

EFEITOS DO ÔMEGA-3 EM INDIVÍDUOS COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

Jaqueline Pereira De Oliveira¹, Samuel Barbosa Camargo¹
Gabrielle Novais Manzoli¹, Francisco Navarro²
Ricardo Augusto Leoni de Sousa¹

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é uma doença crônica neurodegenerativa, sendo o principal tipo de demência existente. **Objetivo:** Este trabalho tem o objetivo de apresentar os efeitos da suplementação com ω -3 na doença de Alzheimer. **Materiais e Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática através de uma busca no PubMed e como critério de inclusão adotou-se que seriam utilizados artigos publicados nos últimos 5 anos e estudos originais publicados feitos com humanos. Foram utilizados os seguintes descritores para a busca dos artigos originais no PubMed: Alzheimer's Disease (Doença de Alzheimer), Omega-3 Fatty Acids (ácidos graxos ω -3) e Dietary Supplementation (suplementação dietética). Ao final foram revisados 10 artigos que atenderam todos os critérios de inclusão. **Resultados:** A maioria dos estudos analisados mostraram que a suplementação com ω -3 diminuiu os biomarcadores da inflamação em pacientes com Alzheimer, porém a melhora na cognição dependeu de alguns fatores como a dose administrada, a duração da intervenção e em qual estágio da doença começou a suplementação. **Discussão:** O ω -3 combateu a inflamação presente na maioria dos estudos analisados. Foi verificado também nos resultados dos estudos analisados que a suplementação com o ω -3 possui diversas ações benéficas nos portadores da doença de Alzheimer. **Conclusão:** Suplementação com o ω -3 promoveu a diminuição do estresse oxidativo e da expressão de proteínas pró-inflamatórias, aumento da expressão de proteínas anti-inflamatórias e inibição ou melhora do declínio cognitivo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Ácidos graxos. Ômega-3. Suplementação dietética.

1-Centro Universitário Regional do Brasil, Salvador-BA, Brasil.

2-Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís-MA, Brasil.

ABSTRACT

Omega-3 effects in patients with Alzheimer's disease

Introduction: Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disease, and the main type of dementia. **Objective:** This study aims to present the effects of ω -3 supplementation on Alzheimer's disease. **Materials and methods:** A systematic review was made through a PubMed search and as inclusion criterion it was adopted that articles published in the last 5 years and original published studies made with humans would be used. The following descriptors were used to search for original articles in PubMed: Alzheimer's Disease, Omega-3 Fatty Acids and Dietary Supplementation. At the end, 10 articles were reviewed that met all inclusion criteria. **Results:** Most studies have shown that ω -3 supplementation decreased the biomarkers of inflammation in patients with Alzheimer's, but the improvement in cognition depended on factors such as the dose administered, the duration of the intervention and at which stage of the intervention disease began supplementation. **Discussion:** These results indicate that individuals with Alzheimer's disease have to look after their lifestyle and this includes eating. The type of food ingested will develop the disease faster or avoid its development. ω -3 supplementation could help in most studies to fight Alzheimer's progression although a few studies showed no influence of the usage of ω -3. **Conclusion:** Supplementation with ω -3 promoted the reduction of oxidative stress, and the expression of pro-inflammatory proteins, increased expression of anti-inflammatory proteins and inhibition or amelioration of cognitive decline.

Key words: Alzheimer's disease. Fatty acids. Omega-3. Dietary supplementation.

INTRODUÇÃO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa e irreversível e a Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência chegando a corresponder a 80% de todos os casos existentes (Fernandes e Andrade, 2017).

O declínio cognitivo e a perda de memória são as suas principais características, podendo esta última ser classificada em leve, moderada e grave (De Felice e Ferreira, 2014). DA apresenta como principais características clínicas a presença de placas senis, decorrentes do depósito da proteína beta-amiloide, e dos emaranhados neurofibrilares, que se formam através da agregação da proteína tau. Outra alteração observada é a redução dos números de neurônios e das ligações entre eles (sinapses) podendo haver também redução do tamanho do cérebro (Thomas e colaboradores, 2015).

Ainda não existe a cura para a DA (Belkouch e colaboradores, 2016). Com base nessas informações vários estudos vêm sendo realizados com a intenção de prevenir ou evitar a progressão da DA, como nos estudos com o uso da suplementação do Ômega-3 (ω -3) (Famenini e colaboradores, 2017; Shinto e colaboradores, 2014).

Alguns estudos, Famenini e colaboradores (2017) e Karimi e colaboradores (2017) mostraram como o ω -3 pode beneficiar os portadores da DA através da diminuição dos marcadores de inflamação. Os ω -3 são ácidos graxos poli-insaturados e proporcionam inúmeros benefícios ao organismo como, por exemplo, exercer a função de proteínas anti-inflamatórias (Molfino e colaboradores, 2014).

É necessário consumir ω -3 porque o nosso organismo não produz esse tipo de gordura (Freund-Levi e colaboradores, 2014a).

Este trabalho teve como objetivo analisar os efeitos do ω -3 em portadores da DA através de uma revisão bibliográfica.

Doença de Alzheimer

DA é a forma mais comum de demência e foi descoberta pelo médico Alemão Psiquiatra e Neurofisiologista Alois Alzheimer em 1906. DA pode surgir de forma precoce ou tardia (Falco e colaboradores, 2016) havendo maior incidência em idosos. A

progressão da DA pode depender de alguns fatores, sendo estes o estilo de vida do indivíduo, o ambiente em que vive e a relação com seus familiares e cuidadores (Fernandes e Andrade, 2017).

A DA pode ser classificada como leve, moderada ou grave. O diagnóstico e intervenção precoce na DA pode trazer inúmeros benefícios ao seu portador (Fraga e colaboradores, 2017) visando a melhora na cognição para conseqüente melhoria da qualidade e expectativa de vida (Cardoso, Cominetti e Cozzolino, 2013).

Fisiopatologia do Alzheimer

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa e irreversível (Fraga e colaboradores, 2017). O surgimento da DA está relacionado às alterações cerebrais tendo como principais características a presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína beta-amiloide ($A\beta$) e dos emaranhados neurofibrilares intracelulares que se formam através da proteína tau (Thomas e colaboradores, 2015). Outra alteração observada é a redução dos números de neurônios e das ligações entre elas (sinapses).

$A\beta$ pode ser encontrado em formas de monômeros, dímeros e trímeros. O peptídeo $A\beta$ é neurotóxico formando assim as placas senis (Falco e colaboradores, 2016). O acúmulo do peptídeo $A\beta$ medeia a inflamação no cérebro dos portadores da DA dificultando as conexões neuronais e levando à apoptose neuronal (Famenini e colaboradores, 2017).

Portanto, esses processos inflamatórios medeiam à redução da neurogênese (formação de novos neurônios) (Molfino e colaboradores, 2014), a diminuição de sinapses e dendritos, a apoptose neuronal (Thomas e colaboradores, 2015). Alguns estudos (Jernerren e colaboradores, 2015; Thomas e colaboradores, 2015) apontam que a inflamação pode ser um dos principais biomarcadores no Alzheimer. O consumo de ω -3 pode combater o declínio cognitivo exibido por portadores da DA.

ω -3 no combate a perda de memória na DA

Os ω -3 são considerados essenciais, ou seja, o nosso organismo não sintetiza

essas substâncias havendo a necessidade do consumo através de ingestão (Yassine e colaboradores, 2016). Entre os ω -3 estão o Ácido Alfa Linolênico (ALA), Eicosapentaenoico (EPA) e o Docosahexaenoico (DHA) (Borges e colaboradores, 2016).

ALA é sintetizado nos vegetais possuindo como fontes alimentares as oleaginosas e em óleos vegetais como o de linhaça, canola. DHA e o EPA são obtidos através da ingestão de peixes gordurosos de águas profundas e frias como o salmão, sardinhas, atum, sendo estes as maiores fontes alimentares, pois eles se alimentam de algas (Cortes e colaboradores, 2016).

O EPA é importante e conhecido por sua ação anti-inflamatória, agindo na produção e liberação de substâncias anti-inflamatórias. Seu uso está mais envolvido com a possibilidade de evitar o surgimento de doenças cardiovasculares e processos inflamatórios diversos. EPA concorre com o ω -6 pela via biossintética de eicosanoides vindo a formar eicosanoides menos pró-inflamatórios (prostaglandinas e tromboxanas da série 3, e leucotrienos da série 5). Estes efeitos explicam, parcialmente, o efeito anti-inflamatório dos ω -3 (Calder e Deckelbaum, 2014). EPA atua nas defesas de nosso organismo, mas encontra-se em menor quantidade no nosso cérebro que o DHA (Cardoso, Cominetti e Cozzolino, 2013).

DHA faz parte da construção na membrana fosfolipídicas das células e está associado a vários efeitos positivos sobre a função cognitiva (Fraga e colaboradores, 2017). DHA possui ação anti-inflamatória e antioxidante, que favorece a cognição e melhor atuação dos neurotransmissores nas sinapses (Fiala, Terrando e Dalli, 2015).

DHA está associado com diversos processos cognitivos, como o funcionamento da memória e do correto funcionamento da via de sinalização entre os neurônios. DHA ajuda a combater o desenvolvimento de doenças como o Alzheimer. EPA e DHA são encontrados nas cápsulas de óleo de peixe (Calder e Deckelbaum, 2014). O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do ω -3 em portadores da DA.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi conduzido sob a forma de revisão sistemática de literatura. O objetivo deste estudo foi apresentar os efeitos da suplementação com ω -3 na Doença de Alzheimer.

O estudo foi desenvolvido a partir de artigos originais publicados no PubMed.

Como critério de inclusão foram utilizados apenas artigos publicados nos últimos 5 anos, entre 2013 a 2018, e que estes fossem estudos originais publicados com humanos. Foram utilizados os seguintes descritores para a busca dos artigos originais no PubMed: Alzheimer's Disease (Doença de Alzheimer), Omega-3 Fatty Acids (ácidos gordurosos de ω -3) e Dietary Supplementation (suplementação dietética). Todos descritores utilizados encontram-se na base de dados do Mesh Data Base.

Quando utilizados os descritores pesquisados separadamente obtivemos os seguintes resultados: Alzheimer's Disease 94.842 artigos e Omega-3 Fatty Acids 25.614 artigos. Ao combinar Alzheimer's Disease com Omega-3 Fatty Acids a quantidade de artigos foi reduzida para 365. Então, decidimos por adicionar o descritor Dietary Supplementation e com o uso dos 3 descritores, Alzheimer's Disease, Omega-3 Fatty Acids e Dietary Supplementation, reduziram-se para um número total de 74 artigos.

Ao selecionar os estudos realizados em humanos foram encontrados 63 artigos. Ao adotar como critério de exclusão todos os artigos que foram publicados nos últimos 5 anos foram revelados um total de 31 publicações.

Do número total de artigos encontrados 16 eram publicações em forma de revisão. Encontramos 15 artigos originais, mas ao fazermos a leitura completa destes artigos descobrimos que foram feitos experimentos com animais em 5 deles e, por isso, estes foram excluídos.

Portanto, utilizamos um total de 10 artigos originais que foram realizados em humanos utilizando o ω -3 como suplemento alimentar.

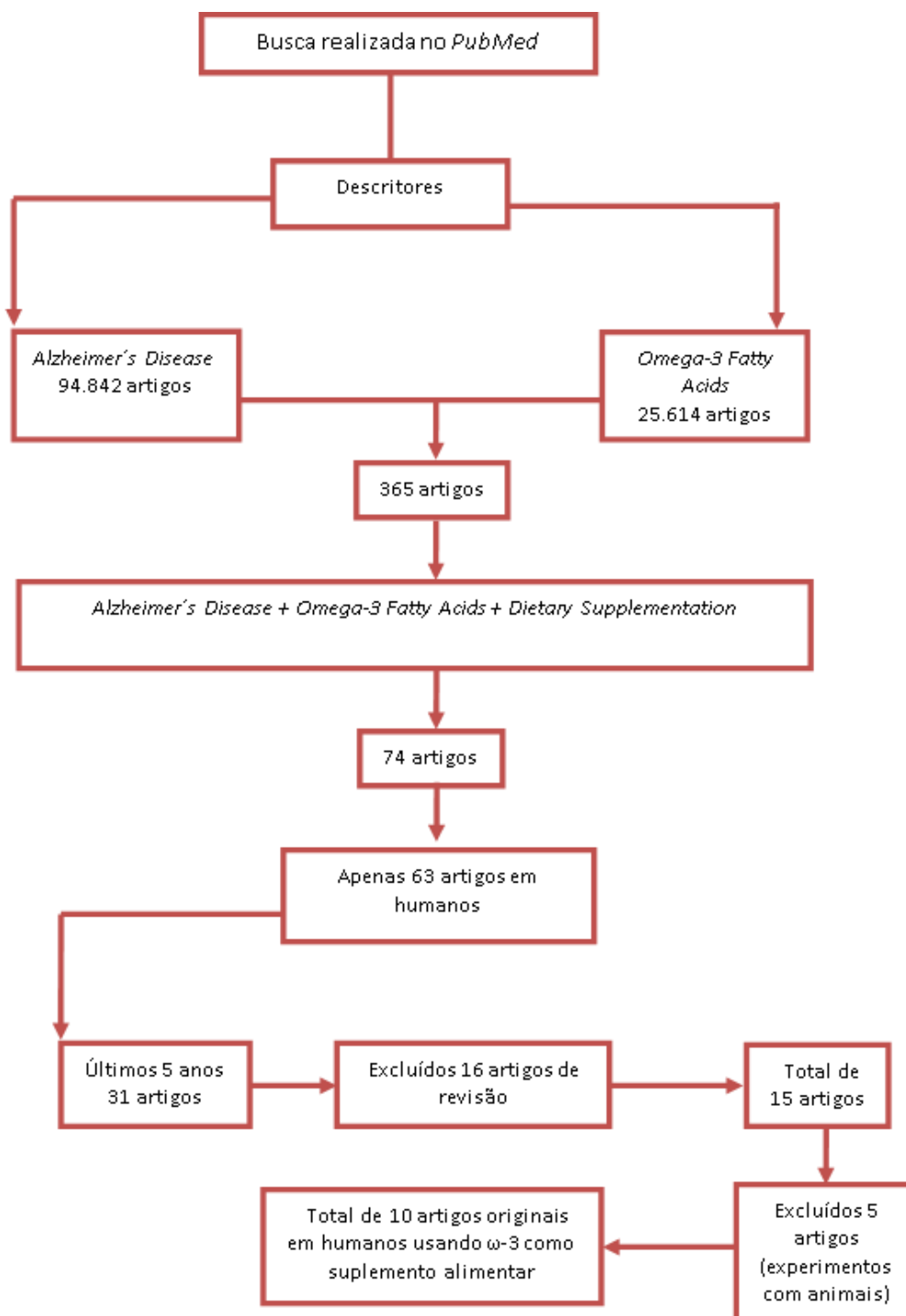


Figura 1 - Diagrama da busca e seleção.

RESULTADOS

Os estudos analisados mostraram que a suplementação com ω -3 diminuiu os biomarcadores da inflamação em pacientes com nível demencial leve, porém a melhora na

cognição depende de alguns fatores como a dose administrada, a duração da intervenção e em qual estágio da doença começa a suplementação. Os resultados destes estudos são mostrados na tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação dos efeitos do uso do ω -3.

Referência	Idade	Gênero	Nível de Demência	Tempo da Intervenção	Dose Utilizada	Efeitos do uso do ω -3
Freund-Levi e colaboradores. (2014a)	70	Homens e mulheres	Leve a Moderada	6 meses	1,7 g/dia de DHA e 0,6 g/dia de EPA	Houve ausência no estresse oxidativo no grupo suplementado com ω -3.
Freund-Levi e colaboradores. (2014b)	70	Homens e mulheres	Leve	6 meses	1,72g/dia de DHA e 520mg/dia de EPA	Houve melhora no declínio cognitivo
Shinto e colaboradores (2014)	≥ 55	Homens e mulheres	Leve a moderada	12 meses	Grupo1= 675mg/dia DHA e 975mg /dia EPA Grupo2= combinado com 600mg/dia LA	Houve uma redução do declínio na função cognitiva nos pacientes com DA
Ericksdotter e colaboradores (2015)	74 \pm 9 anos	Homens e mulheres	Leve a moderada	6 meses	2,3 g/dia de DHA	Ocorreu que o declínio cognitivo foi significativamente menor com a suplementação
Fiala, Terrando e Dalli (2015)	≥ 70 anos	Homens e mulheres	Leve	18 meses	1g/dia de DHA, 1g/dia de EPA.	Mostrou melhora na inflamação, melhorando assim déficit cognitivo
Phillips e colaboradores (2015)	= ou >71	Mulheres	Leve	4 meses	600 mg/ dia de EPA e 625 mg/dia de DHA	Efeitos significativos na melhora da função cognitiva e no humor foram identificados
Yassine e colaboradores (2016)	>60	Homens e mulheres	Leve	18 meses	2g/dia de DHA	Houve melhora da função cognitiva leve.
Andrieu e colaboradores (2017)	= ou 70>	Homens e mulheres	Leve	36 meses	800mg de DHA e 225mg de EPA	Verificou-se melhora da função cognitiva
Famenini e colaboradores (2017)	63-79	Homens e mulheres	Leve	30 meses	1g/dia de DHA e 1g/dia de EPA	Houve uma pequena melhora cognitiva nos pacientes com DA
Karimi e colaboradores (2017)	73 \pm 9	Homens e mulheres	Leve a moderada	6 meses	1,7g de DHA e 0,6g de EPA	A suplementação com ω -3 pode está auxiliando a diminuir os processos inflamatórios que podem levar ao surgimento da DA

Legenda: DA = Doença de Alzheimer; ω -3 = Ômega-3; DHA = Ácido Docosaenoico; EPA= Ácido Eicosapentaenoico; LA = Ácido Linoleico.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a população idosa tem aumentado. Concomitantemente, houve também um crescimento da expectativa de vida. Contudo, com esse aumento ocorre também a elevação da incidência de doenças crônicas degenerativas, tal como a DA (Jerneren e colaboradores, 2015).

DA é a forma mais comum de demência. Demência é um nome dado para as síndromes neurodegenerativas que se caracterizam pelo declínio de uma ou mais funções cognitivas como a linguagem, capacidade de julgamento, adaptações sociais e alterações de humor. A demência faz parte de um conjunto de doenças crônicas não transmissíveis (Talmelli e colaboradores, 2013).

A demência é mediada por processos inflamatórios que podem ser combatidos com hábitos saudáveis de vida, tal como uma alimentação rica em ω -3 (Karimi e

colaboradores, 2017; Shinto e colaboradores, 2014), contudo alguns estudos como Phillips e colaboradores (2015) e Yassine e colaboradores (2016) não encontraram estas supostas melhoras que o ω -3 proporcionaria existindo, portanto, um conflito de informações na literatura sobre este tema.

O estudo de Phillips e colaboradores (2015) fez uma intervenção de 4 meses utilizando 600 mg/dia de EPA e 625 mg/dia de DHA em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. Os achados desse estudo mostraram que não houve melhoras na função cognitiva em pacientes portadores de Alzheimer com a suplementação com o ω -3. O estudo de Yassine e colaboradores (2016), trouxe uma intervenção de 18 meses com administração diária de 2g de DHA e também não foi encontrado efeito significativo na melhora da função cognitiva nos participantes.

Porém em Freund e colaboradores (2014b) também foi realizada uma intervenção por um período de 6 meses em indivíduos com

comprometimento cognitivo leve. Houve uma boa correlação entre os aumentos nos níveis de EPA e DHA no plasma e a melhora do declínio cognitivo. Fiala e colaboradores (2015) realizou um estudo com intervenção de 18 meses usando uma dose administrada de 1g/dia de DHA e 1g/dia de EPA em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. Nesse estudo foi analisado se a suplementação do poderia diminuir marcadores inflamatórios que atuam na DA. Verificou-se que ocorreu uma diminuição na ação inflamatória e com pequena melhora na cognição.

Andrieu e colaboradores (2017) realizaram um estudo por 36 meses no qual a dose suplementada foi de 800mg/dia de DHA e 225mg/dia de EPA. Os participantes foram divididos em três grupos, intervenção em multidomínio mais placebo, ω -3 sozinho e apenas o placebo. O grupo com a suplementação de ω -3 apresentou uma melhora significativa na cognição. Esta melhora cognitiva também foi verificada no estudo de Famenini e colaboradores (2017), no qual a suplementação com ω -3 melhorou a fagocitose da A β administrando-se a mesma dose do estudo de Andrieu e colaboradores (2017) utilizando uma intervenção por um período de 30 meses. Os resultados destes estudos sugerem uma relação entre as melhorias da imunidade inata com a cognição.

Ericksdotter e colaboradores (2015) analisaram os efeitos de suplementação de 6 meses de suplementação de DHA em perfis plasmáticos em pacientes com DA leve a moderada e se havia relação ao desempenho cognitivo e gênero com suplementação de 2,3g/dia com intervenção de 6 meses. A preservação do funcionamento cognitivo, avaliada foi significativamente associada ao aumento dos níveis plasmáticos de ω -3 ao longo do tempo. Assim, quanto maior o nível de ω -3 no plasma a taxa de deterioração foi menor na função cognitiva.

Este efeito não foi relacionado ao gênero apesar de que as mulheres apresentaram níveis plasmáticos de ω -3 maiores do que homens, mas no final da intervenção de suplementação com ω -3 esta diferença desapareceu quando ajustada para o peso corporal.

Em Karimi e colaboradores (2017) o tempo de intervenção foi 6 meses com nível de demência desses participantes tendo sido classificada de leve a moderada utilizando-se

uma dose de 1,7g/dia de DHA e 0,6 g/dia EPA. Foi observado que a suplementação do ω -3 auxiliou na diminuição dos processos inflamatórios que poderiam levar ao surgimento da e ou progressão da DA.

Shinto e colaboradores (2014) dividiu sua amostra em três grupos e fez uma intervenção de 12 meses fazendo análises nos níveis de DHA e EPA. A dose administrada no grupo1= 695 mg/dia de DHA e 975mg/dia de EPA, grupo2= 695mg/dia de DHA e 975mg/dia; de EPA com ácido linoleico foram mais 600 mg/dia e o grupo placebo recebeu óleo de soja na mesma proporção. O grupo do ω -3 apresentou uma melhora significativa no retardo no declínio cognitivo. O grupo do ω -3 combinado com ácido linoleico apresentou resultados mais significativos em relação ao grupo que apenas recebeu ω -3.

Em Freund e colaboradores (2014b) foi avaliado o estresse oxidativo sistêmico e biomarcadores inflamatórios após a suplementação oral de ω -3. A suplementação foi realizada por um período de 6 meses com administração de 1,7 g/dia de DHA 0,6 g/dia de EPA. Sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos da DA foram melhorados. Foi verificado o surgimento de algum tipo de melhora na maioria dos estudos analisados que envolviam portadores da DA.

A suplementação com ω -3 propicia benefícios ao sistema cardiovascular, ajuda a diminuir o risco da perda ou diminuição cognitiva na terceira idade, modula o quadro da dislipidemia, reduz o processo de aterosclerose e atua no controle da hipertensão arterial combatendo os efeitos pró-inflamatórios do ω -6 (Molfino e colaboradores, 2014). Os ácidos graxos do tipo ω -3 inibem diversos processos inflamatórios como: quimiotaxia de leucócitos; interações e adesões entre o endotélio e os leucócitos; produção de eicosanoides derivados do ácido araquidônico ω -6, como leucotrienos e prostaglandinas; a produção de citocinas pró-inflamatórias e, por fim, da reatividade proveniente dos linfócitos T-helper 1 (Calder e Deckelbaum 2014).

A quantidade de ácidos graxos ω -6 ingeridos pela sociedade moderna é muito alta (razão ω -6: ω -3 de 12:1). O ideal seria uma ingestão máxima na razão de ω -6: ω -3 de 4:1. Estas mudanças na rotina diária de ingestão de substratos energéticos estão correlacionadas com o incremento da

incidência de diversas patologias de ordem crônica degenerativa, tais como: Alzheimer, diabetes, obesidade, hipertensão arterial, aterosclerose, entre outras (Molfino e colaboradores, 2014).

A suplementação com ω -3 vem sendo realizada em diversos estudos para que sejam analisados os efeitos positivos deste na diminuição do declínio cognitivo apresentado em indivíduos com Alzheimer (Falco e colaboradores, 2016; Karimi e colaboradores, 2017).

CONCLUSÃO

Os ω -3 combatem a inflamação. Foi verificado nos resultados dos estudos analisados que a suplementação com o ω -3 possui diversas ações benéficas nos portadores da DA, tais como diminuição do estresse oxidativo, diminuição da expressão de proteínas pró-inflamatórias, aumento da expressão de proteínas anti-inflamatórias, inibição ou melhora do declínio cognitivo, quando estes encontram-se com a patologia classificada de leve a moderada.

Em suma, foi verificado que o surgimento de algum tipo de melhoria na maioria dos estudos analisados que envolviam portadores da DA. A melhora do quadro dos indivíduos aconteceu, normalmente, a partir dos 6 meses de suplementação com ω -3.

Porém, é necessário o desenvolvimento de novos estudos utilizando maior tempo de intervenção com diferentes doses de ω -3 para a verificação do melhor efeito dose/tempo dependente.

REFERÊNCIAS

1-Andrieu, S.; Guyonnet, S.; Coley, N.; Cantet, C.; Bonnefoy, M.; Bordes, S.; Bories, L.; Cufie, M.N.; Dantoine, T.; Dartigues, J.F.; Desclaux, F.; Gabelle, A.; Gasnier, Y.; Pesce, A.; Sudres, K.; Touchon, J.; Robert, P.; Rouaud, O.; Legrand, P.; Payoux, p.; Caubere, J.P.; Weiner, M.; Carrié, I.; Ousset, P.J.; Vellas, B. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. Vol. 16. Num. 5. 2017. p. 377-389.

2-Belkouch, M.; Hachem, M.; Elgot, A.; Lo Van, A.; Picq, M.; Guichardant, M.; Lagarde, M.; Bernoud-Hubac, N. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexanoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 38. 2016. p.1-11.

3-Borges, M. C.; Santos, F.M.M.; Telles, R.W.; Correia, M.I.T.D.; Lanna, C.C.D. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos? *Revista Brasileira de Reumatologia*. Vol. 54. Num. 6. 2014. p. 459-466.

4-Calder, P, C; Deckelbaum, R, J. Dietary fatty acids in health and disease: Greater controversy greater interest. *Current Opinon*. Vol. 17. Num. 2. 2014. p. 111-115.

5-Cardoso, B. R.; Cominetti, C.; Cazzolino, S.M.F. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Published. Clinical Intervetion in Aging*. Vol. 8. 2013. p. 531-542.

6-Cortes, M.L.; Castro, M.M.C.; Jesus, R.P.; Barros-Neto, J.A.; Kraychete, D.C. Uso de terapêutica com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dor crônica e sintomas ansiosos e depressivos. *Revista dor*. SP. Vol. 14. Num. 1. 2013. p. 48-51.

7-De Felice, F.G.; Ferreira, S.T. Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. *Vol 63. Num. 1. 2014. p.2262-2271.*

8-Eriksdotter. M.; Vedin, I.; Falahati, F.; Freund-Levi, Y.; Hjorth, E.; Faxén-Irving, G.; Wahlund, L.; Schultzberg, M.; Basun, H.; Cederholm, T.; Palmblad, J. Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. Vol. 48. Num. 3. 2015. p. 805-812.

9-Falco, A.; Cukierman, D.S.; Hauser-Davis, R.A.; Rey, N.A. Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Revista Química Nova*. Vol. 39. Num. 1. 2016. p. 63-80.

10-Famenini, S; Rigali, E.A.; Olivera-Perez, H.M.; Dang, J.; Chang, M.T.; Halder, R.; Rao, R.V.; Pellegrini, M.; Porter, V.; Bredesen, D.; Fiala, M. Increased intermediate M1-M2 macrophage polarization and improved cognition in mild cognitive impairment patients on ω -3 supplementation. *The FASEB Journal*. Vol. 31. Num. 1. 2017. p. 148-160.

11-Fernandes, J. S. G; Andrade, M. S. Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Revista Psicologia, Saúde e Doenças*. Vol 18. Num. 1. 2017. p.131-140.

12-Fiala, M.; Terrando, N.; Dalli, J. Specialized Pro-Resolving Mediators from Omega-3 Fatty Acids Improve Amyloid- β Phagocytosis and Regulate Inflammation in Patients with Minor Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease*. Vol. 48. Num. 2. 2015. p. 293-301.

13-Fraga, V.G.; Carvalho, M.D.G.; Caramelli, P.; De Sousa, L.P.; Gomes, K.B. Resolution of inflammation, n-3 fatty acid supplementation and Alzheimer disease: A narrative review. *Journal of neuroimmunology*. Vol. 15. Num. 310. 2017. p. 111-119.

14-Freund-Levi.Y.; Vedin, I.; Hjorth, E.; Basun, H.; Faxén-Irving, G.; Schultzberg, M.; Eriksdotter, M.; Palmblad, J.; Vessby, B.; Wahlund, L.; Cederholm, T.; Basu, S. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *Journal of Alzheimer's Disease*. Vol. 42. Num. 3. 2014a. p. 823-831.

15-Freund-Levi.Y.; Vedin, I.; Cederholm, T.; Basun, H.; Faxén-Irving, G.; Eriksdotter, M.; Hjorth, E.; Schultzberg, M.; Vessby, B.; Wahlund, L.; Salen, N. Jr.; Palmblad, J. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *Journal of Internal Medicine*. Vol. 275. Num. 4. 2014b. p. 428-436.

16-Jernerén, F.; Elshorbagy, A.K.; Oulhaj, A.; Smith, S.M.; Refsum, H.; Smith, A.D. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B

vitamin status in a randomized controlled trial. *The American journal of Clinical Nutrition*. Oxford. Vol. 102. Num. 1. 2015. p. 215-221.

17-Karimi, M.; Vedin, I.; Freund-Levi. Y.; Basun, H.; Faxén-Irving, G.; Eriksdotter, M.; Wahlund, L.; Schultzberg, M.; Hjorth, E.; Cederholm, T.; Palmblad, J. DHA-rich n-3 fatty acid supplementation decreases DNA methylation in blood leukocytes: the Omegad study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 106. Num. 4. 2017. p. 1157-1165.

18-Molfino, A.; Gioia, G.; Rossi, F.F.; Muscaritoli, M. The Role for Dietary Omega-3 Fatty Acids Supplementation in older Adults. *Journal Nutrients*. Vol. 6. Num. 10. 2014. p. 4058-4073.

19-Phillips, M.A.; Childs, E.C.; Calder, P.C.; Rogers, P.J. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 16. Num. 10. 2015. p. 24600-24613.

20-Shinto, L.; Quinn, J.; Montine, T.; Dodge, H.H.; Woodward, W.; Baldauf-Wagner, S.; Wachunas, D.; Bumgarner, L.; Bourdette, D.; Silbert, L; Kaye, J. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. Vol. 38. Num. 1. 2014. p. 111-120.

21-Talmelli, L. F. S.; Vale, F.A.C.; Gratão, A.C.M.; Kusumota, L.; Rodrigues, R.A.P. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. *Revista ACTA Paulista de enfermagem*. Vol. 26. Num. 3. 2013. p. 219-225.

22-Thomas, C.; Thomas, C.J.; Radcliffe, J.; Itsiopoulos, C. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*. 2015. p. 1-13.

23-Yassine, H.N.; Rawat, V.; Mack, W.J.; Quinn, J.F.; Yurko-Mauro, K.; Bailen-Hall, E.; Aisen, P.S.; Chui, H.C.; Schneider, L.S. The effect of APOE genotype on the delivery of DHA to cerebrospinal fluid in Alzheimer's

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

disease. Alzheimer's Research & Therapy. Vol.
8. Num. 25. 2016. p. 1-10.

E-mails dos autores:

jaqueline.oliveira@aluno.unirb.edu.br

samuel.camargo@unirb.edu.br

gabrielle.novais@unirb.edu.br

franciskonunesnavarro@gmail.com

ricardoaugustoleoni@gmail.com

Endereço para correspondência:

Ricardo Augusto Leoni de Sousa.

Centro Universitário Regional do Brasil.

Avenida Tamburugy, 474, Patamares.

Recebido para publicação em 26/06/2018

Aceito em 31/07/2018