**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**EFFECT OF OMEGA-3 SUPPLEMENTATION ON THE PROGRESSION OF ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS**

**Suplementação de Ômega-3 e Doença de Alzheimer**

**Ômega-3 Supplementation and Alzheimer Disease**

Juliana Miranda Barreto1, Larissa Silva Barbosa2

¹Acadêmica do curso de Nutrição – Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS) ²Doutora em Ciências da Saúde/FM-UFG, Docente do curso de Nutrição - Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS) e nutricionista da Superintendência de Vigilância em Saúde – Secretaria de Estado da Saúde/Goiás

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

A pesquisa foi realizada com recursos próprios e não há conflito de interesses.

Correspondência – Rua 230, 149 Edifício Tatiana Apto 1003 - Setor Leste Universitário - Goiânia, GO – CEP 74605-110

e-mail: juliana\_mb1@hotmail.com

Telefone: (62)98216-4549

**RESUMO**

**Objetivo**: Analisar o efeito da suplementação de ômega-3 na progressão da Doença de Alzheimer (DA). **Método**: Realizou-se revisão de literatura por meio da busca de artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed e Science Direct com os termos indexados e combinados “Alzheimer Disease”, “Fatty docosahexaenoic acid” e ‘’eicosapentaenoic acid’’. Foram incluídos artigos originais, estudos randomizados, controlados por placebo, publicados entre 2010 e 2017, com adultos e idosos de ambos os sexos com DA. **Resultados**: Foram analisados seis ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo, com sujeitos de 55 a 74 anos ou mais e diagnóstico de DA leve e moderada. O número amostral variou entre 17 e 454 participantes e o tempo de intervenção entre quatro e 18 meses. A maioria dos estudos verificaram que a suplementação com ômega-3 promove melhora do declínio cognitivo e funcional, diminuição de biomarcadores inflamatórios e regulação de genes associados a processos inflamatórios que podem ser significativos para DA. A melhora do quadro dos indivíduos aconteceu normalmente a partir de seis meses de suplementação, com dosagens que variam entre 430mg e 1.700mg de ácido docosahexaenoico (DHA) e 150mg e 600mg de ácido eicosapentaenoico (EPA). **Conclusões**: Apesar do efeito positivo da suplementação de ômega-3 na progressão da DA, ainda são necessários mais estudos, com maior amostra e com intervenções para diferentes estágios da doença no sentido de se estabelecer com segurança a relação dose/tempo no que se refere à suplementação com ômega-3.

**Palavras-chave**: Doença de Alzheimer, Suplementação, Ômega-3, Cognição.

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the effect of omega-3 supplementation on the progression of Alzheimer's Disease (AD). **Method:** A literature review was carried out by searching scientific articles available in the PubMed and Science Direct databases with the indexed and combined terms “Alzheimer's Disease”, “Fatty docosahexaenoic acid” and ''eicosapentaenoic acid''. Original articles, randomized, placebo-controlled studies, published between 2010 and 2017, with adults and elderly of both sexes with AD were included. **Results:** Six randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials with subjects aged 55 to 74 years or older and diagnosed with mild and moderate AD were analyzed. The sample number ranged between 17 and 454 participants and the intervention time between four and 18 months. Most studies found that supplementation with omega-3 promotes improved cognitive and functional decline, decreased inflammatory biomarkers, and regulation of genes associated with inflammatory processes that can be considered for AD. The improvement in the human condition usually occurred after six months of supplementation, with dosages ranging between 430mg and 1,700mg of docosahexaenoic acid (DHA) and 150mg and 600mg of eicosapentaenoic acid (EPA**). Conclusion:** Despite the positive effect of omega-3 supplementation on the progression of AD, more studies are available, with a larger sample and with resources for different stages of the disease in order to safely establish the dose/time relationship in relation to this to supplementation with omega-3.

**Keywords**: Alzheimer's Disease, Supplementation, Omega-3, Cognition.

**INTRODUÇÃO**

Com o aumento da longevidade, as estimativas de prevalência de pessoas com algum tipo de desordem cognitiva aumentam cada vez mais, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais frequente delas, constituindo cerca de 60 a 75% dos casos no mundo1. Além disso, em 2050 aproximadamente 135 milhões de pessoas sofrerão algum tipo de demência, sendo que 60 a 70% corresponderão a DA2. No Brasil, a prevalência dessa doença é de aproximadamente 12% na população acima de 65 anos3.

A DA consiste em uma enfermidade de causa multifatorial. O desenvolvimento da doença, bem como sua progressão, ocorre como resultado de vários fatores, simultâneos ou não, e podem ser categorizados entre modificáveis e não modificáveis. Dentre os fatores modificáveis, destacam-se o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia, a síndrome metabólica e a obesidade, o tabagismo, o sedentarismo, a depressão, a baixa reserva cognitiva, a pouca escolaridade, entre outros. No que se refere aos fatores não modificáveis estão a idade, o sexo, a história familiar e a etnia4.

A incapacidade ocasionada por meio do declínio cognitivo presente na DA corrobora com uma sobrecarga para familiares, sistemas de saúde, cuidadores e para os indivíduos que perdem sua autonomia perante atividades diárias1. A prevenção e o controle dos fatores de risco para o desenvolvimento da DA, bem como o retardamento de sua progressão, consistem em um grande desafio para a comunidade científica5. No entanto, padrões alimentares saudáveis parecem auxiliar no retardamento do declínio neurocognitivo2.

Acredita-se que a ingestão de nutrientes com poder antioxidante, como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) podem auxiliar no retardamento da progressão dessa desordem neurodegenerativa6. Porém, ainda há controvérsias se há estudos nos quais apontem dosagens que sejam eficazes nesse processo. Portanto, este estudo objetivou analisar o efeito da suplementação de ômega-3 na progressão da DA.

**MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura baseada na análise de artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed e Science Direct. A busca foi realizada por meio dos termos indexados e combinados “Alzheimer Disease”, “Fatty docosahexaenoic acid” e ‘’eicosapentaenoic acid’'. Foram estabelecidos os seguintes limites: artigos originais, estudos randomizados, controlados por placebo, publicados entre 2010 e 2017 e que tivessem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de ácido graxo ômega-3 em humanos de ambos os sexos, adultos e idosos com DA.

A fase inicial de seleção dos artigos contou com a leitura e análise dos títulos, seguida da análise de resumos e por fim foi realizada a leitura crítica do material na íntegra para verificar se atendia a proposta deste estudo e se encaixava nos critérios de elegibilidade, conforme apresentado no fluxograma (Figura 1).

**RESULTADOS**

Foram analisados seis ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo. Os anos de publicação variaram entre 2010 e 2017 e a população foi composta por sujeitos de 55 a 74 anos ou mais, com diagnóstico variável entre DA leve e moderada. O número amostral variou entre 17 e 454 participantes e o tempo de intervenção oscilou entre quatro e 18 meses (Tabela 1).

Quatro estudos fizeram intervenções com suplementação associada de EPA e DHA7,8,9,10, enquanto dois estudos suplementaram apenas com DHA11,12. Os grupos placebos receberam cápsulas de ácido alfalipóico ou óleo de milho/azeite de oliva ou óleo de milho/ácido linoléico11,8,9,10. Em três estudos, tanto o grupo intervenção quanto o grupo placebo receberam adicionalmente tocoferol 8,9,10 (Tabela 1).

Estudo realizado por Levi et. al*.*8 observou aumento de EPA no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma e aumento do nível de DHA no LCR relacionado com o receptor solúvel da interleucina-1 tipo II, com a suplementação associada de quatro cápsulas de 1 g (430 mg de DHA + 150 mg de EPA) + 4mg de tocoferol por dia, durante 6 meses, em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou moderado, o que diminuiu as alterações dos biomarcadores inflamatórios na DA. Ademais, Shinto et. al.11 realizaram estudo de 12 meses divididos em três grupos distintos (grupo 1: óleo de soja; grupo 2: 675mg/dia de DHA; grupo 3: 675mg/dia de DHA + 600mg/dia de ácido alfalipóico) e verificou retardo no declínio da função cognitiva de acordo a escala Mini Exame do Estado Mental (MMSE) e Atividades da Vida Diária (AIVD) entre os participantes dos grupos que receberam suplementação (Tabela 1).

Estudos conduzidos por Vedin et. al*.*9 e por Wang et. al*.*10, ambos utilizando suplementação de 1,7 g de DHA + 0,6 g de EPA + 4mg de tocoferol, com intervenção de 6 meses detectaram aumento dos níveis plasmáticos de EPA e DHA. Além disso, Vedin et. al.9 observaram regulação dos genes associados a processos inflamatórios e Wang et. al*.* 10, por sua vez, constataram aumento dos níveis plasmáticos de ácido araquidônico (Tabela 1).

Phillips et. al.7 constataram que a suplementação de 2g/dia de DHA, durante 18 meses, corroborou com maior concentração plasmática de EPA e DHA, porém melhorou de forma insignificante o declínio cognitivo em pacientes com idade igual ou superior a 71 anos, sendo que apenas a memória visual se aproximou da significância estatística. Esta insignificância também foi verificada no estudo de Quinn et. al.12, com idosos, ao administrar 2g/dia de DHA durante 18 meses, em que foi observado aumento na média de pontuação na escala ADAS-cog no grupo suplementado e menor pontuação na escala CDR, não ocasionando melhora da função cognitiva leve (Tabela 1).

**DISCUSSÃO**

Com o passar dos anos percebe-se que são inegáveis as mudanças biológicas no ser humano, principalmente no que se refere a funções sensoriais e cognitivas13. No presente estudo, quatro ECR verificaram melhoras associadas a função cognitiva, funcional e a processos inflamatórios quando suplementado ômega-3 em indivíduos com DA8,9,10,11, corroborando com estudo conduzido por Eriksdotter et. al.14, em que por meio da suplementação de 4 cápsulas/dia de 2,3g/dia de DHA, por 6 meses, também verificou melhora na função cognitiva em indivíduos com DA leve e moderada.

A necessidade de instrumentos adequados para o diagnóstico clínico somada a importância da validação de testes e escalas neuropsicológicas corrobora com a aplicação de instrumentos que podem levar a um atendimento mais especializado15. No presente estudo, foram utIlizadas como métodos de avaliação as escalas MMSE, AIVD, ADAS-cog e CDR em dois estudos distintos11,12.

A escala MMSE avalia funções cognitivas específicas como orientação, memória, atenção, cálculos, linguagem e construção visual16,17. Os escores variam de 0 a 30, sendo que o escore mais baixo indica maior comprometimento cognitivo18. A AIVD, por sua vez, avalia desempenhos ocupacionais diários do indivíduo, sua pontuação é medida por escore, em que cada item varia entre 1 e 3, sendo 3 condição de independência, 2 semi dependência e 1 total dependência. Ao final, soma-se os escores, atestando que, quanto menor o valor, maior a dependência do indivíduo11,17.

Ambas escalas foram utilizadas por Shinto et. al.11, que verificaram retardo no declínio cognitivo e funcional na DA, contrariando achados de Chiu et. al.19 que, ao suplementar com 1080 mg EPA + 720 mg DHA durante 24 semanas, não observaram alterações significativas ao utilizar a escala MMSE.

Já a escala ADAS-cog avalia a intensidade das alterações cognitivas características da DA por meio de uma escala de 70 pontos em que pontuações mais altas indicam maior declínio20 e a escala CDR, uma medida global, que varia entre 0 e 3 (sem demência (CDR = 0), demência questionável (CDR = 0,5), demência leve (CDR = 1), comprometimento cognitivo moderado (CDR = 2) e comprometimento cognitivo grave (CDR = 3)) e avalia memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos comunitários, casa e hobbies e cuidados pessoais21. Quinn et. al.12, em seu estudo, ao utilizar suplementação de 2g/dia de DHA, observaram aumento na média da pontuação da escala ADAS-cog no grupo suplementado e menor pontuação na escala CDR, não havendo, portanto, diminuição da taxa de declínio cognitivo e funcional de acordo com ADAS-cog.

Dentre os estudos em que foram observadas melhoras significativas na função cognitiva ou em processos inflamatórios presentes na DA, o aumento da concentração de EPA e DHA no plasma foi verificado em três ensaios8,9,10, enquanto o aumento da concentração de EPA e DHA no LCR foi verificado apenas por Levi et. al.8. No entanto, ambos estudos apontam que esses achados revelam mudanças positivas na função cognitiva, sugerindo que o EPA e o DHA podem colaborar com a função sináptica, afetando beneficamente o funcionamento cerebral por meio do auxílio na fluidez da membrana plasmática, o que promove uma melhor transmissão de impulsos nervosos2. Por outro lado, Phillips et. al.7 verificaram maior concentração plasmática de EPA e DHA, porém sem efeito significativo na função cognitiva e no humor.

Há evidências de que os processos inflamatórios, principalmente no que se refere a neuroinflamação estão associados a patogênese da DA22. Levi et. al.8 verificaram diminuição de alterações dos biomarcadores inflamatórios nessa doença, corroborando com estudo de Fiala et. al.23, que verificou redução por meio da suplementação de 1g/dia de DHA e 1g/dia de EPA. Além disso, Levi et. al.8 constataram aumento do nível de DHA no LCR relacionado com o receptor solúvel da interleucina-1 tipo II (IL-1), que pode justificar a melhora no processo inflamatório, uma vez que a IL-1 se configura como uma citocina importante no processo de resposta imune associada a inflamação e a lesões teciduais24, trazendo melhoras no quadro de inflamação da doença. Vedin et. al.9, por sua vez, verificaram regulação de genes associados a processos inflamatórios que podem ser significativos para DA.

Sabe-se que a vitamina E exerce poder antioxidante lipossolúvel, atuando na proteção dos tecidos nervosos, além do seu papel antiinflamatório, o que poderia exercer um efeito positivo em indivíduos com DA25. Dessa forma, nos estudos conduzidos por Vedin et. al.9 e Wang et. al.10 houve adição de 4 mg tocoferol ou vitamina E nos grupos suplementado e placebo.

Algumas limitações foram encontradas nos estudos e, portanto, merecem consideração. Em quatro estudos o tamanho da amostra era reduzido, o que pode limitar o poder estatístico7,8,10,11. O índice de desistência durante o período de intervenção variou entre 10,53% e 90,8%7,9, cujas razões incluem ausência, violação de protocolo, internação hospitalar e outras doenças.

Outras características dos estudos analisados também podem ter contribuído para os diferentes impactos do ômega-3 sobre a DA. Apesar dos ensaios não estabelecerem diferenças a respeito da suplementação com ômega-3, quatro estudos fizeram intervenções com suplementação associada de EPA e DHA7,8,9,10, enquanto dois estudos suplementaram apenas com DHA11,12. Não obstante, a variação entre os tempos de intervenção e as dosagens podem ter exercido influência sobre os resultados obtidos.

**CONCLUSÃO**

A maioria dos estudos verificaram que a suplementação com ômega-3 promove melhora do declínio cognitivo e funcional, diminuição de biomarcadores inflamatórios e regulação de genes associados a processos inflamatórios que podem ser significativos para DA. A melhora do quadro dos indivíduos aconteceu normalmente a partir de seis meses de suplementação, com dosagens que variam entre 430mg e 1.700mg de DHA e 150mg e 600mg de EPA. No entanto, ainda são necessários mais estudos, com maior amostra e com intervenções para diferentes estágios da doença no sentido de se estabelecer com segurança a relação dose/tempo no que se refere à suplementação com ômega-3.

**REFERÊNCIAS**

1. Dominguez LJ, Barbagallo M. Dietary Approaches and Supplements in the Prevention of Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. Curr Pharm Des [Internet]. 2016 [acesso 15 ago 2021]; 22(6): 688-700. Disponível em: https://core.ac.uk/reader/53306467?utm\_source=linkout

2. Carvalho T, Real H. Papel da Tiamina Presente nas Leguminosas na Prevenção e Progressão da Doença de Alzheimer. Rev. Nutrícias [Internet]. 2015 [acesso 17 ago 2021]; 24: 18-23. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/317469690_Papel_da_Tiamina_Presente_nas_Leguminosas_na_Prevencao_e_Progressao_da_Doenca_de_Alzheimer>

3. Amado DK, Brucki SMD. Knowledge about Alzheimer's disease in the Brazilian population. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2018 [acesso 18 ago 2021]; 76(11): 775-782. Disponível em: https://www.scielo.br/j/anp/a/MPY7GtpRPqFdQKmKtG36r8C/?lang=en

4. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Med Clin North Am [Internet]. 2019 [acesso 18 ago 2021]; 103(2): 263-293. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712518301317?via%3Dihub

5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et. al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet [Internet]. 2020 [acesso 19 ago 2021]; 8;396(10248):413-446. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392084/

6. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD, *et. al.* Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. Pharmacol Res [Internet]. 2018 [acesso 19 ago 2021]; 131:32-43. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661817316304?via%3Dihub

7. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. 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. Int J Mol Sci [Internet]. 2015 [acesso 2 set 2021]; 16(10):24600-24613. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632767/>

8. Freund Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén Irving G, Eriksdotter M, *et. al.* 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. J Intern Med [Internet]. 2014 [acesso 4 set 2021]; 75(4):428-436. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12166

9. Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Irving GF, *et. al.* Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. PLoS One [Internet]. 2012 [acesso 4 set 2021]; 7(4):35425. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335851/

10. Wang X, Hjorth E, Vedin I, Eriksdotter M, Freund-Levi Y, Wahlund LO, *et. al.* Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegAD study. J Lipid Res [Internet]. 2015 [acesso 10 set 2021]; 56(3):674-681. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340314/

11. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, Woodward W, Baldauf-Wagner S, *et. al*. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis [Internet]. 2014 [acesso 12 set 2021]; 38(1):111-120. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886557/

12. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, *et. al.* Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA [Internet]. 2010 [acesso 15 set 2021]; 304(17):1903-1911. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259852/

13. Duran Badillo T, Salazar-González BC, Cruz-Quevedo JE, Sánchez-Alejo EJ, Gutierrez-Sanchez G. Função sensorial, cognitiva, capacidade de caminhar e funcionalidade de idosos. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2020 [acesso 27 set 2021]; 28: e3282. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rlae/a/DD3rvTHhYKzv4hbnCfYLyyd/?lang=pt

14. Eriksdotter M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxén-Irving G, *et. al.* 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 [Internet]. 2015 [acesso 02 out 2021]; 48: 805-812. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150102

15. Porto C. A escala de avaliação de demência (DRS) no diagnóstico de comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer [tese]. Universidade de São Paulo; 2006. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-31102006-150108/publico/claudiasellittoporto.pdf

16. Zanco MF, Helena M, Geraldo MN, Jerson L, Deslandes AC. Assessing cardiorespiratory capacity in older adults with major depression and Alzheimer disease. J. Bras. Psiquiatr [Internet] 2016. [acesso 6 out 2021]; 65: (1)1-8. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/NPKFGB9rSc5pT7cYWWDvFJq/?lang=en

17. Cruz DMC, Parkinson S, Carrijo DCM, Costa JD, Fachin-Martins E, Manzini MG, *et. al*. Correlações entre a Participação ocupacional, independência e cognição em adultos com deficiência física. Rev. Boas. Ed. Esp [Internet]. 2021 [acesso 10 out 2021]; 7: 105-118. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbee/a/ZsSZH7DG3HbNQxkBxsWbvFP/

18. Karuka AH, Silva JAMG, Navega MT. Análise da concordância entre instrumentos de avaliação do equilíbrio corporal em idosos. Rev. Boas. Fisioter [Internet]. 2011 [acesso 10 out 2021]; 15:460-466. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfis/a/k3pyPHh5wM4dp4c8hDzg9wg/abstract/?lang=pt

19. Chiu, CC, Su KP, Cheng TC, Cheng H, Chang CJ, Dewey M, *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 [Internet]. 2008 [acesso 15 out 2021]; 32: 1538-1544. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584608001504?via%3Dihub

20. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. J Alzheimers Dis [Internet]. 2018 [acesso 15 out 2021]; 63(2):423-444. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929311/>

21. Pinto RBR, Perez M. Trinta anos da escala Clinical Dementia Rating: o que sabemos sobre o CDR? Rev. HUPE [Internet]. 2017 [acesso 3 out 2021]; 44-50. Disponível em: https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/33288/26660

22. Machado APR, Carvalho IO, Sobrinho HMR. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. Rev. Bras. Militar de Ciências [Internet]. 2020 [acesso 19 out 2021]; 6 (14): 30-38. Disponível em: https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33/27

23. 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 [Internet]. 2015 [acesso 25 out 2021]; 48: 293-301. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150367>

24. Gonzaga DVB, Vieira FO. Interleucina – 1: Revisão de literatura das funções biológicas dos membros da família IL – 1. Minas Gerais. Graduação em Ciências Biológicas. Instituto Metodista Izabela Hendrix, 2013. [acesso 26 out 2021] Disponível em: https://www.metodista.br/revistas/revistas-izabela/index.php/aic/article/view/401/363

25. Casati M, Boccardi V, Ferri E, Bertagnoli L, Bastiani P, Ciccone S, *et. al.* Vitamin E and Alzheimer's disease: the mediating role of cellular aging. Aging Clin Exp Res [Internet]. 2020 [acesso 27 out 2021]; 32(3):459-464. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40520-019-01209-3



Tabela 1. Características gerais, principais resultados e perdas de seguimento dos ensaios clínicos randomizados selecionados.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor** | **Amostra****(n)** | **Idade****(anos)** | **Seguimento** | **Intervenções**  | **Principais resultados** | **Perda de seguimento****(n)** |
| Shinto et. al.11 | 39 ♀ ♂ DA leve a moderada |  ≥ 55 | 12 meses | - Grupo 1: placebo (13 participantes); - Grupo 2: 675mg/dia de DHA (13 participantes); - Grupo 3: 675mg/dia de DHA + 600mg/dia de LA (13 participantes). | - Grupo 3: maior pontuação no escore MMSE (p <0,01) e AIVD (p = 0,01);- Grupo 2: menor pontuação no escore AIVD (p <0,01);- A combinação existente no grupo 3 retardou o declínio cognitivo e funcional na DA ao longo de 12 meses. | Grupo 1: 2 Grupo 2: 2 Grupo 3: 1 (12,82%) |
| Phillips et. al.7 | 19 ♂DA leve |  ≥ 71 | 4 meses | - Grupo 1: 600mg/dia de EPA + 625mg/dia de DHA;- Placebo. | - Maior concentração plasmática de EPA E DHA, porém sem efeito significativo na função cognitiva e no humor;- Apenas a memória visual se aproximou da significância estatística. | 2 (10,53%) |
| Levi et. al.8 | 40 ♀ ♂DA leve a moderada | - | 6 meses | - Grupo 1: 4 cápsulas de 1 g por dia (430 mg de DHA + 150 mg de EPA) + 4mg de tocoferol (18 participantes);- Placebo: 1g de óleo de milho (0,6g de azeite de oliva) + 4mg de tocoferol (15 participantes) | - Aumento de EPA e DHA no LCR e no plasma;- Aumento do nível de DHA no LCR relacionado com o receptor solúvel da interleucina-1 tipo II;- Aumento de DHA no LCR diminuiu alterações dos biomarcadores inflamatórios na DA. | 7 (17,5%) |
| Quinn et. al.12  | 402 ♀ ♂DA leve a moderada | - | 18 meses | - Grupo 1: 2g/dia de DHA (171 participantes);- Placebo: (124 participantes). | - ADAS-cog aumentou em média 7,8 pontos no grupo DHA (intervalo de confiança 6,51 - 9,45) e 8,27 pontos no grupo placebo (intervalo de confiança 6,72 - 9,82);- CDR: 2,87 pontos no grupo DHA (intervalo de confiança 2,44 - 3,30) e 2,93 pontos no grupo placebo (intervalo de confiança 2,44 - 3,42);- Declínio médio no volume cerebral grupo DHA = 24,7 cm3 egrupo placebo = 24 cm3;- Suplementação de DHA não diminuiu taxa de declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA leve a moderada. | 107 (26,62%) |
| Vedin et. al.9  | 174 ♀ ♂DA leve a moderada |  ≥ 73 | 6 meses | - Grupo 1: 1,7 g de DHA + 0,6 g de EPA + 4mg de tocoferol;- Placebo: 1 g de óleo de milho, incluindo 0,6 g de ácido linoléico + 4mg de tocoferol. | - Aumento de EPA (p<0,008) e DHA (p<0,008) no plasma;- Regulação de genes associados a processos inflamatórios;- Suplementação de ômega-3 pode afetar a expressão de genes que podem influenciar nos processos inflamatórios | 158 (90,8%) |
| Wang et. al.10  | 17; DA leve a moderada |  ≥ 74 | 6 meses | Grupo 1: 1,7 g de DHA + 0,6 g de EPA + 4mg de tocoferol;- Placebo: 1 g de óleo de milho, incluindo 0,6 g de ácido linoléico) + 4mg de tocoferol. | - Aumento ácido araquidônico (p<0,05);- Aumento DHA (p<0,05);- Aumento EPA (p<0,05);- Mudanças positivas na função cognitiva. | 2 (11,76%) |

DA: Doença de Alzheimer; DHA: ácido docosahexaenoico LA: ácido alfalipóico; EPA: ácido eicosapentaenoico; MMSE: Mini Exame do Estado Mental; AIVD: Atividades Instrumentais da vida diária; LCR: líquido cefalorraquidiano; ADAS-cog: Subescala cognitiva na escala de avaliação da Doença de Alzheimer; CDR: Clinical Dementia Rating.