

Christianne Rosiak Gonzaga dos Santos<sup>1</sup>  
Camila Kellen de Souza Cardoso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento da população está associado ao aumento da incidência da doença de Alzheimer (DA), a qual causa graves complicações ao paciente. Os nutrientes imunomoduladores, como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) da série ômega 3 (w-3) podem auxiliar na melhora do quadro clínico da DA. **Objetivo:** Analisar o efeito da suplementação de PUFAs w-3 isolado ou associado na população idosa com DA. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura científica nas bases de dados *Pubmed* e *Science Direct*, que englobou ensaios clínicos em idosos com provável e/ou comprovado diagnóstico de DA e suplementados com PUFAs w-3 isolado ou associado, no idioma inglês e com os seguintes descritores em saúde (DECs): *brain*, *Alzheimer's disease*, *fatty docosahexaenoic acid* (DHA), *polyunsaturated fatty acids* (PUFA), *older and elderly people* e termo de pesquisa: *eicosapentaenoic acid* (EPA). O recorte temporal das publicações foi delimitado de 2006 a 2017. **Resultados:** foram selecionados 10 ensaios clínicos, cuja suplementação de w-3 favoreceu menor declínio no score de minixame de estado mental (MEEM), retardo da disfunção, melhora no domínio de agitação do inventário neuropsiquiátrico (NPI) e melhora dos sintomas depressivos pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Foram observadas mudanças significativas como aumento de apetite, peso, índice de massa corporal (IMC), EPA e DHA, além de reduções nos níveis séricos de albumina, ácido araquidônico (AA), ácido mirístico, interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1β) e fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e redução na liberação de prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>). Foram relatadas alterações positivas em alguns genes e em outros, redução de sua expressão, além de hipometilação de importantes genes. **Conclusão:** A suplementação de PUFAs w-3 exerceu efeito positivo em pacientes com DA grau leve a moderado.

Palavras-chaves: Cérebro; Doença de Alzheimer; Ácidos Docosa-Hexaenoicos Ácidos Graxos Insaturados.

### ABSTRACT

**Introduction:** Aging of the population is associated with an increased incidence of Alzheimer's disease (AD), which causes severe complications to the patient. Immunomodulatory nutrients such as polyunsaturated fatty acids (PUFAs) of the omega-3 (w-3) series may help improve the clinical picture of AD. **Objective:** To analyze the effect of supplementation of isolated or associated w-3 PUFAs in patients with AD. **Material and Methods:** This is a systematic review of the scientific literature in the *Pubmed* and *Science Direct* databases, which included clinical trials in elderly people with probable and / or proven diagnosis of AD supplemented with isolated or associated PUFAs w-3, in English and with the following health descriptors (DECS): *brain*, *Alzheimer's disease*, *fatty docosahexaenoic acid* (DHA), *polyunsaturated fatty acids* (PUFA), *older and elderly people* and search term: *eicosapentaenoic acid* (EPA). The time cut of publications was delimited from 2006 to 2017. **Results:** a total of 10 clinical trials were selected, whose w-3 supplementation favored a smaller decline in the Mini Mental Status Examination (MMSE) score, delayed dysfunction, improved neuropsychiatric inventory (NPI) agitation, and improved depressive symptoms by the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS). Significant changes were observed as increased appetite, weight, body mass index (BMI), EPA and DHA, as well as reductions in serum albumin levels, arachidonic acid (AA), myristic acid, interleukin-6 (IL-6), interleukin 1β (IL-1β), and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and reduced clearance of prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>). Positive alterations have been reported in some genes and in others, reduction of their expression, besides hypomethylation of important genes. **Conclusion:** Supplementation of PUFAs w-3 had a positive effect in patients with mild to moderate AD.

Key-words: Brain; Alzheimer's Disease; Docosahexaenoic Acids; Fatty Acids, Unsaturated.

✉ Christianne Santos

Rua Salvador, 173, quadra 123, lotes 14/21, apt. 104 A, Plaza de Espana, Parque Amazônia, Goiânia, Goiás CEP: 74843-050  
rosiak27@gmail.com

Submetido: 27/082019  
Aceito: 08/12/2019



## INTRODUÇÃO

Define-se como indivíduo idoso aquele com idade igual ou superior a 60 anos em países em desenvolvimento, e igual ou superior a 65 anos de idade em países desenvolvidos.<sup>1,2</sup> Estima-se que, em 2050, a população idosa representará cerca de 2 bilhões de indivíduos em todo o mundo, os quais serão muito acometidos pelas doenças neurodegenerativas (DNs).<sup>3</sup> Essas são caracterizadas por progressivas lesões no sistema nervoso central (SNC) e com sintomatologia que se sobrepõe à dos transtornos psiquiátricos.<sup>4</sup> A ocorrência das DNs é favorecida pelo avançar da idade, sendo a doença de Alzheimer (DA) o tipo mais recorrente, podendo atingir cerca de 115,4 milhões de idosos em 2050.<sup>5,6</sup>

Em 2009, *Alzheimer's Disease International* (ADI) publicou um relatório com estimativas de prevalência da DA até o ano de 2050. Já que em informações relativas ao ano de 2004 mostraram que a DA e outras demências colaboraram, em toda a população global com 0,8% de todos os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), 1,6% dos anos vividos com incapacidade e 0,2% dos anos de vida perdida. Em adição, os dados mostram uma estimativa para o ano de 2030 de 33,04 milhões de pessoas vivendo com DA na Ásia, 13,95 milhões na Europa, 14,78 milhões nas Américas e 3,92 milhões na África.<sup>5</sup>

Essa doença é progressiva, sendo a patogênese associada à presença de placas corticais de proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) extracelulares e emaranhados intraneurais da proteína TAU, perdas sinápticas e apoptose neuronal. No entanto, sua etiologia não está bem esclarecida.<sup>7</sup> Os sintomas mais presentes são perda da memória recente, falta de concentração, tremores, irritabilidade, depressão, desinibição, alterações do sono, alucinações e delírios visuais e/ou auditivos.<sup>8,9</sup>

Por conseguinte, o manejo de doenças crônicas como a DA pode ser feito pela estratégia da prevenção terciária que inclui a utilização de medicamentos para amenizar os sintomas e controlar a progressão da doença.<sup>10</sup> Estudos sugerem que o tratamento da DA com drogas que modulam a neurotransmissão seria a melhor estratégia para diminuir os sintomas da demência.<sup>11</sup> Entretanto, existem evidências científicas de que alguns nutrientes, como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) da série ômega 3 (w-3) também podem auxiliar na redução dos sintomas da DA.<sup>12-14</sup>

Isso seria possível visto que os PUFAs w-3 podem ser encontrados na massa cinzenta sob a forma de ácido docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA) e docosapentaenoico (DPA),<sup>15,16</sup> os quais exercem papel estrutural e funcional nas células cerebrais, células da glia e células dos endotélios, além de atuar em processos fisiológicos como a formação da memória e do controle da neuroinflamação.<sup>17,18</sup>

Logo, sabe-se que o envelhecimento está associado ao aumento da incidência da DA e causa graves complicações ao paciente, com importante impacto na saúde, na estrutura familiar, social e econômica, bem como os efeitos colaterais impostos pelos medicamentos. Nesse sentido, a nutrição, enquanto ciência, poderia auxiliar na melhora do quadro clínico da DA por meio de nutrientes imunomoduladores. Portanto, esse estudo teve como objetivo analisar na literatura científica o efeito da suplementação de PUFAs w-3 isolado ou associado em pacientes com DA.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizado foi uma revisão sistemática de literatura científica com pesquisa nas bases de dados Pubmed e Science Direct entre os meses de fevereiro a maio de 2019. O período de publicação dos artigos pesquisados para o quadro de resultados foi de 2006 a 2017, no idioma inglês e os descritores em saúde (DECs): *brain, Alzheimer's disease, fatty docosahexaenoic acid (DHA), polyunsaturated fatty acids (PUFA)* e termo de pesquisa: *eicosapentaenoic acid (EPA)* e *older and elderly people*.

Foram incluídos ensaios clínicos de estudos randomizados, duplo-cegos, nos quais o w-3, em qualquer dosagem, foi comparado com o placebo no tratamento de pessoas idosas com diagnóstico e/ou provável diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) ou ambas. Foram excluídos estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle), bem como estudos com animais e in vitro.

Foram incluídos participantes que receberam diagnóstico de DA conforme Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quarta edição (DSM-IV) além de escore entre 15 e 30 do MEEM; todos residentes em suas casas e fazendo tratamento com inibidores de acetilcolina esterase por três meses antes de se iniciarem as pesquisas, sendo requisitado que seu uso continue ao longo das mesmas. Foram excluídos indivíduos que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroides, anticoagulantes e bebidas alcoólicas em excesso; presença de alguma doença concomitante grave e sem cuidador.

Os desfechos primários investigados foram menor declínio no score de mini exame de estado mental (MEEM); e os desfechos secundários foram retardo da disfunção, melhora no domínio de agitação do inventário neuropsiquiátrico (NPI), melhora dos sintomas depressivos pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), medida global da gravidade e deterioração da demência, perturbação comportamental, humor, atividades do dia a dia.

Para escolha dos artigos, foi feita uma leitura do título para selecionar quais estavam de acordo com o tema. Em seguida, os resumos desses foram lidos para identificar aqueles que possuíam os objetivos e a

intervenção do que se pretendia estudar. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos demais artigos e foram incluídos aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão, conforme está apresentado no fluxograma (figura 1).

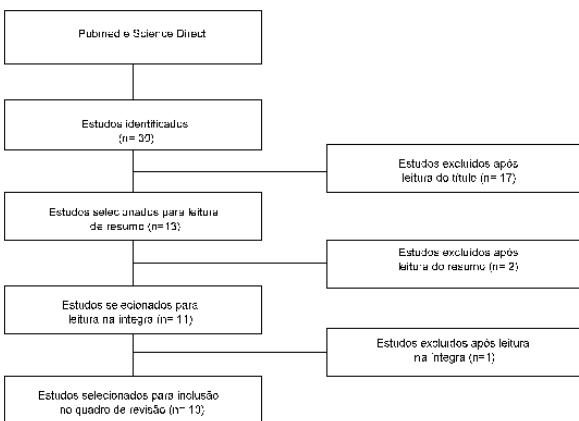
## RESULTADOS

Muitos estudos têm sido realizados de forma sistemática sobre a DA a fim de elaborar terapias para reduzir a incidência e controlar os sintomas da doença. Sendo assim, pesquisas tem avaliado o uso do w-3 na tentativa de minimizar o quadro clínico imposto ao paciente com DA (Quadro 1).

Foram analisados 10 estudos que pesquisaram uma população idosa na faixa etária  $74 \pm 9$  anos e com diagnóstico de DA leve ou moderado. Os participantes foram randomizados em quatro blocos através do uso de envelopes selados e, em seguida, foi criada uma tabela computadorizada com números aleatórios referentes a quem ia receber 4 cápsulas diárias de 430 mg de DHA, 150 mg de EPA (EPAX1050TG; Pronova BiocareA/S, Lysaker, Norway) e 4 mg de tocoferol por 6 meses ou 1 cápsula de placebo com 1 grama de óleo de milho, deste 0,6g de ácido linoleico, além de 4mg de tocoferol em cápsula, uma vez ao dia por igual período. Os diferentes aspectos que foram avaliados e seus resultados foram descritos abaixo.

### Freund-Levi et al<sup>12</sup>

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo cujo objetivo foi determinar os efeitos da suplementação dietética do w-3, em pacientes com DA leve a moderado, em suas funções cognitivas, participaram 174 indivíduos.<sup>12</sup> Após o período de suplementação, todos os participantes receberam 4 cápsulas de DHA, EPA e tocoferol por 6 meses.



**Figura 1:** Fluxograma de pesquisa e seleção dos artigos utilizados nesse estudo.

Após a experimentação, observou-se não haver diferença entre os grupos para MEEM e ADAS-cog após os períodos de 6 e 12 meses. No subgrupo DA leve com MEEM >27, notou-se redução do declínio no score de MEEM e retardo da disfunção cognitiva pós w-3 ( $p=0,02$ ).<sup>12</sup>

Portanto, esse estudo mostrou que houve efeitos positivos no retardo da disfunção cognitiva em um pequeno número com DA leve.<sup>12</sup>

### Freund-Levi et al<sup>19</sup>

O estudo de Freund-Levi et al<sup>19</sup> teve como objetivo determinar as consequências da suplementação dietética do w-3 em pacientes com DA leve a moderado nos sintomas comportamentais e psiquiátricos, funções diárias e possível relação com o genótipo ApoE4, através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo. Participaram 174 indivíduos.<sup>19</sup>

Ao final do experimento não foram observados efeitos globais nos sintomas neuropsiquiátricos e nas atividades de vida diárias (AVDs). Notou-se melhora no domínio de agitação do NPI em portadores APOE moega4 ( $p=0,006$ ) e nos sintomas depressivos pelo MADRS em portadores não APOE omega4 ( $p=0,005$ ).<sup>19</sup>

### Faxen Irving et al<sup>20</sup>

Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de estudar os efeitos da suplementação de w-3 no peso e no apetite de pacientes com DA leve e moderado, em relação aos biomarcadores inflamatórios e APOE4, participaram 174 pacientes.<sup>20</sup>

Ao término do período de suplementação de w-3 ou placebo, todos receberam w-3 e tocoferol por mais 6 meses. Ao final dos 6 primeiros meses, observou-se que houve aumento do EPA ( $p<0,001$ ), DHA ( $p<0,001$ ), peso ( $p<0,05$ ), IMC ( $p<0,05$ ) e redução da albumina ( $p<0,01$ ) no grupo de intervenção. Após o período de suplementação de 12 meses, houve aumento do apetite no grupo como um todo ( $p= 0,01$ ).<sup>20</sup>

### Vedin et al<sup>21</sup>

O estudo de Vedin et al<sup>21</sup> teve como objetivo identificar se a suplementação através da dieta com óleo de peixe rico em DHA poderia influenciar na liberação de prostaglandinas (PGF) das células mononucleares de sangue periférico (PBMC) em pacientes com DA leve a moderado. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e que participaram 21 pacientes. Após o período intervencional, observou-se redução na liberação de estímulo de prostaglandina F2a (PGF2a).<sup>21</sup>

### Vedin et al<sup>14</sup>

**Quadro 1:** Ensaios clínicos sobre efeito do ômega 3 na doença de Alzheimer (DA).

<b>Autor/ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Protocolo de intervenção</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
Freund-Levi et al <sup>12</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	174 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 89): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 85): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol  Duração: 6 meses  GI e GC (todos):4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA  Duração: 6 meses	Todos: após a intervenção não houve diferença entre GI x GC para MEEM e ADAS-cog aos 6 e 12 meses  Subgrupo DA leve MEEM >27 (n=32): ↑declínio no score de MEEM e retardo da disfunção cognitiva pós w-3(p=0,02)	Efeitos positivos foram observados no retardo da disfunção cognitiva em um pequeno grupo de pacientes com DA leve (MEEM 27 pontos)
Freund-Levi et al <sup>19</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	174 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n=89): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 85): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses  GI e GC (todos): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA Duração: 6 meses	72% eram portadores do APOE 4  Após intervenção: Sem efeitos globais nos sintomas neuropsiquiátricos e nas AVDs Houve melhora no domínio de agitação do NPI em portadores APOE omega4 (p= 0,006) e nos sintomas depressivos pelo MADRS em portadores não APOE omega4 (p= 0,005)	Efeitos positivos foram encontrados nos sintomas depressivos (avaliados pelo MADRS) e sintomas de agitação (avaliados pelo NPI) em certos portadores e não portadores de APOE 4
Faxen Irving et al <sup>20</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	174 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 89): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 85): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses  GC e GC (todos): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA  Duração: 6 meses	GI (após 6 meses): EPA (p<0,001), DHA (p<0,001), peso (p<0,05), IMC (p<0,05) e albumina (p< 0,01)  GI x GC (após 12 meses): peso (p<0,01), IMC (p< 0,01), apetite (p< 0,05), DHA (p<0,05), ↑EPA e ↑albumina (p< 0,01)	O suplemento de ácido graxo ômega-3 enriquecido com DHA pode afetar positivamente o peso e o apetite em pacientes com DA leve a moderado

<b>Autor/ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Protocolo de intervenção</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
Vedin et al <sup>21</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	21 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n=9): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 12): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses	GI: ↑EPA plasma (p<0,008) e ↑DHA plasma (p<0,008)  Estimulação LPS: ↑IL- 6 (p<0,008), ↑IL-18 (p< 0,008), ↑G-CSF (p< 0,02) e ↑liberação de PGF2α	A redução na liberação específica de estímulo PGF2α de PBMC após suplementação de DHA pode ser um evento relacionado à redução das reações inflamatórias associadas a ingestão de ácidos graxos ômega-3
Vedin et al <sup>14</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	16 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74 ±9 anos	GI (n=11): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 5) 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses	GI: ↑DHA (p<0,00006) e ↑EPA (p<0,00004)  Todos os genes foram significativamente regulados após tratamento com w-3	Suplementação w-3 afetou a expressão de genes que influenciam processos inflamatórios, podendo ser importante para a DA
Freund-Levi et al <sup>22</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	33 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 18): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 15): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses	GI: ↑DPA (p<0,05), ↑EPA (p<0,001), ↑DHA (p< 0,01), ↑ácido mirístico (p< 0,01), ↑AA (p< 0,01), ↑DTA (p< 0,01) e ↑w-6/w-3 (p<0,001)	Essa suplementação conferiu mudanças no perfil ácidos graxos W-3 no fluido cerebrospinal, o que sugere a transferência desses ácidos graxos pela barreira hematoencefálica
Freund-Levi et al <sup>23</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	37 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 20): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n=17): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses	Não houve alterações significativas no 8-iso-PGF2α e PGF2α	Os achados indicam que a suplementação, de w-3 em pacientes com DA não teve um efeito claro sobre a formação de radicais livres ou formação de prostaglandina

<b>Autor/ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Protocolo de intervenção</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
Wang et al <sup>24</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	15 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n=8): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n=7): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol  Duração: 6 meses	GI: ↑AA (p<0,05), ↑DHA (p<0,05) e ↑EPA (p<0,05) Impediu ↑SPMs (via PBMCs) e houve mudanças positivas na função cognitiva	A suplementação com w-3 PUFAs preveniu uma redução nos SPMs liberados de PBMCs de pacientes com DA, que foi associado com mudanças na função cognitiva
Eriksdotter et al <sup>25</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	165 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 89): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 85): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses  GI e GC (todos): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA Duração: 6 meses	GI: Mulher x Homem (análise bivariada): ↑EPA (p= 0,004) e ↑DPA (p= 0,025) Houve menor declínio cognitivo no score ADAS-cog após aumento dos níveis de DHA no plasma (p=0,016)	O estudo sugere relação entre os níveis plasmáticos de w-3 e preservação da cognição
Karimi et al <sup>13</sup>	ECR Duplo-cego Placebo controlado	63 pacientes com DA leve a moderado Faixa etária: 74±9 anos	GI (n= 30): 4 cápsulas/dia: 430 mg DHA+ 150mg EPA + 4mg/dia tocoferol  GC (n= 33): 1 cápsula/dia: 1g óleo de milho (0,6g ácido linoleico) + 4mg tocoferol Duração: 6 meses	GI: ↑DHA (p<0,001) e ↑EPA (p<0,001) Hipometilação CpG2 (p= 0,015) Hipometilação CpG3 (p = 0,049) Hipometilação CpG4 (p= 0,025) Hipometilação CpG1-4 (p=0,017)	A suplementação com w-3 foi associada à hipometilação global de DNA nos leucócitos de sangue periférico

AA: Ácido araquidônico; ADAS-COG: Escala de avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva; AVDS: atividades de vida diárias; CpG: 5'-citosina-fosfato-guanina-3'; DHA: Ácido docosaexaenoico; DPA: Ácido docosapentaenoico; DTA: Ácido docosatetraenoico; EPA: Ácido eicosapentaenoico; G-CSF: Fator estimulante de colônias de granulócitos; GC: Grupo controle; GI: Grupo intervenção; IL- 1β: Interleucina 1 β; IL-6: Interleucina 6; IMC: índice de massa corporal; LPS: Lipopolissacarídeo; MADRS: Escala de Depressão de Montgomery-Asberg; MEEM: Mini exame de estado mental; NPI: inventário neuropsiquiátrico; PBMCs: células mononucleares de sangue periférico; PGF-2α: Prostaglandina F 2α; SPMs: Mediadores Pré-solventes especializados; 8-iso-PGF2α: 8-iso prostaglandina F2α.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 16 participantes, que objetivou determinar os efeitos da suplementação de w-3 rico em DHA na expressão gênica das PBMC em pacientes com DA leve a moderado. Ao final dos 6 meses de suplementação, notou-se que todos os genes foram regulados de forma significativa.<sup>14</sup>

#### Freund-Levi et al<sup>22</sup>

Freund-Levi et al<sup>22</sup>, por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, tiveram como objetivo avaliar se a suplementação de w-3 interfere no perfil dos ácidos graxos do líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA leve a moderado. O estudo teve 33 participantes e o resultado ao término do mesmo foi o aumento dos níveis plasmáticos e no líquido cefalorraquidiano de DPA ( $p < 0,05$ ), EPA ( $p < 0,001$ ), DHA ( $p < 0,01$ ) e redução dos ácidos mirístico ( $p < 0,01$ ), aracdônico (AA) ( $p < 0,01$ ).<sup>22</sup>

#### Freund-Levi et al<sup>23</sup>

Ensaio clínico randomizado, duplo-placebo, placebo-controlado com 37 participantes, o qual teve o intuito de avaliar qual o efeito da suplementação de w-3 no estresse oxidativo e nos biomarcadores inflamatórios de pacientes com DA leve a moderado. Ao final do período de suplementação, observou-se que não houve alterações significativas no 8-iso prostaglandina F2 $\alpha$  (8-iso-PGF2  $\alpha$ ) e PGF2 $\alpha$ .<sup>23</sup>

#### Wang et al<sup>24</sup>

O estudo de Wang et al<sup>24</sup> objetivou avaliar se suplementar DHA e EPA nas quantidades supracitadas afetaria a produção de mediadores pré-solventes especializados (SPMs) e quais efeitos causaria sobre a cognição e outros biomarcadores em pacientes com DA leve a moderado. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 15 participantes e que teve como resultados a redução do AA ( $p < 0,05$ ) e aumento de DHA e EPA ( $p < 0,05$ ). Além da redução da liberação de SPMs e mudanças positivas na função cognitiva.<sup>25</sup>

#### Eriksdotter et al<sup>25</sup>

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 165 participantes cujos objetivos foram avaliar os efeitos da suplementação de w-3 rico em DHA no desempenho cognitivo de pacientes com DA leve a moderado. Após o período de suplementação, todos os participantes receberam 4 cápsulas/dia de 430 mg DHA mais 150mg EPA por 6 meses. Como resultado foi relatado menor declínio cognitivo no score ADAS-cog após aumento dos níveis

de DHA no plasma ( $p < 0,016$ ).<sup>25</sup>

#### Karimi et al<sup>13</sup>

O estudo de Karimi et al<sup>13</sup> objetivou analisar se a suplementação com w-3 rico em DHA teria efeitos sobre a metilação dos leucócitos do sangue periférico (PBLs) e sobre as concentrações plasmáticas de DHA e EPA em pacientes com DA leve e moderado. A pesquisa contou com 63 participantes e ao final da mesma, observou-se aumento dos níveis plasmáticos de DHA e EPA ( $p < 0,001$ ) e hipometilação de derivados da 5'-citosina-fosfato-guanina-3' (CpG).<sup>13</sup>

## DISCUSSÃO

### Ácidos Graxos

Os PUFAs w-3 são constituídos, principalmente, pelos ácidos docosahexaenoico (DHA), docosapentaenoico (DPA) e eicosapentaenoico (EPA). Já os PUFAs da série ômega-6 (w-6) são representados pelo ácido araquidônico (AA) e ácido docosatetraenoico (DTA), ao passo que o ácido mirístico é um tipo de ácido graxo saturado (AGS).<sup>17,18,26</sup> Vale ressaltar que os valores de DHA, DPA e EPA costumam estar reduzidos em pacientes com DA, enquanto AA e DTA e ácido mirístico estão aumentados.<sup>27,28</sup>

Após a intervenção com DHA e EPA houve aumento de DHA, DPA e EPA plasmático e redução de ácido mirístico, AA e DTA.<sup>13,14,20,22,24</sup> Sabe-se que, após sucessivos processos de alongamento e dessaturação do w-3 e w-6, ocorre a produção, respectivamente, de EPA e AA, os quais servem de substrato para a produção dos eicosanoides.<sup>29</sup> Os mediadores com função anti-inflamatória são produzidos a partir do EPA e incluem as prostaglandinas série 3 (PG3), tromboxanos série 3 (TXA3) e leucotrienos série 5 (LT5). O AA, por sua vez, interfere na produção de eicosanoides pró-inflamatórios como prostaglandinas série 2 (PG2), leucotrienos série 4 (LT4) e tromboxanos série 2 (TX2), que contribuem para formação de trombos e ateromas.<sup>15</sup>

Estudos sugerem que o consumo de w-3 pode inibir a produção de eicosanoides pró-inflamatórios derivados de AA pela maior oferta de EPA e DHA. Para obter tais efeitos, deve-se atentar para a proporção recomendada de w-6 e w-3, que é a de 5:1.<sup>30</sup> Dessa forma, a capacidade anti-inflamatória do w-3 seria potente ao ponto de minimizar os efeitos pró-inflamatórios do AA e melhorar sintomas de DA, por se tratar de uma doença com características inflamatórias.<sup>28</sup>

### Genes e Metilação do DNA

Os genes estudados que têm possível relação com a DA são apolipoproteína E alelo 4 (ApoE  $\epsilon$ 4), MS4A3, NAIP, DRG1, CD63, hidroxisteroide 17 $\beta$

desidrogenase-1 (HSD17B11), RAB27A, CASP4, supressor de TY4 homólogo 1 (SUPTH4H1), UBE2V1, RHOB, valosin (VCP), LOC399491, ZNF24, SORL1, manosidase alfa classe 2ª número1 (MAN2A1), PARP1, proteína de reconhecimento de estrutura 1 (SSRP1), enzima conjugadora de ubiquitina proteína E2 (UBCH7BP), RAB27A (RAS-proteína associada RAB27A) e complexa subunidade-5 proteica (ANAPC5). Esses exercem inúmeras funções importantes, variam desde a composição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e de muito baixa densidade (VLDL-c); processamento da proteína precursora amiloide (APP), formação e destruição da A $\beta$ ; interação com ApoE  $\epsilon$ 4 e proteína TAU. Além disso, atuam como receptor de sinais de membranas celulares e de proteínas intracelulares; sinalizam as proteases de bactérias e cálcio; participam de ativação, adesão, diferenciação e apoptose celulares e de funções que estejam ligadas a desintoxicação. Por fim, estão ligadas a ação dos esteroides e metabolismo de lipídeos, transcrição e reparação de ácido desoxirribonucleico (DNA) e participam de atividades neuronais, ou seja, funções que podem influenciar diretamente as DNs, como a DA.<sup>31-42</sup>

No entanto, os genes diretamente envolvidos com a DA não estão totalmente esclarecidos na literatura científica. Sabe-se que a ApoE  $\epsilon$ 4, um dos genes mais discutidos nesse aspecto, é encontrado em uma frequência três vezes maior em indivíduos com DA quando comparados àqueles sem a doença.<sup>43</sup> Os demais genes citados no estudo foram pesquisados na tentativa de se estabelecer a relação com a DA.<sup>14</sup>

Por conseguinte, a metilação do DNA também foi avaliada nos estudos, a qual consiste em adicionar um grupo metil da S-adenosil metionina em regiões da molécula do DNA. A metilação do DNA é um mecanismo importante para o SNC por reprimir ou ativar a expressão de genes conforme situações específicas e estabilização genômica, impedindo assim, que ocorram transcrições inadequadas. Nesse sentido, autópsias de tecidos cerebrais de pessoas com DA mostraram casos de hiper ou hipometilação de vários daqueles genes.<sup>44-47</sup>

Após utilização do protocolo de DHA e EPA não houve resultado significativo sobre ApoE  $\epsilon$ 4.<sup>20</sup> Nove genes foram regulados positivamente, são eles: MS4A3, NAIP, DRG1, CD63, HSD17B11, RAB27A, CASP4, SUPT4H1 e UBE2V1. Os genes cuja expressão foi diminuída são: RHOB, VCP, LOC399491, ZNF24, SORL1, MAN2A1, PARP1, SSRP1, ARIH1 e ANAPC5.<sup>14</sup> Alguns desses genes estão envolvidos em processos inflamatórios e outros em desajustes neurológicos, o que confirma o caráter inflamatório da DA e que pode justificar sua sintomatologia.<sup>13</sup>

Apesar de ser o mais citado, não foi observado relação clara entre o consumo de w-3 com ApoE  $\epsilon$ 4.<sup>20</sup> Os processos de regulação positiva e negativa de diversos genes pode ser justificada analisando variáveis como a população e a idade, os tipos de PUFA, as doses, a

duração da intervenção e os órgãos alcançados pelos ácidos graxos. Os níveis plasmáticos de DHA e EPA foram significativamente aumentados, o que pode interferir no processo inflamatório, uma vez que o w-3 inibe a produção de eicosanoides melhorando todo o quadro de inflamação.<sup>14</sup>

A hipometilação do DNA ocorrida após a suplementação de DHA e EPA pode ser justificada pelos efeitos que o w-3 pode exercer em processos celulares como modulação do receptor de superfície, bomba de íons, fatores de transcrição e na regulação epigenética, no caso, metilação do DNA nas regiões formadoras dos genes. Logo, a suplementação dietética de w-3 pode interferir na expressão genética por meio da hipometilação, influenciando processos inflamatórios, como o que ocorre na DA.<sup>13</sup>

### Citocinas Pró-Inflamatórias

A interleucina -1 $\beta$  (IL- 1 $\beta$ ) e interleucina - 6 (IL-6) são citocinas envolvidas na resposta imune, com características pró-inflamatórias e da hematopoiese.<sup>48</sup> O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é um fator de crescimento hematopoiético, o qual desenvolve efeitos protetores aos neurônios e participa da neurogênese.<sup>49</sup> Já a prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) é um eicosanoide sintetizado a partir do AA ou pela via prostaglandina E2 a partir do AA, sendo envolvida em processos de estresse oxidativo, inflamação e envelhecimento.<sup>50,51</sup> Por fim, o 8-iso prostaglandina F2 $\alpha$  (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) é um importante isoprostano, formado a partir de reações de peroxidação não enzimática do AA, sendo um importante biomarcador usado para detectar níveis aumentados de peroxidação dos lipídeos.<sup>52</sup>

Os estudos têm mostrado que concentrações aumentadas de IL-1 $\beta$  e IL-6 estão associados com declínios cognitivos em pacientes com DA.<sup>53,54</sup> Foram encontrados também elevados níveis de G-CSF no líquido cefalorraquidiano e no parênquima cerebral de paciente com DA. Apesar da função mencionada anteriormente, esse aspecto pode ser negativo, pois quando os receptores do G-CSF se ligam às placas A $\beta$  são emitidos estímulos às células da micróglia que pode resultar em aumento de mediadores pró-inflamatórios.<sup>55,56</sup> Enquanto estudos mostraram que os níveis de PGF2 $\alpha$  estavam elevados nos neurônios piramidais do hipocampo de pacientes com DA;<sup>51</sup> também foi relatado um aumento dos isoprostanos nesses pacientes.<sup>57</sup>

Após a suplementação de w-3 houve redução significativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e G-CSF no plasma, quanto ao PGF2 $\alpha$  observou-se a redução de sua liberação.<sup>21</sup> Quanto aos níveis de 8-iso-PGF2 $\alpha$  não foram detectadas modificações importantes.<sup>23</sup> Esses resultados podem ter ocorrido pela ação do w-3 ao reduzir metabólitos eicosanoides levando a baixa estimulação do sistema inflamatório como as citocinas e o G-CSF, diminuindo assim o quadro inflamatório característico da



DA, o que pode resultar na melhora de sintomatologia e quadro cognitivo.<sup>21</sup> Quanto aos níveis não alterados de 8-iso-PGF2 $\alpha$ , a suplementação de w-3 talvez não tenha sido suficiente para interferir na formação de F2-isoprostano mediada por radicais livres.<sup>23</sup>

### Score de MEEM e ADAS-COG e declínio cognitivo

O comprometimento cognitivo está associado ao envelhecimento natural das células do SNC resultando em déficit progressivo da concentração, memória, atenção, linguagem, percepção, inibição do impulso, estresse e humor.<sup>58,59</sup> Para tanto, testes foram criados para mensurar os sintomas neuropsiquiátricos relacionados à redução dessas funções cognitivas e são utilizados, em grande escala, em pacientes em estágio prodromático da DA como o inventário neuropsiquiátrico (NPI), mini exame do estado mental (MEEM) e avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog).<sup>25</sup> Outro teste utilizado é a Escala de Depressão Montgomery Asberg (MADRS), com o objetivo de diagnosticar quadros depressivos em pacientes com DA.<sup>12,19,24</sup>

Os estudos mostram que os pacientes com DA apresentam comprometimento cognitivo maior em relação a idosos sem essa demência.<sup>60,61</sup> Após a intervenção com w-3 pacientes com DA muito leve tiveram menor declínio no score e retardo da disfunção cognitiva avaliado por meio do MEEM, melhora no domínio de agitação do NPI e nos sintomas depressivos pelo MADRS, além de redução mais lenta da taxa de declínio medida pelo ADAS-cog.<sup>12,19,25</sup> Por fim, houve mudanças positivas na função cognitiva dos pacientes avaliados.<sup>24</sup>

Os resultados podem ser justificados pelo aumento dos níveis de DHA e EPA no líquido cerebrospinal após suplementação oral. A hipótese seria que esses podem atravessar a barreira hematoencefálica e assim, exercerem efeito sobre o cérebro ao interferir nos níveis de neurotransmissores e na fluidez das membranas. Em adição, tem-se a redução dos eicosanoides pró-inflamatórios que podem estar aumentados em pacientes com DA, dessa forma, o w-3 poderia influenciar a neuropatologia dessa demência.<sup>19,24,25</sup>

### Marcadores nutricionais: peso, albumina, IMC e apetite

Os marcadores avaliados nos estudos foram peso, apetite, índice de massa corporal (IMC) e albumina sérica. Sendo que essa proteína está em maior presença no plasma sanguíneo, cuja função está relacionada à ligação e ao transporte de moléculas endógenas e exógenas. Além de participar de atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e antitrombóticas.<sup>20,62,63</sup>

Os estudos realizados em pacientes com DA

mostram alterações em marcadores como redução do peso corporal em cerca de 30-40% desses indivíduos,<sup>64</sup> maior score de perda de apetite em relação ao aumento do mesmo e,<sup>65</sup> logo, baixo IMC.<sup>66</sup> E por fim, valores expressivamente aumentados de albumina sérica no plasma e no cérebro, provavelmente pelo aumento da agregação dessa proteína estimulado pelo aumento da glicação e nitrotirosinação, detectados no cérebro de pacientes com DA.<sup>67,68</sup> Ao final da suplementação com w-3 houve aumento do peso corporal, apetite e IMC e redução significativa dos níveis de albumina sérica.<sup>20</sup>

Dessa forma, os distúrbios alimentares são frequentes em pacientes com DA justificados pela progressão neurodegenerativa que leva a dificuldade de mastigação e deglutição, mudança de apetite e hábitos alimentares.<sup>69</sup> Acredita-se que o w-3 pode intervir na neuropatologia, como já discutido, devido à redução na produção de eicosanoides pró-inflamatórios promovendo melhora nos marcadores de peso corporal, apetite e IMC.<sup>20,24</sup> Enquanto a diminuição da albumina pode ter ocorrido pelo fato do w-3 participar da regulação do processo de transcrição do DNA, sugerindo que a expressão genética da albumina sérica pode ter sido afetada.<sup>20</sup> No entanto, vale discutir esse ponto com cautela, pois no paciente geriátrico é comum a redução da albumina como processo natural do envelhecimento pela redução da massa magra e do tamanho dos órgãos, destacando que uma perda de albumina acima de 20% pode estar associada à desnutrição proteica e hipermetabolismo.<sup>70</sup>

### Ômega 3 e associações

Sobre a suplementação de vitamina E em adição ao DHA e EPA, alguns estudos foram realizados com 4 mg desse nutriente.<sup>12,19</sup> Observou-se que a vitamina E exerce papel antioxidante solúvel em meio lipídico e suas formas são conhecidas como reguladoras da expressão gênica e transdução de sinal. Além de funcionarem como moduladores inflamatórios, o que poderia exercer um efeito benéfico na fisiopatologia da DA.<sup>71,72</sup>

### Efeitos colaterais e recomendações

Nos artigos avaliados não foram relatados efeitos colaterais após a suplementação via oral de w-3.<sup>12,14,19-25</sup> Os estudos apresentaram protocolos de intervenção de 1,7g de DHA e 0,6g de EPA por dia para participantes de ambos os sexos. Existe uma recomendação internacional de w-3 para prevenção e intervenção pós-diagnóstico da DA de 1,6g/dia para homens e 1,1g/dia para mulheres, sem discriminar DHA e EPA.<sup>73</sup> No Brasil, existe recomendação para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares que varia de 0,5 a >2g/dia de EPA e DHA,<sup>74</sup> não especificamente para DA.

## CONCLUSÃO

A suplementação de PUFAs w-3 isolado ou associado exerceu efeito positivo na maioria dos estudos avaliados em pacientes com DA grau leve a moderado, o qual foi percebido pela redução do declínio cognitivo, da inflamação, bem como alterações positivas em genes relacionados ao quadro inflamatório e às desordens cerebrais. Além disso, foi constatado aumento do EPA, DHA e melhora do estado nutricional evidenciando que a nutrição tem papel essencial e seguro no controle e tratamento da DA.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). World report on ageing and health. Geneve: WHO; 2015.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing. New York: United Nations; 2015.
- Scazufca M, Cerqueira A, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MCOS et al. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. *Revsp.* 2002; 36(1):6. doi:10.1590/S0034-89102002000700018.
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(2):126-33. doi: 10.4088/JCP.10m06382oli.
- Alzheimer's Disease International (ADI). Relatório sobre a doença de Alzheimer no mundo 2009: resumo executivo. Illinois: 2009.
- Tosto G, Monsell SE, Hawes SE, Bruno G, Mayeux R. Progression of extrapyramidal signs in Alzheimer's disease: clinical and neuropathological correlates. *J Alzheimers Dis.* 2015; 49(4):1085-93. doi: 10.3233/JAD-150244.
- Shoshan-Barmatz V, Nahon-Crystal E, Shteinfer-Kuzmine A, Gupta R. VDAC1, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Res.* 2018; 131(1):87-101. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.010.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015; 77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
- Taylor CA, Greenlund SF, McGuire LC, Lu H, Croft JB. Deaths from Alzheimer's disease: United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(1):521-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6620a1.
- Bua X-L, Jiaoa S-S, Lianb Y, Wanga Y-J. Perspectives on the tertiary prevention strategy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13(3):307-16. doi: 10.2174/1567205013666151215110114.
- Anand R, Gill K D, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. *Int J Neuropharmacol.* 2014; 76(1):27-50. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.004.
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: omegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006; 63(10):1402-8.
- Karimi M, Vedin I, Freund-Levi Y, Basun H, Faxén-Irving, Eriksdotter M et al. DHA-rich n-3 fatty acid supplementation decreases dna methylation in blood leukocytes: the omegAD study. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(4):1157-65. doi: 10.3945/ajcn.117.155648.
- 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.* 2012; 7(4): e35425. doi: 10.1371/journal.pone.0035425.
- Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Devl Neuroscience.* 2000; 18(1):383-99.
- Mc Namara RK, Asch RH, Lindquist DM, Krikorian R. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: an update on neuroimaging findings. *PLEFA.* 2018; 136(1):23-34. doi:10.1016/j.plefa.2017.05.001.
- Hashimoto K. Role of soluble epoxide hydrolase in metabolism of pufas in psychiatric and neurological disorders. *Front Pharmacol.* 2019; 10(1):36. doi: 10.3389/fphar.2019.00036.
- Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(1):12-38. doi: 10.1124/pr.117.014092.
- Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(2):161-9. doi: 10.1002/gps.1857. PMID: 17582225.
- Irving GF, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Basun H, Brismar K, Hjorth E et al. Omega-3 fatty acid supplementation effects on weight and appetite in patients with Alzheimer's disease: the omega-3 Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr*

- Soc. 2009; 57(1):11-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02055.x.
21. Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Hjorth E, Irving GF et al. Reduced prostaglandin F release from blood mononuclear leukocytes after oral supplementation of  $\omega$ 3 fatty acids: the OmegAD study. *J Lipid Res.* 2010; 51(5):1179-85. doi: 10.1194/jlr.M002667.
22. Freund-Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Eriksdotter M et al. *J Intern Med.* 2014; 275(4):428-36. doi: 10.1111/joim.12166.
23. Freund-Levi Y, Vedin I, Hjorth E, Basun H, Faxén Irving G, Schultzberg M et al. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in patients with Alzheimer's disease: the omegAD study. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3):823-31. doi: 10.3233/JAD-132042. PMID: 24934544.
24. 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.* 2015; 56(3):674-81. doi: 10.1194/jlr.P055418.
25. 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 ender in Alzheimer's disease patients during oral omega-3 fatty acid supplementation: the omegAD study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(3):805-12. doi: 10.3233/JAD-150102.
26. Baranowska-Bosiacka I, Olszowski T, Gutowska I, Korbecki J, Rebacz-Marón E, Barczak K et al. Fatty acid levels alterations in THP-1 macrophages cultured with lead (Pb). *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 52(1):222-31. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.01.003.
27. Esposito G, Giovacchini G, Liow JS, Bhattacharjee AK, Greenstein D, Schapiro M et al. Imaging neuroinflammation in Alzheimer disease with radiolabeled arachidonic acid and pET. *J Nucl Med.* 2008; 49(9): 1414-21. doi:10.2967/jnumed.107.049619.
28. Lu Y, Nguyen PH, Sterpone F, Salisbury Jr FR, Derreumaux P. Amyloid- $\beta$  (29-42) dimeric conformations in membranes rich in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Phys Chem B.* 2019; 123(12):2687-96. doi: 10.1021/acs.jpccb.9b00431.
29. Zárate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA, Rodríguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Transl Med.* 2017; 6(1):25. doi: 10.1186/s40169-017-0153-6.
30. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. Joint FAO/WHO expert consultation on fats and fatty acids in human nutrition. 2008. [citado em 2008 Dec] Disponível em: <http://www.fao.org/ag/agn/nutrition/docs/Fats%20and%20Fatty%20Acids%20Summary.pdf>.
31. Lundová T, Stambergová H, Zemanová L, Svobodová M, Havránková J et al. Human dehydrogenase/reductase (SDR family) member 8 (DHRS8): a description and evaluation of its biochemical properties. *Mol Cell Biochem.* 2016; 411(1-2):35-42. doi: 10.1007/s11010-015-2566-0.
32. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90(5):1977-81.
33. Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(8):1322-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.05.006.
34. Ishibashi T, Yokota T, Satoh Y, Ichii M, Sudo T, Doi Y et al. Identification of MS4A3 as a reliable marker for early myeloid differentiation in human hematopoiesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495(3):2338-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.117.
35. Huang YA, Zhou B, Wernig M, Südhof TC. ApoE2, apoe3, and apoe4 differentially stimulate app transcription and A $\beta$  secretion. *Cell.* 2017; 267:168(3):427-41. e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.044.
36. Kutok JL, Yang X, Folkerth R, Adra CN. Characterization of the expression of HTm4 (MS4A3), a cell cycle regulator, in human peripheral blood cells and normal and malignant tissues. *J Cell Mol Med.* 2011; 15(1):86-93. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00925. x.
37. Vance RE. The NAIP/NLRC4 Inflammasomes. *Curr Opin Immunol.* 2015; 84-89. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.010.
38. Ellen TP, Ke Q, Zhang P, Costa M. NDRG1, a growth and cancer related gene: regulation of gene expression and function in normal and disease states. *Carcinogenesis.* 2008; 29(1):2-8.
39. Srinivasan S, Selvan ST, Archunan G, Gulyas B, Padmanabhan. MicroRNAs: the next generation therapeutic targets in human diseases. *Theranostics.* 2013; 3(12):930-42. doi: 10.7150/thno.7026.
40. Pols MS, Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63. *Exp Cell Res.* 2009; 315(9):1584-92. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.09.020.
41. Naguib A, Sandmann T, Yi F, Watts RJ, Lewcock JW, Dowdle WE. SUPT4H1 depletion leads to a global reduction in RNA. *Cell Rep.* 2019; 26(1):45-53. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.004.
42. Yin RH, Yu JT, Tan L. The role of SORL1 in Alzheimer's

- disease. *Mol Neurobiol.* 2015; 51(3):909-18. doi: 10.1007/s12035-014-8742-5.
43. Bertram L, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 107(1):79-100. doi: 10.1016/B978-0-12-385883-2.00008-4.
44. Chouliaras L, Rutten BP, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F et al. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2010; 90(4):498-510. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.002.
45. Liu X, Jiao B, Shen L. The epigenetics of Alzheimer's disease: factors and therapeutic implications. *Front Genet.* 2018; 9(1):579. doi: 10.3389/fgene.2018.00579.
46. Mehler MF. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog Neurobiol.* 2008; 86(4):305-41. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.10.001.
47. Di Francesco A, Arosio B, Falconi A, Micioni Di Bonaventura MV, Karimi M, Mari D et al. Global changes in DNA methylation in Alzheimer's disease peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun.* 2015; 45(1):139-44. doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.002.
48. Mrak RE, Griffin WS. Potential inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2005; 8(4):369-75. PMID: 16556968.
49. Laske C, Stellos K, Stransky E, Leyhe T, Gawaz M. Decreased plasma levels of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17(1):115-23. doi: 10.3233/JAD-2009-1017.
50. Sirin FB, Kumbul Doğuç D, Vural H, Eren I, Inanlı I, Sütçü R et al. Plasma 8-isoPGF2 $\alpha$  and serum melatonin levels in patients with minimal cognitive impairment and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci.* 2015; 45(5):1073-7.
51. Casadesus G, Smith MA, Basu S, Hua J, Capobianco DE, Siedlak SL et al. Increased isoprostane and prostaglandin are prominent in neurons in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener.* 2007; 22(1):2-2. doi: 10.1186/1750-1326-2-2.
52. Kim JY, Lee JW, Youn YJ, Ahn MS, Ahn SG, Yoo BS et al. Urinary levels of 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$  and 8-hydroxydeoxyguanine as markers of oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Korean Circ J.* 2012; 42(9):614-17. doi:10.4070/kcj.2012.42.9.614.
53. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004; 292(18):2237-42. doi: 10.1001/jama.292.18.2237.
54. Rocha NP, Martins LCA, Teixeira AL, Reis HJ. Processo inflamatório e neuroimunomodulação na doença de Alzheimer: revisão de literatura. *Rev Neurocienc.* 2011; 19(2):300-13.
55. Gonçalves MV (editor). Caracterização da resposta imune periférica na doença de Alzheimer. 2012. [citado em 2012] disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/25142/1/Caracteriza%C3%A7%C3%A3o%20da%20Resposta%20Imune%20Perif%C3%A9rica%20na%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer\\_Milene%20Vieira%20Gon%C3%A7alves.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/25142/1/Caracteriza%C3%A7%C3%A3o%20da%20Resposta%20Imune%20Perif%C3%A9rica%20na%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer_Milene%20Vieira%20Gon%C3%A7alves.pdf).
56. Shang S, Yang YM, Zhang H, Tian L, Jiang JS, Dong YB et al. Intracerebral GM-CSF contributes to transendothelial monocyte migration in APP/PS1 Alzheimer's disease mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36(11):1978-91. doi:10.1177/0271678X16660983.
57. Patricò D. The neurobiology of isoprostanes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801(8): 930-3. doi: 10.1016/j.bbali.2010.01.009.-
58. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011; 477(7362):90-4. doi: 10.1038/nature10357.-
59. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9):1136-9. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136.-
60. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kåreholt I, Manzano Palomo S. Subjective cognitive impairment: towards early identification of Alzheimer disease. *Neurología.* 2016; 31(8):562-71. doi: 10.1016/j.nrl.2013.02.007.
61. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S et al. A mutation in aap protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012; 488(7409):96-9. doi: 10.1038/nature11283.
62. Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci.* 2011; 22(3):355-63. doi: 10.1515/RNS.2011.028.
63. Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein. *Front Physiol.* 2014; 5(1):299. doi: 10.3389/fphys.2014.00299.
64. Besser LM, Gill DP, Monsell SE, Brenowitz W, Meranus DH, Kukull W et al. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014; 28(1):36-43. doi: 10.1097/WAD.0000000000000005.
65. Ikeda M, Brown J, Holland A, Fukuhara R, Hodges J. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry. 2002; 73(4):371-6. doi: 10.1136/jnnp.73.4.371.

66. Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurol*. 2011; 77(21):1913-20. doi: 10.1212/WNL.0b013e318238eec1.

67. Daborg J, Andreasson U, Pekna M, Lautner R, Hanse E, Minthon L et al. Cerebrospinal fluid levels of complement proteins C3, C4 and CR1 in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2012; 119(7):789-97. doi: 10.1007/s00702-012-0797-8.

68. Ramos-Fernández E, Tajés M, Palomer E, Ill-Raga G, Bosch-Morató M, Guivernau B et al. Posttranslational nitro-glycative modifications of albumin in Alzheimer's disease: implications in cytotoxicity and amyloid- $\beta$  peptide aggregation. *J Alzheimers Dis*. 2014; 40(3):643-57. doi: 10.3233/JAD-130914.-

69. Kai K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M et al. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0133666. doi: 10.1371/journal.pone.0133666.

70. Brock F, Bettinelli LA, Dobner T, Stobbe JC, Pomatti G, Telles CT. Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders. [citado em 2019 Maio] *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016; 24: e2736. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/es\\_0104-1169-rlae-24-02736.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/es_0104-1169-rlae-24-02736.pdf). doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0260.2736>.

71. 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*. 2019. doi: 10.1007/s40520-019-01209-3.

72. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(5):1000-13. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017.-

73. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável: Nutrição e doença de Alzheimer. Lisboa: DGS; 2015.

74. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(2Supl.1):1-76.