



O papel neuroprotetor do Ômega 3 na doença de Alzheimer

The neuroprotective role of Omega 3 in Alzheimer's disease

El papel neuroprotector del Omega 3 en la enfermedad de Alzheimer

Rafael Lopes Nóbrega¹, Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹, Isadélia Contâncio de Oliveira¹, Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os benefícios do uso de ômega 3 na melhoria clínica e melhoria cognitiva da pessoa com Alzheimer. **Métodos:** Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), sendo formulada a pergunta norteadora da pesquisa. Posteriormente, os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), “suplementação”, “ômega 3” e “Doença de Alzheimer” foram cruzados nas seguintes bases de dados: SCIELO, PUBMED e LILACS, com o operador booleano “AND”, utilizando critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos. **Resultados:** Os estudos mostraram evidências que corroboram com a prerrogativa de que a suplementação com ômega 3 tem efeitos benéficos para função cognitiva de pessoas com comprometimento cognitivo leve ou até mesmo de leve a moderado, sobretudo quando tal suplementação é feita em estágios iniciais de declínio cognitivo. No entanto, há trabalhos científicos que relatam a necessidade de estudos mais prolongados, com maior amostra e padronização da dose de Ácido Docosahexaenóico (DHA) e Ácido Eicosapentaenóico (EPA) aos participantes. **Considerações finais:** Considera-se, portanto, que a suplementação com ômega 3 melhora a função cognitiva do paciente com DA e até mesmo auxiliam na prevenção do Alzheimer. Contudo, há necessidade de estudos mais prolongados e com amostra maior e com padronização da suplementação do ômega 3.

Palavras-chave: Alzheimer, Ômega 3, Suplementação.

ABSTRACT

Objective: To analyze the benefits of using omega 3 in the clinical improvement and cognitive improvement of people with Alzheimer's. **Methods:** An Integrative Literature Review (ILR) was carried out, with the research's guiding question being formulated. Subsequently, the Descriptors in Health Sciences (DeCS), “supplementation”, “omega 3” and “Alzheimer's Disease” were crossed in the following databases: SCIELO, PUBMED and LILACS, with the Boolean operator “AND”, using inclusion and exclusion criteria for selection of articles. **Results:** The studies showed evidence that corroborates the prerogative that omega 3 supplementation has beneficial effects on the cognitive function of people with mild or even mild to moderate cognitive impairment, especially when such supplementation is done in the early stages of cognitive decline. However, there are scientific works that report the need for longer studies, with a larger sample and standardization of the dose of Docosahexaenoic Acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) to participants. **Final considerations:** It is considered, therefore, that supplementation with omega 3 improves the cognitive function of patients with AD and even helps in the prevention of Alzheimer's. However, there is a need for longer studies with a larger sample and standardization of omega 3 supplementation.

Keywords: Alzheimer's, Omega 3, Supplementation.

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los beneficios del uso de omega 3 en la mejoría clínica y mejora cognitiva de personas con Alzheimer. **Métodos:** Se realizó una Revisión Integrativa de la Literatura (ILR), siendo formulada la pregunta orientadora de la investigación. Posteriormente, se cruzaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), "suplementación", "omega 3" y "Alzheimer's Disease" en las siguientes bases de datos: SCIELO, PUBMED y LILACS, con el operador booleano "AND", utilizando criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos. **Resultados:** Los estudios mostraron evidencia que corrobora la prerrogativa de que la suplementación con omega 3 tiene efectos beneficiosos sobre la función cognitiva de las personas con deterioro cognitivo leve o incluso leve a moderado, especialmente cuando dicha suplementación se realiza en las primeras etapas del deterioro cognitivo. Sin embargo, existen trabajos científicos que reportan la necesidad de estudios más prolongados, con mayor muestra y estandarización de la dosis de Ácido Docosahexaenoico (DHA) y Ácido Eicosapentaenoico (EPA) a los participantes. **Consideraciones finales:** Se considera, por tanto, que la suplementación con omega 3 mejora la función cognitiva de los pacientes con EA e incluso ayuda en la prevención del Alzheimer. Sin embargo, existe la necesidad de estudios más largos con una muestra más grande y la estandarización de la suplementación con omega 3.

Palabras clave: Alzheimer, Omega 3, Suplementación.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), trata-se de um transtorno neurodegenerativo progressivo que acomete a memória e as funções cognitivas gerais, desregulando o comportamento e precipitando alterações neuropsiquiátricas nas pessoas que apresentam tal transtorno (SERENIKI A e VITAL MA, 2008). Segundo dados de 2021 da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021), existe cerca de 55 milhões de pessoas com quadro demencial em todo o mundo, sendo a DA a causa mais comum de demência. É importante ressaltar que a demência é uma síndrome clínica caracterizada por um quadro de déficit cognitivo que evolui, comumente, de forma contínua e progressiva, criando desafios para os cuidadores, família, a pessoa portadora da doença e para o sistema de saúde. Além disso, ressalta-se que a prevalência de Alzheimer é crescente a partir dos 65 anos, sendo que os octogenários têm prevalência potencializada, sendo assim, predominante na população idosa (APRAHAMIAN I, et al., 2009). Ademais, a DA é mais frequente em mulheres, como também se mostrou mais prevalente em pessoas de etnia branca (96,3%) e em pessoas que tinham ensino superior completo ou incompleto (59,5%) (SOUZA KJ, et al., 2020).

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2019), o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, é a idade, sendo que a partir dos 65 anos a prevalência aumenta bastante e espera-se que para cada 5 anos, o risco para desenvolver DA dobrasse. Ademais, a dislipidemia, disglucemia, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade e ser mulher são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da DA. Em termos gerais, a fisiopatologia da Doença de Alzheimer se dá pelo processo de neurodegeneração que acontece diante o depósito de peptídeos β -amiloides e de complexos fibrilares intracelulares, estes que são gerados a partir da hiperfosforilação da proteína TAU que vai desconfigurar a estrutura dos microtúbulos. Diante disso, haverá ativação das células micróglia e a dos astrócitos, fazendo com que haja liberação de substâncias pró-inflamatórias e, por conseguinte, gerando um processo de neuroinflamação que progressivamente causará neurodegeneração (MACHADO AP, et al., 2020).

Tal doença ainda se mostra incurável, entretanto apresenta tratamento farmacológico com inibidores de colinesterase como, por exemplo a Donepezila, Galantamina e a Rivastigmina que são utilizados para quadros leves a moderados e o antagonista não competitivo de canais de NMDA (N-Metil-D-Aspartato), como a memantina que é indicada em quadro de moderado à grave. Além disso, para o controle de comportamento e transtornos mentais associados pode se utilizar de estabilizadores de humor, antidepressivos e neurolépticos (ENGELHAETH E, et al., 2005). Ao se tratar das abordagens não farmacológicas, temos que eles têm eficácia na estabilização da clínica do paciente com DA, dentre essas abordagens podemos citar a musicoterapia, exercícios físicos, dinâmicas e atividades que estimulam a memória, dentre outras. (ENGELHAETH E, et al., 2005).

Em se tratando do ômega 3, temos que ele é um ácido graxo essencial, ou seja, não é produzido no organismo do ser humano. Tal ácido graxo apresenta duas formulações mais importantes que são o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA), estes que são obtidos a partir da ingestão de peixes de água fria (OLIVEIRA PF, et al., 2018) e também da dieta rica em alimentos provenientes do ambiente marinho como, por exemplo, diversos peixes e algas entre outras fontes alimentares (BALEZTENA J, et al., 2017).

Segundo Waitzber DL e Garla P (2014), as repercussões da suplementação com ácidos graxos Ômega 3 na fisiopatologia da demência de Alzheimer, ainda não foram bem estabelecidas. Porém o consumo de animais marinho e outras fontes de DHA e EPA mostrou ser promissor na melhoria cognitiva de pessoas que tinham declínio cognitivo leve e na redução do risco de desenvolvimento da DA. Além disso, o ômega 3 tem a função de aumentar os níveis de glutatona redutase, fazendo assim a redução do estresse oxidativo neuronal e garantindo a neuroproteção (HASHIMOTO M, et al., 2002; KOMATSU W, et al., 2003; CALON F, et al., 2004). Aborda-se também que o ômega 3 reduz a deposição de proteína β -amilóide a nível de tecido neuronal, sugerindo assim que o ômega 3 tem certa capacidade de auxílio na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer (LUKIW WJ, et al., 2005; HASHIMOTO M, et al., 2008).

Ademais, observou-se que o ômega 3, nas formulações DHA e EPA, tem importância na modulação da imunidade inata, regulando a atividade dos macrófagos e do processo inflamatório, nesse viés, evidenciou-se a suplementação de ômega 3 aumentou a atividade fagocitária dos macrófagos em relação a proteína Beta-amilóide, diminuindo assim a fosforilação da proteína Tau e desregulando o desenvolvimento de complexos processos de neuroinflamação e neurodegeneração, sendo importante assim para neuroproteção (FIALA M, et al., 2017).

Alguns estudos randomizados como por exemplo, o estudo de Baleztina J, et al. (2018), Peter RC, et al. (2018) e Yacong B, et al. (2017), mostraram que a suplementação com ômega 3 auxiliava na melhora da função cognitiva nas pessoas com déficits cognitivos leves, assim como tal suplementação ajuda na melhora da memória. Em contraponto a tais benefícios, outras pesquisas como as revisões sistemáticas de Forbes SC, et al. (2015) e de Sydenham E, et al. (2012), além de Peter RC et al. (2018) expõem alguns pontos controversos sobre os benefícios do ômega 3 na função cognitiva global, sendo necessário assim a ampliação dos estudos sobre a atuação benéfica do ômega 3 na funcionalidade neurológica global. Uma gama de estudos como o de Mahmoudi MJ, et al. (2014), Kotani S, et al. (2006), Richter Y, et al. (2010), dentre outros estudos mostraram correlação positiva entre a melhora da memorização e da capacidade cognitiva geral e a suplementação de ômega 3, porém alguns estudos como, por exemplo, o estudo metanalítico Mazereeuw G, et al. (2012), o estudo sistemático de Loef M, et al. (2013), entre outros estudos não observaram impacto relevante entre a melhora da função cognitiva e o consumo de ômega 3 nas suas formas essenciais (TAMAYO GS, et al., 2017).

Assim, fica clara a necessidade de aprofundamento dos estudos, para que se haja melhor consolidação e concretização das evidências científicas sobre os benefícios da suplementação de ômega 3, como a possível prevenção do Alzheimer e até mesmo a melhora na função cognitiva das pessoas portadoras de tal patologia neurodegenerativa, contribuindo assim para uma melhora tanto da função neural global quanto da qualidade de vida. Diante do exposto, a presente pesquisa tem o objetivo de analisar os benefícios do uso do ômega 3 na melhora da função cognitiva e do quadro clínico das pessoas com Alzheimer, patologia essa, que se mostra muito prevalente em todo mundo e que gera incapacidades e limitações, sobretudo na pessoa idosa, bem como gera desafios para a família, cuidadores e o próprio sistema de saúde. Ressalta-se com esse trabalho a busca pautada no papel neuroprotetor do ômega 3 nas pessoas com DA.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que tem objetivo de sintetizar e integrar os resultados obtidos em pesquisas sobre uma determinada temática, sendo a RIL formulada de forma sistemática, ordenada e abrangente (FALCI F, et al., 2014). A priori foi escolhida a temática que trata do potencial neuroprotetivo da suplementação do ômega 3, sobretudo, nas pessoas idosas que são as mais

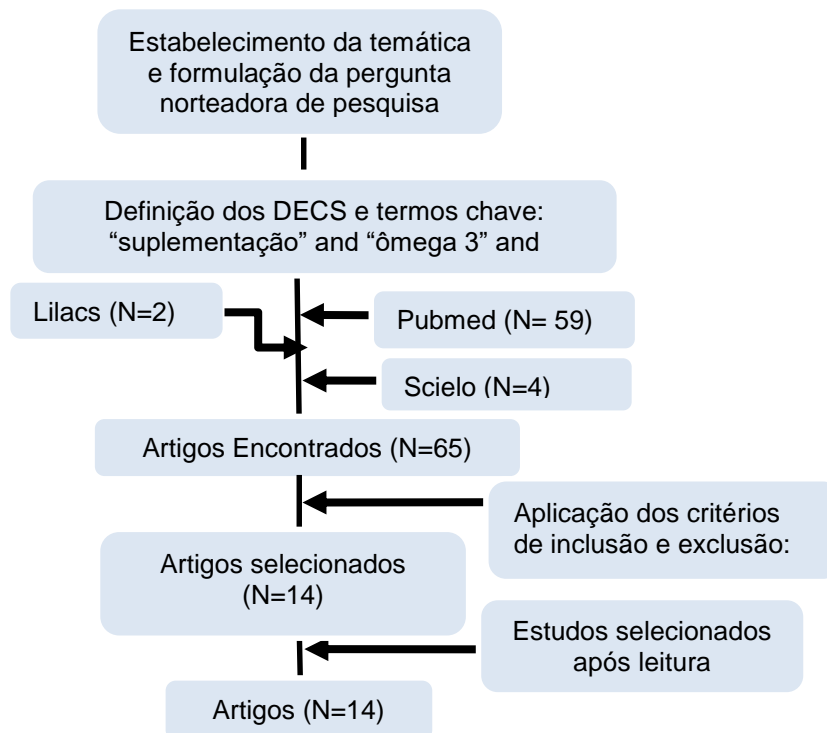
afetadas pela problemática. Subsequentemente, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: O ômega 3 pode conferir neuroproteção e/ou melhoria da função cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer? Após a definição da temática e a elaboração da pergunta norteadora, foi feita pesquisa dos descritores na ferramenta Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), sendo pesquisados os descritores “suplementação”, “ômega 3” e “Doença de Alzheimer”, com os resultados dos descritores na língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa.

Por conseguinte, os descritores utilizados foram cruzados nas seguintes bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PUBMED) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo importante ressaltar que foi utilizado o operador booleano “AND”. Sendo os artigos selecionados, todos aqueles que apresentaram texto completo gratuito, dos últimos 10 anos (2012-2022) que apresentaram abordagens que contribuíram com a temática específica do presente estudo.

Partindo da coleta de dados, foi realizada uma pesquisa prévia sobre a temática proposta em tal estudo, sendo posteriormente efetuada a leitura dos títulos dos artigos selecionados e posteriormente a leitura do resumo dos trabalhos científicos que apresentam a abordagem com enfoque nos objetivos de tal pesquisa científica. Em segunda instância foi realizada a leitura integral e criteriosa dos artigos científicos adscritos, sendo que serão enfatizadas as informações que sejam relevantes para demonstrar a evidência científica da temática explorada no presente trabalho.

Em se tratando dos critérios inclusivos para a formulação do presente estudo científico, foram delineados os seguintes critérios: artigos com textos completos e gratuitos, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, como também aqueles que respondiam à pergunta norteadora e atendiam aos objetivos da pesquisa. Em contrapartida, foram excluídos os artigos que não atendiam aos objetivos do estudo, como também aqueles que não respondiam à pergunta norteadora nem atenderam aos critérios de inclusão supracitados (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma dos aspectos metodológicos utilizados na revisão integrativa.



Fonte: Nóbrega RL, et al., 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante da operacionalização dos estudos, os mesmos foram selecionados conforme autor/ano, idioma, país e base de dados observados no Quadro 1, em que foram selecionados 14 artigos, dos quais 71,4% (n=10) se apresentavam na língua inglesa, 21,4% (n=03) na língua espanhola e 7,1% na língua portuguesa. Ademais, é relevante abordar que 64,2% (n=09) artigos foram selecionados na base de dados PubMed, 21,4% (n=3), da Scielo e 14,2% (n=2) da Lilacs.

Sendo que 57,1% (n=8) foram publicados no período de 2017 a 2022 e 48,2% (n=6) foram aplicados no período de 2012 a 2016. Tais artigos tiveram 21,4% (n=3) das publicações na Espanha, 42,6% (n=6) nos Estados Unidos, Reino Unido e Brasil e 35% das publicações na Itália, Argentina, Chile, Alemanha e França.

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados conforme autor/ano, idioma, país e base de dados.

Autor/ano	Idioma	País	Base de dados
THOMAS J, et al. (2015)	Inglês	Estados Unidos	PubMed
SYDENHAM E, et al. (2012)	Inglês	Reino Unido	PubMed
ROSA FL, et al. (2018)	Inglês	Itália	PubMed
QUINTANILLA F, et al. (2020)	Inglês	Chile	PubMed
PHILLIPS MA, et al. (2015)	Inglês	Reino Unido	PubMed
BURCKHARDT M, et al. (2016)	Inglês	Alemanha	PubMed
FIALA M, et al. (2017)	Inglês	Estados Unidos	PubMed
ANDRIEU S, et al. (2017)	Inglês	França	PubMed
BALEZTENA J, et al. (2018)	Inglês	Espanha	PubMed.
GRUPO DE ESTUDIO AADYND (2017)	Espanhol	Argentina	Scielo
REQUEJO HV (2016)	Espanhol	Espanha	Scielo
TAMAYO GS, et al. (2017)	Espanhol	Espanha	Scielo.
SANTOS CRG, et al. (2019)	Português	Brasil	Lilacs
MOREIRA CS, et al. (2020)	Inglês	Brasil	Lilacs

Fonte: Nóbrega RL, et al., 2023.

No **Quadro 2**, os estudos foram categorizados conforme autor/ano, título, tipo de estudo e principais achados, em que, pode-se analisar que 50% (n=7) dos estudos são de coorte, 14,2% (n=2) são de revisão integrativa da literatura, 21,4% (n=3) são de revisões sistemáticas e 7,1% (n=1) de estudo de intervenção epidemiológica.

Quadro 2 - Características dos estudos selecionados conforme autor/ano, tipo de estudo e principais achados.

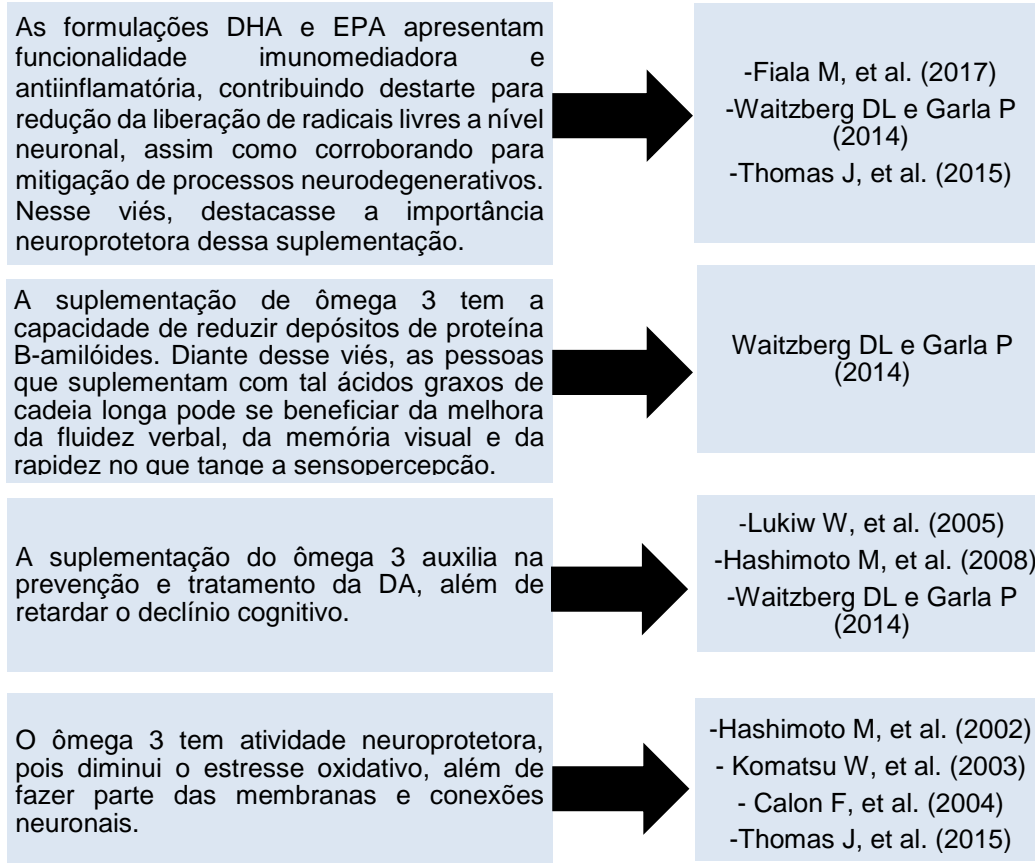
Autor/ano	Tipo de estudo	Principais achados
THOMAS J, et al. (2015)	Estudo de intervenção epidemiológica	Um grupo de idosos de idade média de 68 anos, com comprometimento cognitivo leve, realizou a suplementação de 240mg de DHA e 240mg de Ácido Araquidônico ou placebo por um período de 3 meses. Conclui-se, nesse estudo que o grupo que suplementou com ômega 3 apresentou melhoria da memória imediata e da atenção; Em outro grupo de idosos com comprometimento cognitivo leve amnésico e idade média de 85 anos, foram submetidos a suplementação com 1,4 g de DHA e 572g de EPA ou placebo por 3 meses. Certo estudo evidenciou Melhoria na fluência verbal semântica, na sensibilidade olfativa e na pontuação do mine exame do estado mental.
SYDENHAM E, et al. (2012)	Estudo de Coorte	Em 3 estudos randomizados controlados por placebo, feito em uma amostra de 3,536 participantes, evidenciou que a suplementação de ômega 3 não mostrou benefícios na cognição, assim como tal suplementação não mostrou nenhuma diferença comparada a utilização do placebo.
ROSA FL, et al. (2018)	Estudo de Coorte	Em um ensaio clínico, com 174 pessoas com idade média de 74 anos e com Doença de Alzheimer de leve a moderado, foi feito a suplementação de 1,7g de DHA e 0,6 g de EPA por 6 meses. Certa suplementação teve um impacto importante, pois evidenciou estabilização do desempenho cognitivo de tal amostra.
QUINTANILLA F, et al. (2020)	Revisão sistemática	Em uma amostra de 76 pacientes com idade média de 71 anos, foi submetida a uma suplementação de 600mg de EPA e 625mg de DHA ou placebo durante um período de 4 meses. Diante disso, mostrou-se que a amostra que suplementou apresentou melhoria da pontuação no Mini Exame de Estado Mental e na memória verbal tardia e de reconhecimento.
PHILLIPS MA, et al. (2015)	Estudo de Coorte	Em um estudo randomizado controlado com 76 participantes, foi suplementado 625mg de DHA e 600mg de EPA ou 02 cápsulas de placebo contendo azeite de oliva todos os dias. Foi evidenciado que tal suplementação associada a inibidores de colinesterase para pacientes com DA leve a moderada não melhorou ou promoveu atrasos na progressão do declínio cognitivo.
BURCKHARDT M, et al. (2016)	Estudo de Coorte	Um grupo de 632 pessoas foi submetido a 3 estudos randomizados controlados por placebo. Tal grupo de participantes que apresentava DA leve a moderada, foram submetidos a suplementação com ômega 3 durante 6, 12 e 18 meses. Observou-se que a partir dos 12 meses de suplementação foi apresentado benefícios em atividades instrumentais da vida diária.
FIALA M, et al. (2017)	Estudo de Coorte	Em estudos epidemiológicos retrospectivos feitos em múltiplas populações, evidenciaram que a suplementação resultou em benefícios na cognição das pessoas que tinham níveis plasmáticos ideais de DHA ou alto consumo de pescados em 14 dos 17 estudos realizados, além disso em estudos observacionais e prospectivos mostraram tal relação. Tais benefícios estão atrelados, entre outros vieses, ao processo de imunomodulação realizado pelo Ômega 3 que regula a atividade de macrófagos que vão fagocitar proteína B-amilóide.

Autor/ano	Tipo de estudo	Principais achados
ANDRIEU S, et al. (2017)	Estudo de Coorte	Em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, realizado em pessoas da faixa etária a partir de 70 anos sem demência, não mostrou evidências robustas que apontavam que a suplementação de ômega 3 possibilita melhoria da cognição.
BALEZTENA J, et al. (2018)	Revisão sistemática	Estudos epidemiológicos observacionais apontaram que dietas ricas em ômega 3 podem reduzir o risco de ocorrência de déficit cognitivo e de demência. Diante desse contexto, 6 estudos que foram selecionados pois apresentavam evidências dos benefícios da suplementação de ácidos graxos ômega 3 na cognição. Dentre esses benefícios, temos a diminuição do risco de Alzheimer, melhoria do desempenho cognitivo fluência verbal e visual analógica.
GRUPO DE ESTUDIO AADYND (2017)	Revisão	Os estudos realizados em pessoas com comprometimento cognitivo leve e DA de grau leve a moderado, apresentaram que a suplementação de ômega 3 tem potencial de amenizar declínios cognitivos e melhorar a funcionalidade cerebral. Entretanto, tal suplementação não mostrou ter nenhum benefício significativo em pacientes com DA moderada.
REQUEJO HV (2016)	Estudo de Coorte	A ingestão intensiva de pescados ricos em ômega 3, mostra fator neuroprotetivo que reduz o risco de desenvolvimento de comprometimentos na cognição; O consumo de azeite de oliva extra virgem, também é um importante neuroprotetor que tem benefícios relacionados ao retardo da deterioração da fluência verbal e da memória visual.
TAMAYO GS, et al. (2017)	Revisão	A maior parte dos estudos correlacionava a suplementação de ômega 3 com benefícios na cognição, sobretudo, em pessoas saudáveis com melhor funcionalidade cognitiva
SANTOS CRG et al. (2019)	Revisão	Os 10 ensaios clínicos selecionados, evidenciou que a suplementação com ômega 3 corroborou para uma menor redução da pontuação do Mini Exame de Estado Mental, assim como contribuiu para retardar disfunções cognitivas. Enfatizando assim que a suplementação com ômega 3, em pessoas com DA em estágio de leve a moderado, tem efeitos positivos.
MOREIRA CS, et al. (2020)	Revisão sistemática	A suplementação de ácidos graxos ômega 3 apresentaram efeitos positivos cognitivos em doses diversas. Sendo que tais efeitos benéficos eram observados, sobretudo, em pessoas que tinham DA em estágios iniciais.

Fonte: Nóbrega RL, et al., 2023.

Na **Figura 2** apresenta-se a categorização dos benefícios da suplementação do ômega 3 distribuída entre os artigos selecionados.

Figura 2 - Benefícios da suplementação do ômega 3 na cognição e na Doença de Alzheimer.



Fonte: Nóbrega RL, et al., 2023.

É relevante abordar que a DA se trata de uma patologia que envolve, sobretudo, a degeneração de fibras nervosas colinérgicas que estão relacionadas, com a memorização e os aspectos cognitivos gerais. Tal processo neurodegenerativo ocorre a nível frontotemporal e se relaciona com o acúmulo excessivo de proteína TAU e β -amilóide e evolui de forma progressiva e inexorável. Diante desse contexto, a pessoa portadora de Alzheimer apresentará dificuldade de aprender e recordar, como também tende a modificar o comportamento ao longo do tempo e ter alterações neuropsiquiátricas. Tudo isso faz com que o indivíduo com DA fique limitado e incapacitado a exercer suas atividades diárias, porém todo quadro clínico é insidioso e o tratamento e o diagnóstico deve ser estabelecidos o mais precocemente possível para se evitar déficits cognitivos mais intensos que limitem ainda mais a funcionalidade do indivíduo (SERENIKI A, et al. 2008).

Segundo Bezerra E, et al. (2020), a DA é o tipo de demência mais prevalente. Além disso, tal autor aborda que devido ao aumento da expectativa de vida, os quadros demências vem aumentando de forma significativa, com isso de forma diretamente proporcional os casos de demência de Alzheimer tendem a aumentar e comprometer a qualidade de vida das pessoas com Alzheimer. Portanto a DA se mostra como um importante problema de saúde pública mundial. A demência se mostra uma problemática bem prevalente em todo o mundo, chegando a 24 milhões de pessoas com quadro clínico demencial, segundo dados de 2014, além disso, estima-se que em 2050 esse número quadruplique (REITZ C, et al., 2014). Em se tratado de dados epidemiológicos sobre a faixa etária, temos que a prevalência de Alzheimer é crescente a partir dos 65 anos, sendo que aos 80 anos de idade essa prevalência é potencializada de forma significativa, sendo assim uma patologia, predominantemente, do idoso (APRAHAMIAN I, et al., 2009). Ademais, a DA é mais frequente

em mulheres de que em homens, como também se mostrou mais prevalente em pessoas de etnia branca (96,3%) e em pessoas que tinham ensino superior completo ou incompleto (59,5%), sendo estas informações epidemiológicas bem relevantes (SOUZA TB, et al., 2020). Além disso, torna-se necessário saber que a população idosa está crescendo e segundo estimativas, em 2050, 25% da população mundial será idosa, aumentando assim, a frequência de demência e, por conseguinte, a prevalência de DA (SERENIKI A e VITAL MA, 2008).

Sobre a fisiopatologia base da DA, ela envolve um processo neurodegenerativo, em associação com a perdas das sinapses neuronais. Tal processo neurodegenerativo, ocorre nas áreas cerebrais responsáveis pela cognição que são as seguintes: O hipocampo, córtex cerebral, córtex entorrinal e o estriado ventral (SERENIKI A e VITAL MA, 2008). Tal processo neurodegenerativo acontece diante o depósito de peptídeos β -amiloides e de complexos fibrilares intracelulares, estes que são gerados a partir da hiperfosforilação da proteína TAU que vai desconfigurar a estrutura dos microtúbulos. Diante disso, vai haver ativação das células micróglias e a dos astrócitos, fazendo com que haja liberação de substâncias pró-inflamatórias e, por conseguinte, gerando um processo de neuroinflamação que de forma progressiva causará neurodegeneração (MACHADO APR, et al., 2020).

Por conseguinte, Falco A, et al. (2016), expõe em seu estudo outras hipóteses fisiopatológicas da DA, entre elas podemos destacar a hipótese glutamatérgica, também denominada de hipótese excitotóxica. Tal hipótese tem como base um processo de estimulação excessiva de receptores NMDA em neurônios glutamatérgicos, diante disso aumentasse excessivamente o processo de despolarização neuronal, findando no aumento de cálcio intraneuronal e posterior aumento de estímulos apoptóticos que são neurotóxicos.

Em se tratando do quadro clínico, observamos que a demência de Alzheimer cursa inicialmente com o comprometimento da memória, afetando assim a capacidade de aprender algo novo ou até mesmo evocar memórias, sobretudo, as mais recentes, porém há certa preservação das memórias remotas. Ademais, tal autor refere que a pessoa com DA progride com a dificuldade de cuidar de si própria, como também tal pessoa tem capacidade diminuída para realizar atividades cotidianas habituais (ORESTES VF, et al., 2005).

Ainda nesse viés, temos que o indivíduo com DA apresenta alterações psíquicas e comportamentais, gerando quadros de psicose, alteração do sono, humor, tornando-o assim altamente agressivo e agitado. Sendo que no quadro mais avançado e grave da enfermidade, a patologia se expressa na forma de uma tríade que se configura pela dificuldade de nomeação (agnosia), diminuição da capacidade de realizar tarefas (apraxia) e comprometimento linguístico (afasia) (ORESTES VF, et al., 2005).

Corroborando com a abordagem anteriormente apresentada, a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2011) ratifica as manifestações clínicas supracitadas e além disso, divide a DA em estágios de acordo com a clínica do paciente. Sendo o estágio 1 o início do desenvolvimento da doença de Alzheimer e caracterizado pelo declínio da memória e a alteração da personalidade; O estágio 2 (moderado), caracteriza-se pela dificuldade de falar e executar simples atividades, ademais ainda há nesse estágio a possibilidade de o indivíduo apresentar agitação e insônia; Em se tratando do estágio 3 (grave) temos que ele se configura pela aparição de incontinência fecal e urinária, assim como a resistência à executar tarefa; Por fim o estágio 4 (terminal) que é aquele que o paciente se encontra restrito ao leito, ou seja, é o incapacitante em todos os sentidos.

Em se tratando dos benefícios positivos da suplementação de ômega 3 na cognição dos portadores de Alzheimer, podemos observar a existência de evidências científicas que confirmam o caráter benéfico do consumo/suplementação do ômega 3 em relação ao aumento e melhoria da performance cognitiva. É exatamente nesse contexto, que estudos revelam que a formulação ômega 3 DHA induz a redução da formação da proteína β -amiloide, relacionada ao desenvolvimento patológico da DA, sugerindo assim que o ômega 3 tem certa capacidade de auxílio na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer (LUKIW W, et al., 2005; HASHIMOTO M, et al., 2008). Santos CRG, et al. (2019), realizou uma revisão sistemática, sendo selecionados 10 ensaios clínicos. Tais ensaios clínicos evidenciaram menor declínio na função cognitiva, identificação da disfunção cognitiva e melhora da funcionalidade neuropsíquica nos pacientes que estavam

suplementando com ômega 3. Sendo concluído que a suplementação teve efeito positivo em pacientes com Doença de Alzheimer grau leve a moderado, enfatizando assim o viés benéfico da suplementação do ômega 3 na DA. Segundo Waitzberg DL e Garla P (2014), as repercussões da suplementação com ácidos graxos ômega-3 ainda na fisiopatologia da demência de Alzheimer ainda não foram bem esclarecidas, porém o consumo de animais marinhos e de outras fontes de DHA e EPA, tem mostrado ser promissor na melhora cognitiva de pessoas que tinham déficit cognitivo leve, como também mostrou amenizar o risco de desenvolvimento de desenvolvimento da DA em adultos de idade mais avançada.

Nesse viés, evidenciou-se a melhoria no potencial de memorização, na capacidade de memorização e processamento de informações. Corroborando com a abordagem supracitada, alguns resultados de estudos epidemiológicos e observacionais sugerem que pessoas que tem dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 podem diminuir o risco de comprometimento cognitivo e de desenvolver a demência de Alzheimer (BALEZTENA J, et al., 2017).

Diante desse contexto de busca de evidências clínicas que sustentem a melhoria da cognição com a suplementação de ômega 3, foram realizados Estudos pré-clínicos e epidemiológicos que indicam que a suplementação de ácidos graxos de cadeia longa pode frear a progressão do declínio cognitivo, assim como prevenir transtornos mentais. Tal embasamento é sustentado, pois pacientes com menores níveis de ômega 3 na membrana das hemácias ou no plasma sanguíneo, apresentavam muito mais quadros neurodegenerativos em comparação com as pessoas saudáveis (THOMAS J, et al., 2015).

Em consonância com o viés supracitado, Thomas J, et al. (2015), observou que os níveis de DHA reduziram a nível hipocampal ao decorrer da progressão da idade, estando isso relacionado destarte com desregulação no processo de memorização e também na cognição. Além disso, valores reduzidos de DHA podem estar atrelados a disfunções na neurotransmissão glutamatérgica, afetando assim a memória e o processo de aprendizagem. Ademais, segundo Waitzberg DL e Garla (2014), o DHA tem importante ação na redução de depósitos da proteína B-amiloide, assim como está presente nas membranas das células neuronais. Sendo assim, a suplementação em altas doses de tal tipo de ácido graxo de cadeia longa, associa-se a melhoria da função cognitiva, tanto de adultos quando de idosos. Nesse contexto, os indivíduos têm a possibilidade de se beneficiar no que tange a fluidez verbal, memória visual e da melhoria da rapidez da percepção sensorial.

Em consonância ao contexto supracitado, o estudo prospectivo de Framingham, o qual foi realizado com 899 idosos por um período médio de 9 anos, evidenciou que os idosos que tinham altos níveis séricos de DHA apresentavam menor risco de desenvolver quadros demenciais e de DA, em detrimento daqueles que tinham baixos níveis séricos de DHA. Sendo assim, o DHA promissor no retardo do comprometimento cognitivo, assim como na prevenção de estados demencias por reduzir depósitos de proteína B-amiloide (WAITZBERG DL e GARLA P, 2014).

No contexto que tange ao estado nutricional dos pacientes com DA, observamos que eles frequentemente estão em estado de desnutrição. Diante desse ponto de vista, é importante enfatizar a importância da suplementação desses pacientes que são geralmente, idosos. Sendo importante destacar que a suplementação com os ácidos graxos de cadeia longa se mostra muito relevante para manutenção da funcionalidade neuronal, tendo em vista que tais substâncias compõem 30 a 35% do conteúdo cerebral e regula os estabelecimentos das membranas e conexões neuronais. Vale ressaltar que ao envelhecimento gera depleção dos ácidos graxos de cadeia longa e, por isso, a suplementação deles tem potencial neuroprotetor (THOMAS J, et al., 2015).

Além disso, a suplementação com DHA e EPA, mostrou ter importância na modulação da imunidade inata, regulando a atividade dos macrófagos e do processo inflamatório. Em se tratando desse viés, evidenciou-se que com a suplementação com ômega 3 aumentou a atividade fagocitária dos macrófagos em relação a proteína β -amiloide, diminuindo assim a fosforilação da proteína Tau e desregulando o desenvolvimento de complexos processos de neuroinflamação e neurodegeneração, sendo importante assim para neuroproteção, prevenção da DA, como também para retardo de sua progressão (FIALA M, et al., 2017; WAITZBERG DL e

GARLA P, 2014; THOMAS J, et al., 2015). Em congruência com a abordagem supracitada Rosa F, et al. (2018) destaca a importância do ômega 3 na manutenção da microbiota saudável do intestino e na regulação do processo inflamatório. Sendo assim, a redução nos valores de ômega-3 contribuiria para alteração da microbiota e desregulação na permeabilidade intestinal, desenvolvendo dessa forma processos inflamatórios que podem chegar até a nível de células neuronais, sendo uma fisiopatologia que ocorre na DA. Ademais, o ômega 3 DHA mostrou aumentar a ativação da glutatona redutase, enzima antioxidante, e conseqüentemente, diminuir a ação de radicais reativos do oxigênio, e com isso ajudaria na redução do estresse oxidativo, o qual é extremamente deletério às células neuronais (HASHIMOTO M, et al., 2002; KOMATSU W, et al., 2003; CALON F, et al., 2004).

No que se refere aos estudos que indicam a melhoria dos domínios cognitivos com a suplementação com ômega 3, porém que relatam a necessidade de mais estudos que formulem evidências científicas mais concretas, o GRUPO DE ESTUDIO AADYND (2017), apresentou que a deficiência de ômega 3 é danosa ao desenvolvimento do desenvolvimento cerebral, sendo assim a manutenção de níveis ideais de ômega 3 corrobora para manutenção das funções cerebrais, como a função cognitiva geral.

Sendo importante abordar que o ômega 3 é relevante para a neogênese e neuroplasticidade, destarte é um suplemento relevante para manter as funções cognitivas, sobretudo em idosos. Todavia, o estudo relata a necessidade de mais estudos controlados randomizados para definição da dose, tempo de suplementação e indicação adequada de tal suplementação. Em congruência com tal abordagem anterior, Tamayo GS, et al. (2017), realizou uma produção científica baseada em uma revisão da literatura, sendo selecionados 68 artigos científicos. Em tal revisão, abordou-se a positiva relação com a ingestão de ômega 3 com a melhora da função cognitiva em todos estudos. Sendo que realça a necessidade de avaliação da dose a ser iniciada, tempo e maneiras de medir os níveis de ácidos graxos ômega 3.

No contexto referente a abordagens controversas sobre os benéficos da suplementação de ômega 3 na cognição de portadores de DA, Rosa F, et al. (2018) aborda que há poucas evidências científicas sobre os benefícios da suplementação com ômega 3 no declínio da função cognitiva das pessoas portadoras de DA. Porém, destaca a necessidade de melhoria na qualidade e padronização da suplementação de ômega 3, para que se tenham melhores estudos sobre os efeitos tempo e dose-dependentes. Ademais, enfatiza a necessidade de aferir os valores de ômega 3 séricos no período antes e depois da suplementação alimentar com ômega 3, com o fito de otimizar a qualidade dos estudos científicos.

Em consonância com tal contexto controverso, Dangour AD, et al. (2012), realizou uma revisão sistemática contendo 7 estudos relevantes sobre a relação dos possíveis benefícios na cognição pela suplementação com ômega 3. Além disso, para expandir tal revisão foram realizados ensaios clínicos que incluíram indivíduos com a cognição comprometida ou com DA.

Tal revisão resultou que a suplementação de ômega 3 não apresentava evidências concretas que indicassem o uso de tal suplementação alimentar na rotina clínica, pois não apresentava melhoria e forma de prevenção de déficits cognitivos em pessoas adultas.

Ademais, Moreira CS, et al. (2020) refere através de uma revisão sistemática com ensaios clínicos randomizados que evidenciaram efeitos positivos na cognição, diante a suplementação com ômega 3. Entretanto, os estudos apresentaram baixa qualidade metodológica e não referiram resultados significativos para os contextos cognitivos de forma geral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se, portanto, algumas evidências que mostram que a suplementação de ômega 3 em pacientes idosos com DA melhora alguns de seus domínios cognitivos, principalmente naqueles que apresentam comprometimento cognitivo leve e DA de grau leve a moderado. No entanto, há necessidade de novos estudos envolvendo o uso clínico e doseamento correto da suplementação em pacientes de diferentes faixas etárias, pesquisas mais prolongadas com amostras maiores, para que haja uma consolidação das evidências científicas sobre os benefícios da suplementação do ômega 3 na DA.

REFERÊNCIAS

1. ABRAZ. Doença de Alzheimer. BVS. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/dicas/226_alzheimer.html. Acessado em: 27 abril de 2022.
2. ANDRIEU S, et al. Effect of long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly people with memory complaints (MAPT): a randomized placebo-controlled trial. *Neurol Lancet.*, 2017; 16(5): 377-389.
3. APRAHAMIAN I, et al. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Revista Brasileira de Clínica Médica.*, 2009, 7(1): 27-35.
4. BALEZTENA J, et al. Does omega-3 supplementation after the age of 65 influence cognitive function? Results of a systematic review. *An Sist Sanit Navar.*, 2017; 40(3): 433-442.
5. BEZERRA E e KOVÁCS MJ. Doença de Alzheimer: a experiência única de cuidadores familiares. *Psicol. USP.*, 2020; 31(1): 1-11.
6. BURCKHARDT M, et al. The Cochrane review: omega-3 fatty acids for the treatment. *Cochrane Library.*, 2016; 30: 671-674.
7. CALON F, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron.*, 2004; 43(5): 633-645.
8. CANHADA S, et al. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 na doença de Alzheimer: Uma revisão sistemática. Lume. Ufrgs. 2015.
9. CARDOSO SA, PAIVA I. Nutrição e alimentação na prevenção e terapêutica da demência. *Acta Port Nutr.*, 2017; 11: 30-34.
10. DANGOUR AD, et al. Omega 3 fatty acids and cognitive health in older people. *Br J Nutr.*, 2012; 107: 152-158.
11. FIALA M, et al. Modulation of innate immunity of patients with Alzheimer's disease by omega-3 fatty acids. *FASEB J.*, 2017; 31(8).
12. FORBES SC, et al. Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian Geriatrics Journal*, 2015; 18(4): 231-245.
13. FORLENZA VO. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Arch. Clin. Psychiatry*, 2005; 32(3).
14. FOTUHI M, et al. Consumo de peixe, ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa e risco de declínio cognitivo ou doença de Alzheimer: uma associação complexa. *Nat Clin Pract Neurol.*, 2009; 5(2): 140-152.
15. GRUPO DE ESTUDIO AADYND. Neuroplasticidad y ácidos grasos omega 3 en adultos mayores. *Diaeta*, 2017; 35(16).
16. HASHIMOTO M, et al. O ácido docosahexaenóico interrompe a fibrilação amilóide B1-40 in vitro e concomitantemente inibe os níveis de amiloide no córtex cerebral de ratos modelo da doença de Alzheimer. *Journal of Neurochemistry*, 2008; 107(6): 1634-1646.
17. KOMATSU W, 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 Radic Biol Med.*, 2003; 34(8).
18. KOTANI S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acid improves cognitive dysfunction. *new-Rosci Res.*, 2006; 56(2): 159-164.
19. LOEF M, et al. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr.*, 2013; 32(1): 01-23.
20. LUKIW WJ, et al. A role for docosahexaenoic acid- derived neuroprotectin D1 in neural cell survival an Alzheimer disease. *Journal of clinical investigation*, 2005; 115(10): 2774-2783.
21. MACHADO APR, et al. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 2020; 6(14).
22. MAHMOUDI MJ, et al. Effect of low dose omega-3 poly unsaturated fatty acids on cognitive status among older people: a doubleblind randomized placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord.*, 2014; 13(1).
23. MAZEREEUW G, et al. Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 no desempenho cognitivo: uma meta-análise. *Envelhecimento Neurobiol.*, 2012; 33(7): 17-29.

24. MOREIRA CS, et al. Dietary interventions and cognition of Alzheimers disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. *Dement. Neuropsychol.*, 2020; 14(3): 258-282.
25. OLIVEIRA PF, et al. Suplementação com ômega-3 e desempenho cognitivo de idosos: Uma revisão da literatura. *UEAD. SL*, 2018; 1(1): 1-6.
26. ORESTES VF, et al. Alzheimer Disease: correlation between memory and autonomy. *Arch. Clin. Psychiatry*, 2005; 32(3).
27. PETER RC, et al. Effects of Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Function in Mildly Hypertensive Older Adults. *Nutrients*, 2018; 10(1413): 1–14.
28. PHILHIPS MA, et al. 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*, 2015; 16(10): 24600–24613.
29. QUINTANILLA F, et al. Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia Elsevier*, 2020; 35(2): 107-114.
30. REITZ C, et al. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 2014; 7(3): 137-52.
31. REQUEJO HV. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr. Hosp.*, 2016; 33(4).
32. ROSA F. et al. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients*, 2018; 10(9): 1267.
33. SANTOS CRG e CARDOSO CKS. Effect of omega 3 supplementation alone or associated in patients with Alzheimer's disease: a systematic literature review. *HU Revista*, 2019; 45(4): 452-464.
34. SERENIKI A e VITAL MA. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul*. 2008; 30(1):1-17.
35. SOUZA TB, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1): 102-106.
36. SYDENHAM E, et al. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochranelibrary*. 2012; 6(6).
37. TAMAYO GS, et al. Suplementos nutricionales en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer: revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb.*, 2017; 33(1): 1-9.
38. THOMAS J, et al. Ácidos graxos ômega-3 na prevenção precoce da doença neurodegenerativa inflamatória: um foco na doença de Alzheimer. *Biomed Res Int*. 2015.
39. WAITZBERG DL e GARLA P. Contribución de los ácidos grasos omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutr. Hosp.* 2014; 30(3): 467-477.
40. WHO. Mundo falha em enfrentar o desafio da demência. WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>. Acessado em: 27 abril de 2022.
41. YACONG B, et al. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2017; 9(1): 01-11.