

Uso de suplemento alimentar e seus desfechos na função cognitiva da pessoa idosa

Gabriela Barbosa Nascimento
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Marcela Forgerini



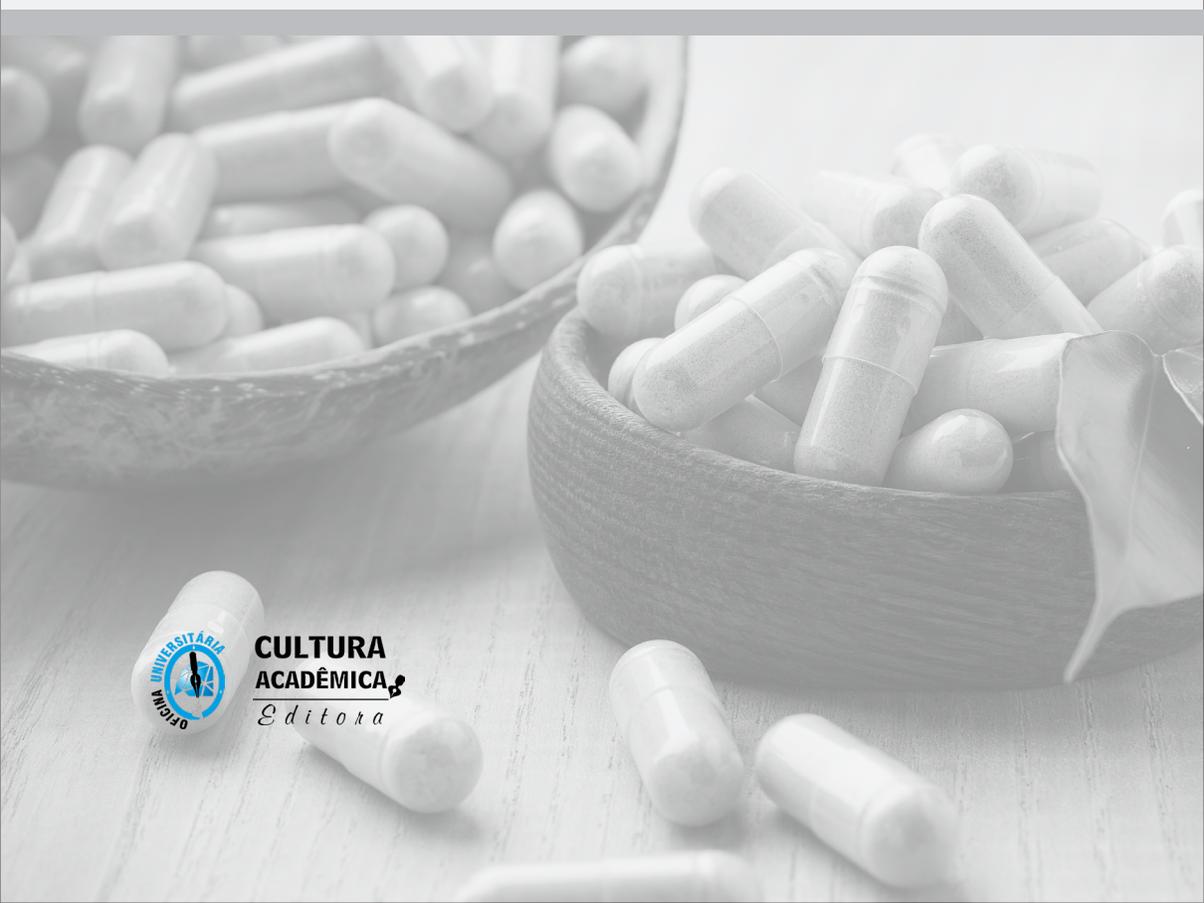
**CULTURA
ACADÊMICA**
Editora

Uso de suplemento alimentar e seus desfechos na função cognitiva da pessoa idosa

Gabriela Barbosa Nascimento
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Marcela Forgerini



**CULTURA
ACADÊMICA**
Editora



Gabriela Barbosa Nascimento
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Marcela Forgerini

Uso de suplemento alimentar e seus desfechos na função cognitiva da pessoa idosa

Marília/Oficina Universitária
São Paulo/Cultura Acadêmica

2024



**CULTURA
ACADÊMICA**
Editora



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Marília

Diretora

Profa. Dra. Claudia Regina Mosca Giroto

Vice-Diretora

Profa. Dra. Ana Cláudia Vieira Cardoso

Conselho Editorial

Mariângela Spotti Lopes Fujita (Presidente)

Célia Maria Giacheti

Cláudia Regina Mosca Giroto

Edvaldo Soares

Marcelo Fernandes de Oliveira

Marcos Antonio Alves

Neusa Maria Dal Ri

Renato Geraldi (Assessor Técnico)

Rosane Michelli de Castro

Parecerista:

Prof. Dr. Tácio de Mendonça Lima

Professor Adjunto do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (DCFAR/UFRRJ).

Ficha catalográfica

N244u Nascimento, Gabriela Barbosa.
 Uso de suplemento alimentar e seus desfechos na função cognitiva da pessoa idosa / Gabriela Barbosa Nascimento, Patrícia de Camargo Mastroianni, Marcela Forgerini.. – Marília : Oficina Universitária ; São Paulo : Cultura Acadêmica, 2024.
 110 p. : il.
 Inclui bibliografia
 ISBN 978-65-5954-454-7 (Digital)
 ISBN 978-65-5954-453-0 (Impresso)
 DOI: <https://doi.org/10.36311/2024.978-65-5954-454-7>

1. Farmacologia. 2. Idosos. 3. Suplementos dietéticos. 4. Cognição em idosos. 5. Demência – Prevenção. 4. Ômega-3 (Ácidos graxos). 5. Vitaminas. I. Mastroianni, Patrícia de Camargo. II. Forgerini, Marcela. III. Título.

CDD 615.3

Telma Jaqueline Dias Silveira –Bibliotecária – CRB 8/7867

Imagem capa: <https://stock.adobe.com/br> - Arquivo "AdobeStock_102659595". Acesso em 15/03/2024

Editora afiliada:



Associação Brasileira de
Editoras Universitárias



Este trabalho está licenciado sob uma licença Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Cultura Acadêmica é selo editorial da Editora UNESP
Oficina Universitária é selo editorial da UNESP - campus de Marília

DADOS DAS AUTORAS

GABRIELA BARBOSA NASCIMENTO

Graduanda em Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

PATRÍCIA DE CARVALHO MASTROIANNI

Graduada em Farmácia pela Faculdade de Oswaldo Cruz (FOC). Especialista em Farmácia Hospitalar pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora no Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). Atua na área de Farmácia Social, com os temas: Assistência Farmacêutica, Legislação Farmacêutica e Deontologia, Farmácia Clínica e Hospitalar, Farmacovigilância e uso racional de medicamentos.

MARCELA FORGERINI

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) e Pós-doutorado pela mesma universidade. Professora no Departamento de Fármacos e Medicamentos da FCF da UNESP. Membro do Grupo Técnico de Trabalho de Terapia Personalizada e Genética (CRF-SP). Atua nas áreas de Farmacogenética e genômica, Cuidado Farmacêutico e Farmácia Clínica.

AGRADECIMENTOS

Esta obra é fruto do Projeto de Extensão “*Difusão de Conhecimentos Científicos e Tradução do conhecimento sobre suplemento alimentar (SA) e produtos à base de plantas (PBP) e difusão pelas redes sociais da Farmácia Universitária*” desenvolvido na Faculdade de Ciências Farmacêuticas com apoio financeiro e bolsas da Pró-reitoria de Extensão e Cultura da UNESP (PROEC), Pró-Reitoria de Graduação (PROGRAD), Agência Unesp de Inovação (AUIN), Assessoria de Comunicação de Imprensa (ACI) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (código de financiamento 001).

Agradecemos a pós-graduanda **Ana Caroline Silva Santos** do programa de Ciências Farmacêuticas da FCF-Unesp pelo apoio na seleção e inclusão de imagens e figuras no documento.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	15
CAPÍTULO 1. A SAÚDE DA PESSOA IDOSA	19
1.1 A pessoa idosa	19
1.2 Função cognitiva	22
CAPÍTULO 2. COMPROMETIMENTO COGNITIVO E O SEU MANEJO	27
2.1 Comprometimento cognitivo leve	27
2.2 Demência e a doença de Alzheimer	29
2.2.1 Demência	29
2.2.2 Doença de Alzheimer	30
2.3. Alternativas complementares na prevenção e no manejo do comprometimento cognitivo e demência	32
2.3.1 Suplementos alimentares (SA)	32
2.3.2 Uso de suplementos alimentares no comprometimento cognitivo e demência	33

CAPÍTULO 3. TESTES COGNITIVOS	43
CAPÍTULO 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E SEUS DESFECHOS NA COGNIÇÃO DE PESSOAS IDOSAS ...	49
4.1 Suplementação de ômega -3 e função cognitiva	49
4.1.1 <i>Evidências no uso do suplemento alimentar ômega-3 na função cognitiva em idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL)</i>	<i>55</i>
4.1.2 <i>Evidências no uso do suplemento alimentar ômega-3 (DHA) na função cognitiva em mulheres idosas saudáveis</i>	<i>65</i>
4.1.3 <i>Suplementação de ômega-3 e mirtilo e os desfechos na função cognitiva de pessoas idosas com comprometimento cognitivo</i>	<i>69</i>
4.2 Suplementação de vitaminas do complexo B e os desfechos na função cognitiva	75
4.2.1 <i>Evidências do uso da vitamina B9 associada ao ácido docosaexaenoico na função cognitiva de pessoas idosas com comprometimento cognitivo leve</i>	<i>79</i>
4.2.2 <i>Evidências do uso das vitaminas B6, B9 e B12 na função cognitiva em idosos</i>	<i>86</i>
4.2.3 <i>Evidências do uso das vitaminas B9 e B12 na função cognitiva em idosos com diagnóstico da doença de Alzheimer</i>	<i>91</i>
4.2.4 <i>Evidências do uso de bebida com multinutrientes na função cognitiva de pessoas com doença de Alzheimer prodrômica</i>	<i>96</i>
4.3 Suplementação de probióticos e seus efeitos na função cognitiva ...	102
4.3.1 <i>O uso de probióticos na saúde intestinal e cognição de pessoas idosas</i>	<i>103</i>
4.3.2 <i>O uso do probiótico Bifidobacterium na melhora da função cognitiva de idosos com possível comprometimento cognitivo leve</i>	<i>107</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAS-Cog: *Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive Subscale*

ALA: Ácido alfa-linoleico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APOE: Apolipoproteína E

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*

CCL: Comprometimento cognitivo leve

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease*

CFT: *Category Fluency Test*

COWAT: *Controlled Word Association Test*

CVLT: *California Verbal Learning Test*

DA: doença de Alzheimer

DHA: Ácido docosaexaenoico

EPA: Ácido eicosapentaenoico

FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding test*

FSIQ: *Full-scale intelligence quotient*
GDS: *Geriatric Depression Scale*
HDL: Lipoproteína de alta densidade
IL-10: Interleucina 10
IL-2: Interleucina 2
IL-6: Interleucina 6
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
MEEM: Mini Exame do Estado Mental
MMSE: *Mini Mental State Examination*
PBP: Produtos à base de plantas
PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RAVLT: *Rey auditory-verbal learnig test*
ROCF: *Rey-Osterrieth complex figure test*
SA: Suplemento alimentar
TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa
UFC: Unidade formadora de colônia
WAIS-R: Escala *Wechsler* de inteligência adulta revisada
WMS-R: Escala *Wechsler* de memória revisada

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Testes para avaliar o comprometimento da função cognitiva	43
Quadro 2 – Instrumentos e parâmetros de avaliação de desfechos	57
Quadro 3 - Desfechos avaliados após a suplementação da bebida multivitamínica e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais sistemas funcionais do corpo humano	20
Figura 2 - Domínios da função cognitiva	23
Figura 3 - Exemplos de suplementos alimentares	32
Figura 4 - Melhora da função cognitiva associada à suplementação de ômega-3 ou vitaminas do complexo B	36
Figura 5 - Esquema representando a atuação dos probióticos no eixo cérebro-intestino resultando na melhora da função cognitiva	37
Figura 6 - Exemplos de formas de obtenção de ácidos graxos poliinsaturados	50
Figura 7 - Alocação randomizada dos 724 participantes em quatro grupos de estudo	51
Figura 8 - Alocação randomizada dos participantes em grupo intervenção (n = 11) e placebo (n = 14)	56
Figura 9 - Alocação randomizada dos participantes no grupo intervenção e grupo placebo	61

Figura 10 - Alocação randomizada das 49 participantes em quatro grupos de estudo	66
Figura 11 - Investigação dos benefícios do uso associado de ômega 3 e mirtilo na função cognitiva de pessoas idosas	69
Figura 12 - Alocação randomizada dos participantes em quatro grupos de estudo	70
Figura 13 - Desfechos associados a deficiência das vitaminas do complexo B	76
Figura 14 - Fontes da vitamina B9: suplementos alimentares (forma sintética) e alimentos (forma natural)	80
Figura 15 - Alocação randomizada dos participantes em quatro grupos de estudo	81
Figura 16 – Diferença da forma farmacêutica comprimido e cápsula gelatinosa	82
Figura 17 - Critérios de exclusão do estudo	86
Figura 18 - Alocação dos participantes em grupo intervenção (n = 57) e grupo placebo (n = 47)	87
Figura 19 - Alocação dos participantes em grupo intervenção (n = 60) e grupo placebo (n = 60)	92
Figura 20 - Definição de um estudo multicêntrico	96
Figura 21 - Alocação randomizada dos participantes nos grupos intervenção (n = 152) e placebo (n = 158)	97
Figura 22 - Fluxograma dos grupos de estudo e as respectivas desistências.....	99
Figura 23 - Alocação randomizada dos participantes nos grupos intervenção (n = 40) e placebo (n = 40)	108
Figura 24 - Atuação do <i>Bifidobacterium breve</i> A1 no eixo cérebro-intestino	109

APRESENTAÇÃO

O projeto de Extensão Universitária “*Difusão de Conhecimentos Científicos e Tradução do conhecimento sobre suplemento alimentar (SA) e produtos à base de plantas (PBP) e difusão pelas redes sociais da Farmácia Universitária*”, também conhecido nas redes sociais como “@encapsulando.unesp”, é desenvolvido na Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade Estadual Paulista (UNESP) com o apoio da Pró-reitoria de Extensão e Cultura (PROEC).

O projeto teve início em 2020, remotamente, durante a pandemia causada pela Covid-19 e o seu principal objetivo é a tradução do conhecimento técnico-científico por meio da elaboração de materiais didáticos e informativos para o letramento científico da comunidade científica e da população sobre o uso racional (correto e seguro) de PBP e SA.

Embora o senso comum e o conhecimento popular sobre os PBP e SA corroborem para o seu uso e reconhecimento no contexto de cuidados em saúde, há diversas indicações e modos de uso que não são fundamentados em evidências científicas ou ainda que oferecem riscos à saúde, como a ocorrência de eventos adversos e interações medicamentosas (Cercato *et al.*, 2015).

Principalmente durante a pandemia, foi observado o aumento do uso de SA e PBP para a prevenção e tratamento da infecção por Covid-19 ou de suas sequelas (Braga; Silva, 2021; Guimarães, 2021). O aumento do uso de PBP e SA, associado a quantidade de informações circulantes, com destaque para as *fakes news*, e de notícias sobre os riscos de segurança do uso irracional desses produtos, configurou uma necessidade social importante.

Nesse livro destacamos o uso de SA, especialmente pela pessoa idosa, pois o processo de envelhecimento está potencialmente associado a diversas alterações fisiológicas, como comprometimento da função renal (rins), hepática (fígado), cognitiva, bem como da farmacocinética e dinâmica de medicamentos (Peters, 2007). Diante destas alterações, o uso de SA pela pessoa idosa é motivado pelos possíveis benefícios desses produtos para a melhora da memória (função cognitiva) (Miquel *et al.*, 2018).

A função cognitiva compreende as habilidades na execução das tarefas associadas à percepção, aprendizagem, memória, compreensão, consciência, raciocínio, julgamento, intuição e linguagem (American Psychological Association, 2019) e, apesar das evidências do uso de SA como coadjuvante na melhora da função cognitiva e da qualidade de vida da pessoa idosa, o seu uso inadequado e sem o acompanhamento de um profissional da saúde está associado a potenciais riscos à saúde.

Portanto, o objetivo deste livro é apresentar um conteúdo didático e acessível sobre a função cognitiva e os seus domínios e as evidências científicas sobre a eficácia, efetividade e segurança do uso de SA e seus desfechos na função cognitiva na saúde da pessoa idosa a fim de promover o letramento científico e o uso efetivo e seguro de SA. Ainda, apresentamos a avaliação crítica da qualidade metodológica das evidências, por meio do uso de ferramentas para análise de qualidade e reporte metodológico, para que o leitor compreenda os resultados e conclusões dos estudos, bem como as suas potenciais limitações (vieses).

*Boa leitura,
As autoras.*

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION (APA). **Dictionary of psychology**. Washington, DC: APA, 2019. Disponível em: <https://dictionary.apa.org/>. Acesso em: 20 jan. 2023.
- BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. D. Consumption of medicinal plants and herbal medicines in Brazil: consumer profile and its relationship with the COVID-19 pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 3831–3839, fev. 2021.
- CERCATO, L. M. *et al.* A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? **Journal of Ethnopharmacology**, Amsterdam, v. 176, p. 286–296, Oct. 2015.
- GUIMARÃES, E. Pandemia aumenta consumo de suplementos alimentares. **Estado de Minas**, Belo Horizonte, 15 abr. 2021. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/bem-viver/2021/04/15/interna_bem_viver,1257346/pandemia-aumenta-consumo-de-suplementos-alimentares.shtml. Acesso em: 3 fev. 2023.
- MIQUEL, S. *et al.* Poor cognitive ageing: vulnerabilities, mechanisms, and the impact of nutritional interventions. **Ageing Research Reviews**, Kidlington, v. 42, p. 40–55, Mar. 2018.
- PETERS, A. The effects of normal aging on nerve fibers and neuroglia in the central nervous system. *In*: RIDDLE D. R (ed.). **Brain aging: models, methods, and mechanisms**. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007. Chap 5, p. 97-126.

CAPÍTULO 1

A SAÚDE DA PESSOA IDOSA

1.1 A PESSOA IDOSA



De acordo com a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, o conceito de saúde da pessoa idosa é relacionado mais a sua condição de independência e autonomia do que pela presença de um problema de saúde (Brasil, 2006).

O foco da saúde da pessoa idosa está relacionado à funcionalidade global, que é a capacidade de cuidar de si mesmo e realizar as suas atividades de forma independente e autônoma.

Neste contexto, a autonomia da pessoa idosa pode ser comprometida durante o processo de envelhecimento, uma vez que ocorrem importantes alterações fisiológicas em todos os sistemas, incluindo na função cognitiva (Balaram; Balachandran, 2022). Por sua vez, essas alterações podem estar potencialmente associadas à processos neurodegenerativos, que podem resultar em doenças como a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson e doença de Huntington (Morley, 2018).

Logo, a independência e autonomia da pessoa idosa estão associadas ao funcionamento adequado dos sistemas funcionais principais do corpo humano, sendo eles a **cognição**, **mobilidade**, **humor** e **comunicação** (FIGURA 1) (Moraes, 2012):

Figura 1 - Principais sistemas funcionais do corpo humano.



Cognição: capacidade mental de compreensão e resolução dos problemas cotidianos.



Mobilidade: capacidade de alcance, postura, locomoção, capacidade aeróbica e continência esfincteriana.



Comunicação: capacidade de trocar informações, ideias, sentimentos, sendo esta dependente da visão, audição, fala e motricidade orofacial.



Humor: motivação para as atividades diárias e interação social.

Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

As atividades básicas de vida diária da pessoa idosa envolvem tomar banho, vestir-se, alimentar-se e todas elas devem ser realizadas de maneira independente e, a gravidade do comprometimento da execução dessas atividades, refletirá diretamente em seu grau de dependência.

Logo, o comprometimento dos sistemas funcionais, apresentados acima, é responsável pela incapacidade e pelas chamadas “*grandes síndromes geriátricas*”, caracterizadas pela presença de comprometimento cognitivo, instabilidade postural, problemas de comunicação, incontinência, problemas relacionados à mobilidade e movimentação, entre outros (Bonfiglio; Umegaki; Kuzuya, 2019).

Dentre as síndromes geriátricas, destacamos a iatrogenia, que é caracterizada por possíveis danos à saúde da pessoa idosa. A iatrogenia é multifatorial e inclui as mudanças decorrentes do processo natural de envelhecimento, a presença de multimorbidade e polifarmácia, ocorrência de eventos adversos a medicamentos, intervenções inadequadas durante o processo de cuidado em saúde, entre outros fatores (Stevenson; Davies; Martin, 2019).

Portanto, a saúde da pessoa idosa deve ser avaliada de modo a assegurar a promoção, proteção e recuperação de sua saúde, a garantia de acesso de modo igualitário e o uso seguro e racional de medicamentos, além de monitorar e resolver possíveis problemas relacionados a farmacoterapia (Brasil, 2004).

Curiosidade: Você já ouviu falar em “**idosos frágeis**?”



Idosos frágeis ou em situação de fragilidade são aqueles que estão acamados, hospitalizados ou que vivem em instituições de longa permanência e/ou que apresentam problemas de saúde associados à incapacidade funcional, como acidente vascular e doenças neurodegenerativas (Brasil, 2006).

1.2 FUNÇÃO COGNITIVA

A cognição permite ao indivíduo a capacidade de decisão, de compreensão, aprendizagem, memória, linguagem e resolução de problemas do cotidiano, garantindo a realização das suas atividades de vida diária (American Psychological Association, 2019).

A função cognitiva é formada pelos domínios de (Harvey, 2019):

- **Memória:** memória de trabalho (capacidade de manter, acessar e usar as informações) e semântica (armazenamento de informações verbais em longo prazo).
- **Função executiva:** capacidade de execução, resolução de tarefas e raciocínio.
- **Atenção e concentração:** atenção seletiva compreende na capacidade de não se distrair e foco em informações relevantes, enquanto a concentração, também chamada de atenção sustentada, refere-se à capacidade de manter a atenção por um longo período.
- **Velocidade de processamento:** habilidade em compreender e resolver tarefas o mais rápido possível.
- **Linguagem:** capacidade de expressão e compreensão da linguagem oral e escrita.
- **Habilidades motoras:** equilíbrio, habilidades manuais e velocidade motora.
- **Sensação e percepção:** a partir da sensação, a pessoa consegue detectar estímulos de acordo com a visão, audição, tato, paladar e olfato, enquanto a percepção se refere à habilidade sensorial a ser processada e reconhecida, como a capacidade de identificar objetos, sons e lugares.
- **Função visuoespacial:** capacidade de se localizar no espaço.

Na ilustração abaixo podemos visualizar de maneira didática como cada eixo da função cognitiva está relacionado a execução de atividades da vida diária (FIGURA 2).

Figura 2 - Domínios da função cognitiva.



Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

O comprometimento dos domínios cognitivos supracitados é considerado um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e a ocorrência de patologias, como a demência (Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018).

Com o objetivo de atender as necessidades da pessoa idosa, o serviço de rastreio em saúde é essencial para identificar previamente possíveis necessidades não atendidas, problemas de saúde ou fatores de risco
(Conselho Federal de Farmácia, 2016).

Este rastreio pode ser realizado apoiado na utilização de alguns instrumentos de fácil e rápida aplicação e que podem auxiliar na identificação do comprometimento da função cognitiva, tais como:

- ✓ Avaliação Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating - CDR*) (Morris, 1993).
- ✓ Mini Exame do Estado Mental (*Mini Mental State Examination – MMSE* ou MEEM) (Folstein; Folstein; Mchugh, 1975).

- ✓ Escala Geriátrica de Depressão (*Geriatric Depression Scale - GDS*) (Yesavage; Sheikh, 2008).
- ✓ Fluência verbal (Borkowski; Benton; Spreen, 1967).
- ✓ Teste do relógio (Sunderland *et al.*, 1989).
- ✓ Reconhecimento de dez figuras (Nitrini *et al.*, 1994).
- ✓ Lista de 10 palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease* (CERAD) (Morris, 1989).

Esses instrumentos são descritos detalhadamente no quadro 1 (página 43).

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION (APA). **Dictionary of psychology**. Washington, DC: APA, 2019. Disponível em: <https://dictionary.apa.org/>. Acesso em: 20 jan. 2023.
- BALARAM, K.; BALACHANDRAN S. Psychopharmacology in the Elderly: Why Does Age Matter? **The Psychiatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 45, n. 4, p. 735-744, Dec. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). **Resolução CNS Nº 338, de 06 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html . Acesso em: 20 jun. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.528, de 19 de outubro de 2006**. Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006.html. Acesso em: 24 jan. 2023.
- BONFIGLIO, V.; UMEGAKI, H.; KUZUYA, M. Quality of life in cognitively impaired older adults. **Geriatrics and Gerontology International**, Richmond, v. 19, n. 10, p. 999–1005, Aug. 2019.
- BORKOWSKI, G.; BENTON, A. L.; SPREEN, O. Word fluency and brain damage. **Neuropsychologia**, Oxford, v. 5, n. 2, p. 135–140, 1967.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual/Conselho Federal de Farmácia. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf. Acesso em: 20 jan. 2023.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUHG, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 12, n. 3, p. 189–198, Nov. 1975.

HARVEY, P. D. Domains of cognition and their assessment. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, Oxfordshire, v. 21, n. 3, p. 227–237, Sep. 2019.

JONGSIRIYANYONG, S.; LIMPAWATTANA, P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. **American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias**, Mil Oaks, v. 33, n. 8, p. 500–507, Dec. 2018.

MORAES, E. N. **Atenção à saúde do idoso: Aspectos Conceituais**. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012. p. 26-28.

MORLEY, J. E. An Overview Of Cognitive impairment. **Clinics in Geriatric Medicine**, San Francisco, v. 34, n. 4, p. 505-513, 2018.

MORRIS, J. C. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. **Neurology**, Minnesota, v. 43, n. 11, p. 2412–2414, Nov. 1993.

MORRIS, J. C. *et al.* The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, Minnesota, v. 39, n. 9, p. 1159–1165, Sep. 1989.

NITRINI, R. *et al.* Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 457–465, Dec. 1994.

SUNDERLAND, T. *et al.* Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 37, n. 8, p. 725-729, Aug. 1989.

STEVENSON, J. M.; DAVIES, J. G.; MARTIN, F. C. Medication-related harm: a geriatric syndrome. **Age and Ageing**, Oxford, v. 49, n. 1, p. 7–11, Dec. 2019.

YESAVAGE, J. A.; SHEIKH, J. I. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal Psychiatric Research**, Amsterdam, v. 17, n. 1, p. 33-49, Jun. 1983.

CAPÍTULO 2

COMPROMETIMENTO COGNITIVO E O SEU MANEJO

2.1 COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é caracterizado por alterações cognitivas que envolvem esquecimento e problemas de atenção, linguagem, reconhecimento de pessoas e a orientação no tempo e espaço (Radanovic; Stella; Forlenza, 2015). Portanto, o CCL não compreende somente o comprometimento da memória, mas também de outros domínios que compõem a função cognitiva (Anderson, 2019) – relembre os domínios nas páginas 22 e 23.

Durante o diagnóstico de CCL deve-se considerar a avaliação cognitiva do indivíduo e de todo o seu domínio funcional, como, por exemplo, a execução de tarefas diárias de compras e o planejamento de finanças (Radanovic; Stella; Forlenza, 2015).

O CCL é classificado em amnésico, amnésico + múltiplos domínios e de múltiplos domínios, a depender das manifestações clínicas presentes (Gauthier, 2006):

- **CCL amnésico:** há o comprometimento somente da memória episódica (lembrança de experiências pessoais, de tempo, lugar e emoções);
- **CCL de múltiplos domínios:** não há alteração na memória, mas de outros domínios da função cognitiva, como nas funções executiva, linguagem e visuoespacial;
- **CCL amnésico + de múltiplos domínios:** além do comprometimento da memória episódica, há alterações em outros domínios da função cognitiva, como na função executiva, linguagem e praxia (capacidade de executar um ato motor).



Um estudo identificou que o CCL amnésico tem maior probabilidade de progredir para a doença de Alzheimer, enquanto o CCL amnésico + de múltiplos domínios pode progredir para a doença de Alzheimer (DA) ou demência vascular (Radanovic; Stella; Forlenza, 2015).

As manifestações clínicas do CCL podem apresentar o início de alguns problemas de saúde, sendo considerado um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e condições neurodegenerativas (Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018).

A conversão do CCL para a demência depende de inúmeros fatores, chamados de não modificáveis, genéticos, marcadores genéticos para demência (e.g., APOE $\epsilon 4$), e os modificáveis, que compreendem a presença de comorbidades como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, fibrilação arterial, dislipidemias, entre outras (Campbell *et al.*, 2013).

Um aspecto importante a ser destacado é que não necessariamente o CCL irá progredir para uma condição de saúde neurodegenerativa!

Neste sentido, como comentado no item 1.2, a partir da aplicação de testes e avaliações clínicas funcionais é possível rastrear a presença de comprometimento cognitivo e investigar se ele é proveniente do envelhecimento ou se está relacionado a algum problema de saúde neurodegenerativo (Bruscoli; Lovestone, 2004).

2.2 DEMÊNCIA E A DOENÇA DE ALZHEIMER

2.2.1 DEMÊNCIA

A demência é melhor caracterizada como uma síndrome e não como uma doença específica (Gale; Acar; Daffner, 2018).

Síndrome: conjunto de sinais e sintomas observados em vários processos patológicos diferentes e sem causa específica.

A demência é definida como qualquer comprometimento na função cognitiva que seja significativo o suficiente para interferir na execução de tarefas diárias e independência da pessoa (Gale; Acar; Daffner, 2018). É caracterizada pela neurodegeneração e deterioração progressiva da função cognitiva (Prince *et al.*, 2013) e compreende a expressão clínica de várias entidades patológicas [(DA), demência com corpos de Lewy, vascular, frontotemporal, alcoólica e mista (DA + vascular)] (Breijyeh; Karaman, 2020).

É considerada um problema de saúde de alta incidência e prevalência e o número total de pessoas com diagnóstico de demência no mundo é projetado para 75,6 milhões em 2030 e para 135,5 milhões em 2050 (World Health Organization, 2023), além de um custo mundial estimado em 818 bilhões de dólares (Prince *et al.*, 2015). O Brasil, por exemplo, está entre os nove países com maior número de casos de demência (Nichols *et al.*, 2022; Prince *et al.*, 2013).

Considerando que a DA é a demência mais prevalente (Burns; Iliffe, 2009), abordamos mais sobre ela no item 2.2.2 (Breijyeh; Karaman, 2020).

2.2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

Aprendendo alguns aspectos sobre a fisiopatologia da DA:

A DA é caracterizada pelo comprometimento cognitivo e neurodegeneração progressiva e sua prevalência tem sido significativa devido ao aumento da expectativa de vida e do envelhecimento populacional (Breijyeh; Karaman, 2020).

É classificada como de início precoce e tardio, a depender da idade em que pessoa apresenta o início dos sinais e sintomas clínicos da doença (Burns; Iliffe, 2009).

A DA de início tardio é o subtipo de maior prevalência e está diretamente relacionada ao aumento da idade (Rao; Degnan; Levi, 2014).

É um problema de saúde considerado multifatorial e que envolve fatores como a idade avançada, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, obesidade, uso de algumas classes farmacológicas (i.e., benzodiazepínicos), fatores genéticos (polimorfismos), alimentação, hábitos de vida, fatores ambientais (exposição a metais), entre outros (Breijyeh; Karaman, 2020; Cacabelos, 2020; Luccheta; Mata; Mastroianni, 2018).

O diagnóstico precoce da DA nem sempre é realizado de forma simples, pois ela pode ser confundida com o comprometimento cognitivo normal do processo de envelhecimento, o que não se enquadra nos critérios de demência (Qiu; Ronchi; Fratiglioni, 2007).

O estágio inicial da DA é lento e gradual e quando a doença atinge um estágio intermediário, os sinais e sintomas se tornam mais claros e específicos. Embora o quadro de perda de memória e comprometimento cognitivo sejam marcadores clínicos importantes da doença, e, muitas vezes, o primeiro sintoma apresentado para a investigação, há sintomas não cognitivos que também podem apresentar a doença (Cerejeira; Lagarto; Mukaetova-Ladinska, 2012).

Tais sintomas são denominados sintomas comportamentais e psicológicos da demência. Sendo assim, apatia (41%), transtorno depressivo maior (24-32%), alucinações (23%) e ansiedade (17-27%) são manifestações comuns no início do quadro demencial (Lyketsos *et al.*, 2002; Lyketsos *et al.*, 2000). Logo, tanto sintomas cognitivos, quanto não cognitivos devem ser investigados durante o diagnóstico diferencial para DA.

Após o diagnóstico, a farmacoterapia da DA é disponibilizada gratuitamente pelo Ministério da Saúde por meio da inserção do paciente no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Alzheimer (PCDT). No entanto, a farmacoterapia possui efeito paliativo, pois apenas alivia os sintomas clínicos da doença, uma vez que não é possível reverter o quadro clínico ou impedir o seu avanço (Brasil, 2017). Ademais, o arsenal terapêutico para o manejo da DA é limitado.

Os medicamentos da classe dos anticolinesterásicos (donepezila, rivastagmina e galantamina) e antagonistas não competitivo do receptor NMDA do glutamato (memantina) são usados em monoterapia ou em associação (anticolinesterásico + memantina), a depender da gravidade da doença (Brasil, 2017; Forgerini; Zaine; Mastroianni, 2023).

Portanto, a DA é um problema de saúde complexo, progressivo e não possui cura e o tratamento visa reduzir a progressão da doença e proporcionar qualidade de vida ao paciente.

É neste contexto que discutimos o uso de suplementos alimentares (SA) como adjuvantes da farmacoterapia da DA, bem como na melhora da função cognitiva da pessoa idosa sem o diagnóstico de doenças neurodegenerativas.

2.3. ALTERNATIVAS COMPLEMENTARES NA PREVENÇÃO E NO MANEJO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIA

2.3.1 SUPLEMENTOS ALIMENTARES (SA)

Primeiramente, o que é um SA?

Os SA são produtos para ingestão oral, apresentados em formas farmacêuticas e destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (FIGURA 3) (Brasil, 2018).

Figura 3 - Exemplos de suplementos alimentares.



Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

Os SA não são enquadrados como medicamentos específicos, uma vez que não apresentam petição específica e comprovação de eficácia e segurança para indicação terapêutica proposta nos termos da Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011 (Brasil, 2011).

De acordo com a ANVISA, os SA são isentos de registro sanitário e estão disponíveis nas formas farmacêuticas de cápsulas, comprimidos, líquidos, pós, pastilhas e gomas de mascar (Brasil, 2011).

É importante que no rótulo de SA sejam apresentadas as seguintes informações:

- Recomendação de uso;
- Grupos populacionais para o qual o produto é indicado, incluindo a faixa etária;
- Quantidade e a frequência de consumo para cada um dos grupos populacionais indicados.

Além disso, no rótulo devem ser incluídas as seguintes advertências em destaque e negrito:

- “*Este produto não é um medicamento*”;
- “*Não exceder a recomendação diária de consumo indicada na embalagem*”;
- “*Mantenha fora do alcance de crianças*”.

2.3.2 USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIA

QUAL É A RELAÇÃO DO USO DE SA E O COMPROMETIMENTO COGNITIVO?

Primeiramente, durante o processo de envelhecimento há maior risco do desenvolvimento de deficiência nutricional devido à problemas de absorção de nutrientes ou ingestão alimentar ineficiente (Fabian *et al.*, 2012) – destaca-se que se trata de um processo multifatorial e potencialmente facilitado pelas alterações fisiológicas derivadas da idade avançada (Norman; Hab; Pirlich, 2021).

Ainda, a má nutrição em pessoas idosas é reconhecida como um problema de saúde pública desafiador, associado ao aumento da morbimortalidade e declínio físico, que impacta diretamente na execução das tarefas diárias e na qualidade de vida (Norman; Hab; Pirlich, 2021).

Diante deste cenário, o uso de SA pela pessoa idosa é frequente, bem como uma alternativa para suprir carências nutricionais, prevenção de problemas de saúde crônicos e para o controle de condições como a sarcopenia e perda de densidade óssea e muscular (Amarya; Singh;

Sabharwal, 2015; Walrand, 2018). Ademais, o uso de SA em associação com a farmacoterapia, ou seja, como adjuvante, é prevalente nesta população (Ford *et al.*, 2018). Quanto mais problemas de saúde a pessoa idosa possuir, maior é a probabilidade do uso de SA e de maneira excessiva e irracional (Ford *et al.*, 2019). No entanto, o uso de SA somado a presença de doenças crônicas ou uso de polifarmácia, aumenta a ocorrência de evento adversos (Viana, 2023).

Portanto, muitas são as razões que favorecem o início do uso de SA, com destaque também para a expectativa da melhora da memória (função cognitiva), especialmente devido ao estigma social relacionado ao comprometimento cognitivo e a demência. Neste contexto, os potenciais benefícios do uso de SA na função cognitiva da pessoa idosa e em desfechos associados à neurodegeneração, como a inflamação crônica e alteração da neuroplasticidade, têm sido investigados (Fadó *et al.*, 2022; Swaminathan; Jicha, 2014).

Considerando que o arsenal terapêutico da demência é limitado e o tratamento é paliativo, uma vez que não é capaz de reverter o comprometimento cognitivo já instalado, alternativas vêm sendo exploradas como adjuvantes do manejo dessa condição de saúde (Kwok *et al.*, 2020), bem como para a prevenção do início do comprometimento cognitivo (Coley *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2021).

E QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DE SA NA FUNÇÃO COGNITIVA?

Os ácidos graxos de ômega-3, vitaminas do complexo B e probióticos se destacam no contexto da função cognitiva. De maneira breve, nesta seção são apresentados os potenciais mecanismos destes SA na função cognitiva e no capítulo 4 as evidências de seu uso são abordadas em detalhes.

ÔMEGA-3

Durante o processo de envelhecimento há potencial redução da fluidez da membrana neuronal devido ao aumento de colesterol e à

diminuição dos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente no hipocampo, córtex e hipotálamo (Dyall, 2015).

A diminuição nos níveis de ômega-3 é preocupante, uma vez que eles representam cerca de 50% de todos os ácidos graxos presentes no sistema nervoso central (Calder, 2016) e estão envolvidos na regeneração de axônios e dendritos (Assisi *et al.*, 2006).

Logo, os ácidos graxos do tipo ômega-3 são importantes para a manutenção das funções neuronais e a sua baixa ingestão pode contribuir para o aumento do processo inflamatório, que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de CCL e DA (Troesch *et al.*, 2020).

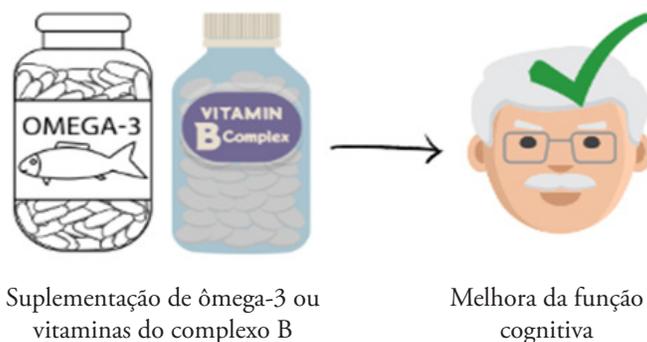
Em estudo conduzido com 25 participantes com mais de 70 anos e diagnóstico de CCL foi observada melhora da função cognitiva e na fluência semântica após 12 meses de suplementação de ácido docosaexaenoico (DHA) associado ao ácido eicosapentaenoico (Rondanelli *et al.*, 2012). De maneira semelhante, foi verificada melhora do desempenho cognitivo de 46 participantes com diagnóstico de CCL ou DA após 24 semanas de suplementação da associação desses dois ácidos graxos (Chiu *et al.*, 2008).

VITAMINAS DO COMPLEXO B

A suplementação de vitaminas do complexo B pode reduzir os níveis de homocisteína (Chen *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2021). A homocisteína é um aminoácido presente em reações dependentes de vitamina B – sem as vitaminas do complexo B, há o acúmulo da homocisteína – e a hiperhomocisteinemia, ou seja, o aumento da concentração de homocisteína plasmática, tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento de demência (Smith *et al.*, 2018). Também foi observado que a redução da concentração de homocisteína diminui a velocidade de atrofia cerebral, e, conseqüentemente, pode diminuir a progressão do comprometimento cognitivo (Douaud *et al.*, 2013).

Neste contexto, uma revisão sistemática recente identificou que a suplementação de vitaminas do complexo B pode exercer um efeito significativo na função cognitiva, postergando o aparecimento dos sintomas do CCL (FIGURA 4) (Martínez; Salas; Ballestín, 2022).

Figura 4 - Melhora da função cognitiva associada à suplementação de ômega-3 ou vitaminas do complexo B.

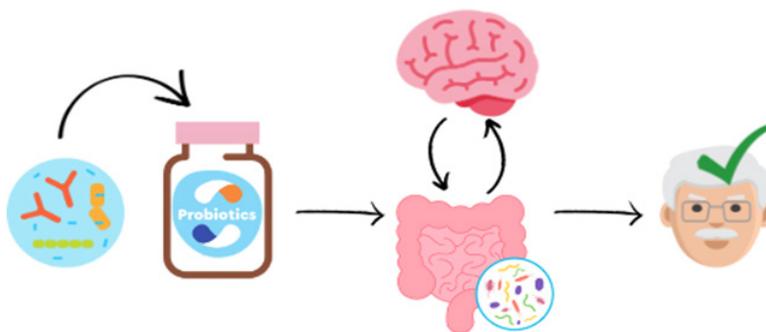


Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

PROBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados nas doses adequadas, podem conferir benefícios à saúde (Brasil, 2012). Entre os benefícios atribuídos aos probióticos, se pode citar a atuação no **eixo intestino-cérebro**, que compreende um sistema de comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central (FIGURA 5) (Rhee; Pothoulakis; Mayer, 2009) e que está envolvido na neuroinflamação, síntese de neurotransmissores (e.g., serotonina), modulação do sistema imunológico, entre outros processos (Mörkl, 2020).

Figura 5 - Esquema representando a atuação dos probióticos no eixo cérebro-intestino resultando na melhora da função cognitiva.



Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

Pesquisadores investigaram como a suplementação de probióticos pode influenciar nos sintomas de doenças neurodegenerativas e na inflamação, que é um fator de risco ao desenvolvimento de CCL e demência (Barter *et al.*, 2021; Calsolaro; Edison, 2016). As evidências seguem que o uso de probióticos altera a composição da microbiota intestinal e modula a inflamação a partir da diminuição de bactérias que podem induzir fatores pró-inflamação, como as espécies *Eubacterium* e *Prevotellaceae* (Palm *et al.*, 2014), que foram diminuídas após a suplementação associada de *Bifidobacterium bifidum* BGN e *Bifidobacterium longum* (Kim *et al.*, 2021).

Confira no capítulo 4 em detalhes as evidências da suplementação de ômega-3, vitaminas do complexo B e de probióticos na função cognitiva.

REFERÊNCIAS

- AMARYA, S.; SINGH, K.; SABHARWAL, M. Changes during aging and their association with malnutrition. **Journal Nutrition Gerontology Geriatrics**, Oxforshire, v. 6, p. 78- 84, Sep. 2015.
- ANDERSON, N. D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). **CNS Spectrums**, Cambridge, v. 24, n. 1, p. 78–87, Feb. 2019.

ASSISI, A. *et al.* Fish oil and mental health: The role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. **International Clinical Psychopharmacology**, Philadelphia, v. 21, n. 6, p. 319–336, Nov., 2006.

BARTER, J. *et al.* Adulthood systemic inflammation accelerates the trajectory of age-related cognitive decline. **Aging**, Albany, v. 13, n. 18, p. 22092–22108, Sep. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 32, de 13 de janeiro de 1998**. Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de suplementos vitamínicos e ou de minerais. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 10-E, p. 9-10, 13 janeiro 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 54, de 12 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Informação Nutricional Complementar. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 219, p. 122, 12 novembro 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/15991.htm. Acesso em: 28 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria conjunta nº13, de 28 de novembro de 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 201, 8 dezembro 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 243, de 26 de julho de 2018**. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 144, p. 100-1, 26 julho 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 24, de 14 de junho de 2011**. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0024_14_06_2011.pdf. Acesso em 28 jan 2023.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. **Molecules**, Basileia, v. 25, n. 24, p. 5789, Dec. 2020.

BRUSCOLI, M.; LOVESTONE, S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. **International Psychogeriatrics**, Cambridge, v. 16, n. 2, p. 129–140, June, 2004.

BURNS, A.; ILIFFE, S. Alzheimer's disease. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v. 338, n. 9503, p. b158, Feb. 2009.

- CACABELOS, R. How plausible is an Alzheimer's disease vaccine? **Expert Opinion Drug Discovery**, Oxfordshire, v. 15, n. 1, p. 1-6, Jan. 2020.
- CALDER, P. C. Docosahexaenoic acid. **Annals of Nutrition and Metabolism**, Munich, v. 69, n. 1, p. 8–21, Nov. 2016.
- CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. **Alzheimer's and Dementia**, Chicago, v. 12, n. 6, p. 719–732, June 2016.
- CAMPBELL, N. L. *et al.* Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. **Clinics in Geriatric Medicine**, San Francisco, v. 29, n. 4, p. 873-93, Nov. 2013.
- CEREJEIRA L.; LAGARTO L.; MUKAETOVA-LADINSKA; E.B. Behavioral and psychological symptoms of Dementia. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 3, p.1-21, May 2012.
- CHEN, H. *et al.* Effects of folic acid and vitamin b12 supplementation on cognitive impairment and inflammation in patients with Alzheimer's disease: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, Berlin, v. 8, n. 3, p. 249–256, May. 2021.
- CHENG, D. *et al.* B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. **Nutritional Neuroscience**, Oxfordshire, v. 19, n. 10, p. 461–466, 2016.
- CHIU, C. C. *et al.* The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 32, n. 6, p. 1538–1544, Aug. 2008.
- COLEY, N. *et al.* Defining the Optimal Target Population for Trials of Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Using the Erythrocyte Omega-3 Index: A Step Towards Personalized Prevention of Cognitive Decline? **Journal of Nutrition, Health and Aging**, Berlin, v. 22, n. 8, p. 982–988, May. 2018.
- DOUAUD, G. *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 110, n. 23, p. 9523–9528, Jun. 2013.
- DYALL, S. C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lousanne, v. 7, n. Apr. p. 1–15, Apr. 2015.
- FABIAN, E. *et al.* Vitamin status in elderly people in relation to the use of nutritional supplements. **Journal Nutrition, Health & Aging**, Berlin, v. 6, n. 3, p. 206-12, Mar. 2012.

FADÓ, R. Feeding the Brain: Effect of Nutrients on Cognition, Synaptic Function, and AMPA Receptors. **Nutrients**, Basileia, v. 14, n. 19, p. 1–36, Oct. 2022.

FORD, K. L. *et al.* Vitamin and mineral supplement use in medically complex, community-living, older adults. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, Ottawa, v. 44, n. 4, p. 450–453, Apr. 2019.

FORD, T. C. *et al.* The effect of a high-dose vitamin b multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: A randomized control trial. **Nutrients**, Basileia, v. 10, n. 12, p. 1–13, Dec. 2018.

FORGERINI, M.; ZAINE, F. M. O.; MASTROIANNI, P. C. **Doença de Alzheimer**. In: MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; FORGERINI, Marcela (org.). O cuidado e a prescrição farmacêutica. Cultura Acadêmica, 2023. Cap. 3.1, p. 185-194.

GALE S.A.; ACAR D.; DAFFNER K.R. Dementia. **American Journal of Medicine**, Amsterdam, v.131, n. 10, p.1161-1169, Oct. 2018.

GAUTHIER, S. For debate: Is mild cognitive impairment a clinically useful concept? Commentary. **International Psychogeriatrics**, Cambridge, v. 18, n. 3, p. 409–414, Aug. 2006.

JONGSIRIYANYONG, S.; LIMPAWATTANA, P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. **American Journal of Alzheimer's disease and other Dementias**, Mil Oaks, v. 33, n. 8, p. 500–507, Dec. 2018.

KIM, C. S. *et al.* Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community- dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. **Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, Oxford, v. 76, n. 1, p. 32–40, 2021.

KWOK, T. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. **Clinical Nutrition**, Amsterdam, v. 39, n. 8, p. 2399–2405, Aug. 2020.

LI, M. *et al.* Effect of folic acid combined with docosahexaenoic acid intervention on mild cognitive impairment in elderly: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. **European Journal of Nutrition**, Berlim, v. 60, n. 4, p. 1795–1808, Jun. 2021.

LUCCHETTA R. C.; MATA B. P. M.; MASTROIANNI, P. C. Association between development of dementia and use of benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, Hoboken, v. 38, n. 10, p. 1010-1020, Oct. 2018.

LYKETSOS, C. G. *et al.* Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the cache county study on memory in aging. **American Journal Psychiatry**, Washington, v. 157, n. 5, p. 708–714, May. 2000.

LYKETSOS, C. G. *et al.* Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. **JAMA**, Chicago, v. 288, n. 12, p. 1475, Sep. 2002.

- MARTÍNEZ, V. G.; SALAS, A. A.; BALLESTÍN, S. S. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. **Nutrients**, Basileia, v. 14, n. 5, p. 1–23, Feb. 2022.
- MÖRKL, S. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. **Current Nutrition Reports**, Berlim, v. 9, n. 3, p. 171–182, Sep. 2020.
- NICHOLS, E. *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, Amsterdam, v. 7, n. 2, p. 105–125, Feb. 2022.
- NORMAN, K.; HAß, U.; PIRLICH, M. Malnutrition in Older Adults-Recent Advances and Remaining Challenges. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n. 8, p. 2764, Aug. 2021.
- PALM, N.W. *et al.* Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. **Cell**, Cambridge, v. 158, n. 5, p. 1000-1010, Aug. 2014.
- PRINCE M. *et al.* World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia – An analysis of prevalence, incidence, cost, and trends. **Alzheimer's Disease International**, London, v. 1, n. 1, p. 5, Aug. 2015.
- PRINCE, M. *et al.* The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's and Dementia**, Chicago, v. 9, n.1, p. 63-75, Jan. 2013.
- QIU, C.; DE RONCHI, D.; FRATIGLIONI, L. The epidemiology of the dementias: an update. **Current Opinion in Psychiatry**, Alphen aan den Rijn, v. 20, n. 4, p. 380–385, Jul. 2007.
- RADANOVIC, M., STELLA, F., FORLENZA, O. V. Comprometimento Cognitivo Leve. **Revista de Medicina de São Paulo**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 162-8, Dec. 2015.
- RAO, A. T.; DEGNAN, A. J.; LEVY, L. M. Genetics of Alzheimer disease. **American Journal of Neuroradiology**, Oak Brook, v. 35, n. 3, p. 457-458, 2014.
- RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, Berlim, v. 6, n. 5, p. 306–314, May 2009.
- RONDANELLI, M. *et al.* Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. **Nutritional Neuroscience**, Oxfordshire, v. 15, n. 2, p. 46–54, Mar. 2012.
- SMITH, A. D. *et al.* Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 62, n. 2, p. 561–570, Feb. 2018.
- SWAMINATHAN, A.; JICHA, G. A. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lousanne, v. 6, p. 1–13, Oct. 2014.

TROESCH, B. *et al.* Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. **Nutrients**, Basileia, v. 24, n. 12,9, p. 2555, Aug. 2020.

VIANA, M. D. M. Prescrição de suplementos alimentares para atletas. *In:* MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; FORGERINI, Marcela (org.). **O cuidado e a prescrição farmacêutica**. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2023. Cap. 43, p. 251-276.

WALRAND, S. Dietary supplement intake among the elderly: hazards and benefits. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolical Care**, Alphen aan den Rijn, v. 21, n. 6, p. 465-470, Nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dementia**. Genebra: WHO.int, 2023.
Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 22 jul. 2023.

CAPÍTULO 3

TESTES COGNITIVOS

TESTES PARA AVALIAR A FUNÇÃO COGNITIVA

Antes de apresentar as evidências científicas dos desfechos da suplementação na função cognitiva da pessoa idosa (vide capítulo 4), descrevemos os testes cognitivos frequentemente aplicados nos estudos discutidos neste livro (QUADRO 1).

Quadro 1 - Testes para avaliar o comprometimento da função cognitiva.

Teste	Descrição	Referência
<i>Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog)</i>	Avalia o estado funcional e é utilizada para classificar a gravidade de distúrbios cognitivos e não cognitivos em pessoas com diagnóstico de doença de Alzheimer. É formada por testes que avaliam domínios de memória, práxis e linguagem, como recordação de palavras, nomeação de objetos e dedos, comandos, práxis construtivas e práxis ideacional, orientação, reconhecimento de palavras, linguagem, compreensão da linguagem falada, dificuldade em encontrar palavras e recordação das instruções do teste. A pontuação varia de 0 a 150 de acordo com a soma do número de erros cometidos em cada tarefa. Quanto maior a pontuação, pior o desempenho do paciente.	[1]

Avaliação Cognitiva de Montreal	Avalia a memória por meio da recordação de palavras, função visuoespacial e executiva, fluência na linguagem, atenção, concentração e orientação do paciente no tempo e espaço.	[2]
Bateria de Testes Neuropsicológicos	Compreende a associação dos seguintes testes: Escala de Memória de Wechsler, Teste Auditivo de Aprendizagem Verbal de Rey e <i>Controlled Word Association Test (COWAT)</i> que avaliam a fluência fonológica e <i>Category Fluency Test (CFT)</i> que avalia a fluência semântica.	[3]
Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico	Teste utilizado para apoiar o diagnóstico de demência na pessoa idosa. É composto por testes que avaliam a memória imediata (recente) e tardia, linguagem, função visuoespacial e atenção.	[4]
<i>California Verbal Learning Test (CVLT)</i>	Teste para avaliação da memória por meio da recordação de uma lista de palavras.	[5]
<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD)</i>	São aplicados testes clínicos e neuropsicológicos para medir os sintomas cognitivos iniciais da doença de Alzheimer, classificando os pacientes em presença (leve e moderada) ou ausência de demência.	[6]
Escala de Depressão Geriátrica (EDG)	Conjunto de 30 perguntas para avaliar como o paciente se sentiu nas últimas semanas. Ao final do questionário, as respostas podem identificar casos de depressão leves e severos.	[7]
Escala de estadiamento da demência [<i>Clinical Dementia Rating (CDR)</i>]	Escala empregada para classificar a gravidade da doença de Alzheimer e o <i>score</i> é de 0 a 3 pontos A pontuação da escala pode classificar o paciente com comprometimento leve, moderado ou severo.	[8]
Escala de memória de Wechsler Revisada (WMS-R)	Instrumento de avaliação e detecção do comprometimento da memória, incluindo a memória de curto e longo prazo e de trabalho.	[9]
Escala Wechsler de Inteligência Adulta Revisada (WAIS-R)	Avaliação da função cognitiva e inteligência a partir de testes de memória, compreensão verbal, raciocínio e velocidade de processamento.	[10]
Fluência verbal	Avaliação por meio da nomeação de palavras em uma seqüência, com letras específicas do alfabeto, durante o período de um minuto.	[11]

<i>Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT)</i>	Teste de memória em que o paciente deve apontar e nomear 16 itens, objetos e desenhos apresentados em cartões e imagens.	[12]
Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	É um dos instrumentos mais utilizados no mundo e avalia a função cognitiva do paciente e permite o rastreamento de quadros demenciais. Abrange orientação, memória, atenção e habilidades específicas como nomear e compreender, totalizando um <i>score</i> de 30 pontos. O MEEM auxilia no diagnóstico clínico da doença de Alzheimer e no monitoramento da efetividade da farmacoterapia.	[13]
Produção oral controlada	Avaliação de restrições fonológicas quanto ao pronunciamento de palavras.	[14]
<i>Dysexecutive Questionnaire</i>	Avaliação de atividades cotidianas, bem como da memória e função executiva a partir de um conjunto de testes clínicos.	[15]
Subteste Intervalo de Dígitos – Escala <i>Wechsler</i> de memória	Avaliação da memória por meio da recordação imediata de uma extensão de dígitos em ordem crescente.	[16]
Tarefa de lista de compras	Avaliação da memória por meio da recordação do nome de alimentos comuns encontrados no supermercado.	[17]
Teste de aprendizagem verbal de <i>Hopkins</i>	Avaliação da memória por meio da recordação de uma lista de palavras que são ditas pelo examinador.	[18]
Teste de Aptidão Cognitiva Básica	Teste cognitivo a partir de subtestes que avaliam a memória, velocidade mental, função visuoespacial, linguagem, reconhecimento de figuras e de palavras.	[19]
Teste de Classificação de <i>Weigl</i>	Avalia a capacidade da percepção de estímulos. São utilizadas formas geométricas que se diferem quanto à forma, cor, tamanho e espessura e em cada uma delas há símbolos de naipes (copas, paus, ouros e espadas) e o paciente é solicitado a classificá-las várias vezes de acordo com estímulos e critérios propostos pelo examinador.	[20]
Teste de Corsi	Avaliação da memória visuoespacial utilizando cubos geométricos em que o examinador sugere sequências específicas desses cubos e o paciente deve tentar repetir corretamente todas as sequências.	[21]

Teste de figuras complexas de <i>Rey-Osterrieth</i> (ROCF)	Avaliação neuropsicológica da memória, função visuoespacial executiva, planejamento e estratégias de organização e solução de problemas. O paciente desenha uma figura complexa, apresentada previamente, e, após um tempo, deve se lembrar da mesma e desenhá-la novamente.	[22]
Teste de memória da realidade	São posicionados alguns objetos domésticos em cômodos e após um tempo, o paciente deve lembrar o nome de cada objeto e a sua localização.	[23]
Teste do relógio	Avaliação cognitiva da função visuoespacial e orientação realizada por meio da elaboração de um desenho de relógio analógico pelo paciente, com todos os números nos lugares corretos e sinalizando uma determinada hora solicitada pelo aplicador do teste.	[24]
Teste <i>Stroop</i>	Avalia a velocidade de processamento de informações por meio da leitura de palavras e de leitura e nomeação de cores de acordo com a cor em que a palavra está escrita.	[25]
<i>Trail-Making Test</i>	Avalia a velocidade psicomotora por meio da conexão de dígitos desenhando uma linha com lápis e avaliação da memória, em que dígitos e letras devem ser colocados em uma ordem específica.	[26]

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

REFERÊNCIAS

1. ROSEN, G. *et al.* A New Rating Scale for Alzheimer's. **American Journal of Psychiatry**, Washington, p. 1356–1364, Nov. 1984.
2. NASREDDINE, Z. S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**. New York, v. 57, n. 4, p. 695-699, Apr. 2005.
3. HARRISON, J. *et al.* A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 64, n. 9, p. 1323-1329, Sep. 2007.
4. RANDOLPH, C. *et al.* The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Oxfordshire, v. 20, n. 3, p. 310-319, Jun. 1998.

5. Reilly, B.; Bernier, R. **California Verbal Learning Test, Children's Version (CVLT-C)**. In: Volkmar, F.R. (eds.) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York, p. 493-498, 2013.
6. MORRIS, J. C. *et al.* The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, Minnesota, v. 39, n. 4, p. 1159-1165, Sep. 1989.
7. SHEIKH, J. I.; YESAVAGE, J. A. Geriatric Depression Scale: recent evidence and development of a shorter version. **Clinical Gerontology**, Oxfordshire, v. 5, n. 4, p. 165-173, Jun. 1986.
8. MORRIS, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. **Neurology**, Minnesota, v. 43, n. 11, p. 2412-2414, Nov. 1993.
9. WECHSLER, D. **Wechsler memory scale - revised manual**. The Psychological Co, New York, 1984.
10. WECHSLER, D. **Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised**. New York: Psychological Corporation, 1981.
11. BORKOWSKI, G.; BENTON, A. L.; SPREEN, O. Fluency and Brain Damage. **Neuropsychology**, Washington, v. 5, n. 118, May. 1967.
12. GROBER, E. *et al.* Screening for dementia by memory testing. **Neurology**, Minnesota, v. 38, n. 6, p. 900-903, Jun. 1988.
13. FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUHG, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal Psychiatric Research**, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov. 1975.
14. MICELI, G. *et al.* Influence of age, sex, literacy and pathologic lesion on incidence, severity and type of aphasia. **Acta Neurologica Scandinava**, Hoboken, v. 64, n. 5, p. 370-382, Nov. 1981.
15. CHAN, R. C. Dysexecutive symptoms among a non-clinical sample: A study with the use of the Dysexecutive Questionnaire. **British Journal Psychology**, Hoboken, v. 92, n.3, p. 551-565, Aug. 2001.
16. PHILLIP, K. The Evolution of the Wechsler Memory Scale: A Selective Review. **Applied Neuropsychology: adult**, Oxfordshire, v. 20, n. 4, p. 277-291, Feb. 2013.
17. MCCARTHY, M, *et al.* Acquisition and retention of categorized material in normal aging and senile dementia. **Experimental Aging Research**, Oxfordshire, v. 7, n. 2, p. 127-135, Set. 1981.
18. BRANDT, J. The Hopkins Verbal Learning Test: development of a new memory test with six equivalent forms. **Clinical Neuropsychologist**, Washington, v. 5, n. 2, p. 125-142, Apr. 1991.

19. DE-MING, L.; CHANG, L.; GUI-YU, L. The construction of 'Basic Cognitive Capacity Test' and its standardization. **Acta Psychology Sinica**, Beijing, v. 33, n. 5, p. 453–60, Oct. 2001.
20. LAIACONA, M. *et al.* Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. **Neurological Sciences**, Berlim, v. 21, n. 5, p. 279-91, Oct. 2000.
21. SANTANA, Y. E. G. *et al.* Normas dos Cubos de Corsi para População Adulta. **Neuropsicologia Latinoamericana**, Chile, v. 13, n. 2, p. 1–10, Jul. 2021.
22. CAFFARRA, P. *et al.* Rey- Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. **Neurological Sciences**, Berlim, v. 22, n.6, p. 443–447, Mar. 2002.
23. JOHANSSON, B. **The MIR – Memory-in-Reality Test**. Stockholm: Psykologiforlaget AB, 1989.
24. SUNDERLAND, T. *et al.* Clock drawing in Alzheimer 's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 37, n. 8, p. 725-729, Aug. 1989.
25. STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental Psychology**, Washington, v. 18, n.6, p. 643–662, Dec. 1935.
26. REITAN, R. M. **Trail Making Test: manual for administration and scoring**. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory, 1992.

CAPÍTULO 4

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E SEUS DESFECHOS NA COGNIÇÃO DE PESSOAS IDOSAS

4.1 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA -3 E FUNÇÃO COGNITIVA

No processo do envelhecimento da pessoa idosa, se observa mudanças neurológicas relacionadas às alterações epigenéticas, disfunção e envelhecimento celular, alterações na comunicação intercelular, no sistema imunológico, inflamação crônica, entre outros fatores que são importantes para o bom funcionamento dos domínios cognitivos (Hou *et al.*, 2019).

Com o envelhecimento também há menor fluidez da membrana neuronal devido ao aumento de colesterol e à diminuição dos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente no hipocampo, córtex e hipotálamo (Dyall, 2015). Isto é um problema, uma vez que o ômega-3, principalmente o ácido docosaexaenoico, é responsável por cerca de 50% de todos os ácidos graxos presentes no sistema nervoso central (Calder, 2016), além de ser importante para regeneração de axônios e dendritos (Assisi *et al.*, 2006) e regulação da resposta imunológica (Heude; Ducimetière; Berr, 2003).

Um exemplo de ácido graxo poliinsaturado é o ômega-3, sendo este dividido em três tipos: ácido alfa-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosaxaenoico (DHA) (Baleztena *et al.*, 2017).

Esses ácidos graxos não são sintetizados em quantidades consideráveis pelo nosso organismo, tendo origem em produtos marinhos como óleo de peixe, peixe, algas e mariscos (Waitzberg; Garla, 2014) (FIGURA 6).

Figura 6 - Exemplos de formas de obtenção de ácidos graxos poliinsaturados.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

O ômega-3 também possui atividade anti-inflamatória, e o EPA, por exemplo, aumenta a liberação de serotonina a partir da redução da sinalização inflamatória de prostaglandinas, pois elas são responsáveis por inibir a liberação de serotonina (Patrick; Ames, 2015). Essa ação é importante, pois pessoas com diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) podem apresentar o acúmulo da proteína β -amiloide, que está associada a um processo de inflamação, e uma dieta rica em DHA reduz precursores inflamatórios, como as citocinas (Calder, 2016).

A critério de ilustração, podemos citar um estudo que reportou a importância do ômega-3 nas funções neuronais:

Foi conduzida uma análise exploratória secundária a partir dos dados de um ensaio clínico randomizado cujo objetivo foi identificar a quantidade ideal de ômega-3 presente nas hemácias que pode atuar na prevenção do comprometimento cognitivo (Coley *et al.*, 2018).

➡ Foram incluídos 724 participantes acima de 70 anos, sem diagnóstico de demência e com queixas de memória subjetiva e limitações na execução de alguma atividade de vida diária ou lentidão na velocidade de locomoção.

➡ Os participantes foram divididos em quatro grupos aleatoriamente (FIGURA 7):

Figura 7 - Alocação randomizada dos 724 participantes em quatro grupos de estudo.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

O período de duração do estudo foi de três anos.

DESFECHOS AVALIADOS

Os desfechos abaixo foram avaliados por geriatras, neurologistas e neuropsicólogos no início do estudo, após seis meses e após um, dois e três anos:

- ✓ Níveis de ômega-3 nas hemácias foram avaliados a partir de amostras de sangue coletadas em jejum.
- ✓ Função cognitiva (testes Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Free and Cued Selective Reminding test* (FCSRT)).
- ✓ Humor (*Geriatric Depression Scale* (GDS)).

Atenção! Este estudo avaliou os dados de um ensaio clínico prévio e objetivou investigar somente os efeitos da intervenção de ômega-3, associada ou não a mudanças dos hábitos de vida. Portanto, foram analisados 362 participantes que receberam ômega-3 e 362 que receberam placebo.

Para avaliar os efeitos do tratamento com ômega-3 foram incluídos 724 participantes, sendo 362 do grupo intervenção e 362 do grupo placebo. Já para analisar a associação dos níveis basais de ômega-3 e o risco de comprometimento cognitivo, 362 participantes do grupo placebo foram considerados (porque eles não estavam recebendo a intervenção).

Após a intervenção, foi observado que:

- ✓ Quanto menor o nível de ômega-3 nas hemácias e mais avançada a idade, maior foi o comprometimento cognitivo observado;
- ✓ Os participantes que receberam a intervenção de ômega-3 apresentaram menor taxa de comprometimento cognitivo quando comparado ao grupo que recebeu o placebo;
- ✓ Não foi possível estabelecer uma quantidade precisa de ômega-3 que possa atuar efetivamente na prevenção do comprometimento cognitivo ou que pode prever se uma pessoa possui risco de desenvolver o comprometimento cognitivo;
- ✓ Os autores sugeriram que pessoas idosas sem diagnóstico de demência e com nível de 5% de ômega-3 nas hemácias podem se beneficiar com a suplementação para a prevenção do comprometimento da função cognitiva.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Este estudo realizou uma análise chamada de “*post-hoc*”. Os autores conduziram o estudo com os participantes e dados de um ensaio clínico que avaliou os efeitos da suplementação de ômega-3 na prevenção da DA, ou seja, o estudo não foi desenhado especificamente para avaliar a quantidade ideal de ômega-3 presente nas hemácias que pode atuar na prevenção do comprometimento cognitivo.
- Tendo em vista que o ensaio clínico inicial avaliou a suplementação de ômega-3 na prevenção da ocorrência de demência, é esperado que os participantes incluídos sejam mais saudáveis do que a população idosa em geral.
- Apesar dos achados relevantes dos pesquisadores, é importante identificar quais pessoas se beneficiaram com a suplementação de ômega-3 para a prevenção “personalizada” de doenças neurodegenerativas - portanto, a conclusão dos autores não pode ser extrapolada para a população idosa em geral.

CONCLUSÃO

Os participantes idosos sem diagnóstico de demência que possuíam baixos níveis de ômega-3 tiveram maior risco de comprometimento da função cognitiva, ou seja, a baixa concentração de ômega-3 foi identificada como um potencial fator de risco para o comprometimento cognitivo.

Nesse contexto, identifica-se a importância da manutenção dos níveis de ácidos graxos do tipo ômega-3 para o neurodesenvolvimento adequado e proteção da função neuronal, o que pode ser alcançado a partir de uma alimentação rica e balanceada.

REFERÊNCIAS

- ASSISI, A. *et al.* Fish oil and mental health: The role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. **International Clinical Psychopharmacology**, Philadelphia, v. 21, n. 6, p. 319–336, Nov. 2006.
- BALEZTENA, J. *et al.* ¿La ingesta o suplementación con ácidos grasos omega-3 a partir de los 65 años influye en la función cognitiva? Resultados de una revisión sistemática. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, Mountain View, v. 40, n. 3, p. 433–442, Sept. 2017.
- CALDER, P. C. Docosahexaenoic acid. **Annals of Nutrition and Metabolism**, Munich, v. 69, n. 1, p. 8–21, Nov. 2016.
- COLEY, N. *et al.* Defining the Optimal Target Population for Trials of Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Using the Erythrocyte Omega-3 Index: A Step Towards Personalized Prevention of Cognitive Decline? **Journal of Nutrition, Health and Aging**, Berlim, v. 22, n. 8, p. 982–988, May. 2018.
- DYALL, S. C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lousanne, v. 7, n. Apr. p. 1–15, Apr. 2015.
- HEUDE, B.; DUCIMETIÈRE, P.; BERR, C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. **The American journal of clinical nutrition**, Oxford, v. 77, n. 4, p. 803–808, Apr. 2003.
- HOU, Y. *et al.* Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 15, n. 10, p. 565–581, Oct. 2019.
- PATRICK, R. P.; AMES, B. N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar, schizophrenia, and impulsive behavior. **The FASEB Journal**, Rockville, v. 29, n. 6, p. 1–16, Jun 2015.
- WAITZBERG, D. L.; GARLA, P. Contribución de los Acidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. **Nutricion Hospitalaria**, Madrid, v. 30, n. 3, p. 467–478, Jun. 2014.

4.1.1 EVIDÊNCIAS NO USO DO SUPLEMENTO ALIMENTAR ÔMEGA-3 NA FUNÇÃO COGNITIVA EM IDOSOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL)

Para saber mais sobre os tipos de estudos, acesse o QR code abaixo:



ESTUDO 1



Um ensaio clínico randomizado duplo-cego foi realizado com pessoas idosas italianas com diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL) a fim de avaliar a eficácia da suplementação de ômega-3 na função cognitiva (Rondanelli *et al.*, 2012).

METODOLOGIA

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pessoas acima de 70 anos com diagnóstico de CCL;
- Residentes em instituição de longa permanência há pelo menos três meses;
- Com pontuação maior que 24 no teste de rastreio cognitivo MEEM (indica presença de CCL).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Foram excluídas pessoas idosas com diagnóstico de diabetes *mellitus* ou hipertensão arterial não controlados;
- Com níveis séricos de creatinina > 2mg/dL.

➡ Os 25 participantes foram divididos em dois grupos de modo aleatório (FIGURA 8):

Figura 8 - Alocação randomizada dos participantes em grupo intervenção (n = 11) e placebo (n = 14).



Grupo 1 (intervenção)

11 participantes

Cápsula contendo:

720 mg DHA

286 mg EPA

16 mg vitamina E

160 mg fosfolipídios de soja

95 mg triptofano

5 mg melatonina



Grupo 2 (placebo)

14 participantes

Cápsula contendo:

Placebo, ou seja, sem os componentes da intervenção.

Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

- Os participantes foram orientados a tomar duas cápsulas uma vez ao dia, uma hora antes de dormir, durante 12 semanas.
- As cápsulas dos dois grupos eram idênticas.

- Todas as refeições eram monitoradas e balanceadas pela instituição de longa permanência.
- Os participantes mantiveram o uso do tratamento medicamentoso durante todo o estudo.



Atenção!

Estudo duplo cego: os investigadores e participantes foram cegados e, portanto, não sabiam quem estava recebendo a cápsula contendo os suplementos ou a cápsula placebo.



Os desfechos avaliados no início do estudo e após o período de suplementação de 12 semanas são descritos a seguir (QUADRO 2):

Quadro 2 - Instrumentos e parâmetros de avaliação dos desfechos.

Desfecho avaliado	Instrumento e parâmetros
Função cognitiva	Aplicação do teste Mini Exame do Estado Mental.
Memória de curto prazo	Aplicação do teste de Corsi.
Linguagem	Aplicação do teste de fluência semântica.
Humor	Aplicação da Escala de Depressão Geriátrica.
Funções executivas	Aplicação do Teste de Classificação de Weigl.
Função visuoespacial	Aplicação do Teste de figuras complexas de <i>Rey-Osterrieth</i> .
Memória de longo prazo	Aplicação do teste de Aprendizagem auditivo-verbal de <i>Rey</i> .
Avaliação de composição corporal	Avaliada a partir de medidas antropométricas como peso, altura e índice de massa corporal.
Avaliação nutricional	Aplicação de questionários para avaliar a perda de peso, estilo de vida, número de refeições diárias, ingestão de alimentos e líquidos, autonomia alimentar e autopercepção de saúde.
Adesão ao tratamento	Foi realizada a contagem do número de cápsulas que deveriam ser tomadas por cada participante e o total de cápsulas realmente tomadas por eles.
Eventos adversos	Avaliado por meio do autorrelato dos participantes e observação direta de eventos adversos pelos pesquisadores.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Na página 43 os testes cognitivos supracitados são apresentados com mais detalhes (QUADRO 1, capítulo 3).

RESULTADOS

-  Os pesquisadores observaram melhora na função cognitiva (aumento da pontuação do teste MEEM) e na fluência semântica (linguagem) dos participantes do grupo intervenção;
-  Após o período de intervenção, nenhum participante relatou a ocorrência de eventos adversos;
-  Não houve perda de participantes, ou seja, todos finalizaram o estudo.

Uma possível justificativa para a melhora da função cognitiva observada após a suplementação é o mecanismo de ação do ômega-3, que atua mantendo a fluidez da membrana celular e o bom funcionamento dos neurotransmissores = função neuroprotetora (proteção dos neurônios) (Carrie *et al.*, 2009).

Ainda, a melatonina e o triptofano, que foram associados ao ômega-3 nesta intervenção, também podem agir como coadjuvantes no manejo do CCL, pois podem evitar a progressão do comprometimento para um quadro demencial (Cardinali; Furio; Brusco, 2010).

-  Houve melhora no estado nutricional dos participantes do grupo 1, que receberam a intervenção;
-  Os participantes de ambos os grupos aderiram à intervenção.
-  Não foi observada melhora significativa dos desfechos de memória de curto e longo prazo, função executiva e visuoespacial, bem como no humor.

LIMITAÇÃO DO ESTUDO

O estudo incluiu um número reduzido de participantes (25 pessoas idosas), o que pode comprometer a generalização dos resultados para outras populações.

CONCLUSÃO

A suplementação de ômega-3, do tipo DHA e EPA, associada ao triptofano e melatonina, foi eficaz no manejo do comprometimento cognitivo relacionado ao avanço da idade de pessoas acima de 70 anos vivendo em uma instituição de longa permanência.

REFERÊNCIAS

CARDINALI, D.; M. FURIO, A.; I. BRUSCO, L. Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimers Disease Progression. **Current Neuropharmacology**, Sharjah, v. 8, n. 3, p. 218–227, Sep. 2010.

CARRIE, I. *et al.* PUFA for Prevention and Treatment of Dementia? **Current Pharmaceutical Design**, Sharjah, v. 15, n. 36, p. 4173–4185, Aug. 2009.

RONDANELLI, M. *et al.* Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. **Nutritional Neuroscience**, Oxfordshire, v. 15, n. 2, p. 46–54, Mar. 2012.

ESTUDO 2



Foi conduzido em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, na Malásia, com objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da suplementação com ácidos graxos ômega-3, ácido docosaexaenoico (DHA) + ácido eicosapentaenoico (EPA), na função cognitiva de pessoas idosas com comprometimento cognitivo leve (CCL) (Lee *et al.*, 2013).

PARTICIPANTES

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Foram incluídas pessoas idosas (> 60 anos) com diagnóstico de CCL.

O diagnóstico de CCL foi realizado a partir de uma avaliação neuropsicológica feita por psicólogos e as pessoas deveriam atender aos seguintes critérios:



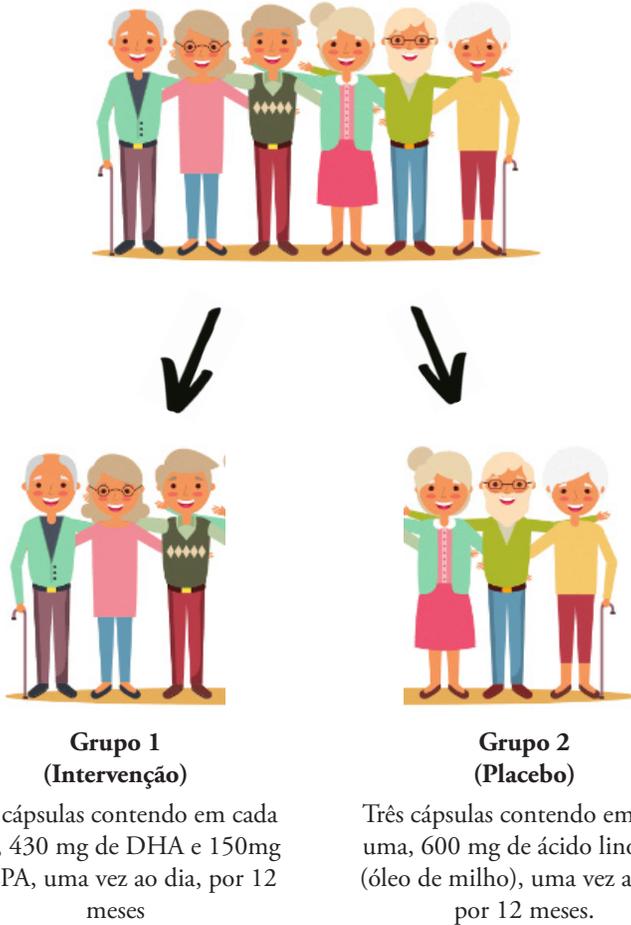
- Queixa de memória
- Função cognitiva global preservada
- Atividades de vida diária e instrumentais normais
- Não ter diagnóstico de demência e depressão
- Possuir problemas cognitivos anormais para a idade

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✓ Pessoas idosas com diagnóstico de doença neurodegenerativa, psiquiátrica ou transtorno mental, diabetes *mellitus* não controlada, câncer e insuficiência renal;
- ✓ Que consumiam álcool em excesso;
- ✓ Que fizeram o uso de suplementos de ômega-3, vitaminas B6, B12 e E, folato ou *Ginkgo biloba* no ano do estudo.

Foram incluídos 36 participantes e eles foram alocados, aleatoriamente, em dois grupos (FIGURA 9):

Figura 9 - Alocação randomizada dos participantes no grupo intervenção e grupo placebo.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

As cápsulas dos dois grupos eram idênticas.

DESFECHOS AVALIADOS:

Memória: aplicação da reprodução visual I e II, testes da Escala de Memória Wechsler-Revisada (WMS-R), RAVLT, Intervalo de Dígitos para trás da Escala Wechsler de Inteligência Adulta Revisada (WAIS-R).

Função cognitiva e demência: Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Função executiva e atenção: teste do desenho do relógio e teste de intervalo de dígitos para frente (subtestes do WAIS-R).

Velocidade psicomotora: teste de símbolo de dígito teste e substituição do WAIS-R.

Função visuoespacial: raciocínio matricial e projeto de blocos de WAIS-R.

Humor: Escala de Depressão Geriátrica.

Níveis de ômega-3 (DHA e EPA): foram coletadas amostras de sangue no início do estudo, após seis meses e no final do estudo (após 12 meses).

Segurança e tolerabilidade da intervenção: autorrelato de evento adverso ou intolerância à suplementação.

Adesão ao tratamento: monitorada a partir de consultas mensais. Foi realizada a contagem das cápsulas na última semana de cada mês e, após a contagem, as cápsulas para o próximo mês eram fornecidas.

RESULTADOS

-  Apenas um participante do grupo 1 (intervenção) desistiu do estudo devido uma lesão na coluna, e, portanto, 35 participantes completaram o estudo.
-  Foi observada melhora significativa da **memória, função executiva e atenção** nos participantes do grupo 1 (intervenção).

Essa melhora pode ser justificada pela ação do DHA e EPA na melhora da memória e função cognitiva de pessoas idosas (Moral; Fortique, 2019).

-  A suplementação foi considerada segura e bem tolerada - os eventos adversos relatados foram constipação (intestino preso) e desconforto gastrointestinal leve.
-  A adesão ao tratamento foi considerada alta: 94,5% (grupo 1) e 93,8% (grupo 2).
-  Para os desfechos de velocidade psicomotora, função visuoespacial, humor e na pontuação no teste MEEM não foram observadas diferenças entre os grupos.

Os participantes se queixaram da dificuldade de engolir as cápsulas e os participantes do grupo 1 (intervenção) também relataram gosto de peixe após a ingestão das cápsulas, o que pode comprometer o cegamento, ou seja, o participante que não sentir o gosto de peixe pode inferir que está no grupo que recebeu o placebo.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Apesar das cápsulas dos grupos intervenção e placebo serem visualmente idênticas, os participantes do grupo intervenção, que receberam DHA + EPA, relataram gosto de peixe após a ingestão das cápsulas. Esse relato consiste em uma possível limitação, pois pode comprometer o cegamento

dos participantes e pesquisadores, e, conseqüentemente, a avaliação imparcial da eficácia da intervenção.

- Número amostral reduzido (n = 35).

CONCLUSÃO

A suplementação de ômega-3 em pessoas idosas com CCL, por 12 meses, foi eficaz na melhora da **memória, função executiva e atenção**.

REFERÊNCIAS

LEE, L. K. *et al.* Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): A 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 225, n. 3, p. 605–612, Aug. 2013.

MORAL, A. M. D.; FORTIQUE, F. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 36, n. 4, p. 939-949, Aug. 2019.

4.1.2 EVIDÊNCIAS NO USO DO SUPLEMENTO ALIMENTAR ÔMEGA-3 (DHA) NA FUNÇÃO COGNITIVA EM MULHERES IDOSAS SAUDÁVEIS

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, conduzido nos Estados Unidos que avaliou os efeitos da suplementação de ácido docosahexaenóico (DHA) e de dois nutrientes carotenoides (luteína e zeaxantina) na função cognitiva de mulheres idosas saudáveis (Johnson *et al.*, 2008)

METODOLOGIA

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Mulheres saudáveis com idade entre 60 e 80 anos;
- ✓ Não tabagistas.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✓ Mulheres que fizeram o uso de algum suplemento alimentar nos dois meses anteriores ao estudo;
- ✓ Mulheres que fizeram uso de suplementos contendo carotenoides (substâncias que conferem pigmentos) nos seis meses anteriores ao estudo.

 49 participantes foram divididas aleatoriamente em quatro grupos (FIGURA 10):

Figura 10 - Alocação randomizada das 49 participantes em quatro grupos de estudo.



Grupo 1
(14 participantes)

Cápsula contendo 800 mg de DHA, uma vez ao dia



Grupo 2
(11 participantes)

Cápsula contendo luteína 12 mg + 0,5 mg zeaxantina, uma vez ao dia



Grupo 3
(14 participantes)

Cápsula contendo 800 mg de DHA + 12 mg luteína, uma vez ao dia



Grupo 4
(10 participantes)

Cápsula placebo (sem suplemento alimentar), uma vez ao dia

Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).



Estudo duplo cego: Os investigadores e os participantes foram cegados, ou seja, não sabiam quem estava recebendo o suplemento alimentar ou o placebo.



Todas as participantes também receberam uma **bebida energética nutricional** contendo **10 g de proteína e 14 g de gordura** para que a luteína fosse melhor absorvida.

DESFECHOS AVALIADOS

Os testes cognitivos foram aplicados em todas as participantes, no início do estudo e no final da intervenção (quatro meses):

Recuperação de memória de longo prazo: teste de fluência verbal.

Velocidade e precisão da linguagem: aplicação do teste *Stroop*.

Humor: aplicação da Escala de Humor NES2.

Memória de curto prazo: aplicação do teste de extensão de dígitos, teste de lista de compras, teste de lista de palavras, teste de apartamento (*Memory in Reality*).

Alimentação: avaliada por meio da aplicação de questionário para verificar se houve mudança na ingestão dietética das participantes. A alimentação foi avaliada no início, após dois meses de estudo e no final da intervenção (quatro meses).

Adesão ao tratamento: avaliada por meio autorrelato das participantes, além da contagem das cápsulas de cada participante.

RESULTADOS



Recuperação da memória de longo prazo: melhora significativa verificada nos grupos 1 (uso de DHA isolado), 2 (uso de luteína associada a zeaxantina) e 3 (uso de DHA associado a luteína).



Memória de curto prazo: melhora significativa do desempenho das participantes do grupo 3 (uso de DHA associado a luteína) nos testes de lista de compras, lista de palavras e no teste de apartamento (*Memory in Reality*).

O DHA e a luteína parecem interagir benéficamente na regulação da função cerebral (Johnson *et al.*, 2008).



Atenção!

Lembre-se que o DHA é um ácido graxo ômega-3!



Velocidade e precisão da linguagem e humor: não foi observada melhora em nenhum dos grupos;



Alimentação: não houve diferença na ingestão dietética dos participantes ao longo do estudo;



Adesão ao tratamento: As participantes foram aderentes à intervenção e a ingestão da bebida energética (adesão de 97%).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Como possível limitação, podemos citar que os participantes do grupo 1 (suplementação apenas do DHA) apresentaram no início do estudo melhores pontuações nos testes cognitivos quando comparado aos outros grupos. Isso pode ter limitado a capacidade de detectar com maior precisão as melhorias cognitivas desse grupo após o período de suplementação;
- Poucas participantes incluídas (n = 49);
- Tempo reduzido de *follow-up* para evidenciar os benefícios da suplementação a longo prazo;
- Os pesquisadores relataram que oito participantes desistiram do estudo, mas não reportaram em quais grupos elas estavam alocadas e as razões.

CONCLUSÃO

A suplementação de DHA associada a luteína por quatro meses foi eficaz na melhora da função cognitiva de mulheres idosas saudáveis.

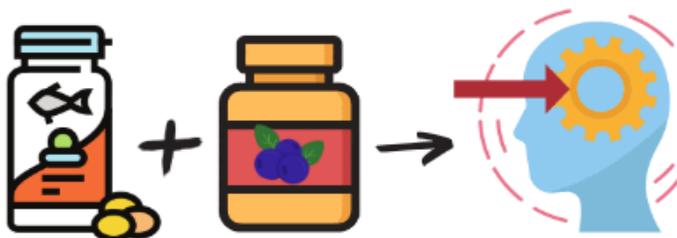
REFERÊNCIA

JOHNSON, E. J. *et al.* Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. **Nutritional Neuroscience**, Oxfordshire, v. 11, n. 2, p. 75–83, Apr. 2008.

4.1.3 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 E MIRTILO E OS DESFECHOS NA FUNÇÃO COGNITIVA DE PESSOAS IDOSAS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado duplo-cego que avaliou os efeitos da suplementação de ômega-3 associado a mirtilo no declínio cognitivo de pessoas idosas (Mcnamara *et al.*, 2018) (FIGURA 11).

Figura 11 - Investigação dos benefícios do uso associado de ômega 3 e mirtilo na função cognitiva de pessoas idosas.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).



O mirtilo é uma fruta que contém antocianinas e o seu consumo tem sido associado a vários benefícios relacionados à função cognitiva e envelhecimento, incluindo a melhora da memória (Shukitt-Hale *et al.*, 2015).

METODOLOGIA

Foram incluídas pessoas com idades entre 62 e 80 anos que apresentavam **declínio cognitivo subjetivo** de acordo com testes aplicados durante o recrutamento dos participantes, como:



- *Clinical Dementia Rating* (CDR)
- *California Verbal Learning Test* (CVLT)
- Avaliação Cognitiva de Montreal
- *Geriatric Depression Scale* (GDS)

Declínio cognitivo subjetivo é quando uma pessoa tem queixas de sua função cognitiva, mas ao ser avaliada por um profissional não há o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL).

FORAM EXCLUÍDAS PESSOAS:

- Com diagnóstico de demência, diabetes *mellitus*, doença renal e hepática, distúrbios de coagulação sanguínea e problemas de saúde mental que impedem a execução das atividades diárias;
- Com CCL;
- Em uso de suplementos alimentares com ação antioxidante (e.g., vitamina C) e anti-inflamatória (e.g., cúrcuma);
- Em uso de medicamentos;
- Com alergia a frutos do mar;
- Usuários de drogas de abuso.

⇒ 94 participantes foram divididos aleatoriamente em **4 grupos** (FIGURA 12):

Figura 12 - Alocação randomizada dos participantes em quatro grupos de estudo.

Grupo 1 (21 participantes): receberam apenas ômega-3



- 4 cápsulas de óleo de peixe contendo cada uma 400 mg de EPA + 200mg de DHA, por 24 semanas.
- 1 pacote de 12g com pó inerte (placebo) duas vezes ao dia, misturado com água e consumido no café da manhã e no jantar, por 24 semanas.

Grupo 2 (24 participantes): receberam apenas mirtilo



- 4 cápsulas de óleo de milho (placebo) por dia, por 24 semanas.
- 1 pacote de 12g com pó de mirtilo duas vezes ao dia, misturado com água e consumido no café da manhã e no jantar, por 24 semanas.

Grupo 3 (26 participantes): receberam ômega-3 + mirtilo



- 4 cápsulas de óleo de peixe contendo cada uma 400mg de EPA + 200mg de DHA, por 24 semanas.
- 1 pacote de 12,5 com pó de mirtilo duas vezes ao dia, misturado com água e consumido no café da manhã e no jantar, por 24 semanas.

Grupo 4 (23 participantes): receberam placebo



- 4 cápsulas de óleo de milho (placebo), por 24 semanas.
- 1 pacote de 12g com pó de placebo duas vezes ao dia, misturado com água e consumido no café da manhã e no jantar, por 24 semanas.

Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

- Deveriam ser tomadas duas cápsulas no café da manhã e duas no jantar.
- Os participantes foram instruídos a manter as cápsulas sobre refrigeração (na geladeira).
- Todos os participantes foram instruídos a consumir peixe de água fria no máximo uma vez por semana e evitar o uso de suplementos que continham óleo de peixe.
- Os participantes receberam uma lista de frutas e alimentos de cor vermelha a serem evitados durante o estudo, como vinhos tintos, sucos e geleias.

DESFECHOS AVALIADOS

FUNÇÃO COGNITIVA:

Avaliação da memória, do aprendizado e da função executiva.

Avaliação das atividades de vida diária, da velocidade psicomotora e função executiva.

As avaliações foram realizadas no início do estudo e nas semanas 24 e 48.

ANÁLISES BIOQUÍMICAS E FISIOLOGIA:

Coleta de amostras de sangue, após jejum noturno, para avaliar quantidade de ácidos graxos nas hemácias, níveis de glicose e insulina.

Avaliação da presença de antocianinas na urina.

Avaliação da pressão arterial.

A urina foi coletada após o jejum noturno e antes da ingestão diária do pó de mirtilo ou placebo no início do estudo e na semana 12.

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

Altura, peso e circunferência abdominal.

GENOTIPAGEM DA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

Variante genética que pode indicar a propensão de uma pessoa desenvolver à doença de Alzheimer. O alelo $\epsilon 4$ é o de maior risco para a doença.

RESULTADOS

- ✓ 76 participantes completaram o estudo.
- ✓ Houve perda de quatro participantes no grupo 1, cinco no grupo 2, seis no grupo 3 e três no grupo 4, por motivos de: sintomas gripais, psoríase, vertigem e constipação.
- ✓ Como o número de eventos adversos relatados foi pequeno, os pesquisadores sugeriram que o principal motivo de desistência foi a duração do estudo (48 semanas).

FUNÇÃO COGNITIVA:

- ✓ **Grupo 1 (recebeu somente ômega-3):** melhora significativa da função cognitiva — essa melhora se manteve na semana 48, quando os participantes já não estavam mais recebendo a suplementação.
- ✓ **Grupo 2 (recebeu somente mirtilos):** melhora significativa da função cognitiva. No entanto, essa melhora não se manteve na semana 48.
- ✗ **Grupo 3 (receberam ômega-3 + mirtilos):** não foi observada melhora na função cognitiva.

Quantidade de ácidos graxos presente nas hemácias: foi observado aumento nos grupos 1 e 3 e após o fim da suplementação os níveis diminuíram. A suplementação de ômega-3 em portadores ou não de APOE $\epsilon 4$ não diferiu.

Presença de antocianinas na urina: aumento da excreção de antocianinas nos grupos que receberam a suplementação de mirtilos (grupos 2 e 3).

Não foi observado nenhum efeito da suplementação nas concentrações de glicose e insulina em nenhum dos grupos.

- ✓ **Genotipagem APOE:** 63% dos participantes (n=59) possuíam os alelos $\epsilon 3/\epsilon 3$, 12% (n=11) os alelos $\epsilon 3/\epsilon 2$, 25% (n=23) os alelos $\epsilon 3/\epsilon 4$ e apenas 1,1% (n=1) os alelos $\epsilon 4/\epsilon 4$. Não houve diferença nos resultados cognitivos quanto ao participante ser portador ou não do alelo $\epsilon 4$ (potencial marcador de maior risco para o desenvolvimento de demência).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Apesar de ter sido avaliado, não foi reportado se houve mudança das medidas antropométricas dos participantes (peso e circunferência da cintura) após a suplementação.
- Não foi avaliada a adesão à suplementação.

CONCLUSÃO

A suplementação **isolada** de ômega-3 ou mirtilos foi associada à redução dos sintomas de declínio cognitivo, bem como dos problemas na memória dos participantes que receberam somente a suplementação de mirtilos.

A suplementação **combinada** de ômega-3 e mirtilos não foi associada à melhora da função cognitiva, um resultado inesperado pelos pesquisadores, uma vez que era esperada a potencialização da melhora da cognição a partir desta associação.

REFERÊNCIAS

MCNAMARA, R. K. *et al.* Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**, Amsterdam, v. 64, p. 147–156, Apr. 2018.

SHUKITT-HALE, B. *et al.* The beneficial effects of berries on cognition, motor behavior and neuronal function in ageing. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 114, n. 10, p. 1542–1549, Sep. 2015.

4.2 SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS DO COMPLEXO B E OS DESFECHOS NA FUNÇÃO COGNITIVA

O complexo de vitaminas B compreende **oito** tipos de vitaminas que possuem diversas funções.



Ácido fólico
(Vitamina B9)

Auxilia na síntese de aminoácidos, funcionamento do sistema imunológico, formação das hemácias e prevenção de malformação fetal (Brasil, 2018).



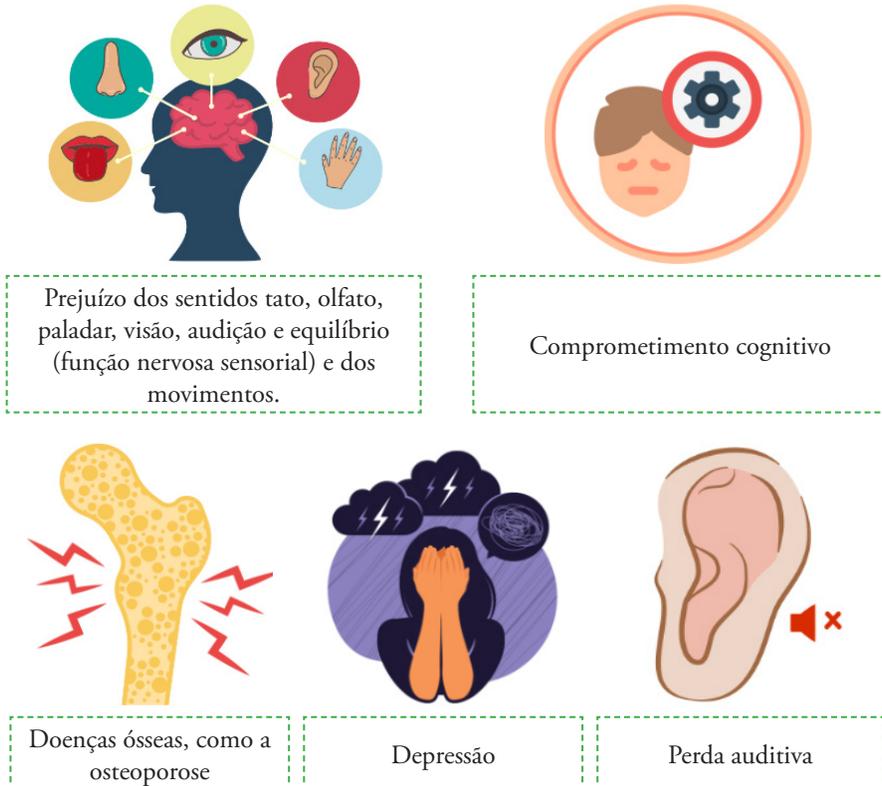
Cobalamina
(Vitamina B12)

Auxilia no metabolismo de proteínas, carboidratos, gorduras e homocisteína e na formação das hemácias (Brasil, 2018).

As vitaminas do complexo B são encontradas em alimentos como carne, leite e laticínios (Gille; Schmid, 2015). Estão relacionadas à manutenção e bom funcionamento do coração, dos ossos e envelhecimento saudável e a falta dessas vitaminas pode prejudicar a saúde, especialmente a de pessoas idosas (Porter *et al.*, 2016).

Dentre as consequências da deficiência das vitaminas do complexo B, se destacam (FIGURA 13) (Green *et al.*, 2017):

Figura 13 - Desfechos associados a deficiência das vitaminas do complexo B.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

Também há relato de que com o aumento da concentração de vitamina B (especialmente B12), há diminuição da homocisteína plasmática e da velocidade da atrofia cerebral (uma possível causa de comprometimento cognitivo) (Smith., *et al* 2010).

Diante disso, as vitaminas do complexo B são amplamente utilizadas e muitas pesquisas têm avaliado os benefícios de sua suplementação na função cognitiva.

Evidência científica: uma revisão sistemática avaliou a eficácia de suplementos com vitaminas do complexo B na prevenção do comprometimento cognitivo leve (CCL) e da demência. Os autores buscaram estudos nas bases de dados PubMed, *Web of Science* e *Cochrane CENTRAL* (Martínez *et al.*, 2021).

Foram incluídos estudos:

- Conduzidos entre 2011 e 2021;
- Que avaliaram a suplementação das vitaminas A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, H, C, D, E ou K nos desfechos relacionados à função cognitiva;
- Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais.

Foram excluídos estudos:

- Com dados insuficientes para avaliar os resultados obtidos;
- Conduzidos *in silico*, *in vitro* (células) e animais, comentários, opiniões, relatos de experiência, cartas ao editor, revisões e protocolos.

RESULTADOS

Foram incluídos 27 estudos conduzidos com participantes acima de 45 anos e com função cognitiva normal, com CCL ou diagnóstico da doença de Alzheimer (22.243 participantes). Destes estudos, 14 avaliaram os desfechos da suplementação de vitaminas do complexo B na função cognitiva.

Foi observado que:



A suplementação de vitamina B9 (ácido fólico) associada a vitamina B12 foi relacionada a melhora do desempenho dos participantes em testes cognitivos;



A vitamina B1, isolada ou associada ao ácido fólico, foi associada a uma melhora significativa das pontuações nos testes cognitivos;



Foi evidenciado melhor desempenho dos participantes nos testes cognitivos após a suplementação com vitamina B9.

LIMITAÇÃO DO ESTUDO:

Os autores restringiram o ano de publicação dos artigos incluídos (2011 – 2021), o que pode ter acarretado na perda de estudos relevantes que avaliaram os desfechos da suplementação de vitaminas do complexo B na prevenção do CCL.

CONCLUSÃO:

A suplementação das vitaminas B1, B9 e B12 foi associada com a melhora da pontuação dos participantes nos testes cognitivos, indicando potencial melhora da função cognitiva.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa - IN nº 28, de 26 de julho de 2018**. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2018.
- GILLE, D.; SCHMID, A. Vitamin B12 in meat and dairy products. **Nutrition Reviews**, Oxford, v. 73, n. 2, p. 106–115, Feb. 2015.
- GREEN, R. *et al.* Vitamin B12 deficiency. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 3, n. 17040, p. 1-19, Jun. 2017.
- MARTÍNEZ, V. G.; SALAS, A. A.; BALLESTÍN, S. S. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review. **Nutrients**, Basileia, v. 14, n. 5, p. 1–23, Feb. 2022.
- PORTER, K. *et al.* Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. **Nutrients**, Basileia, v. 8, n. 11, p. 725, Nov. 2016.
- SMITH, A. D. *et al.* Homocysteine-lowering by b vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 5, n. 9, p. 1–10, Sep. 2010.

4.2.1 EVIDÊNCIAS DO USO DA VITAMINA B9 ASSOCIADA AO ÁCIDO DOCOSAEXAENOICO NA FUNÇÃO COGNITIVA DE PESSOAS IDOSAS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE



Foi conduzido um ensaio clínico randomizado duplo-cego na China que avaliou os efeitos da suplementação de ácido fólico (vitamina B9) associado ao ácido docosaexaenoico (DHA) na função cognitiva e nos níveis de citocinas inflamatórias em pessoas idosas com comprometimento cognitivo leve (CCL) (Li *et al.*, 2021).

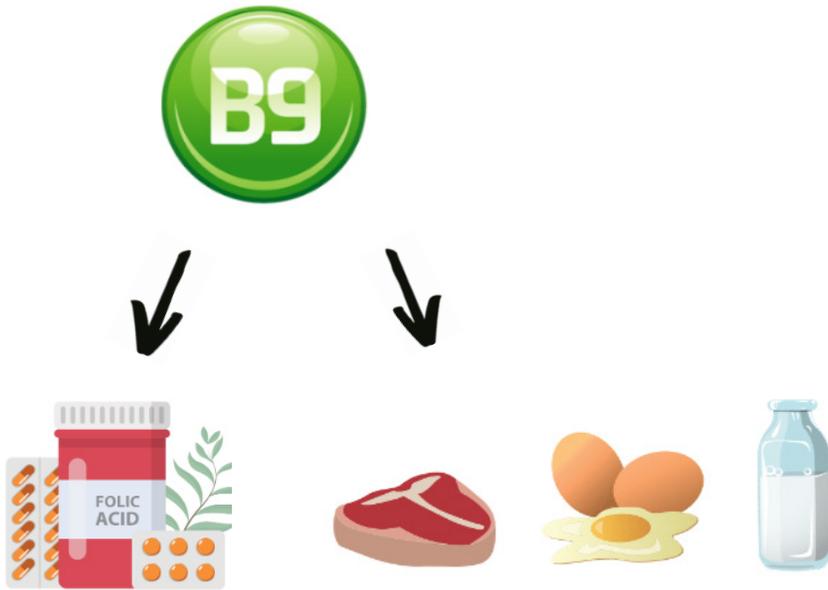
Relembrando! Citocinas inflamatórias são moléculas que são liberadas em processos inflamatórios como uma resposta do nosso sistema imunológico (defesa do nosso organismo).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Pessoas idosas (> 60 anos) com diagnóstico de CCL. O diagnóstico foi realizado de acordo com o *Manual Estatístico de Transtornos Mentais* desenvolvido pela Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association, 2013).
- ✓ Que não possuíam diagnóstico de transtornos mentais, como depressão, esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar;
- ✓ Que não fizeram nos três meses anteriores ao estudo o uso de nenhum medicamento que prejudicasse o estado nutricional e o metabolismo do folato ou de ácidos graxos (gorduras);
- ✓ Que possuíam um bom estado de saúde e boa visão e audição (ver e ouvir bem) para fazer os testes propostos no estudo.

➡ O folato é a forma natural da vitamina B9, encontrada, por exemplo, em carnes, ovos e leite, enquanto o ácido fólico é a forma sintética encontrada em suplementos alimentares (FIGURA 14).

Figura 14 - Fontes da vitamina B9: suplementos alimentares (forma sintética) e alimentos (forma natural).



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

Foram incluídas 240 pessoas idosas que foram divididas aleatoriamente em quatro grupos para receberem a intervenção durante seis meses (FIGURA 15):

Figura 15 - Alocação randomizada dos participantes em quatro grupos de estudo.



Grupo 1 (n = 60)

Um comprimido de 800 µg de ácido fólico + duas cápsulas de 800 mg de DHA, uma vez ao dia.



Grupo 2 (n = 60)

Um comprimido de 800 µg de ácido fólico + duas cápsulas de placebo, uma vez ao dia.



Grupo 3 (n = 60)

Um comprimido de placebo (sem ácido fólico) + duas cápsulas de 800mg de DHA, uma vez ao dia.



Grupo 4 (n = 60)

Um comprimido de placebo (sem ácido fólico) + duas cápsulas de placebo (sem DHA), uma vez ao dia.

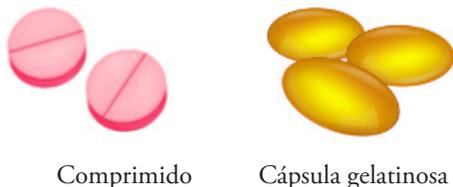
Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

O ácido fólico foi fornecido na forma de **comprimido** e o DHA na forma de **cápsulas**. O comprimido de placebo continha amido de milho e a cápsula de placebo continha óleo de soja.

Qual a diferença das formas farmacêuticas de cápsula e comprimido?

Na forma farmacêutica de cápsula, o princípio ativo é revestido com material gelatinoso e na de comprimido não há esse revestimento - o princípio ativo e os excipientes são compactados (FIGURA 16) (Mastroianni; Carradore; Varallo, 2012).

Figura 16 - Diferença da forma farmacêutica comprimido e cápsula gelatinosa.



Fonte: Ilustração do Canva (2023).

Os desfechos avaliados foram:

FUNÇÃO COGNITIVA:

Aplicação de dois testes que avaliaram a linguagem (testes de aritmética, extensão de dígitos e vocabulário) e a função cognitiva geral (conclusão de imagem, desenho de blocos, montagem de objetos)

Testes aplicados: Teste da Escala Adulta de Inteligência Revisada de *Wechsler* (WAIS-RC) e pelo Teste do Quociente de Inteligência em Grande Escala (FSIQ)

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS:

Amostras de sangue foram coletadas no início do estudo e após seis meses de suplementação para avaliar os níveis de folato, homocisteína, DHA e citocinas inflamatórias

Relembrando!

Homocisteína: é um aminoácido presente em reações dependentes de vitamina B12 e sem essa vitamina a homocisteína é acumulada (Brasil, 2018).

Citocinas inflamatórias: em pessoas no estágio inicial de CCL podem ser observados altos níveis de citocinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (Calsolaro; Edison, 2016).

ADESÃO AO TRATAMENTO:

Foi monitorada por telefone uma vez por mês, durante seis meses

RESULTADOS

212 participantes completaram o estudo.

QUANTO À FUNÇÃO COGNITIVA:



Foi observada **melhora da função cognitiva** dos idosos dos grupos 1 (uso de ácido fólico + DHA), 2 (uso de ácido fólico + placebo) e 3 (uso de DHA + placebo). No entanto, os melhores resultados foram observados nos idosos do **grupo 1 (uso de ácido fólico + DHA)**.

QUANTO AOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS:



Os **níveis de ácido fólico** nos grupos 1 (ácido fólico + DHA) e 2 (ácido fólico) aumentaram significativamente, não havendo diferença significativa entre os grupos;

- ✔ Os **níveis de homocisteína** dos participantes dos grupos 1 (ácido fólico + DHA) e 2 (ácido fólico) diminuíram significativamente. Com o aumento da concentração do ácido fólico (vitamina B9), há a diminuição dos níveis de homocisteína (Porter *et al.*, 2016).
- ✔ Os níveis das citocinas inflamatórias reduziram significativamente nos grupos 1, 2 e 3, sendo que a diminuição foi maior no grupo 1, que recebeu ácido fólico + DHA.
- ✔ Os níveis de DHA aumentaram significativamente nos grupos 1 e 3.

Houve a perda de 28 participantes, pois eles não conseguiram completar os testes aplicados sem ajuda, sendo:

- Cinco do grupo 1 (uso de ácido fólico + DHA);
- Sete do grupo 2 (uso de ácido fólico + placebo);
- Sete do grupo 3 (uso de DHA + placebo);
- Nove do grupo 4 (placebo).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Não foi reportado se os pesquisadores avaliaram a ocorrência de eventos adversos da suplementação e, apesar de um dos desfechos do estudo ser a avaliação da adesão, não ficou claro se os participantes foram bons aderentes à intervenção.

CONCLUSÃO

A suplementação de ácido fólico (vitamina B9), combinada ou não com o DHA, melhorou a função cognitiva de pessoas idosas com CCL.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** (DSM-5). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução Normativa- nº 28, de 26 de julho de 2018**. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1. Acesso em: 22 jan. 2023.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's and Dementia**, Chicago, v. 12, n. 6, p. 719–732, Jun. 2016.

LI, M. *et al.* Effect of folic acid combined with docosahexaenoic acid intervention on mild cognitive impairment in elderly: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. **European Journal of Nutrition**, Berlim, v. 60, n. 4, p. 1795–1808, Maio 2021.

MASTROIANNI, P. C.; CARRADORE, M. D.; VARALLO, F. R. Formas farmacêuticas que requerem orientações específicas para o uso correto de medicamentos. *In*: MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; FORGERINI, Marcela (org.). Dispensação de Medicamentos Essenciais de uso ambulatorial. São Paulo: Universidade Estadual Paulista, **Cultura Acadêmica**, 2012, Cap. 4, p. 19.

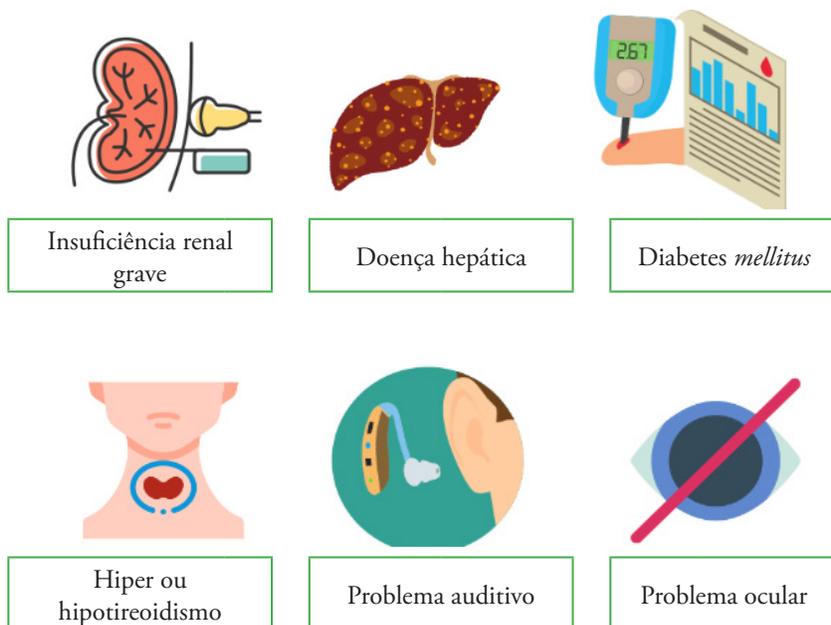
PORTER, K. *et al.* Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. **Nutrients**, Basileia, v. 8, n. 11, p. 725, Nov. 2016.

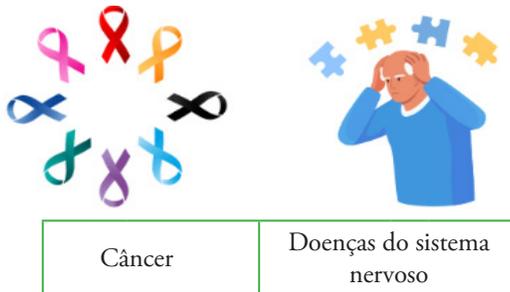
4.2.2 EVIDÊNCIAS DO USO DAS VITAMINAS B6, B9 E B12 NA FUNÇÃO COGNITIVA EM IDOSOS

Foi conduzido um ensaio clínico na China que avaliou os efeitos da suplementação associada das vitaminas B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) nos níveis plasmáticos de homocisteína e sua relação com a função cognitiva (Cheng *et al.*, 2016).

- ➡ Foram incluídos participantes com idades entre 55 e 94 anos e com altos níveis de homocisteína no sangue (hiperhomocisteinemia).
- ➡ Foram excluídos indivíduos que possuíam os seguintes problemas de saúde (FIGURA 17):

Figura 17 - Critérios de exclusão do estudo.





Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

104 participantes foram incluídos e divididos em dois grupos de acordo com idade, escolaridade e pontuação no Teste de Aptidão Cognitiva Básica que avalia a função cognitiva (FIGURA 18):

Figura 18 - Alocação dos participantes em grupo intervenção (n = 57) e grupo placebo (n = 47).



Grupo intervenção (57 participantes)

Uma cápsula contendo 10 mg de vitamina B6 + 800 µg de vitamina B9 + 25 µg de vitamina B12, uma vez ao dia, por 14 semanas.



Grupo placebo (47 participantes)

Uma cápsula de placebo (sem as vitaminas do complexo B), uma vez ao dia, por 14 semanas.

Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

DESFECHOS AVALIADOS:

- **Função cognitiva:** aplicação do Teste de Aptidão Cognitiva Básica.

- **Parâmetros bioquímicos:** concentrações de homocisteína e das vitaminas B6, B9 e B12.

Foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos e de suplementos e todos os participantes foram orientados a manter a alimentação regular e registrar os alimentos consumidos.

RESULTADOS

83 participantes, sendo 44 mulheres e 39 homens, completaram o estudo.

Houve a perda de:

- 15 participantes do grupo intervenção devido a ocorrência de eventos adversos (distensão abdominal = inchaço e prurido = coceira) e por desistência em finalizar o estudo.
- Seis participantes do grupo placebo devido adoecimento e desistência em finalizar o estudo.

Após a intervenção, houve:

- ✓ Melhora significativa da função cognitiva dos participantes do grupo intervenção, ou seja, que recebeu a suplementação com as vitaminas B6, B9 e B12.
- ✓ Aumento significativo da pontuação no Teste de Aptidão Cognitiva Básica após a suplementação;
- ✓ Redução significativa em cerca de 16% da concentração de homocisteína no grupo que recebeu a suplementação (intervenção);
- ✓ Aumento significativo das concentrações de vitamina B6, B12 e B9 no grupo que recebeu a suplementação (intervenção);



Nível elevado de homocisteína é um fator de risco para o comprometimento da função cognitiva.



Para diminuir a homocisteína no nosso organismo é necessário nível adequado de vitaminas do complexo B, uma vez que na ausência ou deficiência destas vitaminas, há acúmulo de homocisteína (Oulhaj *et al.*, 2010).



Também há evidência de que a suplementação de vitaminas do complexo B, principalmente quando associadas, melhoram a função cognitiva a partir da diminuição dos níveis de homocisteína (Cheng *et al.*, 2021).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- O estudo não foi randomizado, isto é, não foi feita a alocação dos participantes nos grupos de modo aleatório, e sim de acordo com idade, escolaridade e pontuação no teste que avaliou a função cognitiva dos participantes. A não randomização é um viés importante, pois pode influenciar de maneira tendenciosa a avaliação dos resultados obtidos no estudo.
- Perda de participantes devido a ocorrência de eventos adversos associados ao uso da suplementação.

CONCLUSÃO

A suplementação de vitaminas do complexo B associadas (B6 + B9 + B12) foi eficaz na redução dos níveis séricos de homocisteína em indivíduos com hiperhomocisteinemia (homocisteína elevada) e no aumento das pontuações dos testes que avaliam a função cognitiva.

REFERÊNCIAS

CHEN, H. *et al.* Effects of folic acid and vitamin b12 supplementation on cognitive impairment and inflammation in patients with Alzheimer's disease: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. **Journal of Prevention of Alzheimer's disease**, Berlin, v. 8, n. 3, p. 249–256, May. 2021.

CHENG, D. *et al.* B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. **Nutritional Neuroscience**, Oxfordshire, v. 19, n. 10, p. 461–466, Dec. 2016.

OULHAJ, A. *et al.* Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Hoboken, v. 25, n. 1, p. 82–90, Oct. 2010.

4.2.3 EVIDÊNCIAS DO USO DAS VITAMINAS B9 E B12 NA FUNÇÃO COGNITIVA EM IDOSOS COM DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER



Foi conduzido um ensaio clínico randomizado simples cego na China com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de ácido fólico (vitamina B9) associado a cobalamina (vitamina B12) em marcadores de inflamação e na progressão (evolução) do comprometimento cognitivo em participantes com diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) (Chen *et al.*, 2021).

Você sabe o que é um ensaio simples cego?

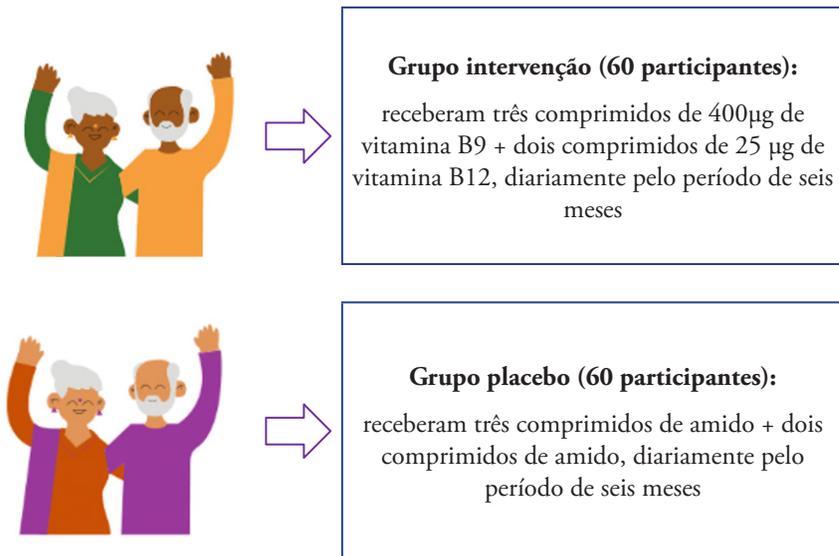
Nesse tipo de estudo apenas os participantes não sabem se são do grupo intervenção (pessoas que recebem a suplementação) ou placebo (pessoas que não recebem a suplementação). Logo, os investigadores não foram cegados no estudo, ou seja, eles sabiam a alocação dos participantes!

METODOLOGIA

- ✓ Foram incluídas pessoas idosas com diagnóstico da DA.
- ✓ Foram excluídas pessoas em uso de qualquer suplemento alimentar nos três meses anteriores ao início do estudo e que apresentavam pontuação inferior à 22 na avaliação da função cognitiva (foi aplicada uma ferramenta chamada Avaliação Cognitiva de Montreal) (Roalf *et al.*, 2017).

Todos os participantes mantiveram o uso da farmacoterapia para o manejo da DA, como a memantina e inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina, galantamina e donepezil) e foram divididos em dois grupos (FIGURA 19):

Figura 19 - Alocação dos participantes em grupo intervenção (n = 60) e grupo placebo (n = 60).



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

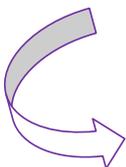
Os comprimidos deveriam ser ingeridos sempre após o café da manhã. Os comprimidos dos grupos intervenção e placebo eram idênticos, ou seja, não havia diferença de sabor, forma, cor ou tamanho dos comprimidos.

Os desfechos avaliados foram:



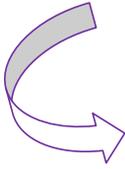
Função cognitiva: foi avaliada no início do estudo e após seis meses, a partir do uso de duas ferramentas:

Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog)



Essa ferramenta avalia a linguagem (linguagem falada, compreensão, busca de palavras e recordação das instruções faladas durante o teste), memória (recordação de palavras, reconhecimento de palavras e orientação) e práxis (avalia a capacidade de reconhecer um desenho geométrico e conseguir desenhá-lo sozinho) (Rosen *et al.*, 1984).

Avaliação Cognitiva de Montreal



Usada para avaliar função visuoespacial e executiva, nomeação de palavras (o paciente deve repetir frases ditas pelo avaliador), atenção e evocação tardia (avalia a memória e são ditas cinco palavras ao paciente e após 5 minutos ele deve repeti-las corretamente).



Parâmetros bioquímicos: foram coletadas amostras de sangue no início e ao final de seis meses da intervenção para avaliar os níveis de:

- Vitaminas B9 e B12.
- Homocisteína.
- Citocinas inflamatórias como interleucina 2 (IL-2), 6 (IL-6), 10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF α), entre outras.



Citocinas inflamatórias são moléculas que são liberadas em processos inflamatórios como uma resposta do nosso sistema imunológico.

Adesão ao tratamento: foi monitorada a partir de telefonemas regulares.

RESULTADOS

Foram incluídos 120 participantes. Destes, 19 desistiram de continuar no estudo e, portanto, 101 participantes finalizaram a intervenção. Nove participantes do grupo intervenção e 10 do grupo placebo desistiram por se recusarem a fazer os testes para avaliar a função cognitiva, por pararem o uso da intervenção, devido problemas de saúde ou óbito.



Após a intervenção foi observado melhor desempenho cognitivo dos participantes do grupo 1, ou seja, que receberam a suplementação com as vitaminas B9 e B12, na Avaliação Cognitiva de Montreal e no ADAS-Cog.



Quanto aos parâmetros bioquímicos, no grupo intervenção houve maior concentração sérica de vitamina B9 e B12 e diminuição dos níveis de homocisteína e das citocinas inflamatórias IL-2 e TNF α .

Um estudo prévio identificou que a suplementação de vitaminas do complexo B está relacionada ao melhor desempenho cognitivo, principalmente devido à manutenção dos **níveis de homocisteína** (Gil Martínez; Avedillo Salas; Santander Ballestín, 2022).

A redução da homocisteína no nosso organismo está relacionada aos níveis adequados de vitaminas do complexo B, uma vez que na ausência ou deficiência dessas vitaminas, há o acúmulo de homocisteína (Oulhaj *et al.*, 2010).



Além disso, a presença de inflamação é um fator de risco para o declínio cognitivo, principalmente quando essa inflamação ocorre na região do cérebro responsável pela formação das memórias (hipocampo) (Ma *et al.*, 2016).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- O estudo foi simples cego, ou seja, apenas os participantes não sabiam se eram do grupo intervenção (que receberam a suplementação com as vitaminas B9 e B12) ou placebo. Essa é uma limitação importante, pois os investigadores não foram cegados e sabiam a alocação dos participantes, o que pode comprometer a imparcialidade necessária para a análise dos desfechos;
- Os autores não reportaram se os participantes aderiram a intervenção;
- Não foram reportados os eventos adversos associados ao uso da suplementação e se a mesma foi considerada segura.

CONCLUSÃO

A suplementação associada das vitaminas B9 e B12 pode melhorar o desempenho cognitivo de pessoas com diagnóstico de DA, além de diminuir os níveis de homocisteína e de citocinas inflamatórias.

REFERÊNCIAS

- CHEN, H. *et al.* Effects of folic acid and vitamin b12 supplementation on cognitive impairment and inflammation in patients with Alzheimer's disease: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. **Journal of Prevention of Alzheimer's disease**, Berlim, v. 8, n. 3, p. 249–256, May. 2021.
- GIL MARTÍNEZ, V.; AVEDILLO SALAS, A.; SANTANDER BALLESTÍN, S. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. **Nutrients**, Basileia, v. 14, n. 5, p. 1–23, Feb. 2022.
- MA, F. *et al.* Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. **Scientific Reports**, London, v. 6, n. 37486, p. 37486, p. 1–11, Nov. 2016.
- OULHAJ, A. *et al.* Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Hoboken, v. 25, n. 1, p. 82–90, Oct. 2010.
- ROALF, D. R. *et al.* Briding cognitive screening tests in neurological disorders: a cross-walk between s-MoCA and MMSE. **Alzheimer's & dementia: the Journal of the Alzheimer's Association**, Hoboken, v. 13, n. 8, p. 947-952, Aug. 2017.
- ROSEN, G. *et al.* A New Rating Scale for Alzheimer's. **American Journal of Psychiatry**, Washington, p. 1356–1364, Nov. 1984.

4.2.4 EVIDÊNCIAS DO USO DE BEBIDA COM MULTINUTRIENTES NA FUNÇÃO COGNITIVA DE PESSOAS COM DOENÇA DE ALZHEIMER PRODRÔMICA



Foi conduzido um ensaio clínico multicêntrico randomizado e duplo cego a fim de investigar os efeitos de uma suplementação de multinutrientes na melhora da função cognitiva e de medidas de avaliação relacionadas à doença de Alzheimer (DA) (Soininen *et al.*, 2017) (FIGURA 20).

Figura 20 - Definição de um estudo multicêntrico.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

METODOLOGIA

Foram incluídas pessoas idosas:

- ✓ Com diagnóstico de DA **prodrômica**, isto é, na fase de comprometimento cognitivo e funcional leve;
- ✓ Em acompanhamento em clínicas de memória em cidades da Finlândia, Alemanha, Holanda e Suécia.
- ✓ Com pontuação mínima de 24 pontos/30 pontos no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) – o que evidencia comprometimento cognitivo leve.

Foram incluídas pessoas idosas:

- ✓ Em uso da farmacoterapia da DA (donepezil, rivastigmina, galantamina e/ou memantina);
- ✓ Em uso de suplementos alimentares com ômega-3, vitaminas B6, B12, ácido fólico e vitaminas C ou E em doses acima de 200% da ingestão diária recomendada;
- ✓ Com transtornos depressivos;
- ✓ Histórico de acidente vascular cerebral, sangramento intracraniano ou outra lesão cerebral;
- ✓ Usuários de drogas ou etilistas (consumidores frequentes de bebidas alcoólicas);
- ✓ Que participaram de outro ensaio clínico nos 30 dias anteriores ao início do estudo.

➡ Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (FIGURA 21):

Figura 21 - Alocação randomizada dos participantes nos grupos intervenção (n = 152) e placebo (n = 158).



**Grupo intervenção
(152 participantes)**

Ingestão de 125 mL da bebida de multinutrientes, 1 vez ao dia, por 24 meses.



**Grupo placebo
(158 participantes)**

Ingestão de 125 mL de bebida placebo (sem os multinutrientes), 1 vez ao dia, por 24 meses.

Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

A bebida de multinutrientes consistiu na associação de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), vitaminas B12, B6, B9, E e C, monofosfato de uridina, colina, fosfolipídios e selênio.

Por não estar em uma forma farmacêutica, esta intervenção não é considerada um suplemento alimentar!

A bebida era semelhante em aparência e sabor entre os dois grupos (intervenção e placebo).

No quadro 3 são apresentados os desfechos avaliados no estudo (QUADRO 3).

Quadro 3 - Desfechos avaliados após a suplementação da bebida multivitamínica e ferramentas utilizadas para a avaliação dos desfechos.

Desfecho avaliado	Forma de avaliação
Função cognitiva - avaliada no início do estudo, e nos meses 6, 12 e 24.	Função executiva (capacidade de planejamento e execução de tarefas).
	Memória (teste <i>Neuropsychological Test Battery</i>).
	Estadiamento da demência (<i>Clinical Dementia Rating</i> - CDR).
	Atrofia cerebral = redução da massa cerebral (ressonância magnética).
Parâmetros bioquímicos - avaliados no início do estudo e nos meses 3, 6, 12 e 24;	Concentrações séricas de lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL).
	Níveis de DHA e EPA.
Eventos adversos - avaliados nos meses 1, 2, 3, 4, 5 e 6 e depois bimestralmente por 18 meses	Monitoramento por meio de telefonemas.
Adesão	Avaliada por meio do autorrelato dos participantes e registro da quantidade de bebida consumida diariamente.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Todos os participantes que tiveram progressão do comprometimento cognitivo e evoluíram para demência durante a intervenção poderiam permanecer no estudo e iniciar o uso da farmacoterapia indicada (anticolinesterásicos e/ou memantina).

RESULTADOS

➡ A média de idade dos participantes foi de 71 anos, variando de 50 a 86 anos.

➡ Houve desistências em ambos os grupos, sendo 32 perdas no grupo intervenção e 33 no grupo placebo (FIGURA 22):

Figura 22 - Fluxograma dos grupos de estudo e as respectivas desistências.

Grupo intervenção (n=152)	Grupo placebo (n=158)
Perdas (n=32) Outros motivos (n=11) Eventos adversos (n=9) Recusa em continuar o estudo (n=8) Óbitos não relacionados ao estudo (n=4)	Perdas (n=33) Outros motivos (n=16) Recusa em continuar o estudo (n=10) Eventos adversos (n=6) Óbitos não relacionados ao estudo (n=1)
120 participantes completaram o estudo	125 participantes completaram o estudo

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

A taxa de adesão dos participantes à intervenção foi considerada alta em ambos os grupos.



Após a suplementação com a bebida multinutrientes por 24 meses não foi observada diferença significativa no teste *Neuropsychological Test Battery*, que avalia a função executiva e memória.



Não houve melhora dos níveis de LDL após a suplementação.



Foi observada melhora da pontuação do CDR, da atrofia cerebral do hipocampo (região do cérebro em que são formadas as memórias) e aumento dos níveis de HDL dos participantes que receberam a bebida multinutrientes.

A incidência de eventos adversos foi considerada semelhante entre os grupos (sem significância estatística) e os eventos mais reportados foram:

- **Dor nas costas:** grupo intervenção (n=10) e grupo placebo (n=5)
- **Quedas:** grupo intervenção (n=11) e grupo placebo (n=8)
- **Dor de cabeça:** grupo intervenção (n=9) e grupo placebo (n=12)
- **Infecção urinária:** grupo intervenção (n=7) e grupo placebo (n=9)
- **Diarreia:** grupo intervenção (n=7) e grupo placebo (n=14)
- **Vertigem:** grupo intervenção (n=6) e grupo placebo (n=12)
- **Cistite:** grupo intervenção (n=6) e grupo placebo (n=9)



22% dos participantes do grupo intervenção e 19% dos participantes do grupo controle tiveram evento adverso grave. Entretanto, nenhum dos eventos adversos graves foi associado ao consumo da bebida de multinutrientes.

LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo avaliou a suplementação da bebida multinutrientes na cognição de pessoas com diagnóstico de DA prodômica. Entretanto, o declínio cognitivo dos participantes incluídos neste estudo foi considerado mais leve do que o esperado, o que pode comprometer os achados dos autores.

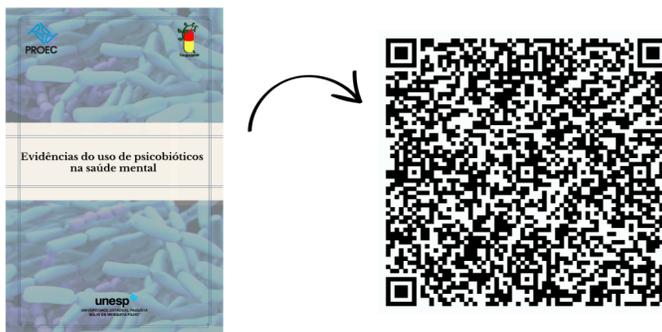
CONCLUSÃO

O consumo da bebida de multinutrientes por 24 meses foi eficaz na melhora das pontuações no teste CDR, que indica o estadiamento da demência, redução da atrofia cerebral e aumento dos níveis de HDL de pessoas com a DA prodrômica.

REFERÊNCIA

SOININEN, H. *et al.* 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomized, double blind, controlled trial. **The Lancet Neurology**, Amsterdam, v. 16, n. 12, p. 965–975, Dec. 2017.

4.3 SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NA FUNÇÃO COGNITIVA



SANTOS, A. C. S.; MASTROIANNI, P. C.; FORGERINI, M. Evidências do uso de psicobióticos na saúde mental. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2022. Acesso disponível em: https://www2.fcfar.unesp.br/Home/Alunos/naf/versao-digital---cartilha-1-psicobioticos-e-saude-mental---2022-12-12-diagramada_finalizada.pdf. Acesso em: 8 jan. 2023.

4.3.1 O USO DE PROBIÓTICOS NA SAÚDE INTESTINAL E COGNIÇÃO DE PESSOAS IDOSAS



Foi conduzido um ensaio clínico randomizado duplo-cego multicêntrico que avaliou os benefícios do consumo de probióticos na saúde intestinal e comprometimento cognitivo de pessoas idosas (Kim *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

Foram incluídas pessoas acima de 65 anos e excluídas aquelas em uso de probióticos, antibióticos, anti-inflamatórios e medicamentos para o trato gastrointestinal nos últimos três meses.

Durante o recrutamento dos participantes foi realizada a avaliação da capacidade física e da função cognitiva por meio da aplicação da ferramenta Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Pessoas que não conseguiam viver de forma independente – sendo evidenciado por meio de pontuações baixas no teste MEEM – também foram excluídas.

Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos:

Grupo intervenção (32 participantes): receberam duas cápsulas contendo *Bifidobacterium bifidum* BGN 4 (1×10^9 UFC) e *Bifidobacterium longum* (1×10^9 UFC), em óleo de soja, duas vezes ao dia, por 12 semanas.

Grupo placebo (31 participantes): receberam duas cápsulas contendo em cada uma 500 mg de óleo de soja, duas vezes ao dia, por 12 semanas.

Tanto as cápsulas do grupo intervenção, quanto do grupo placebo, deveriam ser tomadas após o café da manhã e à noite. As cápsulas dos dois grupos eram semelhantes em embalagem, cor, sabor e odor.



Os participantes não podiam fazer uso de outros suplementos ou consumir iogurte que possuíssem probióticos durante o período do estudo!

Os desfechos avaliados foram:

- **Função cognitiva:** avaliada por meio dos domínios de linguagem, memória, função visuoespacial, atenção e função executiva (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease*).
- **Humor, depressão, estresse e qualidade de vida:** aplicação do teste Escala de Depressão Geriátrica.
- **Fator neurotrófico derivado do cérebro** (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*): avaliação dos níveis séricos de BDNF, um marcador bioquímico neuronal importante para a formação sináptica dos neurônios, respostas imunológicas, aprendizagem, memória e estresse.
- **Efeitos do uso dos probióticos:** foi avaliada a melhora nos hábitos intestinais, ou seja, frequência e quantidade de defecação; sensação de evacuação incompleta; odor das fezes; frequência de gases; sons intestinais e distensão abdominal (sensação de abdômen inchado) e frequência de diarreia.
- **Medidas antropométricas:** medição do peso corporal, altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC).
- **Análise da microbiota intestinal:** o DNA bacteriano da microbiota intestinal foi isolado a partir do exame de fezes - essa análise foi realizada para identificar a composição da microbiota dos participantes e se as bactérias “boas” presentes no probiótico chegaram viáveis no trato gastrointestinal e se houve redução das bactérias consideradas patogênicas (“ruins”).

Os desfechos foram avaliados no início do estudo, na semana quatro, oito e 12, e apenas a função cognitiva foi avaliada no início, na semana quatro e 12.

RESULTADOS

53 participantes finalizaram o estudo, sendo que houve 10 perdas por retirada do consentimento, sendo cinco do grupo intervenção e cinco do grupo placebo.

Após a intervenção (uso do probiótico):

- ✔ Foi identificada melhora na flexibilidade mental (capacidade de mudar de pensamento, ter novas ideias e conseguir fazer planejamentos) dos participantes do grupo intervenção na semana 12 do estudo;
- ✔ Foi identificado aumento no nível sérico de BDNF no grupo intervenção;
- ✔ Houve melhora dos hábitos intestinais (gases) dos participantes do grupo intervenção;
- ✔ Houve diminuição da composição da microbiota intestinal de bactérias associadas à inflamação no grupo intervenção (bactérias “ruins”) - *Eubacterium*, *Allisonella*, *Clostridiales* e *Prevotellaceae*;
- ✔ Foi observada uma correlação negativa entre os níveis de BDNF e a presença das colônias de *Eubacterium* e de *Clostridiales*, ou seja, o aumento dos níveis de BDNF foi associado a redução da quantidade de bactérias patogênicas (“ruins”);
- ✔ Houve redução do estresse dos participantes no grupo intervenção;
- ✔ Não foi relatado nenhum evento adverso;
- ✘ Foi observado aumento do estresse dos participantes do grupo placebo;
- ✘ Não houve diferença na melhora na qualidade de vida em nenhum dos grupos;
- ✘ Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a maioria dos domínios de função cognitiva avaliados.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Apesar dos autores terem avaliado as medidas antropométricas dos participantes, não foram reportados os resultados dessas medidas.
- O estudo incluiu um número amostral pequeno ($n = 53$), o que pode limitar a inferência (generalização) desses resultados.

CONCLUSÃO

A suplementação com a associação dos probióticos *Bifidobacterium bifidum* BGN 4 (1×10^9 UFC) e *Bifidobacterium longum* (1×10^9 UFC) atuou no eixo intestino-cérebro de pessoas idosas saudáveis e promoveu melhora da saúde cognitiva e mental por meio da alteração da composição da microbiota intestinal (redução das bactérias patógenas).

A interação entre a microbiota e o sistema nervoso central também foi evidenciada pela alteração dos níveis de BDNF, um fator importante para aprendizagem e formação de memória.

REFERÊNCIA

KIM, C. S. *et al.* Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, Oxford, v. 76, n. 1, p. 32–40, Jan. 2021.

4.3.2 O USO DO PROBIÓTICO *BIFIDOBACTERIUM* NA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS COM POSSÍVEL COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado duplo-cego com o objetivo de avaliar se a suplementação do probiótico *Bifidobacterium breve* A1 (*B. breve* A1) poderia melhorar a função cognitiva de pessoas idosas com suspeita de comprometimento cognitivo leve (CCL) (Xiao *et al.*, 2020).

METODOLOGIA

Foram incluídas pessoas com possível CCL e:

- Idade entre 50 e 79 anos;
- No mínimo 22 pontos no teste Mini Exame do Estado Mental (MEEM) — teste que avalia a função cognitiva e nessa pontuação indica um possível CCL.

Foram excluídas as pessoas que:

- Possuíam diagnóstico de demência;
- Possuíam histórico de condições de saúde como diabetes *mellitus*, depressão, distúrbios do sono e doença hepática, renal ou cardíaca;
- Realizaram cirurgia no trato gastrointestinal;
- Gestantes e lactantes;
- Em uso de SA e medicamentos que podem alterar a função cognitiva;
- Praticavam exercícios ou estavam em dieta;
- Com hábitos de vida não saudáveis e alimentação não balanceada;
- Histórico de abuso de drogas;
- Trabalhavam no período noturno;

- Participaram em outros ensaios clínicos nos últimos 3 meses;
- Realizaram exame de sangue no mês anterior ao início do estudo.

⇒ Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (FIGURA 23):

Figura 23 - Alocação randomizada dos participantes nos grupos intervenção (n = 40) e placebo (n = 40).



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

As cápsulas dos dois grupos eram idênticas em aparência, tamanho e cheiro.

Desfechos avaliados (no final e no início do estudo):

- **Função cognitiva:** avaliação da memória, função visuoespacial, linguagem, atenção com aplicação do teste Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico (versão japonesa) (Randolph *et al.*, 1998).

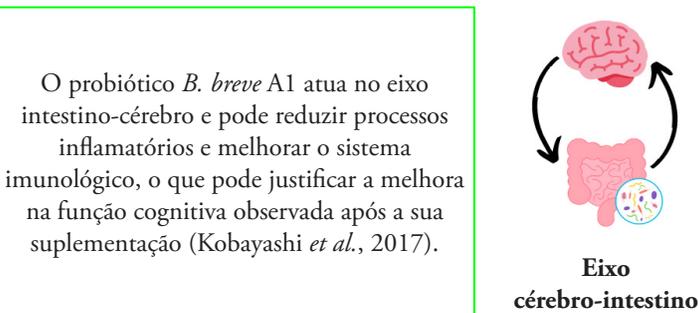
- **Parâmetros bioquímicos para avaliação da segurança:** coleta de amostras de sangue — os autores não reportaram quais parâmetros foram avaliados.
- Peso corporal.
- Adesão ao tratamento.

RESULTADOS

Dos 80 participantes incluídos, apenas um não completou o estudo por ter realizado o uso de um medicamento que melhorava a função cognitiva, o que consistia em um critério de exclusão.

Após a intervenção foi observada melhora significativa da função cognitiva — memória, função visuoespacial e linguagem (FIGURA 24). No entanto, não houve melhora na atenção. A adesão ao tratamento foi de 97,5% no grupo placebo e 100% no grupo intervenção.

Figura 24 - Atuação do *Bifidobacterium breve* A1 no eixo cérebro-intestino.



Fonte: Ilustração elaborada pelas autoras (2023).

A suplementação foi considerada segura porque não foram relatados eventos adversos e não houve alterações em parâmetros sanguíneos e biológicos.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Foi proposta a avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos dos participantes, mas os autores não reportaram quais foram os exames realizados e monitorados durante o estudo, bem como os resultados.

Apesar de ter sido reportada alta taxa de adesão ao tratamento, não foi reportado como ela foi avaliada.

CONCLUSÃO

A suplementação de *B. breve* A1 por 16 semanas foi associada a melhora da função cognitiva de pessoas idosas com suspeita de CCL.

REFERÊNCIAS

- KOBAYASHI, Y. *et al.* Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, London, v. 7, n. 1, p. 1–10, Oct. 2017.
- RANDOLPH, C. *et al.* The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Oxfordshire, v. 20, n. 3, p. 310–319, Jun. 1998.
- XIAO, J. *et al.* Probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **Journal of Alzheimer's disease**, Amsterdam, v. 77, n. 1, p. 139–147, Sep. 2020.

SOBRE O LIVRO

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Telma Jaqueline Dias Silveira
CRB 8/7867

FORMATO

16 x 23cm

NORMALIZAÇÃO

Elizabete C. de Souza de Aguiar Monteiro
CRB - 8/7963

TIPOLOGIA

Adobe Garamond Pro

CAPA E DIAGRAMAÇÃO

Gláucio Rogério de Moraes

PRODUÇÃO GRÁFICA

Giancarlo Malheiro Silva
Gláucio Rogério de Moraes

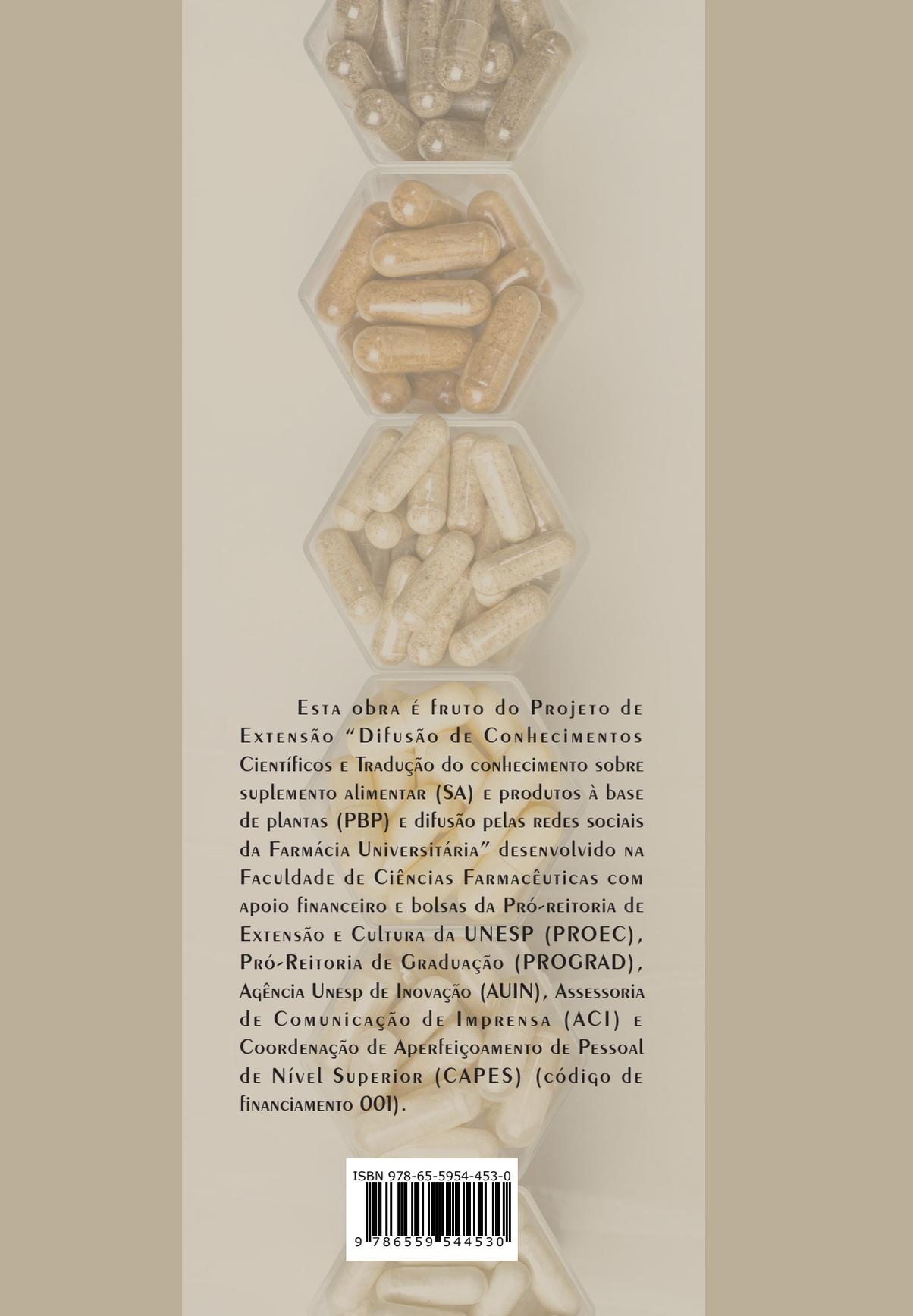
ASSESSORIA TÉCNICA

Renato Geraldi

OFICINA UNIVERSITÁRIA

Laboratório Editorial
labeditorial.marilia@unesp.br

2024



ESTA OBRA É FRUTO DO PROJETO DE EXTENSÃO “DIFUSÃO DE CONHECIMENTOS CIENTÍFICOS E TRADUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE SUPLEMENTO ALIMENTAR (SA) E PRODUTOS À BASE DE PLANTAS (PBP) E DIFUSÃO PELAS REDES SOCIAIS DA FARMÁCIA UNIVERSITÁRIA” DESENVOLVIDO NA FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS COM APOIO FINANCEIRO E BOLSAS DA PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO E CULTURA DA UNESP (PROEC), PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO (PROGRAD), AGENCIA UNESP DE INOVAÇÃO (AUIN), ACESSORIA DE COMUNICAÇÃO DE IMPRENSA (ACI) E COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES) (CÓDIGO DE FINANCIAMENTO 001).

ISBN 978-65-5954-453-0



9 786559 544530