aimed to carry out a literature review about the effects of omega-3 supplementation in elderly people diagnosed with Alzheimer's Disease. **Methodology:** The study was an integrative literature review carried out in the following databases: PUBMED (Publisher Mediline), SCIELO (Scientific electronic Library Online) and Virtual Health Library (BVS). The electronic search was based on the descriptors "Alzheimer disease", "omega-3 fatty acids" and "elderly". The Boolean "and", which works like the word "and", was used in order to find only articles that encompassed the themes of the 3 descriptors mentioned. The search was restricted to the last 5 years (2017 – 2022). **Results:** Initially, 425 articles were found. After filtering for the 5-year time criterion, 154 were eligible. After reading the titles and abstracts of the 154 articles, 25 studies were selected based on the research inclusion criteria. Finally, 6 were repeated, 2 were unavailable and 8 did not meet the inclusion criteria, resulting in a total of 9 articles for reading the full text. **Conclusion:** It is concluded from the reading of the evaluated studies that omega-3 supplementation, mainly docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, had positive effects in individuals with Alzheimer's Disease, in addition, the association with other substances, such as xanthophyll carotenoids or vitamin B should be considered in nutritional strategies for AD patients.

**Keywords:** Alzheimer disease; omega-3 fatty acids; elderly; review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> – Descrição dos componentes do PECO da revisão integrativa	29
<b>Quadro 2</b> – Estratégia de busca e bases de dados utilizadas	30
<b>Quadro 3</b> – Busca na literatura e filtragem geral dos artigos (Fase 1)	32
<b>Figura 1</b> – Mecanismos associados à DA – cascata $\beta$ A e Tau	20
<b>Figura 2</b> – Representação esquemática das vias associadas à APP	22
<b>Figura 3</b> – Fosforilação da Tau e formação dos emaranhados	23
<b>Figura 4</b> – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos	33

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Descrição dos artigos incluídos na revisão

33

## LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Ácido Araquidônico;

AChEIs – Inibidores Da Acetilcolinesterase;

ALA – Ácido Alfa-Linolênico;

APOE E – Apolipoproteína E;

CCL – Comprometimento Cognitivo Leve;

CCS – Comprometimento Cognitivo Subjetivo;

CDR – Clinical Dementia Rating (teste cognitivo);

DA – Doença De Alzheimer;

DHA – Ácido Docosa-Hexaenoico;

EPA – Ácido Eicosapentaenoico;

LA – Ácido Linoleico;

LCR – Líquido Cefalorraquidiano;

MMSE – Mini-Mental State Examination (teste cognitivo);

NGH –National Guard Health Affairs (Hospital – Riyadh);

SWH – Social Welfare Homes for the Elderly (lar de idosos).

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	12
<b>2 OBJETIVOS</b>	14
2.1 Geral	14
2.2 Específico	14
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	15
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b>	16
4.1 Idoso e o meio social	16
4.2 História, definição e epidemiologia da DA	17
4.3 Fisiopatologia da DA	18
4.4 Nutrição e DA	25
4.5 Ômega – 3 e a DA	26
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b>	29
5.1 Identificação do tema e pergunta de pesquisa	29
5.2 Estratégia de busca na literatura e elegibilidade	30
5.3 Coleta de dados	31
5.4 Avaliação e definição das informações que foram extraídas dos estudos	31
5.5 Discussão e interpretação dos resultados	31
<b>6 RESULTADOS</b>	32
<b>7 DISCUSSÃO</b>	38
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	43
<b>REFERÊNCIAS</b>	44
<b>APÊNDICE A: Informações adicionais acerca dos artigos incluídos.</b>	52

## 1 INTRODUÇÃO

O idoso, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012), é o indivíduo com 60 anos ou mais. Atualmente é crescente a incidência das doenças relacionadas ao processo de envelhecimento, como consequência do aumento da expectativa de vida (ARAUJO; ALVES 2000; ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014). Tal processo é representado por diversas alterações de ordem neurofisiológica, psicológica, mental e física que afetam a saúde do idoso, tornando-os mais vulneráveis a diversas doenças crônico-degenerativas, como a Doença de Alzheimer (PORTO, 2021).

A Doença de Alzheimer (DA), síndrome neurodegenerativa representada por perda de funções cognitivas, é o transtorno mais frequente entre as demências que está associado a fatores de origem comportamental e mental. A enfermidade pode ser classificada quanto a sua gravidade em três fases (leve, moderada ou grave), a DA geralmente acompanha alterações ligadas às memórias, pensamentos, compreensão, linguagem, além de comprometimento das atividades da vida diária (ARSENAULT et al., 2009; CORREIA et al., 2015; SCHNEIDER et al., 2007).

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo possuem DA, e no Brasil há aproximadamente 1,2 milhões de casos, porém, a maioria não possui o diagnóstico. Além disso, a DA é uma patologia incurável, porém se descoberta inicialmente pode ter seu avanço controlado (DAS CHAGAS, 2020; DE DEUS MORENO; HOLANDA et al., 2012). Dessa forma, os idosos com mais de 65 anos são os mais afetados, visto que, trata-se de um grupo vulnerável a alterações do estado nutricional e cognitivo (FERREIRA-NUNES; PAPINI; CORRENTE, 2018).

Tais alterações, caracterizam as mudanças no comportamento alimentar, dentre elas, a dificuldade para mastigar e deglutir e estado mental lento e distraído, principalmente durante as refeições. Com isso, comprometem o hábito alimentar saudável, provocam desequilíbrio e promovem perda de peso e déficit nutricional (MACHADO et al., 2009).

À vista disso, a partir da Pesquisa de Orçamentos Familiares (2020), pôde-se observar mudanças negativas nos hábitos alimentares dos idosos, como aumento do

consumo de café, alimentos ultraprocessados e diminuição da ingestão de fibras. Além disso, observa-se a alta prevalência de ingestão inadequada, superior a 50%, de vitaminas e minerais. Ademais, o consumo de ômega-3 em idosos também apresenta-se inadequado, seja pela baixa ingestão ou por problemas de absorção intestinal, típicos da idade avançada. Posto isto, a deficiência destes nutrientes é um agravo de saúde, visto que, os mesmos são responsáveis pela homeostase das funções orgânicas e funcionamento do organismo (CAMPOS; MONTEIRO; ORNELAS, 2000).

Com isso, estudos recentes relatam a associação da atividade de alguns nutrientes na proteção e controle da doença de Alzheimer, dentre eles, o ômega-3, um ácido graxo poli-insaturado considerado essencial para o corpo humano. Dessa forma, pertencente ao grupo do ômega-3 estão o ácido graxo alfa-linolênico (ALA) de origem vegetal, ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), que podem ser encontrados tanto em alimentos de origem animal, quanto em vegetais (OLIVEIRA et al., 2012; PRIULLI et al., 2020).

Contudo os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), são caracterizados como ácidos graxos importantes na constituição das membranas cerebrais e fluidez das mesmas. Além disso, o consumo de DHA pode diminuir o estresse oxidativo, toxicidade e o declínio nas capacidades cognitivas. Portanto, indivíduos que consomem alimentos fontes de ômega-3, possuem menor probabilidade de desenvolver a Doença de Alzheimer (HASHIMOTO et al., 2005; QUINN et al., 2010).

Sendo assim, o atual estudo propõe realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA)

### **2.2 Específico**

- Verificar a produção científica sobre a suplementação de ômega-3 em idosos diagnosticados com DA no intervalo entre 2017-2022;
- Analisar os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com DA;
- Identificar uma correlação entre o ômega-3 e melhor prognóstico da DA.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A doença de Alzheimer é a principal causa da demência que acomete principalmente a população idosa, podendo trazer prejuízos à memória, cognição e comportamento, sendo associada a fatores genéticos, atividade física, idade, sexo e consumo alimentar. Na literatura é possível observar estudos que retratam alguns benefícios do ômega 3 para a diminuição da sintomatologia da doença de Alzheimer. Contudo, embora haja uma grande quantidade de trabalhos já publicados nessa área, as informações observadas ainda não estão sistematizadas, o que pode prejudicar a compreensão acerca dessa relação.

Ressalta-se, portanto, que a partir da revisão será possível verificar os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer, contribuindo para que com a análise das informações já publicadas nessa área se possa compreender e propor direcionamentos que auxiliem na elaboração e realização de intervenções terapêuticas, visando minimizar o avanço da doença nessa população.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Idoso e o meio social

A Organização Mundial da Saúde (OMS), define que em países em desenvolvimento como o Brasil, idoso é todo indivíduo com a idade igual ou superior a 60 anos (OMS, 2012). De acordo com o Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde de 2015 foi verificado que a porcentagem de idosos no Brasil cresce acima da média mundial. Desta forma, enquanto a quantidade de idosos vai duplicar no mundo até o ano de 2050, no Brasil ela quase triplicará. Segundo o mesmo relatório, o Brasil será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas em 2025 (OMS, 2015).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística no ano de 2019, demonstrou que o Brasil apresentou cerca de 28 milhões de idosos, o que equivale a 13% da população do país, além disso acredita-se que nas próximas décadas o processo do envelhecimento da população aumente, levando esses números a 70 milhões de idosos em 2050 (IBGE, 2019; OMS, 2015; OLIVEIRA et al., 2016).

Com o aumento da população brasileira acima de 60 anos foram formuladas políticas e diretrizes públicas para o atendimento dos idosos, visando a promoção, proteção e a defesa dos direitos dessa população. A Política Nacional do Idoso, Estatuto do Idoso, Carteira do Idoso, Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, Programa Academia da Saúde, Programa Vida Saudável, são alguns dos programas criados e coordenados pelo Governo Federal e Governos Estaduais, Municipais e Distritais, com esta finalidade (MÜLLER, 2015).

Vale ressaltar, que essas políticas, programas e projetos do Executivo Federal, são realizados por ministérios e secretarias, que têm como foco auxiliar na renda, transporte, educação, bem-estar e saúde da população idosa brasileira, além de que, no contexto social diversos fatores supracitados podem influenciar no desenvolvimento da doença (MÜLLER, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde, no ano de 2018, cerca de 75,3% dos idosos brasileiros necessitavam exclusivamente de serviços prestados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), visto que a tendência é aumentar a expectativa de vida. Esse dado estatístico também tende a sofrer um aumento nos próximos anos (PENIDO, 2018).

Diante disso, na mesma proporção em que a população idosa aumenta, as doenças crônicas associadas à idade mais avançada ganham maior expressão, ocorrendo um crescimento significativo da incidência de doenças crônicas (DADALTO; CAVALCANTI, 2021).

Para a OMS “o principal impacto negativo do envelhecimento populacional é o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, que são as principais causas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo”. Nesse viés, os idosos tornam-se frágeis e dependentes em função das doenças crônicas degenerativas, sendo uma das principais a Doença de Alzheimer (OMS, 2015; DADALTO; CAVALCANTI, 2021).

#### **4.2 História, definição e epidemiologia da DA**

A DA foi identificada há mais de 100 anos pelo médico Psiquiatra e Neuroanatomista alemão, Alois Alzheimer, enquanto estudava o cérebro de um paciente que apresentava alterações de comportamento, como: paranoia, alterações de memória, confusão, distúrbio do sono e agressividade (ANITHA et al., 2019). Mais tarde, foi denominada por Emil Kraepelin e seus colegas de trabalho como “doença de Alzheimer” (IDE et al., 2018). Porém, a pesquisa sobre a doença, seus sintomas, causas, fatores de risco e tratamento ganhou impulso nos últimos 50 anos (MURALIKRISHNA; MANICKAM, 2017).

A DA é definida como uma doença neurodegenerativa progressiva, e é a forma predominante de demência entre os idosos (JAYADEV et al., 2008; ANITHA et al., 2019). Ela é caracterizada clinicamente por um declínio gradual na memória e outras habilidades cognitivas, e neuropatologicamente por atrofia grosseira do cérebro e acúmulo de placas amiloides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares (IDE et al., 2018).

A doença afeta os pacientes de diferentes maneiras, alterando a taxa de progressão para cada indivíduo (HUNG et al., 2020). Os sintomas iniciais incluem diminuição da capacidade de lembrar novas informações. Isso ocorre devido ao mau funcionamento dos neurônios que estão danificados, e podem morrer, não podendo ser substituídos uma vez que perdidos. Com o tempo, as células cerebrais diminuem

drasticamente, afetando todas as suas funções (MURALIKRISHNA; MANICKAM, 2017).

Em abril de 2012, a OMS publicou o documento “Demência: Uma Questão de Saúde Pública”, demonstrando grande preocupação com o problema que afeta a qualidade de vida das pessoas idosas, principalmente nos países em desenvolvimento. A DA está listada para se tornar o flagelo deste século trazendo seus enormes custos sociais e pessoais. Ela está classificada como a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; MURALIKRISHNA; MANICKAM, 2017).

A DA também é a quinta principal causa de morte para pessoas idosas. Cerca de 5 milhões de novos casos são relatados a cada ano, com os números previstos para dobrar até o ano de 2030, pois, estima-se que aproximadamente 44 milhões de pessoas em todo o mundo tenham DA ou uma demência relacionada (ANITHA et al., 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O número de novos casos de demência a cada ano no mundo é de cerca de 7,7 milhões; aproximadamente uma pessoa diagnosticada a cada quatro segundos (ANITHA et al., 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Um estudo realizado no Brasil relatou que a prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (CAMPOS et al., 2020).

A doença é conhecida por ser multifatorial, pois, inclui uma variedade de fatores, como: Sexo, história familiar e fatores genéticos, estilo de vida, comprometimento cognitivo leve, fator de risco para doenças cardiovasculares, engajamento social, fatores ambientais, educação, lesão cerebral traumática e síndrome de Down (DUBOIS et al., 2016; MURALIKRISHNA; MANICKAM, 2017). Porém, estudos demonstram que idade é o fator de risco predominante, conforme sugerido pelas estimativas de prevalência e incidência (ANITHA et al., 2019).

### **4.3 Fisiopatologia da DA**

Caracterizada geralmente pela perda de memória episódica, sintoma mais conhecido da doença, a DA pode apresentar um espectro diversificado de sinais e sintomas (DRAPER et al., 2016). Com o avanço da doença é possível observar um

comprometimento progressivo da linguagem e de outras funções cognitivas, o que pode favorecer a dificuldade com a nomeação, busca de palavras, compreensão e expressão verbal/escrita. Além disso, habilidades de raciocínio visuoespacial, analítico e abstrato, julgamento e insight são afetados (HONIG; MAYEUX, 2001).

Ao nível comportamental, o paciente com DA pode apresentar delírios e alucinações; comportamento irritável, agitado e agressivo; perambulação e desinibição. Em casos mais graves, pode ocorrer perda de autohigiene, habilidade de vestir-se e deambulatórias, alimentação, além de incontinência e disfunção motora (HONIG; MAYEUX, 2001).

Levando em consideração a idade, a DA pode ser classificada em 2 subtipos: DA de início tardio (LOAD) e DA de início precoce (EOAD). Embora a grande maioria dos casos desenvolva sintomas clínicos após os 65 anos, cerca de 2 a 10% dos pacientes pode apresentar a doença mais cedo. Um terceiro tipo, a DA familiar, representa os casos hereditários da doença, a qual é representada pelo compartilhamento genético da doença através das gerações de um paciente (ANITHA et al., 2019; CORREIA et al., 2015).

De forma geral, a DA pode afetar a transmissão sináptica (principalmente colinérgica) das células nervosas, geralmente produzindo padrões aberrantes nos circuitos neuronais (BABILONI et al., 2016; ZHANG; ZHENG, et al., 2019). A perda cognitiva associada a neurodegeneração característica da DA pode gerar atrofia cortical posterior, frontal e afasia progressiva primária. Destaca-se que a presença destas alterações pode estar associada a diferentes variantes da doença (DRAPER et al., 2016; SCHELTENS et al., 2021).

Quando observado os sinais e sintomas da DA, contudo, ela pode ser compreendida a partir de 2 fases: a DA clínica – quando o paciente já apresenta os sinais e sintomas característicos da doença – e o que os pesquisadores chamam de DA celular – marcada pela presença de alterações bioquímicas intensas nas células do tecido nervoso – que geralmente se estabelece anos antes da fase clínica (DE STROOPER; KARRAN, 2016; SCHELTENS et al., 2021).

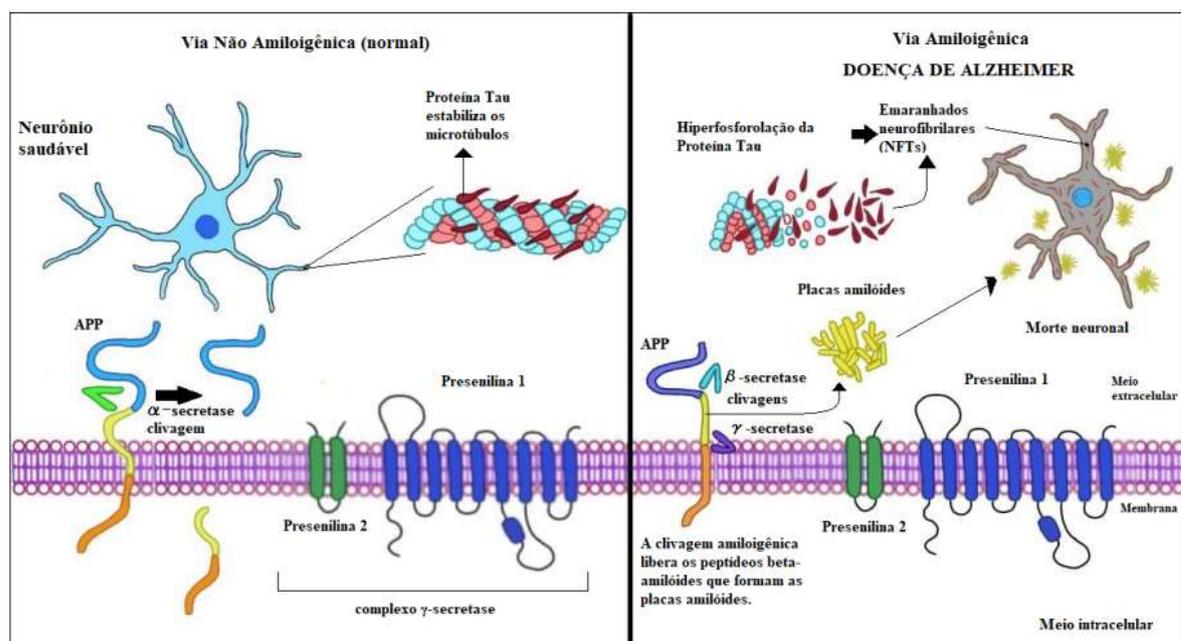
Além das alterações observadas nos neurônios, outros grupos de células também comprometidas pela DA têm ganhado espaço na investigação da

fisiopatologia da doença, dentre elas destaca-se os astrócitos e principalmente a micróglia, intimamente associadas aos processos neuroinflamatórios e neurotóxicos, capazes de gerar morte celular. Além destes fatores, estudos relatam a presença de alterações nos vasos sanguíneos e disfunção do sistema linfático associadas aos processos moleculares presentes na fase celular da DA (LU et al., 2014; SCHELTENS et al., 2021; SWEENEY; SAGARE; ZLOKOVIC, 2018; VENEGAS et al., 2017).

Mesmo que sua origem seja de ordem multifatorial, duas proteínas (beta-amiloide – A $\beta$  e a TAU) são apontadas como a chave para compreensão da patogênese da doença. O acúmulo de A $\beta$  e os fatores inflamatórios associados a ela são considerados eventos precoces que precedem a neurodegeneração e perda neuronal no cérebro com DA (BABILONI et al., 2016; ERATNE et al., 2018; ZHANG; ZHENG, et al., 2019).

Dentre as hipóteses que buscam evidenciar a fisiopatologia da DA, a chamada “hipótese da cascata amiloide”, desde a sua origem até os dias de hoje, é o principal modelo que sustenta as investigações acerca dessa doença (ERATNE et al., 2018). Destaca-se, portanto, dois principais agentes associados a esta hipótese: a proteína A $\beta$  e o polipeptídeo TAU (Figura 1) (BABILONI et al., 2016).

**Figura 1.** Mecanismos associados à DA – cascata  $\beta$ A e Tau.



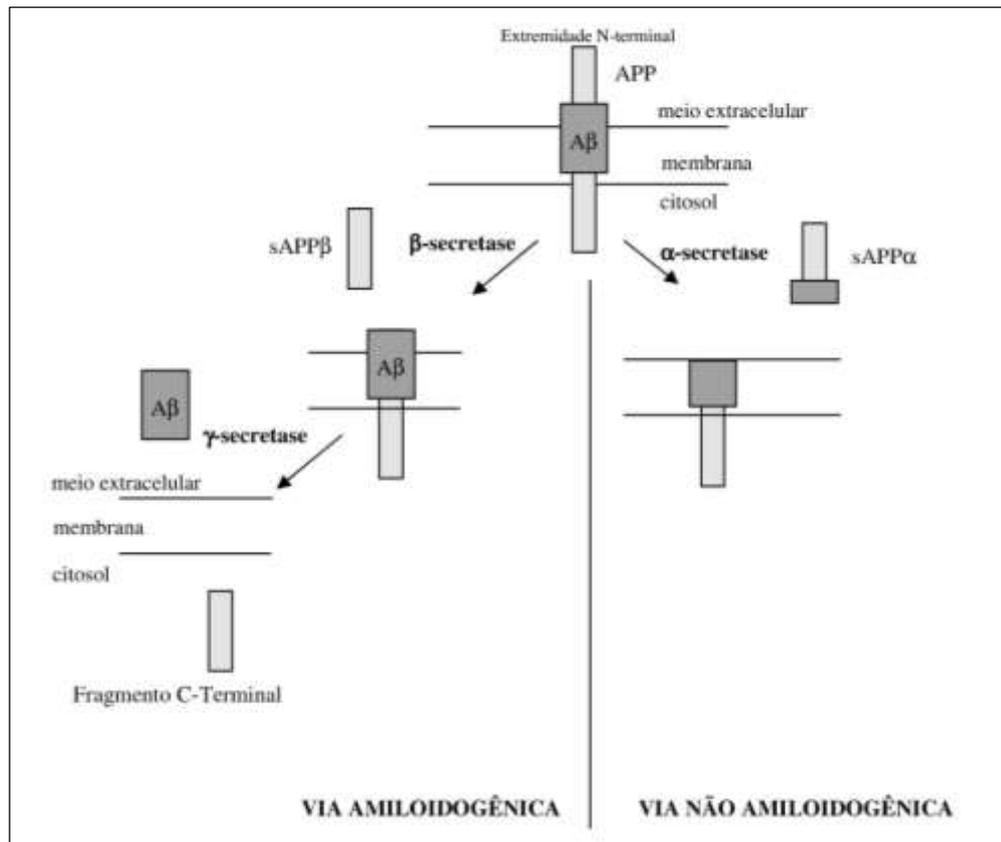
### A. Proteína A $\beta$

Em condições saudáveis, a fim de evitar a entrada de agentes patogênicos no sistema nervoso central, a produção de A $\beta$  parece estar associada à diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica, que por sua vez tende a ficar mais porosa ao avançar da idade. No entanto vale-se destacar que o acúmulo contínuo da proteína A $\beta$  acaba trazendo prejuízos para a atividade do próprio tecido nervoso (KREUTZ, 2010).

Diante disso, normalmente, a Proteína Precursora de Amiloide (APP), glicoproteína transmembrana associada à produção de A $\beta$ , tende a ser clivada de forma diferencial por enzimas com atividade  $\alpha$ -secretase (metaloproteases de membrana) para que as concentrações de A $\beta$  sejam controladas. Diante disso, destaca-se que tal clivagem acontece dentro do domínio amiloide da proteína, liberando o fragmento solúvel sAPP $\alpha$ , considerado um fator neuroprotetor da DA (Figura 2) (ERATNE et al., 2018; SUH; CHECLER, 2002; ZINSER; HARTMANN; GRIMM, 2007).

Entretanto, quando estimulada pelas enzimas com atividade  $\beta$ -secretase (aspartil proteases transmembranas), ocorre a clivagem do N-terminal de seu domínio amiloide liberando o fragmento solúvel sAPP $\beta$  no meio extracelular. O fragmento que permanece associado à membrana celular sofrerá, por sua vez, ação do complexo  $\gamma$ -secretase, que promoverá a clivagem do C-terminal do domínio amiloide, liberando A $\beta$  no meio extracelular. A partir daí, o A $\beta$  liberado poderá permanecer em sua forma solúvel no meio ou agregar-se se tornando insolúvel, formando as chamadas placas senis. Destaca-se que ambas as formas apresentam prejuízos ao tecido nervoso devido ao seu potencial neurotóxico (Figura 2) (ERATNE et al., 2018; SUH; CHECLER, 2002; ZINSER; HARTMANN; GRIMM, 2007).

**Figura 2.** Representação esquemática das vias associadas à APP.



KREUTZ, 2010 (Adaptado SUH; CHECLER, 2002)

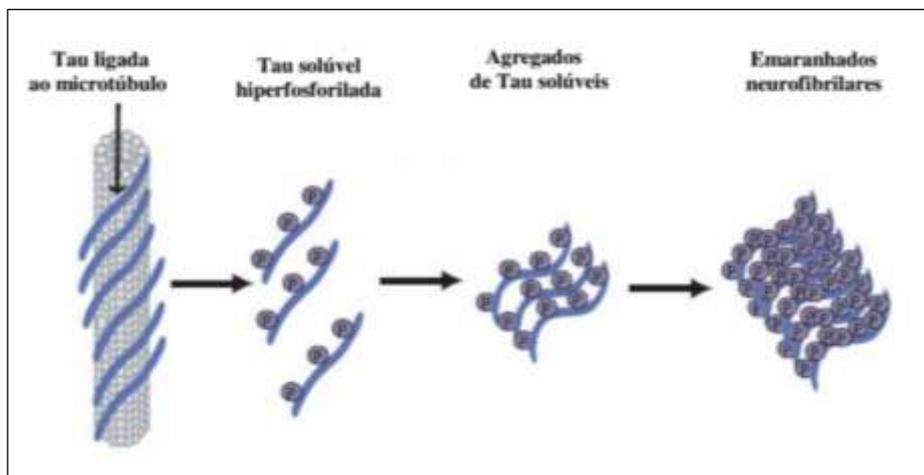
### B. Proteína TAU

Pertencente à família das MAP's (microtubule associated proteins), o polipeptídeo TAU apresenta como principal função a estabilização dos microtúbulos que formam o citoesqueleto dos neurônios. Ele atua ligando-se às unidades de tubulina, possibilitando a organização em hélices destas unidades e o alongamento dos microtúbulos. Tendo sua atividade regulada pelo processo de fosforilação e desfosforilação, a TAU quando hiperfosforilada apresenta um comprometimento de suas ligações com as tubulinas. A partir daí ocorre a desestruturação do citoesqueleto da célula, formando emaranhados neurofibrilares intracelulares (Figura 3) a partir da deposição da TAU, principalmente no corpo neuronal (ERATNE et al., 2018; GOLDE, 2006; HERNÁNDEZ; AVILA, 2007; SUH; CHECLER, 2002).

É importante destacar que a relação entre a cascata de amiloide e a hiperfosforilação da TAU ainda é alvo de questionamentos, não existindo até este

momento, uma compreensão total entre ambos os processos (ERATNE et al., 2018). No entanto, o mais provável é o que o A $\beta$  induza a patologia da TAU, sendo este o mecanismo alvo de investigações contínuas na literatura (PLOG; NEDERGAARD, 2018). Nessa perspectiva, a compreensão de ambos os processos bioquímicos são fundamentais para explicar o comprometimento cognitivo nos indivíduos com DA, assim como a sua fisiopatologia (Figura 1) (KREUTZ, 2010).

**Figura 3.** Fosforilação da Tau e formação dos emaranhados.



KREUTZ, 2010 (Adaptada de GOLDE, 2006)

Outras substâncias associadas tanto à cascata de A $\beta$  quanto a patologia da TAU, também parecem estar relacionadas à progressão da DA. Estudos apontam que associado à DA, dentre outros fatores, pode ocorrer o acúmulo de ferro no tecido cerebral, transporte de placas senis e emaranhados neurofibrilares por meio de exossomos (microvesículas envolvidas no processamento de resíduos e comunicação interneuronal) (BELAIDO; BUSH, 2016; ERATNE et al., 2018; XIAO et al., 2017).

De forma geral, a ocorrência destes fatores pode estar associada ao aumento da atividade microglial, neuroinflamação, estresse oxidativo por meio da produção de radicais livre e dano mitocondrial, déficits em neurotransmissores (principalmente acetilcolina), alteração da atividade sináptica e, por fim, a apoptose neuronal (BELAIDO; BUSH, 2016; XIAO et al., 2017). Diante disso, destaca-se que alterações nessas substâncias podem ocorrer de forma precoce, antes mesmo da expressão dos sintomas clínicos da doença (ERATNE et al., 2018).

Diante das informações apresentadas, compreende-se que a fisiopatologia da DA é representada pela atividade desregulada de diversas substâncias envolvidas em cascatas inflamatórias e toxicológicas, associadas ao processo de neurodegeneração. No entanto, destaca-se que, na grande maioria dos casos, a doença está relacionada a fatores genéticos. O risco de desenvolvimento de DA é 60-80% dependente de fatores hereditários. Com mais de 40 loci de risco genético associados à enfermidade já identificados, sendo a grande maioria relativa ao aumento do risco da doença, a DA se apresenta mais associada aos alelos *APOE* (genótipo da Apolipoproteína E) E2, E3 e E4 (JANSEN et al., 2019; SCHELTENS et al., 2021).

De forma geral, além de ser o principal gene que favoreceu a compreensão (mesmo que não completamente) da hereditariedade da DA, o *APOE* E4 é o alelo que apresenta maior associação com a doença, favorecendo um risco de desenvolvimento estimado de 3 a 4 vezes maior quando comparado aos outros fatores genéticos. É importante salientar que outros genes podem apresentar risco para desenvolvimento da DA, variantes em *PSEN1*, *PSEN2* e *APP* podem causar a DA autossômica dominante (em alguns casos com início já aos 40 anos de idade), no entanto sua ocorrência apresenta baixa frequência na população se tratando de alterações genética raras (JANSEN et al., 2019; SCHELTENS et al., 2021).

O gene *APOE* E2 é o alelo capaz de promover maior capacidade protetiva no desenvolvimento de DA, no entanto destaca-se que a expressão gênica deste gene não é tão frequente na população. Outro agente protetor, com uma expressão menos frequente que o *APOE* E2, é o *PLCG2* (Fosfolipase C-gama 2), assim como sua variante P522R (SCHELTENS et al., 2021). Além disso, estudos destacaram a ocorrência de variantes raras capazes de danificar proteínas nos genes *SORL1*, *ABCA7*, e *TREM2*, sugerindo que os produtos proteicos intactos destes genes são essenciais para manter a saúde do cérebro e diminuir o risco de DA (CUYVERS et al., 2015; GUERREIRO et al., 2013; JONSSON et al., 2013).

Desde a sua identificação, pesquisadores têm buscado desenvolver ferramentas de diagnóstico para a DA, a fim de elaborar medidas terapêuticas eficazes capazes de interromper o processo da doença (AHMED; AHMED; IMTIAZ, 2021). Diante disso, estudos mais recentes destacam que a identificação da DA pode

ser realizada a partir da verificação de biomarcadores, mesmo antes da fase clínica da doença. Nessa perspectiva, é sugerido a técnica ATN que verifica as concentrações de espécies de A $\beta$  (monômeros, oligômeros, protofibrilas e placas senis) e espécies de TAU (monômeros, oligômeros, neurofibrilares e emaranhados) no sangue, líquido cefalorraquidiano e regiões encefálicas (JACK et al., 2018; SCHELTENS et al., 2021).

Outro procedimento que pode ser realizado é o cálculo do risco de desenvolvimento da DA, através do escore poligênico, que atualmente é capaz de distinguir entre pacientes com a doença e controles com 75-85% de precisão. Vale destacar que, mesmo que grande parte da precisão nesse cálculo seja devido à identificação do APOE E4, as cerca de 40 outras também contribuem substancialmente para essa avaliação (ESCOTT-PRICE et al., 2015; ESCOTT-PRICE; MYERS; HUENTELMAN; HARDY, 2017).

#### **4.4 Nutrição e DA**

Nos dias atuais, ainda não existe uma intervenção médica que cure a doença de Alzheimer, porém, sabe-se do efeito preventivo que possa vir consequente de um estilo de vida saudável, pois um estado nutricional adequado associado a hábitos alimentares saudáveis possui um importante papel na prevenção e progressão da DA ao longo da vida (CORREIA et al., 2015).

Um dos fatores de bastante importância para a saúde dos neurônios é o fornecimento de nutrientes essenciais para a manutenção e funcionamento adequado do cérebro, pois a deficiência de micronutrientes específicos, incluindo ácidos graxos ômega 3, vitaminas do complexo B e antioxidantes, entre outros, podem exacerbar processos patológicos, uma vez que, acelera o envelhecimento, e deterioração dos neurônios, causando o declínio das funções cerebrais com o avançar da idade (CORREIA et al., 2015; BIGUETI; LELLIS, 2018).

Diferentes tipos de estudos epidemiológicos relatam informações sobre os efeitos positivos dos ácidos graxos ômega 3 e micronutrientes como as vitaminas B, E, C e D sobre os neurônios, sobretudo no decorrer do processo de envelhecimento (CORREIA et al., 2015). Existem múltiplos efeitos benéficos do ômega 3 no cérebro humano. Porém, algumas pesquisas relatam que o envelhecimento pode ser

acompanhado por diminuições dos biomarcadores dos níveis de ômega 3 no cérebro, tendo como consequências disto, alterações que provocam perda de memória e função cognitiva (CANHADA, 2015).

Indivíduos com DA são pessoas com maior risco para desnutrição energético-proteica, além disso, seus níveis de aporte de micronutrientes e ácidos graxos essenciais podem ser comprometidos ao longo da doença, tendo em vista que foram verificados baixos níveis plasmáticos de ácidos graxos ômega 3 em indivíduos com DA, comparando a indivíduos saudáveis (RAJI et al., 2014; LOEF; WALACH, 2013).

Estudos sugerem que a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, sobre tudo da série ômega 3, juntamente com uma dieta de baixa ingestão de gordura hidrogenada e saturada, podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares, desta forma, baixar potencialmente o risco de desenvolvimento da DA. Pois, verificaram uma associação positiva entre DA e o consumo de uma dieta rica em ácidos graxos saturados, álcool, e pobre em vitaminas e antioxidantes. Também, que a adesão de uma dieta rica em frutas, verduras e ácidos graxos insaturados, podem reduzir o risco de demência e delírio cognitivo (CREMONINI et al., 2019; SILVA et al., 2014).

#### **4.5 Ômega – 3 e a DA**

O interesse em ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 aumentou nos últimos anos devido aos seus vários papéis na promoção da saúde e redução do risco de doenças (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Muitos estudos já verificaram que o consumo adequado de ácido poli-insaturado ômega 3 na dieta está relacionado ao efeito neuroprotetor na DA (CREMONINI et al., 2019; SILVA et al., 2014; ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014).

Há evidências crescentes de que a suplementação dietética com ácidos graxos ômega 3 pode ser de valor benéfico em diferentes condições neurais e evidências bioquímicas de anormalidades de ácidos graxos nas membranas celulares suportam esses achados (RAJI et al., 2014; LOEF; WALACH, 2013; FREUND-LEVI et al., 2008; ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014).

Pesquisas demonstram que os ácidos graxos ômega 3 possuem bastante relevância, tendo em vista seu alto potencial antitumoral, também aos seus efeitos protetores contra doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas. Porém, uma

das atividades mais importantes desses ácidos graxos é sua atividade neuroprotetora (MELO, 2021).

Os ácidos graxos estão presentes nas mais diversas formas de vida, e desempenham importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos. Pois são necessários para manter sob condições normais, as membranas celulares, as funções cerebrais, transmissão de impulsos nervosos, e participam também, da transferência do oxigênio atmosférico para o plasma sanguíneo, da síntese da hemoglobina e da divisão celular, entre outras funções (MARTIN et al., 2006; SOUZA, 2019).

Os ácidos graxos poli-insaturados são classificados em duas famílias, os ômega 3 e 6, essa subdivisão é de acordo com a extremidade metila (ômega) terminal da cadeia carbônica do lipídeo. Os ácidos graxos que pertencem à família ômega 3 possuem sua primeira dupla ligação no terceiro carbono a partir da extremidade metila; e os pertencentes à família ômega-6, no sexto carbono. As diferentes posições e o número de duplas ligações conferem aos ácidos graxos diferentes propriedades químicas, nutricionais e funcionais (DEL BRITO et al 2019).

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, incluem ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA; 18:3  $\omega$ -3), ácido estearidônico (SDA; 18:4  $\omega$ -3), ácido eicosapentaenóico (EPA; 20:5  $\omega$ -3), ácido docosapentaenóico (DPA; 22:5  $\omega$ -3), e ácido docosahexaenóico (DHA; 22:6  $\omega$ -3) (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). E são denominados essenciais por não serem sintetizados pelo organismo humano, dessa forma, seus níveis dependem de ingestão dietética (GERANPOUR; ASSADPOUR; JAFARI, 2020).

As principais formas de obtenção de ácidos graxos ômega 3 se dá pela ingestão de peixe de águas frias e outros organismos marinhos, ou pela suplementação com óleo de peixe. Também, outros alimentos como chia, linhaça, óleo de soja e de canola apresentam em sua composição um precursor importante para a síntese de ômega 3 no organismo, contudo, essa produção é bastante limitada (MELO, 2021).

Um dos períodos da vida que as funções neurais são mais sensíveis a ingestão dos ácidos graxos ômega 3 é no envelhecimento, pois, nessa fase, há uma diminuição significativa de DHA, principalmente em regiões cerebrais afetadas pelo Alzheimer, como é o caso do hipocampo. Dessa forma, pode-se relacionar a diminuição desse

ácido graxo com as desordens cognitivas presentes (RAJI et al., 2014; LOEF; WALACH, 2013; CANHADA, 2015).

No cérebro os ácidos graxos mais encontrados são o DHA e o ácido araquidônico, que estão localizados especialmente nos fosfolípidios. O DHA tem participação principal na estrutura das membranas celulares biológicas, sendo importante especialmente para as membranas dos neurônios, desta forma, o DHA é essencial para o controle estrutural e funcional do tecido nervoso (CANHADA, 2015). Estudos apontam que o cérebro é o órgão que possui maiores taxas desse lipídeo em sua composição (MELO, 2021).

Algumas das funções principais do DHA é realizar a alteração da fluidez das membranas após fazer a mudança do colesterol da membrana neuronal, e desta forma, melhorar a funcionalidade da célula, tendo como consequências disso uma menor suscetibilidade da célula para injúria ou morte (CANHADA, 2015; SOUZA, 2019). Em um estudo experimental foi verificado que o DHA aumentou os níveis de acetilcolina, que é um dos principais neurotransmissores afetados pela DA (MINAMI et al., 1997).

Estudos também trazem informações do processo de maturação e desenvolvimento neuronal, e da importância dos ácidos graxos ômega 3, principalmente do DHA, sabendo que ele é um ácido graxo capaz de estimular o crescimento de neuritos, expressão de proteínas sinápticas, entre outras modulações positivas para o desenvolvimento neuronal (GERANPOUR; ASSADPOUR; JAFARI, 2020; MELO, 2021; SOUZA, 2019).

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, a qual teve como objetivo reunir artigos científicos sobre os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer. A intenção inicial deste recurso de pesquisa é compreender um determinado fenômeno fundamentando-se em estudos anteriores (MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2008). Para a construção da presente pesquisa, foram seguidas as seguintes etapas:

### 5.1 Identificação do tema e pergunta de pesquisa

Foi utilizado o método de PECO (Problema, Exposição, Controle e Desfecho) para a elaboração da pergunta de pesquisa e seleção dos descritores que serão empregados na busca dos artigos científicos (STILLWELL et al., 2010). O Quadro 1 descreve os componentes do PECO.

**Quadro 1:** Descrição dos componentes do PECO da revisão integrativa.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Problema	Verificar a eficácia da suplementação do Ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer.
E	Exposição	Identificar artigos sobre a suplementação do Ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer.
C	Controle	Analisar na literatura encontrada sobre a suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer.
O	Desfecho	Determinar o papel da suplementação do ômega-3 no prognóstico da Doença de Alzheimer em idosos.

Fonte: Dutra C. L. F., 2022.

Com base na aplicação adaptada da estratégia PECO, o artigo pretenderá responder ao seguinte questionamento: **“Quais os efeitos da suplementação de Ômega-3 em idosos com DA?”**.

## 5.2 Estratégia de busca na literatura e elegibilidade

Após a definição da pergunta de pesquisa, foram traçadas estratégias de busca na literatura. A coleta de dados ocorreu no período de julho à agosto de 2022. As buscas eletrônicas dos artigos científicos foi realizada em bases de dados disponibilizadas no portal de periódicos CAPES/MEC: PUBMED (Publisher Mediline), SCIELO (Scientific eletronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

De início, para a definição das palavras-chaves, foi realizada uma consulta DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings). Os termos de busca da pesquisa foram estruturadas de acordo com a estratégia do PECO (quadro 2). Para aumentar o alcance da busca, optou-se pela realização da mesma no idioma inglês, tendo em vista que é o idioma que retém a maior quantidade e qualidade dos artigos científicos publicados. Diante disso, utilizou-se na plataforma de busca avançada das bases de dados os seguintes descritores: “Alzheimer disease”; “omega-3 fatty acids”; “elderly”. O booleano “and”, que funciona como a palavra “e”, foi utilizado a fim de encontrar apenas artigos que englobassem as temáticas dos 3 descritores citados. A pesquisa foi restringida para os últimos 5 anos (2017 – 2022).

**Quadro 2:** Estratégia de busca e bases de dados utilizadas.

<b>Estratégia de busca</b>	<b>Bases de dados selecionadas</b>
“Alzheimer disease” AND “omega-3 fatty acids” AND “elderly”	PUBMED
	BVS
	SCIELO

Fonte: Dutra C. L. F., 2022.

Após o cruzamento dos descritores, ocorreu a seleção dos artigos científicos conforme os critérios de inclusão e exclusão, expressos no tópico I e II:

### I. Critérios de Inclusão

- Artigos originais que investigam os efeitos da suplementação do ômega-3 em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer;
- Estudos na língua inglesa;
- Periodicidade dos últimos 5 anos.

## **II. Critérios de Exclusão**

- Revisões bibliográficas, resumos de congresso, editoriais e cartas;
- Artigos incompletos e repetidos;
- Estudos que não estejam disponíveis online para abertura nas bases de dados;
- Estar fora do período de tempo delimitado.

### **5.3 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada em duas fases. A primeira consistiu na busca nas bases de dados, seguida da leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Essa etapa ocorreu com propósito de realizar uma seleção inicial dos artigos. A segunda, por sua vez, se tratou da leitura completa dos artigos selecionados para a escolha daqueles que se encaixaram nos critérios do presente estudo.

### **5.4 Avaliação e definição das informações que foram extraídas dos estudos**

Para a coleta das informações dos artigos selecionados, foi elaborado um quadro com os seguintes itens: Estudo, objetivo, método e amostra e resultados. O quadro foi construído com o intuito de reunir e organizar as informações-chaves de maneira concisa, dessa forma, facilitando a obtenção das respostas referentes ao problema da pesquisa.

### **5.5 Discussão e interpretação dos resultados**

A discussão e interpretação dos resultados foram construídas a partir do princípio de responder o problema da presente pesquisa, com base nos dados dispostos. Os resultados foram obtidos após comparação e discussão preservando a imparcialidade nos bancos de dados examinados.

## 6 RESULTADOS

A partir da aplicação da estratégia de busca nas bases de dados selecionadas foram encontrados um total de 425 artigos. No entanto, após filtragem quanto ao critério temporal de 5 anos, 154 estavam elegíveis para entrar na revisão. O final da 1º etapa consistiu na leitura dos títulos e resumos destes artigos, o que resultou em 25 estudos selecionados para a 2º fase da atual pesquisa (Quadro 3). Vale destacar que, dos 25 artigos selecionados, 6 estavam repetidos, resultando num total de 19 artigos para leitura do texto completo (Figura 4).

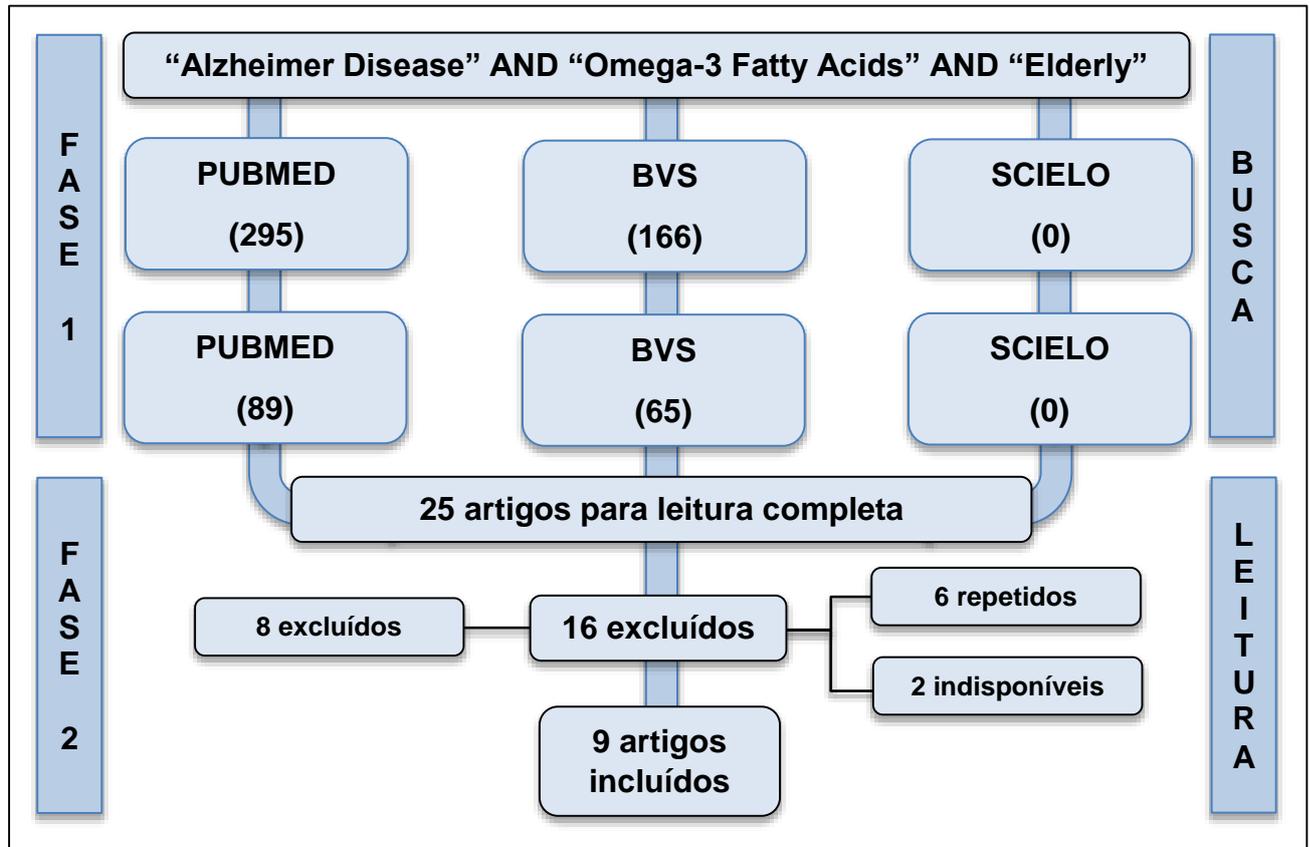
**Quadro 3:** Busca na literatura e filtragem geral dos artigos (Fase 1).

<b>Estratégia de busca</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Total encontrado</b>	<b>Últimos 5 anos</b>	<b>Incluídos</b>	<b>Repetidos</b>
"Alzheimer disease" AND "omega-3 fatty acids" AND "elderly"	PUBMED	259	89	16	-
	BVS	166	65	9	6
	SCIELO	0	0	0	0
	<b>TOTAL</b>	<b>425</b>	<b>154</b>	<b>25</b>	<b>6</b>

Fonte: Dutra C. L. F., 2022.

Dentre os 19 artigos selecionados para a segunda fase, 2 deles não estavam disponíveis para leitura completa e 8 foram realizados com indivíduos sem diagnóstico de DA. Sendo assim, a amostra do atual estudo foi composta de 9 artigos no idioma inglês (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma de seleção dos artigos incluídos.



Fonte: Dutra C. L. F., 2022.

Todos os nove estudos foram realizados com idosos (idade  $\geq 60$  anos) diagnosticados com Doença de Alzheimer, independente da gravidade, antes ou durante a execução da pesquisa. A amostra da maioria das pesquisas foi composta por ambos os sexos, contudo, um estudo foi realizado apenas com mulheres (ALSUMARI et al., 2019) (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição dos artigos incluídos na revisão

Nº	ESTUDO	OBJETIVO	MÉTODO E AMOSTRA	RESULTADOS
1	2018 – NOLA N et al.	Investigar impacto da suplementação de Carotenoides Xantofilas associados ácidos ômega-3 na progressão	Foram realizados 3 ensaios experimentais com duração de 18 meses, na Irlanda. No 1º ensaio, 12 pacientes com DA foram suplementados com uma formulação apenas de Carotenóide Xantofila. Já no 2º ensaio, 13 pacientes com DA foram suplementados com uma	Os pacientes com DA que consumiram uma combinação de carotenoides xantofila e óleo de peixe durante o período de 18 meses demonstraram manutenção da função cognitiva e visual. O que não foi alcançado através da ingestão

	doença em combinação de Carotenóide apenas com carotenoide pacientes com DA. Xantofila e óleo de peixe durante. O 3º ensaio, por fim, ocorreu com 15 indivíduos saudáveis, não havendo suplementação para este grupo.	
2	2019 – JERN ERÉN et al. Examinar a possível interação entre o tratamento com ácidos graxos ômega-3 e os níveis basais de homocisteína nas funções cognitivas de idosos com diagnóstico de DA.	Ensaio clínico randomizado realizado com uma amostra sueca de 171 pacientes com DA, divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo ômega-3 e placebo. Enquanto o grupo ômega-3 recebeu diariamente 4 cápsulas de 1 g (contendo DHA e EPA), o grupo placebo recebeu óleo isocalórico, ambos durante 6 meses. Isto foi seguido por mais 6 meses de tratamento aberto com suplementação de ômega-3 em todos os pacientes.  Concluiu-se que houve um efeito positivo da suplementação de ômega-3 sobre o desempenho cognitivo e estágio clínico de pacientes com DA, no entanto este efeito só foi observado em pacientes com níveis mais baixos de homocisteína (<11,7µmol/L).
3	2019 – ALSU MARI et al. Avaliar a ingestão dietética de ácidos graxos e seu efeito sobre os ácidos graxos plasmáticos em mulheres sauditas idosas.	Tratou-se de um estudo descritivo de corte transversal, realizado na Arábia Saudita com uma amostra total de 76 mulheres idosas, selecionadas aleatoriamente do NGH e SWH. Para avaliação do perfil alimentar foi utilizado um recordatório alimentar de 24 horas e um questionário de frequência alimentar, com foco no consumo de peixes e no consumo de alimentos ricos em ômega-3, planejado por nutricionistas.  Destaca-se que indivíduos com DA apresentam concentrações mais baixas de ácidos graxos ômega-3. Foi observada, uma concentração significativamente maior de LA (ômega-6) e ômega-3 totais nos grupos saudáveis (controles), quando comparados aos DAs. Nesse mesmo sentido, as concentrações de EPA e DHA foram ligeiramente maiores no grupo controle em ambos os locais de estudo, no entanto a diferença só foi estatística entre os indivíduos NGH.
4	2020 – GUST AFSON et al. Avaliar a associação entre a ingestão de ácidos graxos e colesterol na dieta com o risco de DA e demências relacionadas.	Estudo longitudinal estadunidense realizado com uma amostra de 2.612 indivíduos (67% mulheres; idade média de 76,3 ± 6,4 anos). A ingestão alimentar foi medida por meio de um questionário de frequência alimentar. Foram utilizados os critérios do National Institute of Neurological and  Sugeriu-se que um menor risco de DA esteve associado com uma maior ingestão de todos os ácidos graxos insaturados de cadeia longa, principalmente o DHA e o EPA.

Communication Disorders and Stroke—Alzheimer Disease and Related Disorders Association para o diagnóstico de DA.

5	2020 – TOMA SZEW SKI et al.	Esclarecer o efeito do APOE E4 na proporção de DHA, EPA e AA plasmáticos, além de verificar os volumes hipocâmpais após a suplementação de DHA.	Ensaio clínico randomizado com duração de 18 meses, realizado com uma amostra consistiu em 275 indivíduos estadunidenses com DA leve. Da amostra inicial, 60% foram randomizados para o grupo DHA (4 cápsulas/dia) e 40% foram randomizados para placebo (4 cápsulas/dia de óleo de milho/soja). Os níveis de ácidos graxos no plasma e no LCR em jejum foram determinados. A ingestão dietética de DHA foi avaliada usando um questionário validado de ingestão de peixes gordurosos na linha de base.	O protocolo de suplementação baseado em DHA aumentou significativamente a proporção de DHA/AA plasmáticos em portadores do gene APOE E3/E3 e E2/E3, quando comparados aos portadores do APOE E4/E4. APOE E2/E3 teve um aumento maior na proporção de EPA/AA plasmático, além de um menor declínio nos volumes hipocâmpais esquerdo e direito, quando comparados ao E4/E4.
6	2020 – FIALA et al.	Examinar o resultado de pacientes com DA com terapia complementar da bebida de ácidos graxos ômega-3 Smartfish	Estudo prospectivo (não randomizado) estadunidense realizado com uma amostra de pacientes idosos, dentre eles apenas 6 diagnosticados com DA. Os participantes tomaram, sob supervisão do cuidador, suplementação diária com 100 mL da bebida ômega-3 Smartfish. A cognição pelo teste MMSE em visitas de 1 a 3 meses.	A terapia baseada Smartfish apresentou efeitos positivos principalmente para pacientes com CCL. Observou-se melhora no primeiro ano quanto as transcrições de energia, fagocitose de beta-amiloide, cognição e atividades da vida diária nestes pacientes. No entanto, não se observou efeitos benéficos sobre os pacientes com DA, a progressão da doença nestes indivíduos ocorreu de forma rápida.
7	2020 – LAU et al.	Investigar se a suplementação de ômega-3 pode promover o reparo de defeitos transcricionais, metabólicos e funcionais em pacientes com DA esporádica de início tardio.	Se tratou de um estudo prospectivo (não randomizado) realizado com idosos estadunidenses não institucionalizados com DA esporádica de início tardio. A amostra foi composta por idosos, no entanto apenas 6 foram diagnosticados com DA. Os participantes tomaram, sob supervisão de um cuidador, 100	Dentre os resultados observados no estudo, as alterações significativas nos fatores transcricionais, metabólicos e/ou funcionais avaliados foram observadas, em sua maioria, em paciente com CCL ou CCS. Nenhum resultado relevante foi observado quanto aos pacientes com DA.

mL diários da bebida ômega-3 Smartfish. Culturas de macrófagos e células mononucleares do sangue periférico foram realizadas para a avaliação do ômega-3 nas vias transcricionais e metabólicas observadas.

8	2021 – QUAR ESMA et al.	Examinar as relações entre as concentrações de ômega-3 e 6 em fosfolipídios séricos com demência por todas as causas incidente e demência por DA.	O estudo avaliou uma coorte prospectiva com duração de 7 anos realizada na Alemanha com início em 2003. A amostra consistiu em 1.264 participantes não dementes com idades média de 84 ± 3 anos. O diagnóstico de demência foi DSM-IV e a CID-10.	O estudo relatou que concentrações elevadas de EPA estiveram associadas a um menor risco de incidência de DA entre os idosos avaliados.
9	2022 – CHU et al.	Investigou-se a associação entre ômega-3 e a função cognitiva em pacientes com DA recebendo inibidores da acetilcolinesterase.	Estudo de coorte prospectivo que usou dados registrados de 1º de maio de 2016 a 30 de abril de 2019 do Chang Gung Memorial Hospital. A amostra consistiu em 129 pacientes (84 mulheres) com DA do Ambulatório de Demência de Kaohsiung. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos quanto ao seu desempenho cognitivo: declínio e estável. Os instrumentos utilizados na avaliação das funções cognitivas foram: o MMSE e CDR.	Os pacientes com DA que apresentaram o DHA basal mais baixo, no entanto níveis adequados de EPA, foram associados a um maior risco de declínio cognitivo. Além disso, pacientes do grupo estável apresentaram níveis mais altos de ômega-3 (DHA e EPA) em comparação com o grupo de declínio.

**LEGENDA:** AA – ácido araquidônico; ALA – ácido alfa-linolênico; CCL – comprometimento cognitivo leve; CCS – comprometimento cognitivo subjetivo; CDR – clinical dementia rating (teste cognitivo) DHA – ácido docosa-hexaenóico; EPA – ácido eicosapentaenoico; LA – ácido linoleico; LCR – líquido cefalorraquidiano; MMSE – Mini-Mental State Examination (teste cognitivo); NGH – National Guard Health Affairs (Hospital – Riyadh); SWH – Social Welfare Homes for the Elderly (lar de idosos).

Fonte: Dutra C. L. F., 2022.

Dos trabalhos incluídos na pesquisa, quatro são da América do norte (FIALA et al., 2020; GUSTAFSON et al., 2020; LAU et al., 2020; TOMASZEWSKI et al., 2020), três da Europa (JERNERÉN et al., 2019; NOLAN et al., 2018; QUARESMA et al., 2021) e dois são da Ásia (ALSUMARI et al., 2019; CHU et al., 2022). No que diz

respeito a metodologia dos trabalhos encontrados, cinco são prospectivos (sendo três deles estudos de coorte), três são ensaios clínicos e um transversal (Apêndice 1).

## 7 DISCUSSÃO

A DA configura uma das principais enfermidades que acometem idosos em todo o mundo. Além do seu diagnóstico ser na maioria das vezes realizado de forma tardia, a prática terapêutica amplamente difundida e conhecida para a doença ainda é a intervenção farmacológica. Este cenário favorece para que pacientes com DA só iniciem o tratamento após o declínio de suas funções cognitivas, assim não sendo submetidos a outras possibilidades de tratamento (DAS CHAGAS, 2020; FERREIRA-NUNES; PAPINI; CORRENTE, 2018).

Além disso, a incidência de demência entre indivíduos idosos é crescente, podendo variar entre 3,3 a 18,43%, sendo a maior parte dos casos (93,6%) provenientes da DA (GUSTAFSON et al., 2020; QUARESMA et al., 2021). Pensando nisso, a atual revisão se propôs a avaliar na literatura acerca dos efeitos da suplementação de ômega-3 em pacientes com DA.

Inicialmente, o único estudo transversal incluído destacou que indivíduos com DA apresentam concentrações mais baixas de ácidos graxos ômega-3. Quando observado o EPA e o DHA individualmente notou-se uma ligeira diferença entre indivíduos com DA e saudáveis, no entanto isso só foi significativo em parte da amostra (NGH). Além disso, as concentrações de AA, EPA e ômega-6 em ambos os grupos, e de DHA apenas nos controles, foram correlacionadas significativamente, mesmo que fracamente, com as suas respectivas ingestões na dieta. Ou seja, em indivíduos com DA a ingestão de DHA dietético não se associou com suas concentrações plasmáticas. O nível plasmático mais baixo indica disponibilidade sistêmica prejudicada (ALSUMARI et al., 2019).

Estudos prospectivos relataram em seus resultados alguma relação entre a ingestão de componentes da família do ômega-3 e o retardo ou diminuição do risco de DA e da demência proveniente dela. Em uma coorte de 2.612 pessoas, acompanhada por um período de 4,5 anos, identificou-se que a maior ingestão de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa esteve associada com o menor risco de DA entre idosos (GUSTAFSON et al., 2020).

Na verdade, de todas as categorias de ácidos graxos avaliadas pelo estudo, a ingestão de DHA e EPA foi relacionada ao menor risco de DA e maior sobrevida livre

de demência decorrente da DA. O estudo também destacou que o maior consumo de ácidos graxos monoinsaturados e gorduras totais estaria associado com o maior risco de DA nessa população (GUSTAFSON et al., 2020).

Contudo, outro estudo realizado com uma coorte de 1.264 pessoas avaliadas durante 7 anos, destacou que, com exceção do EPA, nenhum outro ácido graxo foi significativamente associado com a incidência de DA ou demência. Em uma análise inicial, observou-se que concentrações elevadas de DHA estiveram associadas à uma menor incidência de demência decorrente de DA, no entanto após ajustes dos fatores de confusão esta associação desapareceu. (QUARESMA et al., 2021).

Vale destacar que, além dos estudos citados anteriormente diferirem quanto a região realizada e período de acompanhamento da amostra, a pesquisa de Quaresma et al. (2021) é mais recente, apesar de ambos os estudos terem sido iniciados há aproximadamente duas décadas atrás.

A fim de avaliar o declínio cognitivos em 129 pacientes com DA, uma coorte chinesa relatou que níveis mais baixos de ômega 3 estavam associados a um risco maior de declínio cognitivo do que aqueles com ômega 3 mais alto. Além disso, os pacientes com o DHA mais baixo, mas não o EPA, estiveram associados a um risco maior de declínio cognitivo. Destaca-se, porém, que não foi encontrada associação entre a ingestão diária de ômega-3 (DHA e EPA) e o declínio cognitivo dos pacientes (CHU et al., 2022).

Ressalta-se, que os pacientes avaliados, assim como em outros estudos, estavam em tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs). Os AChEIs inibem a enzima acetilcolinesterase que é responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses colinérgicas, melhorando assim a transmissão colinérgica em pacientes com DA. Diante disso, o estudo considerou o DHA como um fator de proteção para declínio cognitivo. Vale ressaltar que os pacientes avaliados receberam a AChEIs por um período de 2 anos (CHU et al., 2022).

Os dois últimos estudos prospectivos, avaliaram o desempenho da bebida Smartfish, baseada em ácido graxos ômega-3, em pacientes com DA ou outras doenças neurológicas. De forma geral, a suplementação com a Smartfish apresentou efeitos positivos sobre indivíduos com CCL e CCS (Tabela 1). No entanto, mesmo

contendo em sua formulação EPA e DHA, a Smartfish não apresentou bom desempenho em paciente com DA (FIALA et al., 2020; LAU et al., 2020).

Isso talvez possa ser explicado pela baixa ingestão diária de ômega-3, principalmente de DHA, fornecida pelos estudos. A Smartfish ofertava 1 g de DHA e 1 g de EPA (em uma emulsão de 200 mL), contudo foi oferecido aos pacientes apenas 100 mL diário da bebida (FIALA et al., 2020; LAU et al., 2020). Este valor é aproximadamente a 1/4 do relatado em estudos que obtiveram êxito com a suplementação de ômega-3; 4 cápsulas de 510 mg de DHA por dia (TOMASZEWSKI et al., 2020) e 4 cápsulas 430 mg de DHA por dia (JERNERÉN et al., 2019) (Apêndice 1).

Entretanto, ressalta-se que esta hipótese necessita de maiores investigações, tendo em vista as diferenças metodológicas observadas nos estudos citados. Ademais, é importante salientar que a amostra dos estudos da Smartfish, além ser pequena, apresentou uma variação expressiva quanto às suas características, o que pode ter comprometido os resultados dos mesmos.

Finalmente, os últimos estudos a serem apresentados são os ensaios clínicos. O primeiro deles, identificou inicialmente que a suplementação de DHA em pacientes com DA aumentou as concentrações de DHA e EPA sanguíneos, todavia, as medições destes só foram realizadas no grupo 2, não sendo possível a comparação com os outros grupos. No entanto, a proposta do estudo foi investigar se a combinação de carotenoides xantofila e ácidos graxos ômega-3 funcionam sinergicamente para manter a função cognitiva de pacientes com DA (NOLAN et al., 2018).

Os carotenoides xantofila são, de forma geral, substâncias formadas por hidrocarbonetos (carotenos) e derivados oxigenados (xantofilas) que geralmente são associadas à pigmentação dos alimentos. Dentre os compostos que fazem parte deste grupo, o estudo investigou a suplementação de luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina. Elas comumente são encontradas em frutas, legumes e peixes, além de serem produzidas pelo próprio corpo em regiões como na mácula da retina. Diante disso, estudos associam a ingestão dessas substâncias com a diminuição do risco de DA e melhora na cognição de pessoas saudáveis (HAMMOND et al., 2017; JOHNSON et al., 2008; LOEF; WALACH, 2012; NOLAN et al., 2018; POWER et al., 2018).

Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes com DA suplementados com carotenoides de Xantofila associados ao ômega-3 (ensaio 2) apresentaram um maior desempenho na função cognitiva, quando comparados aos controles (ensaio 3) e os que consumiram apenas os carotenoides xantofila (ensaio 1). Além disso, um aumento significativo de luteína e meso-zeaxantina foi observado no grupo do ensaio 2, quando comparado ao ensaio 1 e ao ensaio 3. É importante ressaltar que esta foi a primeira investigação científica relatando o impacto de uma intervenção de carotenoide xantofila e ômega-3 em pacientes com DA (NOLAN et al., 2018).

O segundo ensaio clínico incluído buscou avaliar a interação entre o tratamento com ômega-3 e os níveis basais de homocisteína nas funções cognitivas de idosos com DA. A homocisteína é um aminoácido encontrado no sangue e que geralmente está associado a doenças cardiovasculares. O estudo relatou que, quando comparado ao placebo, a suplementação de ômega-3 melhorou o desempenho cognitivo (MMSE) assim como o estado clínico (CDR) em pacientes com níveis mais baixos de homocisteína ( $<11,7\mu\text{mol/L}$ ) (JERNERÉN et al., 2019).

Além disso, a homocisteína total mostrou associação inversamente significativa com uma série de ácidos graxos poli-insaturados no plasma, incluindo o AA, indicando uma possível ligação bioquímica entre o aminoácido e os níveis desses ácidos graxos (JERNERÉN et al., 2019). Diante disso, o estudo sugeriu o controle dos níveis de vitamina B (agente regulador das concentrações de homocisteína) associado à suplementação de ômega-3, para que seja observado efeitos benéficos na cognição de pacientes com DA (JERNERÉN et al., 2019).

O terceiro ensaio clínico, e último estudo incluído, avaliou o efeito do gene APOE E4 na proporção de DHA, EPA e AA plasmáticos. Dentre os ácidos graxos poli-insaturados avaliados, a porcentagem de AA plasmático foi significativamente maior em APOE E4/ E4. Em contrapartida, em portadores deste gene verificou-se uma tendência a uma proporção menor de DHA e ALA plasmático. O estudo também salientou que a proporção de EPA totais e sua proporção para AA diferiu significativamente em mulheres portadoras de APOE E4, em um padrão semelhante ao DHA (TOMASZEWSKI et al., 2020).

Um aumento mais brando das proporções de DHA/AA e EPA/AA plasmáticos após a suplementação de DHA reduziu a entrega cerebral e afetou a eficácia da suplementação de DHA, em portadores de APOE E4. Além disso, o estudo identificou que o aumento nas concentrações de EPA/AA plasmático foi associado a uma menor diminuição do volume do hipocampo direito, mas apenas em indivíduos não portadores de APOE E4 (TOMASZEWSKI et al., 2020).

Finalmente, a partir da leitura dos artigos selecionados observou-se que a suplementação de ômega 3 esteve associada a benefícios em pacientes com DA. Seja associado ao aumento das concentrações dos ácidos graxos poli-insaturados plasmáticos; diminuição do risco da DA, assim como a demência decorrente dela; e retardo do declínio cognitivo ou a melhora das funções cognitivas dos indivíduos.

No entanto, destaca-se que alguns dos estudos que apresentaram resultados satisfatórios para pacientes com DA, utilizaram uma dosagem controlada (aproximadamente 2g diária) de alguns componentes da família ômega-3 (DHA e EPA) ou surgeriram a sua suplementação associada a outras substâncias (carotenoides xantofilas ou vitamina B). Ademais, alguns dos estudos incluídos avaliaram dados de pesquisas realizadas há anos atrás. Sendo assim, destaca-se a necessidade de investigações mais atuais a fim de caracterizar a relação entre DA e ômega-3 de forma mais fidedigna.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De forma geral, conclui-se a partir da leitura dos estudos avaliados que a suplementação de ômega-3, principalmente o DHA e o EPA, apresentaram efeitos positivos em indivíduos com DA. Dentre os benefícios, destaca-se o aumento nas concentrações dos ácidos graxos poli-insaturados plasmáticos, melhora das funções cognitivas e diminuição do risco de agravamento e progressão da doença. Diante disso, ressalta-se a possível utilização desses ácidos graxos na prevenção e tratamento da DA. Todavia, as concentrações deles, tais como sua associação com outras substâncias, a exemplo dos carotenoides xantofilas ou vitamina B, devem ser consideradas nas estratégias nutricionais utilizadas em pacientes com DA.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, Tehniat F.; AHMED, Affan; IMTIAZ, Fauzia. History in perspective: How Alzheimer's Disease came to be where it is?. **Brain Research**, Florida, v. 1758, p. 147342, 2021.
- ALSUMARI, Samar Rashed et al. The sociodemographic characteristics and dietary and blood plasma fatty acid profiles of elderly Saudi women with Alzheimer disease. **Lipids in Health and Disease**, London, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2019.
- ALTOMARE, Daniele et al. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: the ABIDE project. **Neurology**, Hagerstown, v. 93, n. 17, p. e1635-e1646, 2019.
- ANITHA, Ayyappan et al. Telomeres in neurological disorders. **Advances in Clinical Chemistry**, New York, v. 90, p. 81-132, 2019.
- ARAUJO, Tereza Cristina Nascimento; ALVES, Maria Isabel Coelho. Perfil da população idosa no Brasil. **Textos envelhecimento**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, 2000.
- ARSENAULT, Lisa N. et al. Validity of estimated dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes determined by interviewer-administered food frequency questionnaire among older adults with mild-to-moderate cognitive impairment or dementia. **American journal of epidemiology**, Baltimore, v. 170, n. 1, p. 95-103, 2009.
- BABILONI, Claudio et al. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. **International Journal of Psychophysiology**, Utah, v. 103, p. 88-102, 2016.
- BELAIDI, Abdel A.; BUSH, Ashley I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. **Journal of neurochemistry**, Oxford v. 139, p. 179-197, 2016.
- BIGUETI, Bruna de Cássia Pavan; LELLIS, Julia Zeitum de. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. **Revista Ciências Nutricionais Online**, São Paulo, v.2, n.2, p.18-25, 2018.
- BRASIL. Organização das Nações Unidas (ONU). **A ONU e as pessoas idosas**. [Brasília, DF] Disponível em: <http://www.onu.org.br/a-onu-em-acao/a-onu-em-acao/a-onu-e-as-pessoas-idosas/> Acesso em: 21 nov. 2021.
- CAMPOS, Elizabeth Maria Coppola et al. Nutrição e doença de alzheimer: Breve Revisão. **Revista Univap**, São Paulo, v. 26, n. 50, p. 130-143, 2020.
- CAMPOS, Maria Teresa Fialho de Sousa; MONTEIRO, Josefina Bressan Resende; ORNELAS, Ana Paula Rodrigues de Castro. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. **Revista de Nutrição**, Viçosa, v. 13, p. 157-165, 2000.
- CANHADA, S. L. **A suplementação de ômega 3 na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática**. Monografia (Bacharelado em Nutrição) –Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 43, 2015.

CHU, Che-Sheng et al. Higher Serum DHA and Slower Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: Two-Year Follow-Up. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 6, p. 1159, 2022.

CORREIA, Andreia et al. **Nutrição e doença de Alzheimer**. [Lisboa]. 2015  
Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/82649/2/116241.pdf>.  
Acesso: 13 nov. de 2021.

CREMONINI, Anna Laura et al. Nutrients in the prevention of Alzheimer's disease. **Oxidative medicine and cellular longevity**, Bebedouro, v. 2019, 2019.

CUMMINGS, Jeffrey et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, New York, v. 5, p. 272-293, 2019.

CUYVERS, Elise et al. Mutations in ABCA7 in a Belgian cohort of Alzheimer's disease patients: a targeted resequencing study. **The Lancet Neurology**, London, v. 14, n. 8, p. 814-822, 2015.

DADALTO, Eliane Varanda; CAVALCANTE, Fátima Gonçalves. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, p. 147-157, 2021.

DE DEUS MORENO, Lauranery; DAS CHAGAS, Pedro Ribeiro. Exercício físico: um aliado para a qualidade de vida Ao idoso com alzheimer. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 9, p. 66139-66145, 2020.

DE STROOPER, Bart; KARRAN, Eric. The cellular phase of Alzheimer's disease. **Cell**, Cambridge, v. 164, n. 4, p. 603-615, 2016.

DEL BRITO, Jullyana Vieira Rebouças et al. Suplementação de Ômega-3 em praticante de exercício físico intenso. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, Taguatinga, v. 8, n. 2, p. 215-227, 2019.

DRAPER, Brian et al. Time to diagnosis in young-onset dementia and its determinants: the INSPIRED study. **International journal of geriatric psychiatry**, Chichester v. 31, n. 11, p. 1217-1224, 2016.

DUBOIS, Bruno et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimer's & Dementia**, Orlando, v. 12, n. 3, p. 292-323, 2016.

ERATNE, Dhamidhu et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Australasian Psychiatry**, Bogan, v. 26, n. 4, p. 347-357, 2018.

ESCOTT-PRICE, Valentina et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. **Brain**, London, v. 138, n. 12, p. 3673-3684, 2015.

ESCOTT-PRICE, Valentina et al. Polygenic risk score analysis of pathologically confirmed Alzheimer disease. **Annals of neurology**, Boston, v. 82, n. 2, p. 311-314, 2017.

FERREIRA-NUNES, Patrícia Moraes; PAPINI, Silvia Justina; CORRENTE, José Eduardo. Padrões alimentares e ingestão de nutrientes em idosos: análise com diferentes abordagens metodológicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 4085-4094, 2018.

FIALA, Milan et al. Omega-3 Fatty Acids Increase Amyloid- $\beta$  Immunity, Energy, and Circadian Rhythm for Cognitive Protection of Alzheimer's Disease Patients Beyond Cholinesterase Inhibitors. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 75, n. 3, p. 993-1002, 2020.

FREUND-LEVI, Yvonne et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. **International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences**, Chichester, v. 23, n. 2, p. 161-169, 2008.

GERANPOUR, Mansoureh; ASSADPOUR, Elham; JAFARI, Seid Mahdi. Recent advances in the spray drying encapsulation of essential fatty acids and functional oils. **Trends in food science & technology**, Cambridge, v. 102, p. 71-90, 2020.

GOLDE, Todd E. Disease modifying therapy for AD? 1. **Journal of neurochemistry**, Oxford, v. 99, n. 3, p. 689-707, 2006.

GUERREIRO, Rita et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 2, p. 117-127, 2013.

GUSTAFSON, Deborah R. et al. Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). **Alzheimer's & Dementia**, Orlando, v. 16, n. 12, p. 1638-1649, 2020.

HAMMOND JR, Billy R. et al. Effects of lutein/zeaxanthin supplementation on the cognitive function of community dwelling older adults: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. **Frontiers in aging neuroscience**, Lausanne, v. 9, p. 254, 2017.

HASHIMOTO, Michio et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid  $\beta$ -infused rats. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 135, n. 3, p. 549-555, 2005.

HERNÁNDEZ, Félix; AVILA, Jesús. Tauopathies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Basel, v. 64, n. 17, p. 2219-2233, 2007.

HOLANDA, Ítala Thaise Aguiar; PONTE, Keila Maria de Azevedo; PINHEIRO, Mirian Calíope Dantas. Idosos com Alzheimer: um estudo descritivo. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza, v.13, n.3, p.582-589, 2012.

HONIG, L. S.; MAYEUX, R. Natural history of Alzheimer's disease. **Aging Clinical and Experimental Research**, New York, v. 13, n. 3, p. 171-182, 2001.

HUNG, Anna et al. Preclinical Alzheimer disease drug development: early considerations based on phase 3 clinical trials. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, Estados Unidos, v. 26, n. 7, p. 888-900, 2020.

IDE, Kazuki et al. Effects of Bioactive Components of Green Tea on Alzheimer's Disease. **Studies in natural products chemistry**, Paquistão, v. 56, p. 151-172, 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Idosos indicam caminhos para uma melhor idade. **Rev Retratos** [Rio de Janeiro], 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhor-idade>. Acesso em: 30 jul. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil.**[Rio de Janeiro] 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>. Acesso: 13 nov. de 2021.

JACK JR, Clifford R. et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Orlando, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018.

JACK JR, Clifford R.; HOLTZMAN, David M.; SPERLING, Reisa. Dementia is not synonymous with Alzheimer's disease. **Science translational medicine**, Washington, v. 11, n. 522, p. eaav0511, 2019.

JANSEN, Iris E. et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. **Nature genetics**, New York, v. 51, n. 3, p. 404-413, 2019.

JAYADEV, Suman et al. Conjugal Alzheimer disease: risk in children when both parents have Alzheimer disease. **Archives of neurology**, Estados Unidos, v. 65, n. 3, p. 373-378, 2008.

JERNERÉN, Fredrik et al. Homocysteine status modifies the treatment effect of Omega-3 fatty acids on cognition in a randomized clinical trial in mild to moderate Alzheimer's disease: the OmegAD study. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 69, n. 1, p. 189-197, 2019.

JOHNSON, Elizabeth J. et al. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. **Nutritional neuroscience**, Amsterdam, v. 11, n. 2, p. 75-83, 2008.

JONSSON, Thorlakur et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 2, p. 107-116, 2013.

KREUTZ, Fernando. **Efeito do peptídeo beta-amilóide sobre a biossíntese de gangliosídeos e avaliação da atividade neuroprotetora do GM1.** Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica) – Departamento de bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2010.

LAU, Yik Chai Charles et al. Omega-3 fatty acids increase OXPHOS energy for immune therapy of Alzheimer disease patients. **The FASEB Journal**, Hoboken, v. 34, n. 8, p. 9982-9994, 2020.

LOEF, Martin; WALACH, Harald. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. **The journal of nutrition, health & aging**, Paris, v. 16, n. 7, p. 626-630, 2012.

LOEF, Martin; WALACH, Harald. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. **Journal of nutrition in gerontology and geriatrics**, Filadélfia, v. 32, n. 1, p. 1-23, 2013.

LU, Tao et al. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. **Nature**, London, v. 507, n. 7493, p. 448-454, 2014.

MACHADO, Jacqueline et al. Estado nutricional na doença de Alzheimer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 188-191, 2009.

MARTIN, Clayton Antunes et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, São Paulo, v. 19, n. 6, pág. 761-770, 2006.

MELO VAN LENT, Debora et al. Eicosapentaenoic acid is associated with decreased incidence of Alzheimer's dementia in the oldest old. **Nutrients**, Basel, v. 13, n. 2, p. 461, 2021.

MELO, Heloísa Antoniella Braz de. **Potencial efeito neuroprotetor, imunomodulador e antiviral do ômega-3 (DHA) na infecção neuronal e microglial pelo vírus Zika**. 2021. 108 f., il. Dissertação (Mestrado em Patologia Molecular)—Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, Santa Catarina, v. 17, p. 758-764, 2008.

MINAMI, Masaru et al. Dietary docosahexaenoic acid increases cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Pharmacology biochemistry and behavior**, Fénix, v. 58, n. 4, p. 1123-1129, 1997.

MÜLLER, N. P. Guia de políticas, programa e projetos do Governo Federal para a população idosa: Compromisso Nacional para o Envelhecimento Ativo. **Brasília: governo federal-secretaria de direitos humanos**, 2015.

MURALIKRISHNA, Iyanki V.; MANICKAM, Valli. Capítulo Um - Introdução. **Gestão Ambiental**, New York, p. 1-4, 2017.

NOLAN, John M. et al. Nutritional intervention to prevent Alzheimer's disease: Potential benefits of xanthophyll carotenoids and omega-3 fatty acids combined. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 64, n. 2, p. 367-378, 2018.

OLIVEIRA, Jéssica Heloisa et al. Envelhecer com qualidade: reflexo de ações extensionistas em instituições asilares. **Revista Ciência em Extensão**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 141-152, 2016. 22.

OLIVEIRA, Julicristie Machado de; LUZIA, Liania Alves; RONDÓ, Patrícia Helen de Carvalho. Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3: saúde cardiovascular e sustentabilidade ambiental. **Revista Segurança Alimentar e Nutricional**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 89-96, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. **Brasília**, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; 2017. **Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/7-12-2017-demencia-numero-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos>. Acesso: 13 nov. de 2021.

PENIDO, Alexandre. Estudo aponta que 75% dos idosos usam apenas o SUS. **Ministério da Saúde**. [Rio de Janeiro]. Disponível: <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-aponta-que-75-dos-idosos-usam-apenas-o-sus#:~:text=O%20Esi%2D%20Brasil%20apontou%20que,hospitalizados%20uma%20ou%20mais%20vezes>. Acesso: 13 nov. de 2021.

PLOG, Benjamin A.; NEDERGAARD, Maiken. The glymphatic system in CNS health and disease: past, present and future. **Annual review of pathology**, Palo Alto, v. 13, p. 379, 2018.

PORTO, Ellen Pinheiro Bernardino. Prevalência de doenças crônicas em idosos atendidos na unidade básica de saúde Jordanópolis, SP. 2021.

POWER, Rebecca et al. Supplemental retinal carotenoids enhance memory in healthy individuals with low levels of macular pigment in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 61, n. 3, p. 947-961, 2018.

PRIULLI, Erica; PIRES, Caroline Roberta Freitas; CEZAR, Thais Cesar Mariotto. Alimentação como fator de proteção da doença de Alzheimer. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, São Paulo, v. 9, n. 10, pág. e4259108895-e4259108895, 2020.

QUINN, Joseph F. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. **Jama**, Chicago, v. 304, n. 17, p. 1903-1911, 2010.

RAJI, Cyrus A. et al. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. **American journal of preventive medicine**, New York, v. 47, n. 4, p. 444-451, 2014.

RIBEIRO, Helem F.; DOS SANTOS, Jéssica Scarlet F.; DE SOUZA, Julyanne N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 84, n. 2, p. 113-127, 2021.

SCHELTENS, P. et al. van der Flier, WM (2021, April 24). **Alzheimer's disease**. **Lancet**, London, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590.

SCHNEIDER, Julie A. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. **Neurology**, Minneapolis, v. 69, n. 24, p. 2197-2204, 2007.

SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. **Annual review of food science and technology**, Palo Alto, v. 9, p. 345-381, 2018.

SILVA, Sofia Lopes et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. **Alzheimer's & Dementia**, Orlando, v. 10, n. 4, p. 485-502, 2014.

SOUZA, Anderson de Oliveira. **O efeito dos Ácidos Eicosapentanóico (EPA) e Docosahexanóico (DHA) em mitocôndrias submetidas aos processos neurodegenerativos**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

STILLWELL, Susan B. et al. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice. **AJN The American Journal of Nursing**, Philadelphia, v. 110, n. 3, pág. 58-61, 2010.

SUH, Yoo-Hun; CHECLER, Frederic. Amyloid precursor protein, presenilins, and  $\alpha$ -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. **Pharmacological reviews**, Baltimore, v. 54, n. 3, p. 469-525, 2002.

SWEENEY, Melanie D.; SAGARE, Abhay P.; ZLOKOVIC, Berislav V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 14, n. 3, p. 133-150, 2018.

TOMASZEWSKI, Natalie et al. Effect of APOE genotype on plasma docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid, arachidonic acid, and hippocampal volume in the Alzheimer's disease cooperative study-sponsored DHA clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 74, n. 3, p. 975-990, 2020.

VENEGAS, Carmen et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease. **Nature**, London, v. 552, n. 7685, p. 355-361, 2017.

WHO, ADI. Dementia: a public health priority. **Geneva: World Health Organization**, 2012.

XIAO, Tingting et al. The role of exosomes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Translational neurodegeneration**, Shanghai, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2017.

ZANARDO, Pamela Bueno; SPEXOTO, Maria Cláudia Bernardes; COUTINHO, Vanessa Fernandes. Benefícios do ômega-3 ( $\Omega$ -3) na doença de Alzheimer. **Inova Saúde**, Criciúma, v. 3, n. 1, 2014.

ZHANG H., ZHENG Y.  $\beta$  Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Prevention, and Management. **Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao**, Beijing, v. 5, p. 702-708, 2019.

ZINSER, Eva G.; HARTMANN, Tobias; GRIMM, Marcus OW. Amyloid beta-protein and lipid metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, Amsterdam, v. 1768, n. 8, p. 1991-2001, 2007.

**APÊNDICE A.** Informações adicionais acerca dos artigos incluídos.

IDENTIFICAÇÃO	INFORMAÇÕES SOBRE O MÉTODO
<p>Nutritional intervention to prevent Alzheimer's disease: potential benefits of Xanthophyll Carotenoids and Omega-3 fatty acids combined</p> <p>(NOLAN et al., 2018)</p> <p><a href="https://doi.org/10.3233/jad-180160">https://doi.org/10.3233/jad-180160</a></p>	<p>Ensaio clínico randomizado realizado na Irlanda.</p> <p>Caracterização dos ensaios:</p> <p>Ensaio 1: foram avaliados 12 indivíduos com DA, sendo 4 com DA leve e 8 moderada; 6 mulheres; a idade média equivalente a <math>78,5 \pm 8,754</math>. A formulação diária para este grupo foi de 10 mg de luteína, 10 mg de meso-zeaxantina e 2 mg de zeaxantina.</p> <p>Ensaio 2: foram avaliados 13 pacientes com DA, sendo 2 com DA leve, 10 moderada e 1 grave; 8 mulheres; a idade média foi igual a <math>78,77 \pm 7,65</math>. A formulação diária deste grupo foi de 10 mg de luteína, 10 mg meso-zeaxantina e 2 mg de zeaxantina associada a 1 grama de óleo de peixe (430 mg DHA e 90 mg EPA).</p> <p>Ensaio 3: foram avaliados 15 indivíduos, sendo 6 mulheres; idade média de <math>77 \pm 7,4</math> (grupo controle).</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão não foram descritos pelo estudo.</p>
<p>Homocysteine status modifies the treatment effect of Omega-3 fatty acids on cognition in a randomized clinical trial in mild to moderate Alzheimer's disease: the omegAD study</p> <p>(JERNERÉN et al., 2019)</p> <p><a href="https://doi.org/10.3233/jad-181148">https://doi.org/10.3233/jad-181148</a></p>	<p>Ensaio clínico randomizado realizado em Estocolmo – Suécia.</p> <p>Caracterização dos grupos:</p> <p>Grupo ômega-3: foi composto por 88 pacientes com DA, sendo 37 mulheres, com idade média de <math>72.9 \pm 3,8</math> anos. Este grupo recebeu diariamente 4 cápsulas de 1 g (cada uma contendo 430 mg de DHA e 150 mg de EPA).</p> <p>Grupo placebo: foi composto por 83 pacientes com DA, sendo 50 mulheres, com idade média igual a <math>72.5 \pm 3,8</math> anos. Este grupo recebeu diariamente óleo isocalórico contendo 1 g de milho óleo, incluindo 0,6 g de ácido linoleico. Ambas as preparações incluíam 4 mg de vitamina E (alfa-tocoferol) como antioxidante e foram administradas por um período de 6 meses.</p> <p>As funções cognitivas dos pacientes foram avaliadas por meio das seguintes escalas: Mini - Mental State Examination (MMSE)); parte cognitiva modificada Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) e a Clinical Dementia Rating scale (CDR).</p> <p>Foram incluídos no estudo indivíduos com pontuação MMSE <math>\geq 15</math>, que receberam tratamento com inibidores da acetilcolinesterase por pelo menos três meses antes do início do estudo e que o tratamento foi planejado para continuar durante todo o estudo. Foram excluídos os pacientes tratados com preparações de ômega-3, anticoagulantes ou anti-inflamatórios não esteroides que não o ácido acetilsalicílico em baixas doses, juntamente com os pacientes que sofriam de outras doenças graves ou com abuso de álcool.</p>
<p>The sociodemographic characteristics and dietary and blood plasma fatty acid profiles of elderly Saudi women with Alzheimer disease</p>	<p>Estudo observacional de corte transversal realizado em Riyadh – Arábia Saudita. A amostra do estudo foi composta por 76 mulheres idosas, selecionados aleatoriamente, provenientes do hospital National Guard Health Affairs, King Abdulaziz Medical City, Riyadh (NGH) e do lar para idosos Social Welfare Homes for the Elderly (SWH). A fim de análise, a amostra foi dividida em quatro grupos: NGH</p>

<p>(ALSUMARI et al., 2019)</p> <p><a href="https://doi.org/10.1186%2Fs12944-019-1029-0">https://doi.org/10.1186%2Fs12944-019-1029-0</a></p>	<p>controle (69.40 ± 9.29 anos) e NGH DA (76.00 ± 13.05 anos); SWH controle (74.65 ± 10.45) e SWH DA (80.17 ± 8.33). Quase 39% dos indivíduos com DA do NGH tinham diabetes e hipertensão arterial, e essa proporção foi de 44,44% para os indivíduos com DA do SWH, ambos maiores que o grupo controle (20% do NGH e 40% do SWH). Embora as mulheres do grupo controle tivessem conhecimento da DA e ômega-3 e 6, nenhuma das pacientes com DA tinha ouvido essas palavras.</p> <p>De forma geral, foram incluídas no estudo mulheres entre 50 e 100 anos, não fumantes. Foram excluídas do estudo todas as mulheres com mais de 50 e menos de 100 anos, fumantes e em uso de qualquer tipo de suplementação.</p>
<p>Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)</p> <p>(GUSTAFSON et al., 2020)</p> <p><a href="https://doi.org/10.1002/aelz.12154">https://doi.org/10.1002/aelz.12154</a></p>	<p>Consistiu em um estudo de coorte de caráter populacional e multiétnico realizado em Manhattan, New York – EUA, que incluiu idosos de duas coortes recrutadas em 1992 e 1999. O “Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project” se trata de um levantamento populacional sobre envelhecimento e demência em idosos durante um período de 4,5 anos. O estudo não relatou critérios de inclusão e exclusão.</p>
<p>Effect of APOE genotype on plasma Docosahexaenoic Acid (DHA), Eicosapentaenoic Acid, Arachidonic Acid, and hippocampal volume in the Alzheimer's disease cooperative study-sponsored DHA clinical trial</p> <p>(TOMASZEWSKI et al., 2020)</p> <p><a href="https://doi.org/10.3233/jad-191017">https://doi.org/10.3233/jad-191017</a></p>	<p>Ensaio Clínico randomizado realizado em Los Angeles, Califórnia – EUA.</p> <p>Caracterização dos grupos:</p> <p>Grupo DHA: composto de 161 indivíduos com DA leve, selecionados aleatoriamente, que receberam 2 gramas de DHA por dia (4 cápsulas contendo 510 mg de DHA).</p> <p>Grupo placebo: formado por 114 indivíduos com DA leve, selecionados aleatoriamente, que receberam 4 cápsulas de óleo de milho/soja por dia. A caracterização quanto à proporção de sexo e a idade dos indivíduos não foi apresentada para nenhum dos grupos.</p> <p>Foram incluídos os indivíduos que apresentaram informações acerca da concentração de ácidos graxos, assim como do genótipo APOE, no início e após 18 meses do estudo.</p>
<p>Omega-3 fatty acids increase Amyloid-β immunity, energy, and circadian rhythm for cognitive protection of Alzheimer's disease patients beyond Cholinesterase Inhibitors</p> <p>(FIALA et al., 2020)</p>	<p>Estudo observacional Prospectivo, não randomizado, realizado em Los Angeles, Califórnia – EUA.</p> <p>A amostra do estudo consistiu de 28 pacientes da comunidade (com idade igual ou superior a 60 anos de idade, ambos os sexos e pontuação no Mini-Mental State Examination – MMSE de 16 ou mais) que falharam no tratamento com Inibidores da Colinesterase ou outras terapias e que desejavam participar de um estudo de pesquisa e suplementação com ômega-3. Diante disso, foram incluídos: 8 (4 mulheres; 61 a 80 anos) pacientes diagnosticados com comprometimento cognitivo subjetivo (CCS); 8 (4 mulheres, 61 a 83</p>

<p><a href="https://doi.org/10.3233/jad-200252">https://doi.org/10.3233/jad-200252</a></p>	<p>anos) com comprometimento cognitivo leve (CCL); 5 (3 mulheres, 58 a 88 anos) com DA; 1 (homem, 86 anos) como demência frontotemporal (DFT), 2 (mulheres, 79 e 96 anos) como comprometimento cognitivo vascular (CCV); e 3 (1 mulher, 63 a 75 anos) como demência com corpos de Lewy (DCL).</p> <p>Com relação a suplementação dos pacientes, a bebida (Smartfish) continha em uma emulsão de 200 mL, 1.000 mg de DHA, 1.000 mg de EPA e outros lipídios derivados de peixes, antioxidantes botânicos (romã e chokeberry), 10 g de vitamina D3 e 150 mg de resveratrol.</p>
<p>Omega-3 fatty acids increase OXPHOS energy for immune therapy of Alzheimer disease patients</p> <p>(LAU et al., 2020)</p> <p><a href="https://doi.org/10.1096/fj.20200669rr">https://doi.org/10.1096/fj.20200669rr</a></p>	<p>Estudo observacional Prospectivo, não randomizado, realizado em Los Angeles, Califórnia – EUA.</p> <p>A amostra do estudo foi composta por: 1 indivíduo saudável (homem, 78 anos); 2 com diagnóstico de CCS (mulheres; 52 e 73 anos); 1 CCL (homem, 68 anos); 2 DA (homens, 63 e 71 anos); 1 CCS/CCL (homem, 71 anos); 4 CCL/DA (3 mulheres, 73 a 88 anos); 1 DCL (homem, 79 anos) e 1 FTD (mulher, 87 anos). A suplementação dos indivíduos foi similar à formulação do estudo anterior.</p>
<p>Eicosapentaenoic acid is associated with decreased incidence of Alzheimer's dementia in the oldest old</p> <p>(QUARESMA et al., 2021)</p> <p><a href="https://doi.org/10.3390/nu13020461">https://doi.org/10.3390/nu13020461</a></p>	<p>Os indivíduos avaliados no estudo foram provenientes de: “German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)”; e “Needs, health service use, costs and health-related quality of life in a large sample of oldest-old primary care patients (AgeQualiDe)”.</p> <p>Foram incluídos no estudo pacientes de cuidados primários sem demência com idade igual ou superior a 75 anos, que tiveram pelo menos um contato pessoal com seu médico de família durante o ano que precedeu a realização da pesquisa e que moravam nas áreas urbanas das cidades alemãs: Bonn, Düsseldorf, Hamburgo, Leipzig, Mannheim ou Munique. Foram excluídos os participantes com diagnóstico de qualquer tipo de demência durante ou anterior a realização da 3ª visita do estudo (n = 186) e/ou aqueles para quem as concentrações séricas de ácidos graxos na visita 3 (n = 508) e/ou acompanhamento dados sobre demência (n = 50) e/ou dados de testes cognitivos (n = 118) não estavam disponíveis em visitas depois da 1ª visita (n= 731). No entanto, destaca-se que da amostra total (1.264), 1.221 formaram uma subamostra de demências associada à DA.</p> <p>Os fatores de confusão avaliados pelo estudo foram: IMC, APOE E4, vitamina E, colesterol total, triglicérides e atividade física.</p>
<p>Higher serum DHA and slower cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: two-year follow-up</p> <p>(CHU et al., 2022)</p> <p><a href="https://doi.org/10.3390/nu14061159">https://doi.org/10.3390/nu14061159</a></p>	<p>Estudo de coorte prospectivo realizado em Taiwan – China. A população do estudo foi de pacientes com mais de 65 anos do diagnosticados com DA. Foram excluídos aqueles com histórico de acidente vascular cerebral, traumatismo craniano com sequelas neurológicas, doença de Parkinson, tumor cerebral, demência moderada ou grave, problemas gastrointestinais, câncer ou doença inflamatória colorretal, doença renal terminal, tumor sob cuidados paliativos, dor crônica com uso regular de analgésicos e doenças hematológicas, endócrinas e autoimunes. Pacientes que puderam fornecer informações detalhadas sobre os alimentos consumidos em</p>

	um período de 72 horas, também foram excluídos. Assim, a amostra do estudo consistiu em 129 pacientes (84 mulheres) com DA do Ambulatório de Demência de Kaohsiung. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: declínio (piora da classificação de demência clínica - CDR = 42; 26 mulheres; idade média = $78,1 \pm 7,4$ ) e estável (CDR inalterada = 87; 58 mulheres; idade média = $75,7 \pm 6,1$ ).
--	--

Fonte: Dutra C. L. F., 2022.