

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Graduação em Nutrição

Scheine Leite Canhada

**A suplementação de ômega 3 na doença de Alzheimer: uma revisão
sistemática**

Porto Alegre
2015

Scheine Leite Canhada

**A suplementação de ômega 3 na doença de Alzheimer: uma revisão
sistemática**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Vivian Cristine Luft

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

CANHADA, SCHEINE LEITE
A SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3 NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / SCHEINE LEITE CANHADA. --
2015.
43 f.

Orientadora: VIVIAN CRISTINE LUPT.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2015.

1. Ácidos graxos ômega 3. 2. Doença de Alzheimer.
I. LUPT, VIVIAN CRISTINE, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor incondicional e apoio incansável, e por me proporcionarem ensinamentos que vão além da formação acadêmica. Em especial, à minha mãe, te agradeço simplesmente por existir.

Aos professores da UFRGS, pelos incriveis anos de aprendizados e por me estimularem a pensar de forma crítica diante do mundo profissional, e, principalmente, à minha orientadora Vivian, não só pelos ensinamentos, mas também pela atenção, pela paciência e pela amizade.

Aos meus amigos, e, em especial, aos amigos da faculdade, Aline, Ana, Audrey, Jéssica, Natasha, Roberta e Vinicius, por tornarem os últimos anos em uma experiência transformadora. Além de meus colegas, são meus maiores exemplos em nossa futura profissão.

Aos meus avós, Maura e Alaor, com quem converso todas as noites nos meus sonhos. Esse trabalho, assim como tudo em minha vida, é dedicado à vocês.

RESUMO

Introdução: Conforme aumenta a expectativa de vida, aumentam também as doenças relacionadas ao envelhecimento, lideradas pelas demências. A prevalência da doença de Alzheimer, principal causa de demência, tem estimativas de quadruplicar até 2050. Os ácidos graxos ômega 3 parecem agir nos marcos patológicos cerebrais da doença de Alzheimer. Estudos observacionais têm investigado a relação entre a ingestão de ômega 3, ou suas fontes alimentares, e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, sugerindo-o como um fator de proteção. Entretanto, o papel do ômega 3 no tratamento da doença de Alzheimer, quando já existente, não está bem esclarecido na literatura. **Objetivo:** Revisar, de forma sistemática, os resultados disponíveis na literatura envolvendo intervenções com ômega 3 e seus efeitos relacionados a desfechos na função cognitiva em indivíduos com doença de Alzheimer. **Métodos:** Foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA e foi utilizada a base de dados Pubmed para a seleção de artigos. Foram incluídos estudos originais de intervenção, controlados por placebo, que avaliassem o impacto da suplementação de ácidos graxos ômega 3 em marcadores de função cognitiva, realizados em humanos, até março de 2015, sem limitação para data inicial de publicação, que relacionassem o uso de ômega 3, por suplementação ou ingestão, e o tratamento da doença de Alzheimer. **Resultados:** A estratégia de busca obteve como resultado um total de 211 artigos, dos quais 5 preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos estudos não encontra resultados estatisticamente significativos com a suplementação de ômega 3, comparada ao placebo, e aqueles que demonstram algum benefício o encontram em apenas algumas das escalas avaliadas. Entretanto, os efeitos do ômega 3 parecem mais efetivos nas leves disfunções cognitivas, demonstrado em dois estudos em que houve análise de subgrupos. **Conclusão:** Os efeitos encontrados da suplementação no Alzheimer leve e nas leves disfunções cognitivas corroboram estudos epidemiológicos observacionais que apontam benefícios do ômega 3 nas fases iniciais da doença, quando ainda há apenas um leve comprometimento da função cerebral. Apesar de alguns estudos terem demonstrado alterações em algumas escalas de função cognitiva, ainda são insuficientes para recomendar a suplementação de ômega 3 no tratamento da doença de Alzheimer.

Palavras chave: ácidos graxos ômega-3, doença de Alzheimer, cognição.

ABSTRACT

Introduction: As life expectancy increases, there is also an increase in age related diseases, headed by dementias. Alzheimer's disease prevalence, main cause of dementia, has estimatives to quadruple by 2050. Fatty acids omega 3 seems to act in brain pathologic hallmarks of Alzheimer's disease. Observational studies have investigated the relation between the ingestion of omega 3, or its food sources, and the development of Alzheimer's disease, suggesting it as a protection factor. However, the role of omega 3 in Alzheimer's treatment, when the disease is already established, remains uncertain. **Objective:** To review, in a systematic way, the results available in the literature involving interventions with omega 3 and its effects related to cognitive function outcomes in Alzheimer's disease subjects. **Methods:** The guidelines established by PRISMA were followed and the database Pubmed was used for article's selection. Were included original intervention studies, controlled by placebo, that assessed the impact of omega 3 supplementation in cognitive function markers, performed in humans, until march 2015, without limitation for prime date of publication, who related the use of omega 3, through supplementation or ingestion, and the treatment of Alzheimer's disease. **Results:** The search strategy had as result a total of 211 articles, from which 5 fulfil the inclusion criteria. Most studies do not find statistically significant results with omega 3 supplementation, compared to placebo, and those who demonstrate some benefit do it in only a few assessed scales. However, omega 3's effects seems more effective in mild cognitive impairments, demonstrated in two studies were subgroups were analyzed. **Conclusion:** The effects founded from supplementation in mild Alzheimer's and in mild cognitive impairments corroborates epidemiological observational studies that showed omega 3 benefits in initial phases of the disease, when there is only a mild cerebral function impairment. Despite some studies have demonstrated alterations in some cognitive function scales, they are not sufficient to recommend omega 3's supplementation in Alzheimer's disease treatment.

Keywords: omega-3 fatty acids, Alzheimer's disease, cognition.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Ácido araquidônico

AAL – Ácido alfa lipóico

ADAS-cog – *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive section*

ADCS-ADL – *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*

ADCS-IADL – *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living*

ALA – Ácido alfa linolênico

CDR – *Clinical Dementia Rating scale*

CIBIC-plus – *Clinicians Global Impression of Change*

DA – Doença de Alzheimer

DCV – Doença cardiovascular

DHA – Ácido docosaexaenoico

EEG – Eletroencefalograma

EPA – Ácido eicosapentaenoico

EROs – Espécies reativas de oxigênio

g – gramas

HDRS – *Hamilton Depression Scale*

LA – Ácido linoleico

LDC – Leve disfunção cognitiva

mg – miligramas

MMSE – *Mini-Mental State Examination*

NMDA – Ácido N-metil-d-aspártico

NPI – *Neuropsychiatric Inventory*

NTB – *Neuropsychological Test Battery*

OR – *Odds ratio*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PUFA – Ácidos graxos poli-insaturados

RR – Risco relativo

vs. – Versus

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	7
1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DO ALZHEIMER	7
1.2 PATOFISIOLOGIA DO ALZHEIMER	7
1.3 FATORES DE RISCO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER	9
1.4 NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER	10
1.4.1 Ômega 3: Caracterização	12
1.4.2 Ômega 3: Funções Cerebrais	13
1.4.3 Ômega 3: Estudos de prevenção no Alzheimer	16
2 JUSTIFICATIVA	19
3 HIPÓTESE	20
4 OBJETIVO	21
5 MÉTODOS	22
6 RESULTADOS	23
7 DISCUSSÃO	26
REFERÊNCIAS	30
ANEXO A – FLUXOGRAMA PRISMA	37
ANEXO B – TABELA DE RESULTADOS	38

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DO ALZHEIMER

Com o aumento na expectativa de vida, há uma maior necessidade de recursos para o cuidado com as desordens relacionadas a idade, principalmente com as demências. O número de pessoas vivendo com demência no mundo é estimado em 44 milhões, com a previsão de duplicar até 2030 e triplicar até 2050 (PRINCE *et al.*, 2014).

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, com progressão lenta e contínua, e equivale de 60 a 80% das demências. A demência é decorrente de danos nas células nervosas no cérebro e leva a declínios na linguagem, na memória e em outras habilidades relacionadas à função cognitiva e, conseqüentemente, à capacidade de realização de atividades cotidianas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

O número de pessoas com doença de Alzheimer no mundo, em 2006, foi estimado em 26.6 milhões. Se ações eficientes não forem tomadas para prevenir a doença ou atrasar seu aparecimento, esse número pode ser multiplicado por quatro em 2050 e alcançar 106.8 milhões, afetando uma em cada 85 pessoas (BROOKMEYER *et al.*, 2007). Por outro lado, estima-se que se o aparecimento da doença de Alzheimer pudesse ser atrasado em uma média de 2 anos, então a prevalência mundial em 2050 seria 22 milhões de indivíduos menor do que as atuais previsões e, conseqüentemente, os custos aos sistemas de saúde seriam potencialmente reduzidos (BROOKMEYER *et al.*, 2011).

Apesar de não existir cura para a doença de Alzheimer, o diagnóstico precoce é apoiado pela literatura, pois os indivíduos beneficiam-se com aconselhamento, tratamento farmacológico e modificações no estilo de vida (PRINCE; BRYCE; FERRI, 2011). A consolidação de estratégias que atrasem ou atenuem a doença de Alzheimer poderia, portanto, trazer inúmeros benefícios para a qualidade de vida dos indivíduos em risco de desenvolvimento ou com a doença já existente, atrasando o declínio cognitivo e preservando sua independência funcional, além de aliviar a carga aos sistemas de saúde (PRINCE; BRYCE; FERRI, 2011; BARNETT *et al.*, 2014).

1.2 PATOFISIOLOGIA DO ALZHEIMER

O início da doença de Alzheimer ocorre antes que os sinais clínicos apareçam. O mecanismo patofisiológico da doença de Alzheimer desenvolve-se comumente em um estágio

pré-clínico relativamente longo, que ocorre de forma assintomática (SPERLING *et al.*, 2011). Estudos de coorte, que acompanham idosos por longos períodos de tempo, sugerem que a trajetória da função cognitiva normal até o desenvolvimento efetivo dos sintomas clínicos possa levar mais de uma década, tornando a doença um processo insidioso. Assim, essa fase prolongada parece ser crítica para intervenções precoces antes que a doença emergja com sinais e sintomas mais incapacitantes (WILSON *et al.*, 2012; SPERLING *et al.*, 2011).

A doença de Alzheimer é subdividida de acordo com a idade de aparecimento da patologia: com aparecimento precoce e com aparecimento tardio. O aparecimento precoce equivale de 1 a 6% dos casos, e pode emergir entre os 30 anos de idade até 60-65 anos. A doença de aparecimento tardio geralmente aparece após os 65 anos e, contabiliza, portanto, mais de 90% dos casos (BEKRIS *et al.*, 2010).

Os sintomas iniciais da doença de Alzheimer incluem a dificuldade em lembrar conversas, nomes e eventos recentes, acompanhados de apatia e depressão. Entre os sintomas mais tardios destacam-se desorientação, confusão mental, diminuição na capacidade de julgamento, prejuízo na comunicação, alterações no comportamento e, por fim, dificuldades na fala, na deglutição e na deambulação. Nos estágios finais, pessoas com doença de Alzheimer necessitam de cuidadores por período integral. A doença é considerada fatal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

O desenvolvimento da doença de Alzheimer está relacionado a alterações cerebrais, as quais podem ser resultado de diferentes fatores. Os principais marcos da patofisiologia do Alzheimer são o acúmulo progressivo de fragmentos da proteína beta amiloide na forma de placas em regiões do cérebro e de emaranhados neurofibrilares de proteína tau dentro dos neurônios (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

O acúmulo de proteína beta amiloide com conseqüente formação de placas endurecidas afeta a comunicação entre os neurônios e causa interferência nas transmissões entre sinapses, ocasionando a morte neuronal. Os emaranhados neurofibrilares, resultantes de desestabilizações químicas nas proteínas tau, causam um bloqueio no transporte de moléculas essenciais e nutrientes aos neurônios, também levando a morte celular. Nos níveis mais avançados da doença de Alzheimer, a análise cerebral revela diminuição de seu tamanho devido à perda celular e também a presença de detritos resultantes de sua destruição (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

Cérebros com Alzheimer são caracterizados por níveis diminuídos do neurotransmissor acetilcolina, os quais podem ser reflexo direto do acúmulo da proteína beta amiloide. A interrupção na habilidade da acetilcolina de efetuar a transmissão sináptica pode iniciar um

processo inflamatório que produz espécies reativas de oxigênio (EROs). As espécies reativas de oxigênio também levam à morte celular ao propiciar uma reação em cadeia que causa danos nas membranas das células, mitocôndrias, lipídios e proteínas (WOLLEN, 2010).

Em adição às respostas que envolvem inflamação e estresse oxidativo, e que causam uma alta toxicidade aos neurônios, a proteína beta amiloide também abre canais nas membranas celulares, permitindo um alto influxo de íons cálcio e desencadeando processos de disfunção mitocondrial e morte celular (CAPONE *et al.*, 2009). Outra resposta está relacionada ao neurotransmissor excitatório glutamato, que quando em níveis elevados, pode tornar-se tóxico e levar a danos celulares (CHOI, 1988). Quando os níveis de glutamato estão dentro do normal, mas seus receptores estão excessivamente estimulados, a toxicidade também pode ocorrer. A elevada estimulação dos receptores de glutamato do tipo N-metil-D-ácido aspártico (NMDA) parece ter relação com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como Parkinson, Huntington e Alzheimer. Assim como a beta amiloide, esse processo envolvendo glutamato causa uma abertura dos canais de cálcio, levando à formação de espécies reativas de oxigênio e à ativação patológica de enzimas. O bloqueio desses canais iônicos é um dos alvos do fármaco memantina, utilizado no tratamento da doença de Alzheimer (LIPTON, 2007).

A exposição a toxinas, químicos e trauma também pode resultar em inflamação e estresse oxidativo persistente. A exposição a poluentes, por sua vez, pode fazer com que a barreira hematoencefálica se torne permeável a toxinas, acarretando conseqüentemente em estresse oxidativo, inflamação e acúmulo de beta amiloide (WOLLEN, 2010). No entanto, os fatores causais para a doença de Alzheimer ainda não são totalmente conhecidos.

1.3 FATORES DE RISCO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

A etiologia exata da doença de Alzheimer é desconhecida, mas concorda-se que assim como outras doenças crônicas, seja resultado de múltiplos fatores, através de interações complexas entre o envelhecimento, a genética, o ambiente e os hábitos de vida. A idade avançada, o genótipo APOE ϵ 4, a leve disfunção cognitiva, traumas na região da cabeça e história familiar parecem ser os fatores de risco não modificáveis mais bem conhecidos (REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011).

A idade avançada é o fator de risco mais evidente e cuja relação é considerada mais forte, com publicações apontando que o risco para a doença de Alzheimer seja duplicado a cada 5 anos após os 65 anos de idade (DAVIGLUS *et al.*, 2010). As causas genéticas, resultantes de mutações em genes específicos, e não apenas da presença de APOE ϵ 4, estão mais relacionadas

aqueles casos nos quais a patologia desenvolve-se precocemente, em pessoas com idade inferior a 60 anos, e parecem equivaler a apenas 1-6% dos casos (BEKRIS *et al.*, 2010).

A leve disfunção cognitiva (LDC) é fator de risco para desenvolvimento de Alzheimer e outras demências, especialmente quando envolve o componente de memória (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). É caracterizada por alterações nas habilidades cognitivas que são notadas pelo indivíduo, por conhecidos ou por médicos. Para o diagnóstico, é necessário que haja ao menos prejuízo em um dos componentes que inclui memória, função de execução, atenção, linguagem e capacidades visuoespaciais. Entretanto, essas alterações não necessariamente afetam a capacidade de vida cotidiana, que em geral é preservada (ALBERT *et al.*, 2011). A LDC também pode ser um dos estágios iniciais do Alzheimer ou demência (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A relação entre doença cardiovascular (DCV) e demência é bastante investigada (HAN; HAN, 2014). Considera-se que o sistema cardiovascular com funcionalidade adequada oferece aporte sanguíneo com níveis suficientes de oxigênio e nutrientes ao corpo e ao cérebro (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). Entre os fatores de estilo de vida modificáveis que estão mais fortemente associados a DCV e também associam-se com a doença de Alzheimer, encontram-se obesidade, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e síndrome metabólica (HAN; HAN, 2014).

Alguns estudos também apontam para os níveis diminuídos de educação, desenvolvimento cognitivo e de ocupação social como fatores predisponentes à doença de Alzheimer. Um período de tempo maior devotado à educação formal e ocupação social e cognitiva estariam relacionados a uma maior capacidade cerebral de resistir às alterações neurológicas da doença. No entanto, sabe-se que outros fatores podem estar também concomitantemente relacionados, de modo que níveis mais baixos de educação são acompanhados por menores recursos socioeconômicos e, possivelmente, por uma conseqüente nutrição inadequada e menor acesso a precoces tratamentos em saúde (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

1.4 NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER

Existe um interesse crescente ao que se refere ao estilo de vida e aos componentes da dieta como possíveis fatores de proteção na doença de Alzheimer (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012; LUCHSINGER; GUSTAFSON, 2009; MORRIS *et al.*, 2009). Nos últimos anos, tem sido ofertada uma maior atenção para as características de hábitos de vida de

uma forma integral, e não apenas para aquelas observadas nos anos anteriores ao diagnóstico (FRATIGLIONI *et al.*, 2004; FRATIGLIONI *et al.*, 2007).

Estudos mostram que certos componentes dietéticos podem interferir diretamente nos marcos patogênicos da doença – como produção excessiva e deposição de beta amiloide e neurodegeneração –, apesar de ainda parecer incerto por quais mecanismos isso ocorre (REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011). Assim, as intervenções dietéticas podem ter um papel na prevenção ou na terapia da doença de Alzheimer, através de mecanismos vasculares, neurais, ou de ambos (OTAEGUI-ARRAZOLA *et al.*, 2014).

Muitos dos fatores de risco cardiovasculares, ao contrário da idade e das causas genéticas, podem ser modificáveis e trazem, portanto, novas perspectivas na atenuação da condição. Nesse sentido, relações positivas entre a adiposidade total e central, e o risco de doença de Alzheimer tem sido descritas (LUCHSINGER; GUSTAFSON, 2009). As evidências apontam para o fato de que intervenções que levam a uma perda de peso e de massa gorda, ou que melhorem a sensibilidade à insulina, podem conseqüentemente melhorar o quadro cognitivo (LUCHSINGER; GUSTAFSON, 2009). A restrição calórica, por sua vez, poderia atuar na plasticidade neuronal, promovendo um envelhecimento cerebral mais adequado (GILLETTE-GUYONNET; VELLAS, 2008), associada à atividade física, que também tem sido sugerida como fator de proteção no declínio cognitivo e na saúde mental (ANGERAVEN *et al.*, 2008; FRATIGLIONI *et al.*, 2014). Estudos também apontam para dietas com pobres quantidades de gordura saturada e gordura trans e ricas em frutas e vegetais como benéficas na doença de Alzheimer (KALMIJN *et al.*, 1997; REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011; BARBERGER-GATEAU *et al.*, 2007; LOURIDA *et al.*, 2013).

Dados epidemiológicos recentes ressaltam o papel protetor de certos nutrientes no atraso de disfunções cognitivas e nas doenças degenerativas cerebrais. Entre os mais estudados, encontramos o grupo das vitaminas do complexo B – associadas ao metabolismo da homocisteína – as vitaminas D, C e E, os flavonoides, e os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) ômega 3 (GILLETTE-GUYONNET *et al.*, 2007). Entretanto, o número de estudos é limitado e os resultados são inconsistentes, provavelmente devido à complexidade da ciência da nutrição e à falha em conseguir contemplar totalmente potenciais confundidores ao delinear e analisar estudos relacionados à dieta (OTAEGUI-ARRAZOLA *et al.*, 2014). Os ácidos graxos ômega 3 tem sido o principal componente dietético de estudos no tratamento do Alzheimer. No entanto, não há na literatura consenso sobre sua eficácia e efetividade.

1.4.1 Ômega 3: Caracterização

Os ácidos graxos são encontrados em todos os tecidos do corpo humano, em especial nas células do tecido adiposo e nas membranas celulares, e possuem função reconhecida em processos metabólicos, na integralidade de estrutura das membranas celulares e na produção de derivados eicosanoides (WANTEN; CALDER, 2007). Dentre os ácidos graxos poli-insaturados destacam-se os pertencentes às famílias ômega 3 e ômega 6, os quais são considerados essenciais. O corpo humano é incapaz de sintetizá-los, de modo que seus níveis dependem de ingestão dietética (FARES *et al.*, 2014; MURPHY; DIAS; THURET, 2014).

Os ômega 6 compreendem o ácido linoleico (18:2n-6, LA) e o ácido araquidônico (20:4n-6, AA), e os ômega 3 incluem o ácido alfa linolênico (18:3n-3, ALA), o ácido eicosapentaenoico (20:5n-3, EPA) e o ácido docosaenoico (22:6n-3, DHA) (PERINI *et al.*, 2010). Apesar de não conseguir sintetizá-los endogenamente, o corpo humano é capaz de realizar a conversão do ácido linoleico e do ácido alfa linolênico, considerados precursores, em ácidos graxos de cadeias mais longas. Assim, o ácido linoleico origina o ácido araquidônico, entre outros, enquanto o ácido alfa linolênico, origina os ácidos eicosapentaenoico e docosaenoico. O processo pelo qual são submetidos envolve uma série de reações de dessaturações, com as enzimas dessaturases – adição de ligas duplas – e elongações, com as enzimas elongases – adição de átomos de dois carbonos (FARES *et al.*, 2014; PERINI *et al.*, 2010).

O ácido linoleico e o ácido alfa linolênico competem pelas mesmas enzimas elongases e dessaturases na síntese dos ácidos graxos poli-insaturados mais longos (FARES *et al.*, 2014). Apesar de o ácido alfa linolênico ser o substrato preferido da enzima dessaturase, a quantidade de ácido linoleico é maior no metabolismo uma vez que as dietas ocidentais possuem de 5 a 20 vezes mais LA do que ALA (WANTEN; CALDER, 2007).

Mesmo com a possibilidade de os ácidos graxos serem sintetizados endogenamente através da conversão de seus precursores, a taxa de conversão enzimática seria bastante limitada, com alguns estudos indicando, por exemplo, uma taxa de menos de 1% no que se refere a síntese de DHA a partir do ácido alfa linolênico. Assim, a principal fonte de DHA e EPA permanece sendo a dieta (HUSSEIN *et al.*, 2005).

Os peixes gordurosos de água fria são as fontes predominantes de DHA e EPA, enquanto os óleos vegetais, como canola e soja, e a linhaça são as principais fontes de ácido alfa linolênico. Outras fontes incluem nozes e sementes, vegetais, frutas, gema de ovo, frango e carne vermelha, que contribuem com apenas pequenas quantidades de ômega 3 (KRIS-

ETHERTON *et al.*, 2000). Entre os peixes mais ricos encontramos atum, salmão, cavala, truta, arenque e sardinhas (FARES *et al.*, 2014). Os peixes, entretanto, não são as fontes primárias, pois não produzem endogenamente os ácidos graxos ômega 3 DHA e EPA, mas os obtêm pelo consumo de microrganismos marinhos como as algas, as quais efetivamente os sintetizam (PEREIRA *et al.*, 2004). Algumas fontes de ômega 6 incluem o óleo de soja, milho e girassol, entre outros (FARES *et al.*, 2014).

1.4.2 Ômega 3: Funções Cerebrais

O período perinatal e o envelhecimento são os dois momentos da vida nos quais as funções cerebrais parecem mais sensíveis a ingestão dos ácidos graxos ômega 3. Os ômega 3, especialmente o DHA, acumulam-se no cérebro humano durante o período perinatal, do início do terceiro trimestre de gestação aos 2 anos de idade, ao mesmo tempo em que ocorre uma rápida formação de sinapses, maturação de células nervosas e crescimento cerebral (MARTINEZ, 1992). Tanto os PUFA ômega 3 quanto os ômega 6 são nutrientes essenciais no desenvolvimento fetal e infantil participando do desenvolvimento do cérebro e da retina (MARTINEZ, 1992; ROMBALDI BERNARDI *et al.*, 2012).

Evidências apontam que o envelhecimento pode ser acompanhado por diminuições dos biomarcadores dos níveis de ômega 3 no cérebro (FAVRELIERE *et al.*, 2000; YODIM; MARTIN; JOSEPH, 2000) e por alterações cerebrais, como perda de memória e função cognitiva (LISTER; BARNES, 2009). Nos cérebros com Alzheimer, principalmente nas regiões mais afetadas pela doença, como o hipocampo, diversos estudos apontam para quantidades reduzidas de DHA (SODERBERG *et al.*, 1991; CORRIGAN *et al.*, 1998; PRASAD *et al.*, 1998). Apesar desses achados não comprovarem uma relação causal, sustentam uma possível associação entre os ácidos graxos ômega 3 e as desordens cognitivas (CEDERHOLM; SALEM; PALMBLAD, 2013).

Os efeitos benéficos do ômega 3 no cérebro humano são múltiplos e ainda não são bem definidos. Entre os mecanismos mais citados estão a participação na estrutura e nas funções da membrana celular (YEHUDA; RABINOVITZ; MOSTOFISKY, 1999), na modulação da inflamação com a produção de eicosanoides (CALDER; GRIMBLE, 2002) e na regulação da função imune (JAMES; GIBSON; CLELAND, 2000). Também há intensa pesquisa ao que se refere ao ômega 3 no estresse oxidativo (HASHIMOTO *et al.*, 2002; KOMATSU *et al.*, 2003; CALON *et al.*, 2004) e na expressão de genes (VEDIN *et al.*, 2012).

O sistema nervoso central tem a concentração mais alta de lipídios depois do tecido adiposo. Os ácidos graxos mais abundantes do cérebro são o DHA e o ácido araquidônico, encontrados principalmente nos fosfolipídios (HEUDE *et al.*, 2003). O DHA, como parte integrante dos fosfolipídios, é componente estrutural das membranas celulares biológicas, o que inclui as membranas dos neurônios. Assim, os ômega 3, especialmente o DHA, são essenciais no controle estrutural e funcional do tecido nervoso (YEHUDA; RABINOVITZ; MOSTOFISKY, 1999). Uma das ações mais reconhecidas do DHA é de alterar a fluidez das membranas ao deslocar o colesterol da membrana neuronal, e cujas consequências incluem uma melhor funcionalidade da célula e uma menor suscetibilidade a injúrias e morte (YEHUDA; RABINOVITZ; MOSTOFISKY, 2005).

Outras funções cerebrais incluem o aumento no número e na afinidade de receptores, melhor funcionalidade nos canais de íons, modificações na atividade das enzimas que ligam-se as membranas, alteração na produção e atividade de neurotransmissores e modulação da expressão de genes de proteínas envolvidas nos processos de sinalização e fatores de crescimento neuronal (YEHUDA; RABINOVITZ; MOSTOFISKY, 2005). O DHA dietético foi responsável por aumentos nos níveis de acetilcolina em experimentos com ratos, um dos principais neurotransmissores afetados pela doença de Alzheimer (MINAMI *et al.*, 1997).

Os ácidos graxos poli-insaturados estão envolvidos na produção de eicosanoides, os quais tem uma série de funções no organismo. A neuroinflamação é uma característica central do Alzheimer e os mediadores biológicos eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) e citocinas são identificados como parte da resposta inflamatória e imunológica nos cérebros de pacientes com a doença (MCGEER; MCGEER, 2001). O metabolismo do ácido araquidônico, da série dos ômega 6, dá origem a eicosanoides com propriedades biológicas pró inflamatórias, que induzem a produção acentuada de citocinas inflamatórias, a agregação plaquetária e a vasoconstrição. Por outro lado, os ômega 3, principalmente o EPA, desviam essa produção para a síntese de derivados com efeitos anti-inflamatórios ou com menor atividade inflamatória (JAMES; GIBSON; CLELAND, 2000; CALDER; GRIMBLE, 2002).

A modulação da resposta imunológica ocorre como consequência da diminuição da produção de eicosanoides pró inflamatórios, uma vez que os ácidos graxos ômega 3 também suprimem a síntese de citocinas. Enquanto os eicosanoides mediam a fase inicial da inflamação, as citocinas estão implicadas na resposta tardia, que é mais violenta e destrutiva (AREND; DAYER, 1995). Estudos mostraram que a inclusão de ômega 3 na dieta resultou em supressão da citocinas interleucina-1B (IL-1B), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interferon-

gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em pacientes saudáveis (JAMES; GIBSON; CLELAND, 2000).

Em adição, os ômega 3 podem alterar as funções imunes por outros mecanismos não mediados por eicosanoides. Pelo mesmo mecanismo que afeta as células nervosas, os ômega 3 alteram a composição das membranas das células imunes e conseqüentemente sua fluidez. Através dessa ação, podem gerar alterações na afinidade das células por determinadas enzimas, modificando mecanismos intracelulares e, em conseqüência, a responsividade das células, com formação de diferentes moléculas de sinalização (CALDER; GRIMBLE, 2002).

Recentemente foram descobertos outros derivados lipídicos dos ômega 3 – resolvinas, maresinas e neuroprotectinas – capazes de estimular mecanismos endógenos de resolução da inflamação, tendo uma maior potencialidade do que outros mediadores (SERHAN; CHIANG; VAN DYKE, 2008). A identificação dessas novas famílias de mediadores abre novas possibilidades sobre suas ações anti-inflamatórias em patologias diversas, como nas doenças neurodegenerativas (SERHAN *et al.*, 2015). Na doença de Alzheimer, as neuroprotectinas tem sido estudadas e parecem ter atividade inibitória em múltiplos eventos que causam danos celulares (LUKIW *et al.*, 2005; MUKHERJEE *et al.*, 2007).

Relevante para o Alzheimer é a sugestão de que o DHA e a neuroprotectina D1 tenham não somente uma ação anti-inflamatória no envelhecimento cerebral, mas também antiapoptótica através da expressão gênica, promovendo a sobrevivência de células. Em estudo com células neurais *in vitro*, Lukiw *et al.* (2005) mostraram a atenuação da produção de beta amiloide pelo DHA, o que pode, em parte, ser atribuído a neuroprotectina D1. Entretanto, pouco é ainda entendido sobre o envolvimento desses mediadores nas desordens neurodegenerativas como o Alzheimer e sua modificação pela suplementação de EPA e DHA (CEDERHOLM; SALEM; PALMBLAD, 2013).

O DHA está implicado na redução da formação de beta amiloide e na inibição da sua deposição em placas (LUKIW *et al.*, 2005; LIM *et al.*, 2005; HASHIMOTO *et al.*, 2008), o que sugere um papel de prevenção e de tratamento da doença de Alzheimer. Os mecanismos envolvidos são múltiplos e ainda necessitam de estudos para esclarecimentos. Através de suas ações na inflamação e no estresse oxidativo, que são também conseqüências do acúmulo de beta amiloide, já é possível que o ômega 3 atue na redução desse acúmulo (LUKIW *et al.*, 2005).

A produção de beta amiloide ocorre através da interação de duas enzimas – beta e gama secretase – com a proteína precursora de amiloide, ao passo que sua degradação é estimulada pela enzima alfa secretase. Assim, o ômega 3 pode ter papel reduzindo a atividade das enzimas

beta e gama secretase, reduzindo a proteína precursora ou aumentando a atividade da alfa secretase (LIM *et al.*, 2005). Outro potencial mecanismo inclui a regulação do gene SorLA, o qual induz a formação de beta amiloide (VEDIN *et al.*, 2012).

O estresse oxidativo está assim envolvido na patologia da doença de Alzheimer e pode exacerbar os processos de degeneração neuronais (YATIN; AKSENOV; BUTTERFIELD, 1999). O DHA parece aumentar a atividade da glutathione redutase, enzima antioxidante, e diminuir os níveis de espécies reativas de oxigênio (HASHIMOTO *et al.*, 2002; KOMATSU *et al.*, 2003; CALON *et al.*, 2004). Entretanto, autores reportam que o próprio DHA, devido as suas ligas duplas e consequente instabilidade, pode sofrer oxidação e gerar compostos implicados na morte celular e na patogênese de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer (FAM *et al.*, 2002).

1.4.3 Ômega 3: Estudos de prevenção no Alzheimer

Nos últimos anos, estudos longitudinais baseados em populações específicas tem sugerido uma relação entre a ingestão de peixe, uma das principais fontes de ômega 3, com uma menor incidência de doença de Alzheimer e demências em geral (KALMIJN *et al.*, 1997; BARBERGER-GATEAU *et al.*, 2007; MORRIS *et al.*, 2003; HUANG *et al.*, 2005). Por outro lado, alguns estudos de coorte falharam ao tentar associar significativamente o consumo de peixe com o aparecimento da doença de Alzheimer e outras demências (BARBERGER-GATEAU *et al.*, 2002; LOPEZ; KRITZ-SILVERSTEIN; BARRETT-CONNOR, 2011).

Em estudo de coorte com acompanhamento de quatro anos, 8085 idosos saudáveis, com idade igual ou superior a 65 anos, foram analisados no estudo *Three-City cohort*. O consumo semanal de peixe foi significativamente associado como protetor no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer e demências (RR= 0.65, IC95% 0.43 - 0.99, para o consumo de peixe ao menos uma vez por semana comparado a menos de uma vez por semana e a incidência da doença de Alzheimer; RR= 0.60, IC95% 0.40 - 0.90, para o consumo de peixe ao menos uma vez por semana comparado a menos de uma vez por semana e a incidência de demências em geral) (BARBERGER-GATEAU *et al.*, 2007).

No *Chicago Health and Aging Project*, 815 participantes com idades entre 65 e 94 anos, inicialmente não afetados por nenhuma demência, foram acompanhados por 3.9 anos. O consumo de peixe uma ou mais vezes na semana foi associado com 60% menos risco de doença de Alzheimer quando comparado aos que não comiam peixe ou que raramente o faziam. Em adição, o consumo total de ômega 3 e de DHA, mas não de EPA foi associado com menor risco

de doença de Alzheimer (para a incidência da doença de Alzheimer: RR= 0.40, IC95% 0.20 - 0.90, para o consumo de peixe uma ou mais vezes na semana vs. consumo raro ou nenhum consumo; RR= 0.40, IC95% 0.10 - 0.90, comparando o mais alto vs. o mais baixo quintil de consumo total de ômega 3; RR= 0.30, IC95% 0.10 - 0.90, comparando o mais alto vs. o mais baixo quintil de consumo de DHA) (MORRIS *et al.*, 2003).

No estudo prospectivo de coorte de Rotterdam, foi investigada a associação entre a ingestão de gorduras e a incidência de demência. Ao longo de 2.1 anos, foram acompanhadas 5386 pessoas saudáveis com 55 anos ou mais. Consumos elevados de gordura total, saturada e colesterol foram associados com risco aumentado de demência. O consumo de peixe foi inversamente relacionado ao risco de incidência de demência e, em particular, com a doença de Alzheimer (para demência, comparando o tercil mais alto e o tercil mais baixo: RR= 2.4, IC95% 1.1 - 5.2 para o consumo de gordura total; RR = 1.90, IC95% 0.90 - 4.0, para o consumo de gordura saturada, RR= 1.70, IC95% 0.90 - 3.21 para o consumo de colesterol, RR = 0.40, IC95% 0.20 - 0.90 para o consumo de peixe; para doença de Alzheimer, comparando o tercil mais alto e o tercil mais baixo: RR = 0.30, IC95% 0.10 - 0.91 para o consumo de peixe) (KALMIJN *et al.*, 1997).

Durante 5.4 anos, 2233 sujeitos, com 65 anos ou mais de idade, foram investigados para avaliar as associações entre peixes magros e peixes gordurosos e a ocorrência de demência e doença de Alzheimer no *Cardiovascular Health Cognition Study* (CHCS). O consumo de peixe magro frito não apresentou associações significativas, ao passo que o consumo de peixes gordurosos mais do que duas vezes por semana foi associado a uma redução no risco de demência em 28% e de Alzheimer em 41% (RR= 0.72, IC95% 0.51 - 1.02 para demência e RR= 0.59, IC95% 0.36 - 0.95 para doença de Alzheimer, comparando o consumo de peixes gordurosos mais do que duas vezes por semana ao consumo de menos de uma vez por mês) (HUANG *et al.*, 2005).

Outros autores investigaram as concentrações plasmáticas de ômega 3, encontrando associações inversamente significativas com demência e Alzheimer. No *Framingham Heart Study*, níveis elevados de DHA plasmático estiveram associados a um risco 47% menor de demência, mas não de doença de Alzheimer (RR = 0.53, IC95% 0.29 - 0.97, p = 0.04, para o mais alto quartil de níveis plasmáticos de DHA comparados com os três quartis mais baixos, na incidência de demência; RR = 0.61, IC95% 0.31 - 1.18, p = 0.14, para o mais alto quartil de níveis plasmáticos de DHA comparados com os três quartis mais baixos, na incidência de doença de Alzheimer) (SCHAEFER *et al.*, 2006). Em outro estudo, os níveis mais altos de DHA plasmático associaram-se com 65% de redução de risco em demência e com 60% de redução

de risco de Alzheimer (OR= 0.35, IC95% 0.17 - 0.92, para o mais alto tercil de DHA plasmático comparado ao tercil mais baixo, na demência; OR= 0.40, IC95% 0.15 - 1.10, para o mais alto tercil de DHA plasmático comparado ao tercil mais baixo, na doença de Alzheimer) (LOPEZ; KRITZ-SILVERSTEIN; BARRETT-CONNOR, 2011).

Por outro lado, outros autores que analisaram a composição de ácidos graxos no sangue e o risco de Alzheimer, não encontraram evidências de efeito protetor por parte dos ômega 3 (para doença de Alzheimer, comparando o quartil mais alto com o mais baixo: RR= 1.00, IC95% 0.82 - 1.23 para ácido alfa linolênico; RR= 1.11, IC95% 0.91 - 1.35 para o EPA; RR= 1.10, IC95% 0.90 - 1.33 para DHA) (RONNEMAA *et al.*, 2012).

2 JUSTIFICATIVA

Conforme aumenta a expectativa de vida, aumentam também as doenças relacionadas ao envelhecimento, lideradas pelas demências. A prevalência da doença de Alzheimer, principal causa de demência, tem estimativas de quadruplicar até 2050. Os ácidos graxos ômega 3 parecem agir nos marcos patológicos cerebrais da doença de Alzheimer. Estudos observacionais têm investigado à exaustão a relação entre a ingestão de ômega 3, ou suas fontes alimentares, e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, sugerindo-o como um fator de proteção. Entretanto, o papel do ômega 3 no tratamento da doença de Alzheimer, quando já existente, não está bem esclarecido na literatura.

3 HIPÓTESE

A suplementação de ômega 3 contribui para o tratamento da doença de Alzheimer, da atenuação da disfunção cognitiva, com conseqüente diminuição de sintomatologia, atraso na progressão da doença e melhora da qualidade de vida?

4 OBJETIVO

Revisar, de forma sistemática, os resultados disponíveis na literatura envolvendo intervenções com ômega 3 e seus efeitos relacionados a desfechos na função cognitiva em indivíduos com doença de Alzheimer.

5 MÉTODOS

O presente estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura baseada na análise de artigos encontrados na base de dados PubMed (*National Library of Medicine and National Institute of Health – USA*). A busca foi realizada através da combinação dos termos "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Alzheimer Disease"[Mesh]. Foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al.*, 2009).

Os critérios de inclusão utilizados na seleção de artigos para a revisão foram: estudos originais de intervenção, controlados por placebo, que avaliassem o impacto da suplementação de ácidos graxos ômega 3 em marcadores de função cognitiva, realizados em humanos, até março de 2015, sem limitação para data inicial de publicação e que relacionassem o uso de ômega 3, por suplementação ou ingestão, e o tratamento da doença de Alzheimer.

Foram excluídos artigos não originais (revisões, editoriais e cartas ao editor), estudos realizados com animais ou em células *in vitro*, e estudos não relacionados ao tema.

A fase inicial de seleção dos artigos consistiu na análise dos títulos, seguida da análise de resumos e por fim foi realizada a leitura integral dos estudos para verificar os critérios de elegibilidade.

Com o objetivo de facilitar a coleta de dados e determinar a inclusão/exclusão dos estudos com maior confiabilidade, foi elaborada uma tabela que incluía referência, autor, ano, jornal, delineamento, população, tamanho amostral inicial e final, fator em estudo, tipo e dosagem da suplementação, período de exposição, medidas de desfecho e resultados.

6 RESULTADOS

A estratégia de busca utilizada na base de dados Pubmed obteve como resultado um total de 211 artigos. Após a aplicação de critérios de elegibilidade, demonstrada em forma de fluxograma (ANEXO A), foram selecionados cinco artigos. Todos os artigos incluídos nessa revisão são originais e de intervenção, ensaios clínicos randomizados duplos-cegos controlados por placebo. Os anos de publicação variaram entre 2006 e 2014. Todos estavam disponíveis no idioma inglês.

A população dos estudos foi composta por sujeitos de 55 a 90 anos, tanto do sexo masculino quanto feminino, com doença de Alzheimer. Em geral, os pacientes tinham classificação de Alzheimer entre leve e moderado. O número amostral variou de 39 a 402 participantes.

As intervenções com ômega 3 em quatro estudos foram realizadas com a suplementação tanto de DHA quanto de EPA (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008; SCHELTENS *et al.*, 2012; SHINTO *et al.*, 2014) e em um estudo apenas com DHA (QUINN *et al.*, 2010). Os grupos placebo receberam cápsulas de azeite de oliva, óleo de soja, óleo de milho, óleo de soja ou milho e/ou produto isocalórico. Em três estudos, tanto o grupo intervenção quanto o grupo placebo receberam adicionalmente outros nutrientes (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008; SCHELTENS *et al.*, 2012).

Em dois estudos não foi permitido o uso concomitante de fármacos para tratamento do Alzheimer (CHIU *et al.*, 2008; SCHELTENS *et al.*, 2012). Nos três estudos que permitiram o tratamento adjuvante com medicamentos (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; QUINN *et al.*, 2010; SHINTO *et al.*, 2014) o uso estável por três ou quatro meses antes do início da intervenção foi exigido.

Os questionários utilizados para mensurar as alterações de cognição dos sujeitos foram ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive section*), CIBIC-plus (*Clinicians Global Impression of Change*), MMSE (*Mini-Mental State Examination*), HDRS (*Hamilton Depression Scale*), CDR (*Clinical Dementia Rating scale*), ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*), ADCS-IADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living*), NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) e NTB (*Neuropsychological Test Battery*). A escolha dos questionários pelos autores foi bastante heterogênea, com as aplicações do ADAS-cog e do MMSE sendo as mais frequentes, presentes em quatro (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008; QUINN *et al.*, 2010; SHINTO *et al.*, 2014) dos cinco artigos.

Os resultados encontrados foram sintetizados em uma tabela (ANEXO B). O primeiro ensaio clínico randomizado controlado por placebo a avaliar o impacto do uso do ômega 3 na doença de Alzheimer identificado foi publicado em 2006. Freund-Levi *et al.* (2006) avaliaram a suplementação de ômega 3 em 204 sujeitos com doença de Alzheimer leve a moderada (idade: 74 ± 9 anos). O grupo intervenção recebeu ômega 3 nas dosagens de 1700 mg de DHA e 600 mg de EPA e o grupo placebo recebeu 4000 mg de óleo de milho por seis meses, seguidos por outros seis meses de suplementação com ômega 3 para ambos os grupos. O uso concomitante de fármacos para tratamento da doença de Alzheimer foi permitido. Como resultado, não houve diferença estatística significativa nos 6 meses e nos 12 meses entre os grupos no ADAS-cog ($p > 0.05$), no MMSE ($p > 0.05$) e no CDRS ($p > 0.05$). Em um subgrupo com doença de Alzheimer muito leve (MMSE > 27 e CDRS 0.5-1) houve uma diferença significativa no MMSE entre intervenção e placebo nos seis meses iniciais (no grupo placebo houve declínio de -2.6 pontos e no grupo intervenção de -0.5 pontos; $p = 0.01$).

Chiu *et al.* (2008) realizaram estudo com 46 sujeitos com doença de Alzheimer leve ou moderada ou leve disfunção cognitiva de origem amnésica (idade: 55-90 anos). Por 24 semanas, o grupo intervenção recebeu ômega 3 na forma de 1080 mg de EPA e 720 mg de DHA e o grupo placebo recebeu azeite de oliva. O uso concomitante de fármacos não foi permitido. Não houve diferença significativa no ADAS-cog ($p > 0.05$), no MMSE ($p = 0.87$) e no HDRS ($p = 0.76$) entre os dois grupos em 24 semanas. Foi registrada uma melhora adicional significativa no CIBIC-plus no grupo intervenção de -0.35 (IC95% -0.61 a -0.09 , $p = 0.008$) a cada seis semanas comparado ao grupo placebo. Em uma análise de subgrupos, os participantes com leve declínio cognitivo, mas não com doença de Alzheimer, mostraram um atraso adicional significativo no declínio no ADAS-cog em relação ao grupo placebo (-3.23 ± 3.82 versus -0.37 ± 1.4 , $p = 0.03$).

Quinn *et al.* (2010) avaliaram 402 sujeitos com doença de Alzheimer considerada de leve a moderada (idade: 76 ± 8.7 anos) durante 18 meses. O grupo intervenção recebeu 2000 mg de DHA e o grupo placebo recebeu óleo de milho ou soja. O tratamento adjuvante com fármacos foi permitido. Uma subamostra recebeu avaliações de ressonância magnética. Não houve efeito significativo da intervenção no ritmo de declínio cognitivo no ADAS-cog ($p = 0.41$), no CDR ($p = 0.68$), no ADCS-ADL ($p = 0.38$), no NPI ($p = 0.11$) ou no MMSE ($p = 0.88$). Também não foi encontrada nenhuma mudança de volume cerebral nos 18 meses de estudo ($p = 0.79$).

Scheltens *et al.* (2012) avaliaram 259 sujeitos com doença de Alzheimer leve (com idade igual ou superior a 55 anos). O grupo intervenção recebeu 1200 mg de DHA e 300 mg de EPA

com adição de outros nutrientes na forma do produto Souvenaid®, ao passo que o grupo placebo recebeu produto controle isocalórico por 24 semanas. O uso de fármacos para tratamento do Alzheimer não foi permitido. Uma subamostra foi avaliada também através de eletroencefalograma (EEG). No domínio de memória do NTB foi encontrado um aumento significativo no grupo intervenção comparado ao grupo controle em 24 semanas ($p = 0.023$, alteração adicional de 0.21, IC95% -0.06–0.49). Existiu uma tendência de efeito no escore de composição total do NTB em 24 semanas ($p = 0.053$). Nenhum efeito significativo da intervenção foi encontrado no domínio de execução do NTB ($p = 0.686$). As medidas de EEG de conectividade funcional foram significativas em uma das bandas – banda delta – a favor do grupo intervenção ($p = 0.011$).

Shinto *et al.* (2014) avaliaram 39 sujeitos com mais de 55 anos com provável doença de Alzheimer em ensaio piloto randomizado com três braços. Dois grupos receberam suplementação de ômega 3, um isoladamente (nas doses de 975 mg de EPA e 675 mg de DHA), e outro com adição de ácido alfa lipóico (975 mg de EPA e 675 mg de DHA e 600 mg de AAL); o grupo placebo recebeu óleo de soja. A intervenção durou 12 meses e o uso de fármacos para o Alzheimer foi permitido. Não houve diferenças no ADAS-cog e no ADL entre placebo e ômega 3 ($p = 0.86$; $p = 0.82$) ou entre o placebo e ômega 3 + AAL ($p = 0.98$; $p = 0.15$). No MMSE a alteração média em 12 meses entre o grupo placebo e o grupo intervenção com apenas ômega 3 não foi significativa (-4.6 ± 1.4 vs. -4.3 ± 1.3 pontos; $p = 0.80$), ao passo que a diferença entre placebo e ômega 3 + ácido alfa lipóico foi significativa (-4.6 ± 1.4 pontos para o grupo placebo vs. -1.0 ± 0.7 pontos para o grupo ômega 3 + AAL; $p < 0.01$), sugerindo que a combinação de terapias diminuiu o ritmo de declínio do MMSE em 12 meses. A alteração média no IADL em 12 meses foi significativa entre o grupo placebo e o grupo ômega 3 (4.2 ± 0.9 pontos para o grupo placebo vs. 0.7 ± 1.0 pontos para o grupo ômega 3; $p < 0.01$) e entre placebo e ômega 3 + ácido alfa lipóico (4.2 ± 0.9 pontos para o grupo placebo vs. 0.9 ± 1.1 pontos para o grupo ômega 3 + AAL; $p = 0.01$).

7 DISCUSSÃO

A literatura recente aponta para relações demasiadamente fracas entre a suplementação de ômega 3 e desfechos cognitivos na doença de Alzheimer. A maioria dos estudos não encontra resultados estatisticamente significativos com a suplementação, comparada ao placebo, e aqueles que demonstram algum benefício o encontram em apenas algumas das escalas avaliadas (CHIU *et al.*, 2008; SCHELTENS *et al.*, 2012; SHINTO *et al.*, 2014). Entretanto, os efeitos do ômega 3 parecem mais alentadores nas leves disfunções cognitivas, como demonstrado em dois estudos em que houve análise de subgrupos (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008).

Dentre os estudos cujas melhorias foram estatisticamente significativas com a suplementação de ômega 3 em todo o grupo intervenção, e não apenas em subgrupos, estão Chiu *et al.* (2008) na escala CIBIC-plus, Shinto *et al.* (2014) na escala MMSE com o grupo de terapia conjunta com ômega 3 e ácido alfa lipóico e na escala IADL nos dois grupos que receberam suplementação, e Scheltens *et al.* (2012) na escala NTB no domínio de memória.

O CIBIC-plus (SCHNEIDER *et al.*, 1997) é uma escala de medida global capaz de detectar mudanças na cognição, função e comportamento, avaliando assim a severidade e a progressão da demência (SHEEHAN, 2012). De fato, apenas Chiu *et al.* (2008) utilizaram essa escala como método de avaliação, encontrando uma diferença estatisticamente significativa a favor da intervenção com ômega 3. Entretanto, como nesse mesmo estudo não foram encontrados benefícios em outras duas escalas que mensuram mais especificamente a capacidade cognitiva – ADAS-cog e MMSE – é possível que os resultados positivos encontrados no CIBIC-plus sejam reflexo da atuação do ômega 3 em outros sistemas, como o sistema cardiovascular e imunológico – nos quais os efeitos benéficos do ômega 3 já foram reportados (RUXTON *et al.*, 2004).

Dos quatro estudos que utilizaram a escala MMSE como método de avaliação (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008; QUINN *et al.*, 2010; SHINTO *et al.*, 2014), apenas um demonstrou efeitos estatisticamente significativos a favor da intervenção (SHINTO *et al.*, 2014), mas somente quando esta ocorreu na forma conjunta de ômega 3 e ácido alfa lipóico. O MMSE (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) avalia a função cognitiva nas áreas de orientação, memória, atenção e cálculos, linguagem e construção visual. Permanece incerto o mecanismo que resultou no atraso da progressão do declínio cognitivo, não sendo possível afirmar se os efeitos foram resultado da combinação ou apenas do ácido alfa-lipóico, dado que não foi realizada uma intervenção exclusiva com esse último.

A escala ADCS-ADL (GALASKO *et al.*, 1997) foi utilizada em dois estudos (SHINTO, 2014; QUINN, 2010). Essa escala mensura a habilidade funcional dos sujeitos em realizar atividades da vida diária (SHINTO *et al.*, 2014). Enquanto Quinn *et al.* (2010) utilizaram a escala na íntegra e não encontraram significância estatística, Shinto *et al.* (2014) utilizaram uma versão modificada para mensurar ADL e IADL. A escala ADL avalia funções diárias básicas, como tomar banho e se alimentar, enquanto que a IADL avalia habilidades mais complexas, como usar o telefone e preparar refeições. Nesse estudo, apesar de o grupo placebo ter demonstrado um aparente maior declínio, não foi encontrada diferença significativa na ADL entre placebo e ômega 3 ou entre placebo e ômega 3 + ácido alfa lipóico. No que se refere ao IADL, ambos os grupos que receberam o tratamento – um com uso exclusivo e outro em associação com ácido alfa lipóico – obtiveram atraso na progressão do declínio funcional quando comparados ao placebo, de forma estatisticamente significativa. Como essa escala mede tarefas diárias mais complexas, talvez por essa razão tenha sido mais sensível à progressão do Alzheimer do que a ADL (SHINTO *et al.*, 2014).

Dos cinco estudos incluídos nessa revisão, apenas um utilizou a escala NTB como método de avaliação da função cognitiva (SCHELTENS *et al.*, 2012), sendo seu uso sugerido para detectar alterações nos estágios iniciais do Alzheimer (HARRISON *et al.*, 2007). Os autores encontraram um aumento significativo no domínio de memória do NTB no grupo intervenção com o produto Souvenaid® comparado ao placebo, mas não nos domínios de execução e domínio total. A dissociação existente entre os domínios da NTB não é incomum e já foi relatada por outros autores (GILMAN *et al.*, 2005; LANNFELT *et al.*, 2008).

O efeito observado nos subgrupos com sujeitos cujos escores no MMSE foram mais altos (com um comprometimento inicial menor), e cujo declínio cognitivo foi mais leve (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2008), vai ao encontro dos achados de estudos epidemiológicos observacionais. Vários estudos de coorte sugerem que o consumo de peixes, fontes de ômega 3, teriam um papel de prevenção de Alzheimer, mas não de tratamento na doença já manifesta (KALMIJN *et al.*, 1997; MORRIS *et al.*, 2003; HUANG *et al.*, 2005; BARBERGER-GATEAU *et al.*, 2007). A análise desse subgrupo de pacientes com Alzheimer muito leve também permitiu a conclusão de que as melhorias no MMSE e no ADAS-cog – embora essa última não significativa – foram originadas no componente de memória, um dos sintomas chave da doença e que marca o início da sintomatologia clínica desta patologia.

Algumas limitações nos estudos podem explicar parte de seus resultados e, portanto, merecem consideração. Primeiramente, em dois estudos (CHIU *et al.*, 2008; SHINTO *et al.*, 2014) o tamanho da amostra era pequeno (46 e 39 participantes, respectivamente), o que pode

limitar o poder estatístico. Em segundo lugar, o índice de desistência durante o período de tratamento foi elevado, sendo que a quantidade de sujeitos que completaram os estudos variou de 63% (CHIU *et al.*, 2008) a 92% (SCHELTENS *et al.*, 2012). Apenas dois autores testaram se a desistência foi diferente entre os grupos após o período de exposição (CHIU *et al.*, 2008; QUINN *et al.*, 2010), não encontrando diferenças estatisticamente significativas. Razões para a perda de participantes no seguimento incluem falta de adesão dos cuidadores, retirada de consentimento, efeitos adversos gastrointestinais, outras doenças e morte.

Outras características dos estudos encontrados podem também contribuir para a ausência de impactos significativos do ômega 3 sobre o Alzheimer. Primeiramente, em um dos estudos (CHIU *et al.*, 2008) o placebo utilizado era constituído de azeite de oliva, fonte de ácidos graxos monoinsaturados, que já foram estudados por outros autores e podem ter associação inversa com o declínio cognitivo. Neste caso, o placebo não seria totalmente inerte e, portanto, limitaria as diferenças em comparação ao grupo intervenção. Em segundo lugar, em três estudos (FREUND-LEVI *et al.*, 2006; QUINN *et al.*, 2010; SHINTO *et al.*, 2014) foi permitido que os participantes recebessem fármacos concomitantemente à administração de ômega 3, o que poderia contribuir para bons resultados também no grupo controle. Entretanto, nos três estudos não houve aparente diferença entre os grupos, sendo que em dois deles (QUINN *et al.*, 2010; SHINTO *et al.*, 2014) foram realizados testes para detecção de diferenças e não foi encontrada significância estatística. Em terceiro lugar, os ensaios observados nesta revisão tiveram como período de exposição ao tratamento uma variação entre 6 e 18 meses, um tempo considerado apropriado do ponto de vista ético nessa população, mas que pode ser demasiadamente curto dado que o Alzheimer é uma doença crônica. Em quarto lugar, as dosagens de ômega-3 podem ter sido insuficientes para obter-se benefícios significativos.

De fato, não existe consenso entre os estudos com doença de Alzheimer sobre uma dosagem padrão entre os componentes EPA e DHA. Em Chiu *et al.* (2008), um total diário de 1080 mg de EPA e 720 mg de DHA foi suplementado. Nesse estudo, houve um aumento nos níveis de DHA e total PUFAs ômega 3 no plasma e nas membranas dos eritrócitos, mas não de EPA. No plasma, houve aumento de 1.5 vezes após 1.8 g/dia de óleo de peixe – menor do que em outro estudo, em que aumentos de 2.4–3.6 vezes foram observados após 2.4 g/ dia de óleo de peixe (FREUND-LEVI *et al.*, 2006). Além disso, o estudo de Chiu *et al.* (2008) foi realizado em Taiwan, país com alto consumo de peixes (HIBBELN, 1998), e talvez seja necessária uma dosagem mais elevada de ômega 3 para que se alcance uma diferença significativa em comparação ao grupo controle. Shinto *et al.* (2014), por sua vez, utilizaram 975 mg EPA + 675 mg DHA, uma dosagem relativamente similar à relação utilizada por Chiu *et al.* (2008), mas

com uma quantidade de DHA duas vezes menor e uma relação DHA:EPA muito menor do que a suplementada em outros estudos (QUINN *et al.*, 2010; FREUND-LEVI *et al.*, 2006). Freund-Levi *et al.* (2006), por outro lado, avaliaram óleo de peixe (DHA 1.7 g/dia e EPA 0.6 g/dia) com doses muito maiores do que aquelas que conferiram benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares e do que a ingestão estimada de ômega 3 em peixes em estudos de prevenção da doença de Alzheimer. Os autores escolheram uma relação elevada de DHA:EPA (2.8 vezes mais DHA do que EPA) baseando-se em estudos que mostram a deficiência de DHA nos cérebros afetados pela doença de Alzheimer e em estudos que associam a ingestão de DHA dietético com redução de beta amiloide no hipocampo e no córtex parietal de ratos de forma dose dependente. Essas áreas são as primeiras afetadas pela doença de Alzheimer no cérebro, e alteram a memória episódica verbal. Scheltens *et al.* (2012) também administraram uma quantidade maior de DHA através da utilização do produto Souvenaid® (1200 mg DHA + 300 mg EPA), que continha adicionalmente outros nutrientes – potencialmente responsáveis por parte dos benefícios observados. Quinn *et al.* (2010), por outro lado, não observaram impacto significativo com o uso exclusivo de DHA (2 gramas/dia).

Reconhece-se, ainda, como limitações da presente revisão a utilização de apenas uma base de dados para a busca de publicações e apenas um avaliador para a seleção desses estudos. No entanto, a Medline é a maior biblioteca de artigos no mundo, e foi empregada uma estratégia previamente definida para reduzir a possibilidade de que critérios subjetivos influenciassem no processo de seleção e coleta de informações.

Em suma, apesar de alguns estudos terem demonstrado alterações em algumas escalas de função cognitiva, não são suficientes para apoiar de forma sistemática a suplementação de ômega 3 no tratamento da doença de Alzheimer. Os efeitos encontrados da suplementação no Alzheimer leve e nas leves disfunções cognitivas corroboram estudos epidemiológicos observacionais que mostram benefícios do ômega 3 nas fases iniciais da doença, quando ainda há apenas um leve comprometimento funcional cerebral. Nesse sentido, ainda são necessários mais estudos, com tamanho amostral suficiente, para os diferentes estágios da doença, com uso de escalas padronizadas de função cognitiva, que avaliem também o nível de dependência para atividades cotidianas, em que seja avaliado o efeito independente de cada um dos diferentes ácidos graxos ômega 3, em doses suficientes, para que se tenha uma conclusão clara dos reais benefícios da sua suplementação para desfechos clinicamente relevantes.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, Marilyn S. *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 270-9, 2011.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 8, n. 2, p. 131–168, 2012.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 11, n. 3, p. 332–384, 2015.
- ANGERAVERN, Maaïke *et al.* Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 16, n. 2, 2008.
- AREND, William P.; DAYER, Jean-Michel. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, n. 2, p. 151-60, 1995.
- BARBERGER-GATEAU, Pascale *et al.* Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City Cohort Study. **Neurology**, v. 69, n. 20, p. 1921–30, 2007.
- BARBERGER-GATEAU, Pascale *et al.* Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. **British Medical Journal**, v. 325, n. 7370, p. 932–933, 2002.
- BARNETT, Jennifer H. *et al.* Early intervention in Alzheimer's disease: a health economic study of the effects of diagnostic timing. **BMC Neurology**, v. 14, n. 101, 2014.
- BEKRIS, Lynn M. *et al.* Genetics of Alzheimer disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 23, n. 4, p. 213-27, 2010.
- BROOKMEYER, Ron *et al.* Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 3, n. 3, p. 186–91, 2007.
- BROOKMEYER, Ron *et al.* National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 1, p. 61–73, 2011.
- CALDER, Philip C., GRIMBLE, R.F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, suppl 3, p. 14–19, 2002.
- CALON, Frederic *et al.* Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. **Neuron**, v. 43, n. 5, p. 633–645, 2004.
- CAPONE, Ricardo *et al.* Amyloid- β -Induced Ion Flux in Artificial Lipid Bilayers and Neuronal Cells: Resolving a Controversy. **Neurotoxicity Research**, v. 16, n. 1, p. 1–13, 2009.
- CEDERHOLM, Tommy; SALEM, Norman; PALMBLAD, Jan. ω -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. **Advances in Nutrition**, v. 4, p. 672 – 676, 2013.

CHIU, Chih-Chiang *et al.* The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 1538-44, 2008.

CHOI, Dennis W. Glutamate Neurotoxicity and Diseases of the Nervous System. **Neuron**, v. 1, n. 8, p. 623-634, 1988.

CORRIGAN, Frank *et al.* Abnormal content of n-6 and n-3 long-chain unsaturated fatty acids in the phosphoglycerides and cholesterol esters of parahippocampal cortex from Alzheimer's disease patients and its relationship to acetyl CoA content. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 30, n. 2, p. 197-207, 1998.

DAVIGLUS, Martha L, *et al.* NIH state-of-the-science conference statement: preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. **Annals of Internal Medicine**, v. 153, n. 3, p. 176-181, 2010.

FAM, Samuel S. *et al.* Formation of highly reactive A-ring and J-ring isoprostane-like compounds (A4/J4-neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid, **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 39, p. 36076-84, 2002.

FARES, Hassan *et al.* Omega-3 Fatty Acids: A Growing Ocean of Choices. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 16, n. 2, p. 389, 2014.

FAVRELIERE, S. *et al.* Age-related changes in ethanolamine glycerophospholipid fatty acid levels in rat frontal cortex and hippocampus. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 5, p. 653-660, 2000.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FRATIGLIONI, Laura; PAILLARD-BORG, Stephanie; WINBLAD, Bengt. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. **Lancet Neurology**, v. 3, n. 6, p. 343-53, 2004.

FRATIGLIONI, Laura; WINBLAD, Bengt; VON STRAUSS, Eva. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. **Physiology and Behavior**, v. 92, n. 1-1, p 98-104, 2007.

FREUND-LEVI, Yvonne *et al.* Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. **Archives of Neurology**, v. 63, n. 10, p. 1402-8, 2006.

GALASKO, Douglas *et al.* An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 11, suppl. 2, p. 33-39, 1997.

GILLETTE-GUYONNET, Sophie *et al.* IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. **Journal of Nutrition Health and Aging**, v. 11, n. 2, p. 132–52, 2007.

GILLETTE-GUYONNET, Sophie; VELLAS, Bruno. Caloric restriction and brain function. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 11, n. 6, p. 686–92, 2008.

GILMAN, S *et al.* Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. **Neurology**, v. 64, n. 9, p. 1553- 1562, 2005.

HAN, Jee-Young; HAN, Seol-Heui. Primary prevention of Alzheimer's disease: is it an attainable goal? **Journal of Korean Medical Science**, v. 29, n. 7, p. 886-92, 2014.

HARRISON, John *et al.* A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. **Archives of Neurology**, v. 64, n. 9, p. 1323- 1329, 2007.

HASHIMOTO, Michio *et al.* Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. **Journal of Neurochemistry**, v. 81, n. 5, p. 1084–1091, 2002.

HASHIMOTO, Michio *et al.* Docosahexaenoic acid disrupts in vitro amyloid B1-40 fibrillation and concomitantly inhibits amyloid levels in cerebral cortex of Alzheimer's disease model rats. **Journal of Neurochemistry**, v. 107, n. 6, p. 1634–1646, 2008.

HEUDE, Barbara *et al.* Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 4, p. 803-8, 2003.

HIBBELN, Joseph R. Fish consumption and major depression. **Lancet**, v. 351, n. 9110, p. 1213, 1998.

HUANG, Ting-Lin *et al.* Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon 4. **Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1409–1414, 2005.

HUSSEIN, Nahed *et al.* Long-chain conversion of [13C] linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 2, p. 269 –280, 2005.

JAMES, Michael J.; GIBSON, Robert A.; CLELAND, Leslie G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, suppl 1, p. 343S–8S, 2000.

KALMIJN, Sandra *et al.* Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. **Annals of Neurology**, v. 42, n. 5, p. 776–82, 1997.

KRIS-ETHERTON, PM *et al.* Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, suppl 1, p. 179S–188S, 2000.

KOMATSU, Wataru *et al.* Docosahexaenoic acid suppresses nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in interferon-gamma plus lipopolysaccharide-

stimulated murine macrophages by inhibiting the oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 34, n. 8, p. 1006-16, 2003.

LANNFELT, Lars *et al.* Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: A phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Neurology**, v. 7, n. 9, p. 779-786, 2008.

LIM, Giselle P. *et al.* A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 12, p. 3032-3040, 2005.

LIPTON, Stuart A. Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 10, p. 803-808, 2007.

LISTER, James P.; BARNES, Carol A. Lister. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. **Archives of Neurology**, v. 66, n. 7, p. 829-33, 2009.

LOPEZ, L.B.; KRITZ-SILVERSTEIN, D.; BARRETT CONNOR, E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. **Journal of Nutrition Health and Aging**, v. 15, n. 1, p. 25-31, 2011.

LOURIDA, Ilianna *et al.* Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. **Epidemiology**, v. 24, n. 4, p. 479-89, 2013.

LUCHSINGER, José A; GUSTAFSON, Deborah R. Adiposity and Alzheimer's disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 1, p. 15-21, 2009.

LUKIW, Walter J. *et al.* A role for docosahexaenoic acid- derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease, **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 10, p. 2774-2783, 2005.

MARTINEZ, Manuela. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. **Journal of Pediatrics**, v. 120, n. 4, part 2, p. 129-138, 1992.

MCGEER, Patrick L; MCGEER, Edith G. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. **Neurobiology of Aging**, v. 22, n. 6, p. 799-809, 2001.

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**, v. 58, n. 4, p. 1123-1129, 1997.

MOHER, David *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MORRIS, Martha Claire *et al.* The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. **European Journal of Neurology**, v. 16, suppl 1, p. 1-7, 2009.

MORRIS, Martha Claire *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 7, p. 940-6, 2003.

MUKHERJEE, PK *et al.* Docosanoids are multifunctional regulators of neural cell integrity and fate: significance in aging and disease. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 77, n. 5-6, p. 233-8, 2007.

MURPHY, Tytus; DIAS, Gisele Pereira; THURET, Sandrine. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. **Neural Plasticity**, Article ID 563160, 32 pages, 2014.

OTAEGUI-ARRAZOLA, Ane *et al.* Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. **European Journal of Nutrition**, v.53, n. 1, p. 1-23, 2014.

PRINCE, Martin; BRYCE, Renata; FERRI, Cleusa. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. London, **Alzheimer's Disease International**, 2011.

PRINCE, Martin *et al.* World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. London, **Alzheimer's Disease International**, 2014.

PEREIRA, Suzette L. *et al.* Identification of two novel microalgal enzymes involved in the conversion of the ω 3-fatty acid, eicosapentaenoic acid, into docosahexaenoic acid. **Biochemical Journal**, v. 384, n. 2, p. 357-66, 2004.

PERINI, João A.L. *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

PRASAD, M. Renuka *et al.* Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, v. 23, n. 1, p. 81-88, 1998.

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

REITZ, Christiane; BRAYNE, Carol; MAYEUX, Richard. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 3, p. 137-52, 2011.

ROMBALDI BERNARDI, Juliana *et al.* Fetal and neonatal levels of omega-3: effects on neurodevelopment, nutrition, and growth. **Scientific World Journal**, Article ID 202473, 2012.

RONNEMAA, E *et al.* Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer's disease: a longitudinal population-based study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 8, p. 885-890, 2012.

ROSEN, W.G.; MOHS, R.C.; DAVIS, K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. **American Journal of Psychiatry**, v. 141, n. 11, p, 1356-1364, 1984.

RUXTON, Carrie H. *et al.* The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 17, n. 5, p. 449-459, 2004.

SCHAEFER, Ernst J *et al.* Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. **Archives Neurology**, v. 63, n. 11, p. 1545–50, 2006.

SCHELTENS, Philip *et al.* Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 31, n. 1, p. 225-236, 2012.

SCHNEIDER, Lon S. *et al.* Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 11, suppl 2, p. 22-32, 1997.

SERHAN, Charles N. *et al.* Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1851, n. 4, p. 397–413, 2015.

SERHAN, Charles N.; CHIANG, Nan; VAN DYKE, Thomas E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 5, p. 349–61, 2008.

SHEEHAN, Bart. Assessment scales in dementia. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 5, n. 6, p. 349-358, 2012.

SHINTO, Lynne *et al.* A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 38, n. 1, p. 111-120, 2014.

SPERLING, Reisa A. *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 280–292, 2011.

SODERBERG, M *et al.* Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. **Lipids**, v. 26, n. 6, p. 421-5, 1991.

VEDIN, Inger *et al.* Effects of DHA- rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression. changes in blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. **PLOS ONE**, v. 7, n. 4, e35425, 2012.

WANTEN, Geert J.A., CALDER, Philip C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1171-84, 2007.

WILSON, Robert S. *et al.* The Natural History of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **Psychology and Aging**, v. 27, n. 4, p. 1008–1017, 2012.

WOLLEN, Keith A. Alzheimer's Disease: the pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 3, p. 223-244, 2010.

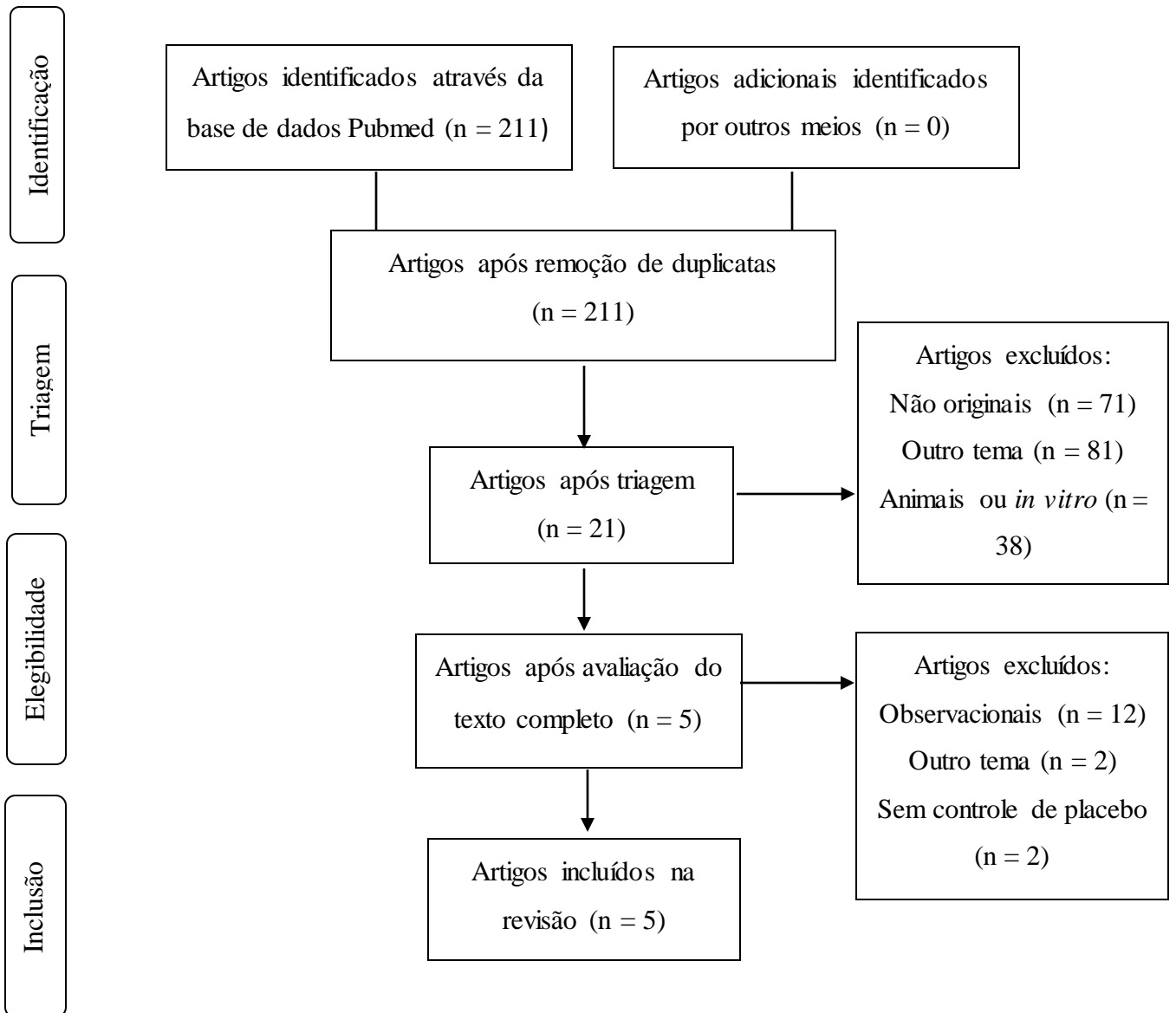
YATIN, Servet M.; AKSENOV, Michael; BUTTERFIELD, D. Allan. The antioxidant vitamin E modulates amyloid beta-peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. **Neurochemical Research**, v. 24, n. 3, p. 427-435, 1999.

YEHUDA, Shlomo; RABINOVITZ, Sharon; MOSTOFSKY, David I. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. **Journal Neuroscience Research**, v. 56, n. 6, p. 565-70, 1999.

YEHUDA, Shlomo; RABINOVITZ, Sharon; MOSTOFSKY, David I. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. **Neurobiology of Aging**, v. 26, suppl 1, p. 98-102, 2005.

YOUDIM, Kuresh A; MARTIN, Antonio; JOSEPH, James A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. **International Journal of Development Neuroscience**, v. 18, n. 4-5, p. 383-399, 2000.

ANEXO A – FLUXOGRAMA PRISMA



ANEXO B – TABELA DE RESULTADOS

Autores e ano	Delineamento	Amostra	Intervenção	Resultados
Freund-Levi <i>et al.</i> , 2006	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	204 sujeitos de Estocolmo, Suécia, com DA leve a moderada, com tratamento medicamentoso para DA, com idade média de 74 ± 9 anos; 174 concluíram o estudo (85%).	Grupo intervenção: 1700 mg DHA + 600 mg EPA, ao dia (proveniente de concentrado de AG ômega 3 na forma de triglicerídeos). Grupo placebo: 4000 mg óleo de milho, ao dia. Ambos os grupos receberam adição de antioxidantes nas cápsulas (16 mg de vitamina E/dia). Duração: 6 meses de intervenção controlada por placebo, seguido de 6 meses de suplementação de ômega 3 para ambos os grupos.	Ausência de diferença estatística significativa nos 6 meses e nos 12 meses entre os grupos no ADAS-cog ($p > 0.05$), no MMSE ($p > 0.05$) e no CDRS ($p > 0.05$). Em análise de subgrupos, participantes com DA muito leve ($MMSE > 27$ e $CDRS 0.5-1$) mostraram um menor declínio no MMSE nos seis meses iniciais quando comparados ao placebo (-0.5 pontos vs. -2.6 pontos; $p = 0.01$).

Autores e ano	Delineamento	Amostra	Intervenção	Resultados
Chiu <i>et al.</i> , 2008	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	46 sujeitos de Taipei, Taiwan, com DA leve ou moderada e LDC amnésica, sem tratamento medicamentoso para DA, de 55 a 90 anos; 29 concluíram o estudo (63%).	Grupo intervenção: 1080 mg EPA + 720 mg DHA, ao dia (proveniente de concentrado de óleo de peixe). Grupo placebo: azeite de oliva. Ambos receberam adição de antioxidantes nas cápsulas (1.2 mg de hidroquinona e 12 mg de tocoferol/dia). Duração: 24 semanas	Ausência de diferença significativa no ADAS-cog ($p > 0.05$), no MMSE ($p = 0.87$) ou no HDRS ($p = 0.76$) entre os dois grupos. Melhora significativa no CIBIC-plus no grupo intervenção comparado ao grupo placebo (-0.35 , IC95% -0.61 a -0.09 , $p = 0.008$). Em análise de subgrupos, os participantes com LDC mostraram um aumento significativo no ADAS-cog em relação ao grupo placebo (-3.23 ± 3.82 vs. -0.37 ± 1.4 , $p = 0.03$).
Quinn <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	402 sujeitos dos Estados Unidos, com DA leve a moderada, com tratamento medicamentoso para DA, com idade média de 76 ± 8.7 anos; 295 concluíram (73.4%)	Grupo DHA: 2000 mg DHA ao dia (proveniente de algas). Grupo placebo: óleo de milho ou soja. Duração: 18 meses.	Ausência de diferenças estatisticamente significativas entre grupo intervenção e grupo placebo no ADAS-cog ($p = 0.41$), no CDR ($p = 0.68$), no ADCS-ADL ($p = 0.38$), no NPI ($p = 0.11$) ou no MMSE ($p = 0.88$) aos 18 meses. Não foi encontrada mudança de volume cerebral pela ressonância magnética nos 18 meses de estudo entre os grupos ($p = 0.79$).

Autores e ano	Delineamento	Amostra	Intervenção	Resultados
Schelten <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	259 sujeitos da Holanda, Alemanha, Bélgica, Espanha, Itália e França, com DA leve, sem tratamento medicamentoso para DA > ou = 55 anos; 238 concluíram (92%).	Grupo intervenção: 1200 mg DHA + 300 mg EPA + nutrientes (fosfolípidios, colina, monofosfato de uridina, vitaminas B6, B12, C e E, ácido fólico e selênio), ao dia (proveniente do produto Souvenaid®). Grupo placebo: produto controle isocalórico. Ambos receberam nutrientes adicionais na forma do produto de 125 mL (vitaminas, minerais, elementos-traço e macronutrientes não especificados). Duração: 24 semanas.	Na escala NTB domínio de memória foi encontrada uma diferença estatística significativa entre o grupo intervenção e o grupo placebo em 24 semanas de intervenção (p=0.023), de 0.21, IC 95% -0.06-0.49. No NTB composição total foi encontrada uma tendência de efeito em 24 semanas (p=0.053). Não houve diferenças significativas entre os grupos no NTB domínio de execução (p=0.686). As medidas de EEG de conectividade funcional foram significativas em uma das bandas (banda delta) a favor do grupo intervenção (p=0.011).
Shinto <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico piloto randomizado, controlado por placebo, com 3 braços, com grupos paralelos	39 sujeitos dos Estados Unidos, com provável DA, com tratamento medicamentoso para DA, acima de 55 anos; 34 concluíram (87%).	Grupo ômega 3: 975 mg EPA + 675 mg DHA, ao dia (proveniente de concentrado de óleo de peixe). Grupo ômega 3 + ácido alfa lipóico (AAL): 975 mg EPA + 675 mg DHA + 600 mg AAL, ao dia. Grupo placebo: óleo de soja. Duração: 12 meses	Não houve diferenças no ADAS-cog e no ADL entre placebo e ômega 3 (p=0.86; p=0.82) ou entre o placebo e ômega 3+AAL (p=0.98; p=0.15). No MMSE a alteração média em 12 meses entre o grupo placebo e o grupo intervenção com apenas ômega 3 não foi significativa (-4.6 pontos (±1.4) para o grupo placebo vs. -4.3 pontos (±1.3) para o grupo ômega 3; p=0.80), ao passo que a diferença entre placebo e ômega 3 + ácido alfa lipóico foi significativa (-4.6 pontos (±1.4) para o grupo placebo vs. -1.0 pontos (±0.7) para o grupo ômega 3 + AAL;

			<p>p < 0.01), sugerindo que a combinação de terapias diminui o ritmo de declínio do MMSE em 12 meses.</p> <p>A alteração média no IADL em 12 meses foi significativa entre o grupo placebo e o grupo ômega 3 (4.2 pontos (±0.9) para o grupo placebo vs. 0.7 pontos (±1.0) para o grupo ômega 3; p < 0.01) e entre placebo e ômega 3 + ácido alfa lipóico (4.2 pontos (±0.9) para o grupo placebo vs. 0.9 pontos (±1.1) para o grupo ômega + AAL; p=0.01).</p>
--	--	--	--