

• U



C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA DE SEIÇA RIBEIRO DIAS DA COSTA

***O IMPACTO NUTRICIONAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LÈLITA SANTOS

DR. HELDER ESPERTO

FEVEREIRO/2019

## **O IMPACTO NUTRICIONAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Aluno:** Mariana de Seiça Ribeiro Dias da Costa

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Endereço de Correio Eletrónico:** [mariana\\_srdcosta@hotmail.com](mailto:mariana_srdcosta@hotmail.com)

*“Let food be thy medicine and medicine be thy food.”*

Hipócrates (460 a.C. – 377 a.C.)

# Índice

LISTA DE ACRÓNIMOS .....	5
RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	7
I. INTRODUÇÃO .....	8
II. MATERIAL E MÉTODOS .....	10
III. NOÇÕES DE DOENÇA DE ALZHEIMER E NUTRIÇÃO .....	11
III.1 Doença de Alzheimer .....	11
III.2 A Nutrição .....	14
III.3 Doença de Alzheimer e Nutrição .....	15
III.4 Nutrição na Progressão da Doença .....	17
IV. IMPACTO DA NUTRIÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....	19
IV.1 Padrões Alimentares .....	19
IV.1.1 Dieta Mediterrânica .....	19
IV.1.2 Dieta DASH .....	21
IV.1.3 Dieta MIND .....	23
IV.1.4 Dieta Ocidental .....	24
IV.2 Obesidade .....	26
IV.3 Vitaminas e Doença de Alzheimer .....	28
IV.3.1 Vitaminas C e E .....	29
IV.3.2 Vitamina B .....	30
IV.3.3 Vitamina D .....	33
IV.4 Ómega 3 .....	34
V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	36
V.1 Discussão .....	36
V.2 Conclusão .....	38
VI. AGRADECIMENTOS .....	40
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## LISTA DE ACRÓNIMOS

A $\beta$  – *Amyloid beta*

AG – Ácidos gordos

APP – *Amyloide Precursor Protein* (Proteína precursora da amilóide)

ApoE – Apolipoproteína E

DA – Doença de Alzheimer

DHA – Ácido docosahexaenóico

DM – *Diabetes Mellitus*

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

EPA – Ácido eicosapentaenóico

ESPEN – *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

EUA – Estados Unidos da América

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

LCR – líquido cefalorraquidiano

MAP – *Memory Aging Project*

MIND – *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*

MMSE – *Mini Mental State Examination*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PET – *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Positrões)

PSEN1 – Presenilina 1

PSEN2 – Presenilina 2

RM – Ressonância Magnética

TEAM-AD – *The Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease*

[<sup>11</sup>C]PiB – "*Pittsburg compound B*" [N-<sup>11</sup>C-metil]2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol

[<sup>18</sup>F]FDG – 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxiD-glicose

## RESUMO

Com a melhoria dos cuidados de saúde prestados e o conseqüente aumento da esperança média de vida da população, os idosos constituem a faixa etária em maior crescimento. As alterações envolvidas no processo de envelhecimento constituem fatores de risco que aumentam a propensão para o aparecimento de doenças crónicas, com destaque para a Doença de Alzheimer (DA), que acaba por ter um grande impacto na rotina diária e na autonomia física.

Apesar de ter um componente genético importante, vários estudos realizados têm mostrado que a sua prevenção ou o atraso da sua progressão dependem, em grande parte, do estilo de vida, nomeadamente da alimentação e da atividade física.

Através da mudança dos hábitos alimentares e do seguimento de determinados padrões de dieta considerados neuroprotetores, como a dieta Mediterrânica, a DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e a MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*), é possível obter benefícios no desenvolvimento cognitivo a longo prazo e na promoção de um envelhecimento saudável. Parece ser vantajoso incluir nutrientes como as vitaminas e os ácidos gordos ómega 3 na dieta de cada indivíduo, pelo seu poder antioxidante e capacidade de manter o funcionamento cognitivo e atrasar o aparecimento de demência.

No entanto, ainda existem alguns resultados controversos. Estudos prospetivos futuros serão necessários para analisar o papel deste tipo de padrões alimentares e nutrientes na prevenção do declínio cognitivo e no desenvolvimento e fisiopatologia da doença de Alzheimer.

**Palavras-Chave:** Envelhecimento, Doença de Alzheimer, Demência, Dieta, Hábitos Alimentares.

## **ABSTRACT**

Nowadays, considering the improvement in the health care services provided and, consequently, with the increase in the average life expectancy of the population, the elderly have been the most prevalent age group. The changes involved in the aging process are risk factors which increase the propensity for the appearance of chronic diseases, especially Alzheimer's disease, which ends up having a great impact on daily routine and physical autonomy.

Although it has an important genetic component, several studies have shown that its prevention or the delay of its progression depends largely on lifestyle, namely on food and physical activity.

By changing eating habits and following certain dietary patterns that are considered neuroprotective, such as the Mediterranean, DASH and MIND diets, benefits can be achieved in long-term cognitive development as well as in the promotion of healthy aging. It seems to be advantageous to include nutrients such as vitamins and omega 3 fatty acids in each individual's diet, due to their antioxidant power and ability to maintain cognitive functioning as well as to delay the onset of dementia.

However, there are still some controversial results. Future prospective studies are needed to analyse the role of this type of food patterns and nutrients in preventing cognitive decline as well as in the development and pathophysiology of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Aging, Alzheimer Disease, Dementia, Diet, Feeding Behavior.

# I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a esperança média de vida tem vindo a sofrer um aumento progressivo e considerável. A população tem-se tornado cada vez mais idosa e, conseqüentemente, mais vulnerável e suscetível a certo tipo de doenças crónicas. O envelhecimento caracteriza-se por uma disfunção progressiva de vários sistemas, em que ocorrem modificações a nível funcional, bioquímico, psicológico e morfológico, com grande comprometimento da capacidade funcional dos órgãos, o que explica a grande tendência para o aparecimento de doenças que acompanham esta fase da vida.

Apesar da melhoria dos cuidados de saúde, a dimensão genética e os hábitos do quotidiano, tais como a alimentação e o exercício físico, influenciam bastante o aparecimento destas comorbilidades. Uma delas é a Doença de Alzheimer (DA), que constitui uma causa muito prevalente de morbidade e mortalidade da população idosa, cujo mecanismo e possibilidade de cura têm sido objeto de múltiplos estudos recentes.

A Doença de Alzheimer, descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1907, é uma doença neurodegenerativa, constituindo a forma de demência mais comum, responsável por cerca de 60% a 70% dos casos de declínio cognitivo progressivo. Torna-se mais comum com o aumento da idade, sendo rara antes dos 65 anos. Esta doença caracteriza-se pela deterioração progressiva e irreversível de várias funções cognitivas, que leva a alterações do comportamento e da personalidade do próprio, diminuindo as suas capacidades funcionais e progredindo para um elevado grau de dependência de terceiros na realização das atividades da vida diária.<sup>1</sup>

A DA cursa com a perda sinática e com a morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, tais como o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral.<sup>2</sup>

O parênquima cerebral vai sofrendo inúmeras alterações neuropatológicas, sendo as principais a acumulação de placas extracelulares que contêm depósitos de peptídeo beta amiloide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares causados pela precipitação da proteína *tau* hiperfosforilada.<sup>3</sup> Adicionalmente, o aumento do *stress* oxidativo, a disfunção mitocondrial, defeitos na produção de energia celular e alguns mecanismos inflamatórios crónicos foram descritos como desencadeadores da atrofia cerebral e da morte de células neuronais,<sup>4</sup> o que justifica a perda de algumas funções cognitivas, como a memória, o pensamento, a compreensão, o cálculo, a linguagem, a capacidade de aprendizagem, entre outras.

Atualmente, apesar do grande número de estudos realizados acerca desta doença, os tratamentos farmacológicos disponíveis apenas atuam de forma sintomática, sem capacidade de modificar o quadro neuropatológico subjacente. Como ainda não foram encontradas formas de tratamento que consigam alterar o curso da demência, a sua prevenção é uma prioridade, tanto para reduzir a sua incidência como para atrasar a sua progressão.<sup>5</sup> Vários estudos mostram que a nutrição constitui um fator de risco importante e modificável, podendo ser determinante na prevenção ou evolução da demência e do declínio cognitivo no idoso.

Assim sendo, o presente trabalho tem como objetivo explorar o impacto da nutrição na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, de forma a tentar encontrar uma estratégia na prevenção e evolução deste tipo de demência irreversível tão frequente, contribuindo para a promoção de um envelhecimento mais saudável e de qualidade.

## II. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão foi feita uma pesquisa de artigos publicados nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, em artigos de revistas e em *sites* de referência. As palavras-chave utilizadas foram *nutrition*, *Alzheimer*, *aging*, *dementia* e *diet*. Foram utilizados alguns critérios de inclusão, tais como: artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos na língua inglesa ou portuguesa, do qual faziam parte artigos de revisão, artigos científicos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises. Posteriormente, com os resultados obtidos, procedeu-se à leitura dos resumos/*abstracts* de forma a selecionar apenas os artigos que abordassem o tema pretendido. Por fim, a avaliação dos artigos selecionados foi feita através da leitura integral dos mesmos, o que, em algumas situações, proporcionou o encontro de outras fontes bibliográficas igualmente utilizadas para a realização deste trabalho. Pontualmente, foram utilizados estudos mais antigos, uma vez que se mostraram relevantes acerca do tema abordado e por não existirem publicações mais recentes acerca desse tópico.

### III. NOÇÕES DE DOENÇA DE ALZHEIMER E NUTRIÇÃO

#### III.1 Doença de Alzheimer

Em 2050, estima-se que mais de 25% da população mundial será idosa.<sup>2</sup> O aumento significativo da esperança média de vida, apesar de ser um grande alcance da sociedade, leva a um aumento da incidência de múltiplas doenças crónicas, sendo a Doença de Alzheimer uma das patologias mais frequentemente associada à idade, e com uma prevalência na população cada vez maior (a probabilidade de uma pessoa acima dos 85 anos desenvolver demência é de cerca de 20-30%).<sup>6</sup> Esta doença neurodegenerativa conduz a uma deficiência progressiva e incapacidade, resultando na perda da independência do próprio e no aumento dos encargos da família e sistemas de saúde.

A DA caracteriza-se pelo desenvolvimento de placas cerebrais extracelulares formadas por peptídeos amilóides (A $\beta$ ), produtos de clivagem de uma glicoproteína integral denominada proteína precursora amilóide (APP), e por emaranhados neurofibrilares intracelulares resultantes da hiperfosforilação dos microtúbulos da proteína *tau* (Figura 1). Esta proteína associada aos microtúbulos é responsável pela sua montagem e estabilização. Quando hiperfosforilada, compromete a estabilização da estrutura e o transporte celular.<sup>7</sup> Há uma redução no número e tamanho das células cerebrais, o que leva à deterioração, de forma irreversível, das funções cognitivas. Há três mecanismos etiológicos diretamente relacionados com a nutrição que contribuem para a formação destas placas e emaranhados patológicos: a resistência à insulina, a dislipidémia e a agressão oxidativa.<sup>8</sup>

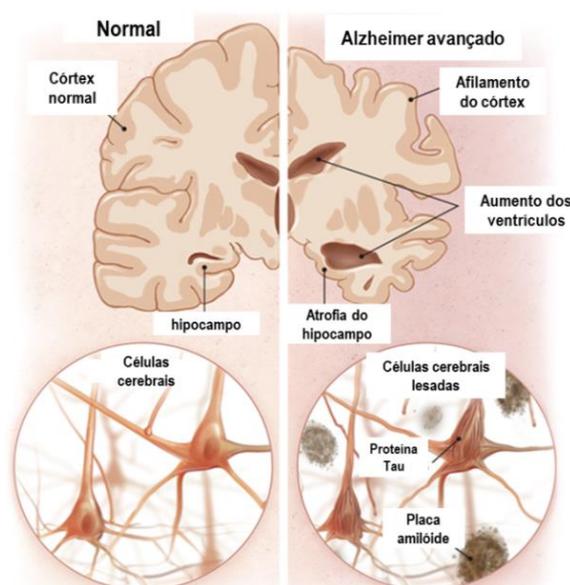


Figura 1. Alterações do cérebro na DA (retirado de<sup>9</sup>).

Apesar dos primeiros sintomas cognitivos se iniciarem após a década dos sessenta, estudos indicam que as placas patológicas amilóides e os emaranhados neurofibrilares começam a acumular-se décadas antes do início da clínica, período este designado por Doença de Alzheimer pré-clínica.<sup>8</sup> O sintoma inicial da doença é caracterizado pela perda progressiva da memória recente. Mais tarde, com a evolução da patologia, ocorrem outras alterações na memória e na cognição, sendo frequentemente acompanhadas por distúrbios de personalidade e de comportamento, incluindo agressividade, depressão e alucinações.<sup>2</sup>

Além do envelhecimento, que constitui o principal fator de risco associado à doença, outros fatores têm sido sugeridos com base em estudos epidemiológicos, como por exemplo a história familiar, o componente genético – a presença do gene da apolipoproteína E4 – e a história pessoal de traumatismos cranianos.<sup>10</sup>

Os genes que estão fortemente associadas à doença são o gene que codifica a proteína precursora amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e o gene que codifica a apolipoproteína E (ApoE).<sup>4</sup> Este último, localizado no cromossoma 19, é o mais suscetível ao desenvolvimento da doença de início tardio ou esporádico, geralmente após os 65 anos de idade. Corresponde ao tipo de Alzheimer mais frequente (90% dos casos), podendo afetar pessoas com ou sem antecedentes familiares. Mesmo assim, metade das pessoas portadoras deste gene, e que vivem até aos 85 anos, não desenvolvem demência nesta idade.<sup>1</sup> Nos casos mais raros, à volta de 5 a 10% de todos os casos de Alzheimer, a doença é diagnosticada antes dos 65 anos. Podem ser casos esporádicos, sem história familiar, ou pode existir uma mutação genética de transmissão autossómica dominante que leva ao aparecimento precoce da doença. Assim, os descendentes de um indivíduo afetado apresentam 50% de probabilidade de ter o gene patogénico e, portanto, de desenvolver as manifestações clínicas da doença. O primeiro gene identificado foi o gene APP, no cromossoma 21. Os outros genes, como o PSEN1, no cromossoma 14, e o PSEN2, no cromossoma 1, foram também implicados.<sup>7</sup>

No entanto, existem outros fatores de risco modificáveis identificados, tais como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial, tabagismo e alcoolismo, hipercolesterolemia, depressão, doença coronária, estilo de vida sedentário, inatividade cognitiva e dieta.<sup>11</sup>

Relativamente ao diagnóstico, ainda não existe nenhum exame que permita identificar de modo definitivo a doença de Alzheimer. A única forma de o fazer é através do exame do tecido cerebral *post mortem*.<sup>1,12</sup>

Atualmente, o diagnóstico clínico desta doença é baseado nos dados da anamnese, nomeadamente no aparecimento de sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos), na realização de testes cognitivos e numa avaliação neuropsicológica e investigações psiquiátricas.<sup>12,13</sup> Adicionalmente, devem realizar-se alguns exames imagiológicos, como a tomografia ou, preferencialmente, a ressonância magnética (RM), para excluir outras formas de demência.<sup>13</sup>

Na última década, a utilização crescente dos novos métodos de neuroimagem molecular pela Tomografia por Emissão de Positrões (PET), aumentou a probabilidade de certeza diagnóstica da Doença de Alzheimer. É possível a deteção do processo de deposição de proteína A $\beta$  no cérebro, obtendo uma PET positiva para amilóide com um radiofármaco que apresenta afinidade pelas placas de A $\beta$ , o [<sup>11</sup>C]PiB, e através da concentração de proteína *tau* no líquido cefalorraquidiano (LCR). Recentemente, foi também possível aumentar a confiança deste diagnóstico complementando-o com a avaliação do metabolismo cerebral da glicose através da sua conjugação, no mesmo protocolo PET, com a [<sup>18</sup>F]FDG.<sup>12</sup> Essas alterações na proteína *tau*, assim como a atrofia a nível do lobo temporal, lateral e medial, e córtex parietal visualizada na RM e o hipometabolismo de glicose no córtex temporoparietal pelo método do FDG-PET parecem ter relação com o dano neuronal.<sup>13</sup>

Apesar dos avanços significativos na compreensão da base genética e molecular da patologia, esta persiste ainda sem tratamentos que permitam a cura ou o atraso da progressão da deterioração cognitiva.<sup>3</sup> A maioria das abordagens terapêuticas atualmente disponíveis procurava combater a produção e acumulação da proteína beta amilóide, um dos principais marcadores da doença de Alzheimer, porém todos falharam em mostrar eficácia clínica.<sup>14</sup> Também a utilização de agentes anti-inflamatórios e terapias antiproteína *tau* não atingiram resultados satisfatórios, tendo um impacto mínimo na doença, ou foram descontinuados devido a questões de segurança.<sup>11</sup>

Deste modo, persiste a procura e o desejo de encontrar outras estratégias seguras e eficazes para contornar este problema, pelo que a alteração do estilo de vida, nomeadamente a alimentação, passou a ser foco de estudos mais recentes, pois parece trazer benefícios na redução do risco de doença.

## III.2 A Nutrição

A Nutrição é a área da medicina especializada no estudo da composição dos alimentos e das necessidades nutricionais de cada indivíduo. Preocupa-se em identificar os benefícios que o organismo pode adquirir através de uma alimentação consciente, constituindo os requisitos básicos para a promoção e proteção da saúde.<sup>15</sup>

O nosso corpo é formado por células que precisam de nutrientes para sobreviver e desempenhar as suas funções, nutrientes esses que compõem os alimentos. A alimentação funciona, assim, como o combustível do corpo, pelo que o tipo de dieta adotada influencia o funcionamento do nosso organismo.<sup>16</sup>

A alimentação, além de saborosa, precisa ser completa, variada e nutritiva e ser capaz de oferecer todos os nutrientes que o corpo precisa para se manter em boas condições físicas e garantir uma longa expectativa de vida.

No âmbito da nutrição, saúde e corpo, é prioritária a individualização. Não há uma dieta ideal ou a melhor, pois cada ser humano é único e o seu organismo precisa de estar funcionalmente organizado através de uma alimentação de boa qualidade e de um estilo de vida saudável, respeitando as características individuais.<sup>15</sup> Cuidar da pessoa é mais importante do que direcionar a atenção e tratamento apenas à doença.

Nos últimos anos, a alimentação tem vindo a tornar-se o foco de muitos estudos de investigação, dado o impacto que os hábitos alimentares assumem na prevalência das doenças crónicas na população. De fato, as doenças crónicas têm tido um crescimento acelerado em todo o mundo, destacando-se a doença cardiovascular, a doença respiratória crónica, a diabetes *mellitus*, o cancro e outras patologias crónicas, sendo responsáveis por cerca de 86% das mortes prematuras na Europa, Portugal incluído.<sup>17</sup>

Chega-se à conclusão que os determinantes primários dessas doenças não são fatores genéticos, mas antes ambientais, com particular importância para a dieta e para o estilo de vida. O tabagismo, o excesso de peso e a hipertensão arterial – quase sempre associados a hábitos alimentares inadequados – constituem os principais fatores de risco.<sup>17</sup>

Antigamente não existia esta indústria alimentar com uma oferta tão exagerada em alimentos com excesso de gorduras e açúcar. Consequentemente, o organismo não está preparado para dar resposta às exigências desse tipo de oferta alimentar nos dias de hoje.<sup>18</sup>

O consumo excessivo e prolongado de alimentos de elevada densidade energética e baixa densidade nutricional, tais como alimentos ricos em gordura saturada, gordura “*trans*”,

açúcar ou sal e o consumo insuficiente de hortofrutícolas, associado a uma baixa atividade física, resulta em consequências nutricionais indesejáveis muitas vezes responsáveis pelo surgimento destas condições crónicas, tão frequentes na sociedade moderna.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem procurado implementar uma política alimentar e nutricional eficaz, que crie ambientes alimentares promotores de saúde e que ajude os cidadãos a realizarem escolhas alimentares saudáveis, de modo a combater a incidência das doenças crónicas.<sup>17</sup>

A intervenção nutricional precoce é uma alavanca fundamental para melhorar a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida da população, contribuindo ainda para promover o envelhecimento saudável e para reduzir as desigualdades na saúde.<sup>17</sup>

### **III.3 Doença de Alzheimer e Nutrição**

Recentemente, a abordagem nutricional relacionada com a Doença de Alzheimer tem sido alvo de muita investigação, constituindo uma estratégia promissora na prevenção e controlo desta doença. Esta abordagem parece ser inovadora e segura, além de que tem um baixo custo efetivo, é de fácil implementação e é uma intervenção socialmente aceite para a prevenção e tratamento da doença neurodegenerativa.<sup>19</sup>

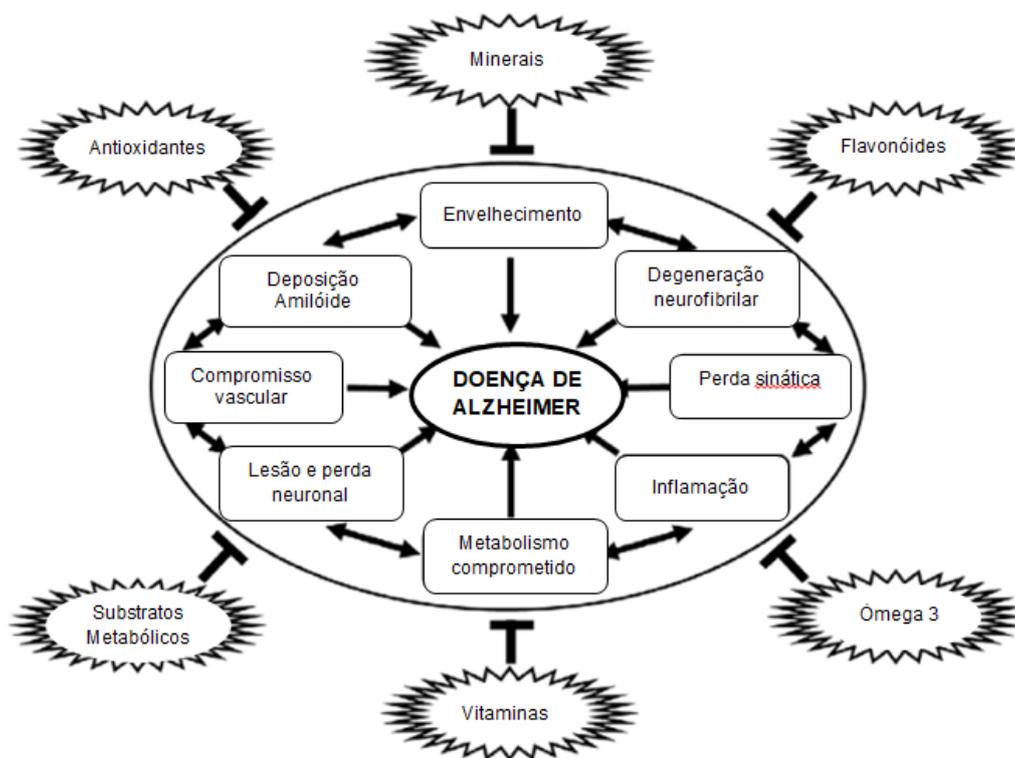
A energia e os vários nutrientes presentes nos alimentos apresentam um papel importante na integridade do cérebro e no seu metabolismo. A energia é permanentemente requisitada em grandes quantidades para que o cérebro funcione corretamente e os nutrientes são necessários para que as células cerebrais desempenhem adequadamente as suas funções.<sup>20</sup>

O conceito de demência deixou de ser uma condição inevitável do final da vida, tornando-se numa condição que poderá ser evitada se os fatores de risco modificáveis relativos ao estilo de vida forem aperfeiçoados. As melhorias na ingestão alimentar, bem como as atividades físicas e sociais, parecem ter um papel crucial na prevenção da deterioração cognitiva.<sup>21</sup>

Um estudo prospetivo de coorte, com 2148 pessoas seguidas durante 4 anos, demonstrou um menor risco de desenvolver doença de Alzheimer quanto maior fosse a ingestão de frutos oleaginosos, aves, fruta, hortícolas e menor a ingestão de laticínios gordos, carne vermelha, órgãos, vísceras e manteiga.<sup>1,22</sup>

Mais recentemente, uma metanálise de estudos de coorte disponíveis indicou que vários padrões alimentares e componentes nutricionais [como por exemplo, dieta mediterrânea, ácidos gordos insaturados, antioxidantes (vitamina E, vitamina C e flavonóides, vitamina B)] estão associados a uma redução significativa do risco de demência.<sup>23,24</sup>

Deste modo, a possibilidade de influenciar favoravelmente a trajetória cognitiva, através da promoção de alterações no estilo de vida, tem sido cada vez mais investigada, dando destaque à relação entre os hábitos nutricionais e a saúde cognitiva.



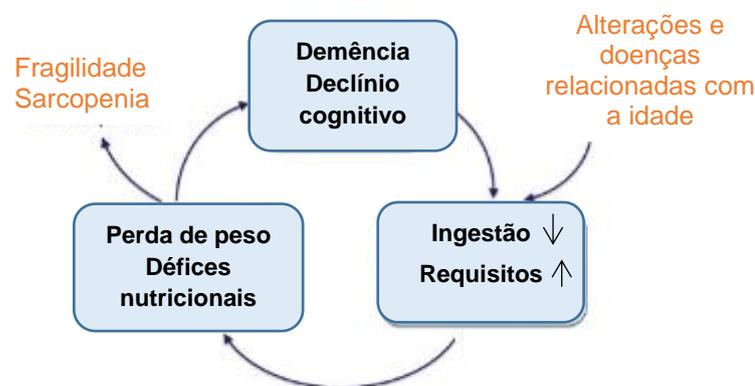
**Figura 2.** Diagrama de múltiplas influências de constituintes dietéticos nas vias celulares e processos ligados à neurodegeneração na DA (adaptado de<sup>19</sup>).

### III.4 Nutrição na Progressão da Doença

Uma abordagem de investigação muito atual diz respeito ao papel da nutrição no doente já com demência instalada, isto é, qual o seu efeito na progressão da doença.

Comparativamente a indivíduos cognitivamente saudáveis, indivíduos com demência apresentam mais frequentemente uma história pessoal de perda de peso. Esta está presente nos estágios iniciais da doença, podendo mesmo iniciar-se ainda antes de surgir o diagnóstico e vai progredindo ao longo do tempo. Isto pode ser explicado pelo facto da atrofia cerebral causada pela demência afetar regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite e no comportamento alimentar.<sup>20</sup>

Existem múltiplos estudos observacionais prospetivos que demonstraram que a perda de peso e a desnutrição estão associadas à progressão da doença e ao declínio cognitivo.<sup>1,25,26</sup> Nas pessoas no estágio leve e moderado de Alzheimer, a prevalência de desnutrição ronda os 3%. Em estádios avançados, esta chega a atingir os 50% de casos de desnutrição proteico-energética.<sup>1</sup> Esta desnutrição proteico-energética pode desencadear um ciclo vicioso de demência, levando à redução da ingestão nutricional e à deterioração do estado nutricional, que por si só contribui para a progressão da doença (Figura 3).<sup>20</sup>



**Figura 3.** Ciclo vicioso de malnutrição e demência (adaptado de<sup>20</sup>).

É de grande interesse futuro perceber se a suplementação calórica e/ou de nutrientes específicos é capaz de prevenir o declínio cognitivo a longo prazo, ou até corrigi-lo, e em que situações o suporte nutricional artificial é justificável. A questão que se coloca é quais as intervenções realmente eficazes na manutenção de um consumo nutricional adequado e no estado nutricional da pessoa com demência.

Tendo em conta que os défices nutricionais mais frequentes nos indivíduos com Alzheimer são as vitaminas A, C, E, D, K, Ácido fólico (B9), B12, B6, selénio, e ácidos gordos ómega 3, é importante assegurar o aporte das doses diárias recomendadas destes nutrientes através da alimentação.<sup>1</sup> A adesão à dieta Mediterrânica (rica em frutas, verduras e legumes, assim como em azeite, com um consumo regular de peixe e baixo consumo de láteos e carnes) tem demonstrado a redução da incidência de deterioração cognitiva.<sup>27</sup> Adicionalmente, os programas de formação sobre nutrição adequada para esta doença e destinados aos cuidadores de indivíduos com Alzheimer parecem ser uma das melhores maneiras para prevenir a perda de peso e melhorar o seu estado nutricional.<sup>1</sup>

Quanto à utilização de suplementação energética e proteica, através de suplementos nutricionais orais em indivíduos com doença de Alzheimer em risco de desnutrição, a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) desenvolveu, em 2015, um conjunto de estratégias nutricionais para serem utilizadas pelos pacientes com demência.

Foi estabelecido que o uso de suplementação oral proteico-calórica e/ou de outros nutrientes específicos apresenta altos níveis de evidência, contribuindo significativamente para a melhoria do estado nutricional.<sup>20</sup> Parecem existir melhorias significativas no peso, no índice de massa corporal (IMC) e na cognição quando são utilizados suplementos proteico-calóricos e/ou de vitaminas/minerais em pessoas idosas com demência e em risco de desnutrição.<sup>28</sup>

## IV. IMPACTO DA NUTRIÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

### IV.1 Padrões Alimentares

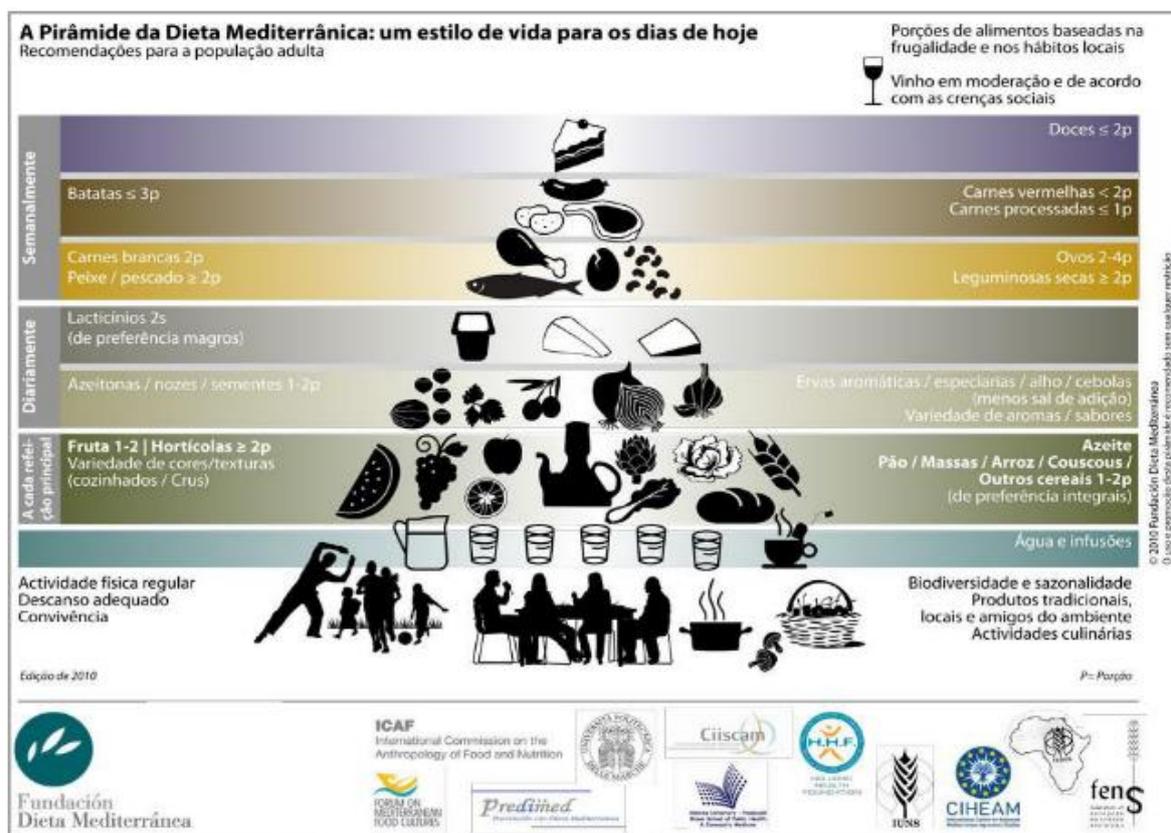
#### IV.1.1 Dieta Mediterrânica

Os estudos acerca de padrões de dieta emergiram nos últimos anos com o intuito de investigar e compreender a relação entre a dieta e o risco de doenças e/ou condições crónicas, incluindo a Doença de Alzheimer e o declínio cognitivo.<sup>29</sup> A atenção foi-se desviando do papel singular de nutrientes e alimentos para se focar prioritariamente em padrões de dieta.<sup>5</sup> A verdade é que os alimentos e os nutrientes são biologicamente interativos, atuando em sinergia ao invés de agentes fisiológicos solitários, pelo que também se torna difícil avaliar os seus efeitos individuais. Assim sendo, tornou-se mais significativo descrever e estudar os padrões de dieta como um todo, em vez de analisar a composição e propriedades de apenas um nutriente.<sup>30</sup>

A maioria dos estudos epidemiológicos dedicados a padrões de dieta investigou a Dieta Mediterrânica, utilizando várias populações diferentes de todo o mundo, tendo sido reconhecida por ser uma das dietas mais saudáveis devido aos seus efeitos protetores em várias doenças crónicas.<sup>29</sup> Na década de 60, os resultados de um estudo epidemiológico desenvolvido por Ancel Keys, onde se analisaram os aspetos dietéticos e o estilo de vida de um grupo de indivíduos, demonstraram que a proporção que habitava perto do mar Mediterrâneo apresentava menor incidência de enfermidades cardiovasculares, o qual se correlacionava com a alimentação, nascendo a partir desse momento o conceito de dieta Mediterrânica.<sup>31</sup> É, deste modo, uma dieta regional e cultural, derivada dos hábitos alimentares tradicionais de países como Itália, Espanha e Grécia, que deverá ser capaz de reduzir o *stress* oxidativo, além de melhorar os fatores de risco cardiovasculares como a dislipidémia, a hipertensão e a síndrome metabólica. A resposta inflamatória também é reduzida através dos ácidos gordos insaturados (presentes neste tipo de dieta).<sup>31</sup>

A dieta Mediterrânica promove o consumo diário de azeite (gordura monoinsaturada), alto consumo de frutas, vegetais, peixe e legumes, e consumo moderado de vinho. Como limitações, defende o baixo consumo de carne vermelha, gorduras saturadas e açúcares (Figura 4).<sup>1</sup> Para avaliar a adesão a este padrão de dieta utiliza-se o *MedDiet* score, consistindo em 11 componentes dietéticos que correspondem à frequência de consumo de alimentos consistentes com a dieta mediterrânica tradicional. Alguns desses alimentos são característicos da dieta, tais como grãos não refinados, frutas, vegetais, batatas, legumes, peixe e azeite, e outros não pertencem a este padrão de dieta, como a carne vermelha, aves

e produtos láteos com alto teor de gordura saturada. O consumo de álcool também faz parte deste score. Quanto maior o score, melhor é a adesão à dieta mediterrânea tradicional.<sup>32</sup>



**Figura 4.** Pirâmide da Dieta Mediterrânea da Fundación Dieta Mediterránea (edição de 2010) (retirado de<sup>1</sup>).

Os resultados de vários estudos realizados anteriormente relacionaram uma elevada adesão à dieta Mediterrânea com uma maior longevidade,<sup>29</sup> menor prevalência de enfermidades crónicas e uma redução do risco de eventos cardiovasculares,<sup>31,33</sup> além de diminuir o risco de deterioração cognitiva e de doença de Alzheimer.<sup>34,35</sup> Também foi estabelecida uma relação entre um menor nível de proteína C reativa e níveis mais baixos de interleucinas.<sup>33</sup>

Adicionalmente, já foi demonstrada uma associação entre a redução da atrofia cerebral e da deposição de peptídeos amilóides no cérebro com este tipo de dieta. Um estudo em que se associou a adesão à dieta Mediterrânea ao volume estrutural cerebral e espessura cortical, avaliados por ressonância magnética, concluiu que os participantes que aderiam mais a este tipo de dieta apresentavam maiores volumes cerebrais e, portanto, menor atrofia cerebral.

Esta associação deteve-se principalmente num maior consumo de peixe e menor consumo de carne, podendo estes ser os elementos chave para obter os benefícios desta dieta na estrutura cerebral.<sup>36</sup>

Um estudo de coorte que utilizou uma amostra representativa da população grega foi realizado com o intuito de analisar a associação entre a dieta, nomeadamente a dieta Mediterrânica, e aspetos da função cognitiva dessa população. A amostra consistiu em adultos acima dos 64 anos. Foram avaliados vários parâmetros, tais como o nível de demência, o desempenho cognitivo e a adesão à dieta Mediterrânica. Foi demonstrado que a adesão a este padrão de dieta foi positivamente associado a uma redução do risco de demência e a uma melhoria do desempenho cognitivo, nomeadamente nas funções de memória, linguagem, percepção visuoespacial e score cognitivo.<sup>34</sup>

A total adesão à dieta Mediterrânica pode afetar não apenas o risco de Doença de Alzheimer, mas também o risco de síndromes de pré-demência e a sua progressão para a demência manifesta.<sup>14,37</sup> Há também evidências que apoiam o papel potencial da dieta Mediterrânica na prevenção da depressão em adultos mais velhos, com estudos que mostram associações inversas entre o score desta dieta e o risco de depressão.<sup>38,39</sup> No entanto, são necessários estudos de intervenção bem concebidos para investigar mais detalhadamente o papel potencial da dieta Mediterrânica, como um meio de ajudar a preservar uma melhor saúde do cérebro no envelhecimento.<sup>35</sup>

Ainda existem poucos estudos que avaliem o seu efeito quando a doença já está instalada. No entanto, parece que quanto maior é a adesão a esta dieta, menor é o risco de mortalidade em pessoas com a doença de Alzheimer.<sup>1</sup>

## **IV.1.2 Dieta DASH**

Outro padrão de dieta muito investigado, com interesse crescente, é a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Foi originalmente formulada há 20 anos para testar o seu efeito na redução da pressão arterial em adultos pré-hipertensos e hipertensos.<sup>21</sup> Mostrou ser promissora na proteção contra vários fatores de risco cardiovasculares de demência, uma vez que estudos realizados demonstraram a capacidade de reduzir a pressão arterial e os níveis de colesterol LDL, reduzir a agressão oxidativa e a inflamação, reduzir o peso, melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a incidência de diabetes mellitus.<sup>21,40,41</sup>

A dieta DASH defende a restrição de sódio, de açúcares industrializados e gorduras saturadas e promove um alto consumo de laticínios. Contém grande quantidade de potássio, cálcio, magnésio e fibra dietética.<sup>21</sup> É possível que a dieta DASH também possa afetar a função cognitiva, pois a pressão arterial elevada está associada a um maior risco de comprometimento cognitivo e demência vascular.<sup>21</sup>

Um estudo prospectivo, realizado em 2013, demonstrou que uma alta adesão à dieta DASH estava associada a níveis mais altos de função cognitiva, avaliada através do *Mini Mental State Examination* (MMSE) modificado em 3831 indivíduos com idade superior a 65 anos.<sup>42</sup>

Outro estudo com 124 indivíduos sedentários de meia-idade, com sobrepeso ou obesos e com pressão arterial elevada, mostrou que a dieta DASH, em combinação com um programa de controlo de peso, melhorou a função executiva de memória de aprendizagem e a velocidade psicomotora. Isto sugere que uma combinação da dieta DASH com atividade física e restrição calórica pode ser benéfica para melhorar a função neurocognitiva.<sup>40,43</sup>

Um estudo prospectivo mais recente, composto por idosos incluídos no *Memory Aging Project* (MAP) (2012), seguidos durante 4 anos, demonstrou que a dieta DASH estava associada a taxas mais lentas de declínio cognitivo.<sup>14</sup>

Existem componentes semelhantes nas duas dietas, DASH e Mediterrânica, pois ambas promovem alimentos à base de vegetais e limitam o consumo de carne vermelha.<sup>30</sup> No entanto, também existem algumas diferenças: a dieta Mediterrânica especifica exclusivamente o consumo diário de azeite (gordura monoinsaturada), peixe e batatas e um moderado consumo de vinho, enquanto que a dieta DASH enfatiza exclusivamente o consumo de produtos láteos e a restrição da ingestão de sódio, doces industrializados e gordura saturada.<sup>40,41</sup>

Há falta de ensaios clínicos randomizados dedicados aos idosos para testar se o padrão dietético DASH pode proteger contra a taxa de declínio cognitivo ao longo do tempo e se pode proteger contra o desenvolvimento de doença de Alzheimer.<sup>21</sup>

### IV.1.3 Dieta MIND

Após múltiplos estudos a investigar estes dois tipos de dieta, a DASH e a Mediterrânica, surgiu recentemente um novo conceito, um padrão de dieta intitulado de MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*).

É uma dieta híbrida, resultando da junção entre os componentes básicos da dieta Mediterrânica e da dieta DASH. As três dietas contêm os mesmos componentes básicos, destacando os alimentos à base de vegetais e limitando os alimentos de origem animal e gorduras saturadas. No entanto, a dieta MIND apresenta apenas algumas modificações, especificando exclusivamente vegetais verdes e frutos vermelhos, assim como outros alimentos e nutrientes que mostraram ter um efeito protetor do cérebro.<sup>41</sup>

Os vegetais verdes são uma fonte natural de vitamina K, luteína, folato, alfa e beta caroteno e polifenóis, todos nutrientes que têm sido relacionados com a saúde cerebral.<sup>40,41</sup> Os frutos vermelhos demonstraram ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de terem a capacidade de inibir a deposição de proteína beta amilóide e a morte tóxica do tecido neuronal.<sup>44</sup> Como limitações, esta dieta inclui alimentos de origem animal e gorduras saturadas (manteiga, queijos, açúcares, *fast food*)<sup>45</sup>. Inclui também azeite extra virgem, nozes, grãos integrais e fontes de proteína baixas em gordura, como legumes e carnes de aves.<sup>41</sup>

No entanto, alguns componentes que pertencem às dietas DASH e Mediterrânica não são incluídos na dieta MIND, devido à falta de evidência acerca da sua importância e impacto na saúde cerebral, como por exemplo o alto consumo de frutas (3 a 4 peças nas dietas DASH e Mediterrânica), laticínios (DASH), batatas e alto consumo de peixe.<sup>41,46</sup> Quanto a este último alimento, a dieta MIND assemelha-se maioritariamente à dieta DASH, defendendo o consumo de uma refeição de peixe por semana, ao contrário do consumo de 6 refeições por semana como promove a dieta Mediterrânica.<sup>46</sup>

Um estudo realizado pela *Rush Memory and Aging Project* (MAP) (2012), acerca da relação entre a dieta MIND e o declínio cognitivo e a Doença de Alzheimer, mostrou que uma maior adesão a este padrão de dieta estava associada a um declínio cognitivo mais lento. A análise incluiu mais de 900 participantes que foram acompanhados durante um período de 5 anos. Os participantes que mais aderiram à dieta MIND mostraram um risco mais baixo de desenvolver Doença de Alzheimer.<sup>47,48</sup>

Investigadores da *Rush University Medical Center* em Chicago, e da *Harvard School of Public Health* em Boston, combinaram os dois padrões de dieta – a Mediterrânica e a DASH

– que já tinham sido previamente associadas a um menor risco de hipertensão, ataque cardíaco e enfarte. Foi investigada a associação entre esta dieta e o risco de DA numa amostra 923 participantes do MAP, com idades entre os 58 e 98 anos, seguidos durante 4,5 anos. Deste estudo, concluiu-se que os participantes que seguiram estritamente esta dieta híbrida – a dieta MIND – mostraram uma diminuição do risco de Doença de Alzheimer em cerca de 53%, enquanto que os que seguiram a dieta apenas de forma moderada apresentaram uma redução de aproximadamente 35%.<sup>46</sup>

Em todos estes estudos, o MIND score, composto por 15 componentes alimentares, foi determinado medindo quão próximos os hábitos alimentares dos participantes estavam em concordância com o consumo de alimentos saudáveis para o cérebro (vegetais verdes – espinafres, alface, couve –, outros vegetais, frutos silvestres, nozes, grãos integrais, peixe, feijões, aves, consumo moderado de vinho e o azeite como principal fonte de gordura) e com o consumo de alimentos não saudáveis (manteiga e margarina, queijo, carne vermelha, *fast food* e doces e açúcares).<sup>46</sup>

Estes resultados sugerem que até um modesto ajustamento na dieta poderá ter benefícios na prevenção da Doença de Alzheimer.<sup>46</sup>

#### **IV.1.4 Dieta Ocidental**

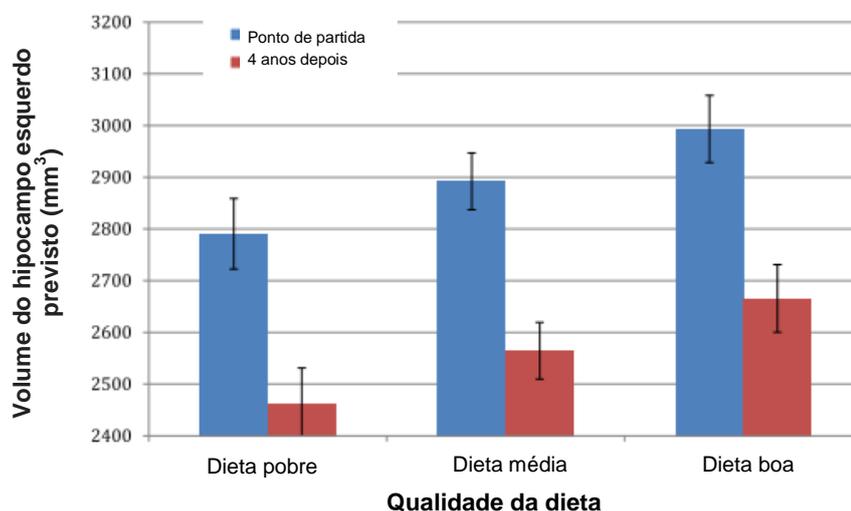
Evidências apoiam o papel que uma dieta qualitativamente pobre tem na promoção de transtornos mentais, incluindo na depressão e na demência.<sup>49,50</sup> Estudos recentes têm confirmado a existência de uma relação entre a qualidade da dieta e a depressão e saúde cognitiva nos adultos.<sup>39,49</sup>

O padrão de dieta que consiste em hábitos alimentares não saudáveis é denominado de *Western*, ou dieta ocidental, considerada a dieta Americana moderna. É caracterizada pelo consumo elevado de gorduras saturadas e carboidratos refinados, tais como carne vermelha e processada, manteiga, alimentos fritos e pré-embalados, alimentos láteos com alto teor de gordura saturada, açúcares e refrigerantes.<sup>49,51</sup>

Já faz parte do conhecimento geral que este tipo de alimentação é reconhecido como tendo um dos maiores contributos para o desenvolvimento de várias doenças crónicas, como a obesidade, doença cardiovascular, cancro e diabetes *mellitus*. Adicionalmente, tem um efeito negativo na saúde cerebral e cognitiva da população e associa-se a um elevado risco de depressão.<sup>14,52</sup> Este tipo de dieta foi também relacionado com o desenvolvimento da

doença de Alzheimer.<sup>49,53</sup> Sabe-se que esta patologia é uma condição neurológica em que a neurodegeneração e a atrofia do hipocampo são mais proeminentes, mesmo nas fases iniciais do desenvolvimento da doença. Os resultados obtidos em estudos recentes mostraram uma relação entre a qualidade da dieta e o volume do hipocampo, a estrutura cerebral principalmente associada à aprendizagem e memória.<sup>36,49</sup>

Um estudo cujo objetivo era avaliar a associação entre padrões de dieta e o volume do hipocampo nos humanos foi realizado utilizando uma subamostra de coorte, com indivíduos cuja idade estava compreendida entre os 60 e 64 anos. Os participantes preencheram um questionário de frequência alimentar e foram submetidos a dois exames de ressonância magnética, aproximadamente com 4 anos de intervalo. A análise dietética dos dados produziu estimativas da ingestão diária de nutrientes e das gramas diárias de cada alimento consumido. Foram identificados 2 padrões de dieta: uma mais prudente (saudável), caracterizada pelo consumo de vegetais frescos, saladas, fruta e peixe grelhado, e a dieta Ocidental (não saudável), que consistia no consumo de carne assada, salsichas, hambúrgueres, bifés, batatas fritas e refrigerantes. Neste estudo de coorte de idosos da comunidade, uma menor ingestão de alimentos ricos em nutrientes e uma maior ingestão de alimentos não saudáveis foram associados de forma independente a volumes hipocampais esquerdos menores (Figura 5).<sup>49</sup>



**Figura 5.** Volume hipocampal esquerdo previsto (com erros padrão representados por barras de erro) no início e após 4 anos de seguimento para os participantes classificados com dieta pobre, média e de boa qualidade, com base nos scores de fatores dietéticos ocidentais e prudentes (adaptado de<sup>49</sup>).

Os dados encontrados são concordantes com estudos já feitos em animais, que concluíram que aspetos relacionados com a dieta têm um impacto sobre neurotrofinas, neurogênese e função hipocampal.<sup>49</sup>

Também foi demonstrado que uma dieta caracterizada por alta ingestão de carne vermelha, carnes processadas, ervilhas, legumes e baixa ingestão de grãos integrais, ao longo de 10 anos de acompanhamento, estava associada a altos níveis circulantes de IL-6 e declínio cognitivo acelerado.<sup>54</sup>

## **IV.2 Obesidade**

Hoje em dia, a obesidade constitui um grave problema de saúde pública em todo o mundo, estando a sua prevalência a aumentar, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. A obesidade é uma condição em que o indivíduo possui elevada gordura corporal, consumindo mais calorias do que as que elimina. Tem uma origem multifatorial e está associada ao desenvolvimento de outras comorbidades, tais como hipertensão arterial, dislipidémia, DM tipo 2, doença coronária, acidente vascular cerebral, entre outras, além de poder levar ao desenvolvimento de depressão e má qualidade de vida.<sup>4</sup>

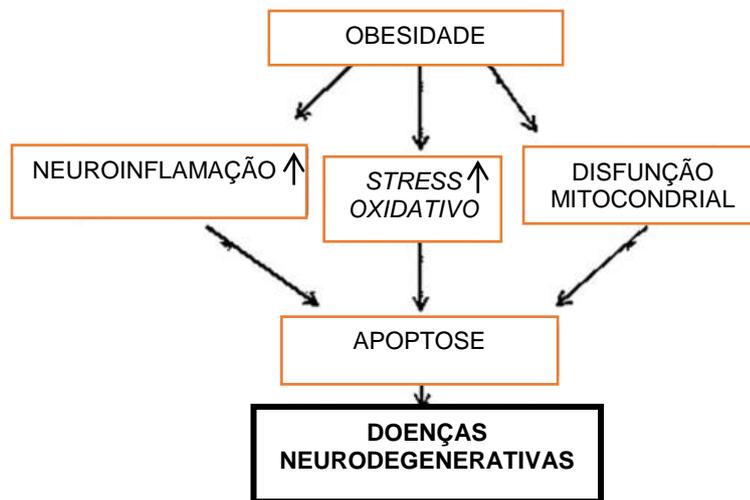
As alterações metabólicas causadas pelo excesso de peso mostraram ter impacto no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, entre elas a Doença de Alzheimer.<sup>4,55</sup>

Foi demonstrado que ter um IMC elevado na meia-idade aumenta significativamente o risco de demência, possivelmente devido ao aumento da inflamação e a níveis mais elevados de citocinas e hormonas produzidas pelos tecidos adiposos.<sup>55</sup>

Utilizando um estudo de coorte prospetivo de base populacional, foram avaliadas as relações entre o IMC na meia-idade (50 anos), e o risco de desenvolver DA. Além disso, também foi estudada a relação entre o IMC e o grau de deposição amilóide cerebral durante o envelhecimento. Os resultados indicam claramente que uma maior adiposidade na meia-idade está associada a um desenvolvimento mais precoce da DA, bem como a maior gravidade da mesma. Adicionalmente, foi encontrada uma forte associação entre um maior IMC na meia idade e uma maior carga global de amilóide depositada.<sup>56</sup>

Existe uma relação entre a obesidade e a resistência à insulina que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de demência.<sup>57</sup> A insulina é essencial para o desenvolvimento cognitivo do cérebro e o consumo exagerado de alimentos ricos em carboidratos e gorduras saturadas, característico da obesidade, pode afetar a sua secreção. Assim, a deficiência ou resistência à insulina pode causar a redução do seu transporte ao cérebro, tendo um impacto significativo no metabolismo da glicose cerebral e levando ao desenvolvimento de demência.<sup>55</sup>

Adicionalmente, a obesidade está relacionada com a presença de inflamação, agressão oxidativa e disfunção mitocondrial, podendo deste modo prejudicar a função cognitiva (Figura 6).<sup>4</sup>



**Figura 6.** Contribuição da obesidade para a apoptose celular, resultando no aparecimento de doenças neurodegenerativas (adaptado de<sup>4</sup>).

Embora os efeitos sejam inicialmente observados em sistemas e órgãos periféricos, a nutrição excessiva pode causar anormalidades no sistema nervoso central, especialmente em estruturas cerebrais como o hipotálamo, por meio da insensibilidade às hormonas insulina e leptina, e o hipocampo, que está associado à cognição, memória, aprendizagem e emoções.<sup>4</sup>

Assim, a obesidade e as disfunções metabólicas induzidas pela dieta podem desencadear o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas ou contribuir para o agravamento das doenças já existentes. Novos estudos devem ser realizados acerca dos fatores de risco e das mudanças nas estruturas cerebrais de indivíduos obesos para entender melhor as causas da demência e a sua prevenção.<sup>4</sup>

### IV.3 Vitaminas e Doença de Alzheimer

Múltiplos nutrientes são cruciais para um funcionamento apropriado do cérebro, particularmente na população idosa. Entre eles, as vitaminas do complexo B, as vitaminas antioxidantes e os ácidos gordos polinsaturados mostraram ter efeitos positivos na forma como os neurónios lidam com o envelhecimento, pelo que inúmeras investigações têm procurado estabelecer a ligação entre estes compostos nutricionais e certas doenças neurodegenerativas, nomeadamente a doença de Alzheimer.<sup>24,58,59</sup> Relativamente às vitaminas, são potentes antioxidantes que têm a capacidade de manter uma boa cognição e prevenir o seu declínio. Esta capacidade torna-se ainda mais essencial pelo facto do cérebro ser particularmente suscetível ao dano, através do *stress* oxidativo.<sup>60</sup> Este é considerado um dos mecanismos envolvidos precocemente na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Consiste num desequilíbrio entre a produção de substâncias capazes de provocar lesões nas células e a reparação dos danos por elas causados.<sup>1</sup> Cria-se um ambiente enriquecido em radicais livres que contribui para o declínio progressivo das habilidades cognitivas, levando à exacerbação da demência.<sup>60</sup>

Assim, acredita-se que o aumento da ingestão de nutrientes com capacidade antioxidante, como as vitaminas, possam ser benéficos. Estes micronutrientes têm baixo custo, praticamente não apresentam efeitos colaterais quando usados nas doses recomendadas, são essenciais para a vida e são amplamente aceites pela população em geral.<sup>61</sup>

O nível de evidência para cada uma das vitaminas varia consideravelmente, no entanto é notável que as vitaminas B, juntamente com as vitaminas C e E, estão consistentemente associadas a um papel protetor contra a demência.<sup>24</sup> Os resultados de estudos recentes indicam que a eficácia e a segurança da suplementação com vitaminas para prevenir os estágios iniciais da Doença de Alzheimer provavelmente dependerão de quais as vias defeituosas, quais as vitaminas deficientes e que podem corrigir os defeitos metabólicos relevantes, e qual o impacto modulador da interação nutriente-nutriente e nutriente-genótipo.<sup>24</sup>

### IV.3.1 Vitaminas C e E

A Vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante solúvel em água que previne a peroxidação lipídica em sistemas biológicos e atua como uma grande defesa contra os radicais livres no sangue total e plasma.<sup>62</sup> É essencial para a síntese de neurotransmissores, além de ter a capacidade de reciclar a vitamina E para a sua forma antioxidante.<sup>1</sup> As suas fontes dietéticas incluem frutas cítricas, frutas silvestres e inúmeros vegetais que são parte comum da maioria das dietas humanas em todo o mundo.

A agressão oxidativa presente em múltiplas doenças neurodegenerativas acaba por consumir constantemente o ácido ascórbico disponível no cérebro, culminando mais tarde na oxidação da vitamina C. Além disso, na presença de altos níveis de espécies reativas de oxigênio, a vitamina C torna-se indisponível para modular o metabolismo neuronal.<sup>62</sup>

Vários estudos epidemiológicos e de coorte investigaram a associação da ingestão dietética de vitamina C e suplementação com a DA e a função cognitiva em idosos.<sup>60,63,64,65</sup>

Uma revisão sistemática cujo objetivo era comparar os níveis de micronutrientes e de ácidos gordos no plasma de doentes com Doença de Alzheimer concluiu que a população examinada apresentava níveis plasmáticos de folato (vitamina B9) significativamente mais baixos, bem como de vitaminas B12, C e E, em comparação com uma população de controlo.<sup>58</sup>

O mesmo se concluiu numa revisão exaustiva da literatura, que demonstrou que pacientes com DA exibem geralmente baixos níveis de vitamina C no plasma e que a manutenção de níveis saudáveis desta vitamina pode ter uma função protetora contra o declínio cognitivo relacionado com a idade e com a doença.<sup>64</sup>

Também a vitamina E tem sido intensamente investigada pelo seu papel na proteção dos fosfolípidios da membrana contra a peroxidação. É um dos constituintes das membranas dos neurónios e tem um alto poder antioxidante, pelo que se considera que uma redução dos níveis desta vitamina possa afetar não só a fisiologia como também as funções cerebrais.<sup>61</sup> A ingestão de vitamina E, proveniente de alimentos ou suplementos, está associada a uma diminuição do risco de desenvolver doença de Alzheimer.<sup>60,63,66</sup>

A ingestão de vitaminas C e E, quando combinada, tem impacto na redução da prevalência e da incidência de Doença de Alzheimer,<sup>60</sup> tendo sido associada a um risco 20% a 25% menor de doença de Alzheimer.<sup>63</sup>

Quanto à suplementação de vitaminas C e E em pacientes com declínio cognitivo ou DA, os resultados são contraditórios.

No ensaio TEAM-AD (*The Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease*) (2014), em que foram incluídos pacientes com doença de Alzheimer ligeira a moderada a receber memantina (antagonista do recetor de N-metil-D-aspartato), concluiu-se que a suplementação de 2000 UI/dia de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) resultou no atraso de cerca 19%/ano da progressão do declínio funcional, em comparação com o grupo placebo.<sup>66</sup>

Outro estudo realizado numa população de idosos com doença de Alzheimer, com mais de 75 anos, revelou que a utilização de suplementos de vitaminas C e E conferiu uma vantagem protetora contra o declínio cognitivo, ao longo de um período de 7 anos de seguimento.<sup>64</sup>

Em contrapartida, existem outros estudos que relatam pouco ou nenhum benefício da suplementação destas duas vitaminas, quer isolada ou em combinação, na função cognitiva de doentes com demência instalada.<sup>66,67,68</sup>

Embora as vitaminas C e E sejam protetoras como parte de uma dieta saudável, a sua suplementação em doentes com DA não parece ser tão promissora, podendo mesmo tornar-se prejudicial se ultrapassadas as doses máximas toleradas.<sup>65</sup>

### **IV.3.2 Vitamina B**

O aporte insuficiente de vitaminas do complexo B está associado a um aumento dos níveis de homocisteína no sangue, uma vez que estas vitaminas são responsáveis pela sua conversão em outros compostos. Altos níveis plasmáticos de homocisteína relacionam-se com o desenvolvimento de Alzheimer e outros tipos de demência.<sup>1,69,70</sup> A homocisteína pode exercer o seu efeito neurotóxico através da ativação do recetor N-metil-D-aspartato, levando a morte celular, ou através da sua conversão em ácido homocisteico, também com um efeito tóxico sobre os neurónios.<sup>70</sup>

Existem estudos que demonstraram resultados controversos em relação à ingestão e/ou suplementação de vitaminas do complexo B e o risco de desenvolver a doença de Alzheimer,<sup>1,71</sup> não se podendo tirar conclusões definitivas.

Um estudo publicado no *American Journal Of Clinical Nutrition* (2017) sugeriu que um maior consumo de vitaminas do complexo B ao longo da idade adulta pode estar associado a potenciais efeitos benéficos na função e desempenho cognitivo durante o envelhecimento. Considerando a população em rápido crescimento e em risco de desenvolver demência, o aumento da ingestão de vitamina B no início da vida pode ser uma medida preventiva precoce para o desempenho cognitivo no futuro.<sup>72</sup>

A vitamina B12, juntamente com o ácido fólico (vitamina B9) e a vitamina B6, são os principais intervenientes no ciclo de homocisteína.<sup>14</sup> Quanto à vitamina B12, a deficiência grave deste nutriente é caracterizada clinicamente por anemia megaloblástica e alterações neurodegenerativas dos sistemas central e periférico.<sup>73</sup> Foram investigadas as associações dos níveis plasmáticos de homocisteína, folato sérico e vitamina B12 com os volumes de massa cinzenta e branca e o volume total do cérebro, através da suplementação oral de 400 µg de ácido fólico e 500 µg de vitamina B12, durante 2 anos. Os resultados mostraram que níveis mais elevados de homocisteína estavam associados a menores volumes totais do cérebro. No entanto, não houve um efeito benéfico do tratamento com vitamina B, uma vez que o grupo que recebeu a suplementação teve um volume cerebral menor em comparação com o grupo placebo. Além disso, a suplementação com ácido fólico e vitamina B12 não mostrou efeitos significativos em domínios específicos da função cognitiva.<sup>71</sup>

Um estudo prospetivo em que foram seguidos 579 participantes idosos sem demência, durante 9 anos, demonstrou que uma maior ingestão de ácido fólico, vitaminas E e B6 estava associada a uma diminuição do risco de Alzheimer independentemente da idade, sexo, grau de educação ou ingestão calórica. Adicionalmente, os participantes que tomavam doses de ácido fólico superiores à dose diária recomendada (acima de 400µg) tiveram uma redução de 55% do risco de desenvolver doença de Alzheimer.<sup>1,61</sup>

O mesmo se demonstrou num estudo de coorte que seguiu 965 indivíduos idosos sem demência durante 6 anos, em que a ingestão elevada de ácido fólico se associou à diminuição do risco de desenvolver doença de Alzheimer, independentemente de outros fatores de risco e dos níveis de vitaminas B6 e B12.<sup>22</sup>

Relativamente aos indivíduos já com comprometimento cognitivo instalado, os resultados da suplementação das vitaminas do complexo B são, também, controversos.

Um ensaio clínico randomizado e duplamente cego, com 266 pessoas idosas que apresentavam transtorno cognitivo leve, testou a suplementação diária de ácido fólico, vitamina B6 e B12 (0,8mg, 0,5 mg, 20 mg respetivamente), durante 2 anos. Os resultados demonstraram que a toma de vitaminas do complexo B reduziu a atrofia cerebral nas

regiões de massa cinzenta em doentes com elevada homocisteinémia (>11,3 µmol/L), atrasando o declínio cognitivo, enquanto que no grupo placebo níveis maiores de homocisteinémia estavam associados a uma atrofia mais rápida da massa cinzenta.<sup>1</sup>

Em contrapartida, os resultados de outro ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplamente cego com 409 indivíduos com doença de Alzheimer (de grau leve a moderado), em que foi testada uma suplementação diária com ácido fólico, vitamina B6 e B12 (5 mg, 25 mg e 1 mg respetivamente), durante 18 meses, revelaram que não houve um atraso significativo no declínio cognitivo.<sup>69</sup>

Outro estudo mais recente mostrou que a suplementação com folato e vitamina B12 em pacientes com comprometimento cognitivo secundário a Doença de Alzheimer ou demência reduziu significativamente os níveis plasmáticos de homocisteína. No entanto, não forneceu vantagens significativas sobre o placebo em retardar ou impedir a progressão do declínio cognitivo.<sup>74</sup>

Relativamente à interação da vitamina B com outros nutrientes, realizou-se um estudo com 266 participantes, acima dos 70 anos e com comprometimento cognitivo leve, que foram randomizados para suplementação de vitaminas do complexo B (ácido fólico, vitaminas B6 e B12) ou placebo durante 2 anos. Os resultados demonstraram que o grupo de participantes com altos níveis basais de ácidos gordos ómega 3, tratados com vitamina B, apresentou melhor desempenho que o grupo placebo, enquanto aqueles com valores baixos de ácidos gordos ómega 3 não beneficiaram da suplementação com vitamina B.<sup>75</sup> Conclui-se, a partir deste estudo, que os efeitos da suplementação de vitamina B podem estar relacionados com os níveis de ácidos ómega 3 de cada indivíduo. Quando as concentrações plasmáticas de ácidos gordos ómega 3 são baixas, o tratamento com vitamina B não diminui o declínio cognitivo em pessoas com comprometimento cognitivo leve. Em contraste, quando os níveis desses ácidos estão na faixa superior do normal, os efeitos do tratamento com vitamina B no atraso da atrofia cerebral e do declínio cognitivo são aumentados.<sup>75</sup>

Futuramente, é importante testar se a administração destes dois nutrientes retardará a progressão de declínio cognitivo leve para doença de Alzheimer.<sup>75</sup>

### IV.3.3 Vitamina D

A vitamina D afeta vários mecanismos da patogênese da doença de Alzheimer, incluindo a produção, a depuração, a fagocitose e a degradação enzimática dos peptídeos beta amilóide, bem como a fosforilação da proteína *tau*.<sup>62</sup> Exibe propriedades antioxidantes que reduzem os danos mediados por radicais livres nas células neuronais. Dado este poder antioxidante e a sua capacidade de regulação da homeostase do cálcio intraneuronal, é possível que a vitamina D tenha um papel a desempenhar na prevenção do declínio cognitivo relacionado com a idade.<sup>76</sup>

A deficiência em 25-hidroxivitamina D tem sido associada ao desenvolvimento de demência e ao declínio cognitivo. Os estudos já realizados acerca da relação entre os níveis de vitamina D e a doença de Alzheimer oferecem uma boa evidência de que a baixa concentração de vitamina D predispõe para o desenvolvimento de DA, uma vez que as suas concentrações foram inversamente correlacionadas com o risco da doença.<sup>62,68,77</sup>

Quanto à sua suplementação em indivíduos saudáveis ou com declínio cognitivo, ainda não existe evidência suficiente para sustentar a sua recomendação.

Foi realizado um estudo randomizado de 18 semanas em adultos saudáveis, com idade superior a 20 anos, em que se avaliaram os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D3 (colecalfiferol 4000 UI/dia). Concluiu-se que a memória não verbal (visual) apresentou benefícios através da suplementação de altas doses de vitamina D. No entanto, não se obteve qualquer benefício na memória verbal ou noutros domínios cognitivos.<sup>78</sup>

A depleção de vitamina D tem sido também associada à atrofia cerebral, devido à inflamação dos diferentes tipos de recetores de vitamina D. Demonstrou-se a existência de uma forte relação entre a superexpressão de recetores de vitamina D/suplementação de vitamina D e a supressão do precursor da proteína  $\beta$ -amilóide.<sup>62</sup> O mesmo estudo concluiu que a suplementação de vitamina D3 melhorou a cognição e a memória em pacientes com DA moderada a receber memantina, o que pode significar a existência de um efeito neuroprotetor sinérgico entre a memantina e a vitamina D.<sup>62</sup>

Foi demonstrado que a suplementação de vitamina D induziu melhoria significativa nos desempenhos cognitivos também em indivíduos com demência senil.<sup>76</sup>

No entanto, apesar de atualmente estar estabelecido que os pacientes com DA apresentam concentrações mais baixas de 25-hidroxivitamina D circulante, estudos de intervenção não mostraram melhoria na função cognitiva após a suplementação de vitamina D.<sup>79</sup>

## IV.4 Ômega 3

Os resultados de estudos epidemiológicos têm sugerido que dietas ricas em ácidos gordos polinsaturados, especificamente os ácidos gordos ômega 3, como o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA), possam ter um papel importante na prevenção da demência e é provável que reduzam o risco de declínio cognitivo e de doença de Alzheimer.<sup>80</sup>

Os ácidos gordos polinsaturados ômega 3, considerados as gorduras “boas” e saudáveis, não são produzidos pelo organismo, pelo que têm de ser fornecidos através da alimentação.<sup>81</sup> Estão presentes em grande quantidade no peixe (salmão, sardinha, cavala, atum), um alimento com alto teor em proteína e baixos níveis de gordura saturada, e também em fontes vegetais como nas sementes de linhaça ou de chia, nas nozes ou nos vegetais de folhas escuras.<sup>1</sup> Estes ácidos gordos são componentes essenciais do sistema nervoso central e estão envolvidos no desenvolvimento do cérebro, pois mantêm a integridade estrutural das membranas neuronais e aumentam a sua fluidez, o que ajuda a manter um funcionamento cognitivo adequado.<sup>81</sup> Têm a capacidade de promover uma boa saúde cardiovascular, essencial para uma boa oxigenação e regeneração dessas membranas neuronais, e de reduzir a inflamação.<sup>81</sup>

Os ácidos ômega 3, especialmente o DHA, sendo componentes integrais de membrana, podem agir de várias maneiras distintas e possivelmente interrelacionadas no sentido de alterar o processamento amiloidogénico que ocorre no cérebro, entre as quais: inibir diretamente a fibrilação e a formação de espécies oligoméricas tóxicas de A $\beta$  e prevenir essa formação através da interação com enzimas que processam a APP; por um lado promove a ação da  $\alpha$ -secretase, levando à formação de fragmentos amilóides não tóxicos, e por outro diminui a ação da  $\gamma$ -secretase, sendo esta a enzima que ao degradar a APP leva à formação e deposição de fragmentos tóxicos de A $\beta$ .<sup>82</sup>

Sabe-se que os níveis de DHA tendem a diminuir com a idade, estando associados ao declínio cognitivo, especialmente em pessoas idosas e nos indivíduos com Alzheimer. Assim, a sua redução pode contribuir para a deterioração da memória e de outras funções cognitivas.<sup>1</sup> Deste modo, pensa-se que um maior consumo de DHA poderá ter algum efeito no risco relativo da doença de Alzheimer.

Relativamente à suplementação em indivíduos saudáveis ou com declínio cognitivo leve, um estudo realizado em idosos japoneses demonstrou que a suplementação dietética diária com 1720 mg de DHA e 407 mg de EPA pode proteger contra o declínio cognitivo relacionado com a idade.<sup>83</sup>

Num ensaio clínico randomizado duplamente cego que foi realizado nos EUA, envolvendo indivíduos idosos saudáveis com declínio cognitivo associado à idade, um grupo foi suplementado com 900 mg/dia de DHA por via oral e outro grupo recebeu placebo, durante 24 semanas. No grupo suplementado foi observado que existiram melhorias nas funções de aprendizagem e de memória e que a suplementação de DHA foi bem tolerada, parecendo ter um efeito positivo significativo na perda gradual de memória.<sup>61</sup>

Mais recentemente, também com o objetivo de analisar os efeitos da suplementação de ômega 3 sobre a função cognitiva em indivíduos saudáveis ou com comprometimento cognitivo leve, foi realizado um estudo envolvendo indivíduos com idade superior a 75 anos. Estes foram randomizados para tomar uma cápsula de múltiplos nutrientes, rica em ômega 3, 3 vezes ao dia (350 mg ômega 3/cápsula) ou placebo (cápsula de gelatina). Os resultados deste estudo randomizado controlado por placebo não encontraram melhoria na função cognitiva global durante um ano de suplementação. Apenas se observou uma redução aparente na perda de memória em idosos institucionalizados sem declínio cognitivo ou com comprometimento cognitivo leve, se antes apresentassem um bom estado nutricional.<sup>80</sup>

Quanto ao efeito da suplementação de AG ômega 3 em indivíduos já com demência instalada, os resultados não são tão promissores.

Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, multicêntrico, foi testada a suplementação com 2 g de DHA por dia, durante 18 meses, a 402 indivíduos com doença de Alzheimer, não se tendo verificado qualquer efeito no atraso da taxa de declínio cognitivo.<sup>22</sup>

O mesmo foi observado em outro estudo, realizado com 632 participantes com doença de Alzheimer, ligeira a moderada, que foram tratados com ácidos gordos polinsaturados ômega 3, através de suplementos alimentares, durante 26 semanas, com avaliação aos seis, doze e dezoito meses, controlados por placebo. Não ficou demonstrado benefício significativo do consumo de AG ômega 3 nesta situação.<sup>84</sup>

## V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

### V.1 Discussão

O tratamento efetivo da Doença de Alzheimer continua a ser difícil devido à elevada complexidade desta patologia. Inúmeros trabalhos de pesquisa têm sido e continuarão a ser conduzidos para esclarecer a fisiopatologia da doença e encontrar quais as melhores estratégias para a preservação da neurocognição no idoso.

Durante os últimos 40 anos, os estudos de coorte observacionais têm acumulado resultados que mostram a associação dos fatores de estilo de vida com o desenvolvimento de déficit cognitivo, demência e Doença de Alzheimer.<sup>85</sup> Assim sendo, é nestes fatores de risco modificáveis, nomeadamente na alimentação, que devem incidir as estratégias de prevenção e/ou atraso do declínio cognitivo e demência da população.

Há evidências suficientes para a hipótese de testar padrões alimentares neuroprotetores na cognição em ensaios clínicos randomizados, em pessoas idosas. Padrões alimentares saudáveis, como a dieta Mediterrânica, DASH e MIND, merecem mais atenção em ensaios clínicos randomizados sobre os resultados do desempenho cognitivo.<sup>21</sup> Neste momento, a evidência de potenciais efeitos protetores é mais forte em relação às vitaminas B, ácidos gordos ómega 3 e polifenóis (micronutrientes presentes nos vários padrões de dieta que atuam como antioxidantes). Se confirmada, uma estratégia de saúde pública para melhorar o consumo desses nutrientes-chave pode ajudar a alcançar uma melhor saúde cognitiva e mental e, assim, melhorar a qualidade de vida na velhice.<sup>35</sup>

No entanto, esses estudos são metodologicamente desafiadores.<sup>85</sup> Há um número muito limitado de estudos que relatam o efeito dos padrões alimentares e de determinados nutrientes na Doença de Alzheimer. As interações entre os componentes de uma dieta podem aumentar a complexidade de um estudo acerca do efeito da dieta numa determinada patologia.<sup>81</sup> É muito difícil avaliar a associação entre cada nutriente individual e o risco de demência, uma vez que a alimentação de cada um é composta por combinações complexas de nutrientes que podem ter efeitos sinérgicos, através de mecanismos que ainda não são bem conhecidos.<sup>80</sup>

Em relação aos ácidos gordos ómega 3 polinsaturados, há evidência da deficiência destes nutrientes no hipocampo, córtex e cerebelo de um cérebro idoso, o que pode piorar na Doença de Alzheimer.<sup>86</sup> No entanto, a escassa evidência que existe não permite esclarecer a relação da ingestão de ácidos gordos ómega 3 mediante suplementação e a sua prevenção do declínio cognitivo e de demência.

Há estudos que demonstraram que a ingestão/suplementação de ácidos gordos ômega 3 poderia ajudar na prevenção do declínio cognitivo, associada a uma menor incidência de doença de Alzheimer, enquanto que outros estudos constataram que não houve alteração nas taxas de declínio cognitivo e funcional após suplementação com esses nutrientes.

Em relação às vitaminas, existem estudos que demonstram efeitos notórios na prevenção da Doença de Alzheimer e no atraso da perda de memória com a alta ingestão de vitaminas na alimentação ou com a utilização de suplementos alimentares/vitamínicos. No entanto, outros estudos mostram que a suplementação não tem efeito no atraso do declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer.

Ainda não existe evidência científica suficiente para suportar a recomendação de suplementação específica de antioxidantes acima das doses diárias de ingestão recomendadas em indivíduos com DA. No entanto, é importante que seja assegurado o consumo das doses diárias recomendadas.<sup>1</sup>

Futuros ensaios randomizados bem desenhados (idealmente incorporando técnicas de imagem, como a magnetoencefalografia) podem fornecer uma base mais sólida para que sejam implementadas intervenções de nutrição eficazes, que poderão reduzir o risco de distúrbios cognitivos e mentais do envelhecimento e os encargos relacionados aos serviços de saúde e à sociedade em geral.<sup>35</sup> Deverá existir uma atenção especial em relação aos níveis de consumo na concepção e análise de estudos nutricionais,<sup>41</sup> necessários para prevenir ou retardar a saúde cerebral em declínio.

## V.2 Conclusão

Algumas intervenções na alimentação têm vindo a mostrar potencial para atrasar a instalação da demência em toda a população, pelo que a nutrição tem um papel importante na preservação da cognição e na redução do risco de depressão a longo prazo. É um facto que a demência se vai desenvolvendo ao longo do tempo e dada a limitada base de evidências e a falta de recomendações dietéticas claras para a saúde cognitiva, é necessária a realização de estudos observacionais de diferentes populações a longo prazo para investigar o papel dos padrões alimentares no envelhecimento cognitivo e na saúde cerebral.<sup>32</sup>

Será um desafio tentar modificar os hábitos alimentares da população.<sup>5</sup> Felizmente, as mudanças alimentares, além de poderem ter efeitos positivos na Doença de Alzheimer, também irão ter um impacto favorável em outras condições de saúde crónicas. É, portanto, uma estratégia que permitirá uma redução do peso, uma melhoria dos componentes da síndrome metabólica e o tratamento ou prevenção de diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares.<sup>87</sup> Seguir padrões alimentares apropriados é altamente relevante em relação à proteção neuronal e vai além das suas propriedades antioxidantes bem estabelecidas.<sup>81</sup>

Torna-se fundamental investir na educação e em políticas alimentares para apoiar e encorajar as mudanças de comportamento da população, razão pela qual a alimentação e a nutrição têm tido cada vez mais destaque no seio das políticas públicas de promoção da saúde.<sup>17</sup>

O idoso não está preparado para viver tantos anos, pelo que é necessário apostar na prevenção, nomeadamente intervindo nas gerações anteriores, para evitar o aparecimento e desenvolvimento das comorbilidades associadas ao envelhecimento. Os hábitos alimentares pouco saudáveis parecem estar cada vez mais presentes desde cedo e têm tendência para prevalecer e condicionar a juventude e a idade adulta.<sup>88</sup> Assim, apesar das intervenções dietéticas serem benéficas em todas as idades, serão provavelmente mais eficazes as que se focarem nas populações jovens.

A adoção de um padrão alimentar saudável, com um consumo diário de fruta e hortícolas ricas em antioxidantes, a diminuição do consumo de gorduras saturadas e aumento das gorduras insaturadas, o aumento do consumo semanal de peixe, de frutos oleaginosos e de óleos vegetais e a moderação do consumo de álcool parecem ser a melhor estratégia para a prevenção da Doença de Alzheimer. Deste modo, a adoção de alguns padrões alimentares

como a Dieta Mediterrânea, ou até mesmo o da nova dieta híbrida MIND, parecem ser uma opção de recomendação.<sup>1</sup>

Quando a demência já se encontra instalada, o cuidado e apoio nutricional devem ser parte integrante da forma como se lida com esta condição crônica. Em todos os indivíduos com demência é recomendado o rastreio da desnutrição e a monitorização rigorosa do peso corporal.<sup>20</sup> A suplementação de nutrientes individuais não é recomendada, a não ser que exista algum sinal de deficiência clinicamente comprovada.<sup>20</sup>

Serão necessários mais estudos com qualidade para demonstrar a segurança da relação dose-resposta das vitaminas na doença de Alzheimer.<sup>1</sup> O mesmo acontece com os ácidos gordos ómega 3. É necessário a realização de mais estudos para se estabelecer uma relação dose-resposta adequada para o uso de suplementação destes nutrientes. A informação científica existente atualmente suporta o papel dos ácidos gordos polinsaturados na proteção das funções cognitivas em populações idosas antes do estabelecimento dos sintomas da doença de Alzheimer. No caso dos indivíduos já diagnosticados, ainda permanece em debate a vantagem da utilização de suplementação.<sup>1,61</sup>

Assim sendo, dever-se-á monitorizar a ingestão de vitaminas e ácidos gordos do tipo ómega 3, garantindo que são atingidas as doses diárias de ingestão recomendadas.<sup>1</sup>

Em todos os estágios da doença, a decisão de se intervir nutricionalmente deve ser feita de forma individual, após calcular cuidadosamente os seus riscos e benefícios, tendo sempre em conta a vontade assumida do doente e o seu prognóstico geral.<sup>20</sup>

Desta forma, tentamos atingir a estabilidade e conforto de cada ser humano ao longo da vida, para que seja possível viver com qualidade e dignidade.

Em conclusão, o número de estudos que utiliza os padrões alimentares para investigar a dieta e o desenvolvimento de demência ao longo do envelhecimento é pequeno, pelo que mais pesquisas em estudos longitudinais serão necessárias, para uma melhor compreensão da relação entre a nutrição e a Doença de Alzheimer.

## **VI. AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Professora Doutora Lèlita Santos, minha orientadora, e ao Dr. Helder Esperto, meu coorientador, pela disponibilidade, apoio e orientação que permitiram a realização deste trabalho.

À minha família, pela força e incentivo que sempre demonstraram durante todo o processo.

Aos meus amigos, pela ajuda prestada durante o desenvolvimento deste trabalho.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Correia A, Filipe J, Santos A, Design PG, Mendes De Sousa S, Programa E, et al. Nutrição E Doença De Alzheimer 2 - Dgs. 2015.
2. Sereniki, A; Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev Psiquiatr [Internet]. 2008;30(1):0–0. Available from: <http://www.cienciasecognicao.org/revista/index.php/ecc/article/viewFile/833/539>
3. Giulietti A, Vignini A, Nanetti L, Mazzanti L, Di Primio R, Salvolini E. Alzheimer's Disease Risk and Progression: The Role of Nutritional Supplements and their Effect on Drug Therapy Outcome. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2016;14(2):177–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26415975> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4825948>
4. Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. Life Sci [Internet]. 2017;182:22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.002>
5. van de Rest O, Berendsen AAM, Haveman-nies A, de Groot LC, Rest O Van De, Berendsen AAM, et al. Dietary Patterns , Cognitive Decline , and Dementia : A Systematic Review. Adv Nutr [Internet]. 2015;6(2):154–68. Available from: <http://advances.nutrition.org/content/6/2/154.abstract> <http://advances.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/an.114.007617>
6. Carreta, M.B.; Scherer S. Perspectiva atuais na prevenção da doença de Alzheimer. Estud Interdiscip do Envelhec. 2012;17(1):37–57.
7. Costa SMCL da. Importância das Vitaminas , Antioxidantes e Ômega-3 na Doença de Alzheimer. 2009;1–71.
8. Schelke MW, Hackett K, Chen JL, Shih C, Shum J, Montgomery ME, et al. Nutritional interventions for Alzheimer's prevention: A clinical precision medicine approach. Ann N Y Acad Sci. 2016;1367(1):50–6.
9. Miranda M. Alzheimer: Reconhecendo seus sintomas [Internet]. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <http://www.ineuro.com.br/para-os-pacientes/alzheimer-reconhecendo-seus-sintomas/>
10. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. Int J Neurosci. 2017;127(2):161–75.
11. Galvin JE. Prevention of Alzheimer's Disease: Lessons Learned and Applied. J Am Geriatr Soc. 2017;65(10):2128–33.
12. De Estágio R. Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde. 2014; Available from: [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14488/1/Dalila Barroca.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14488/1/Dalila%20Barroca.pdf)

13. Ca EG. Criterios De diagnostico. 2013;5(1777):1–3. Available from: <http://www.fundaciondiabetes.org/infantil/178/criterios-de-diagnostico-ninos>
14. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer’s Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimer’s Dis.* 2017;59(3):815–49.
15. AGEMED SAÚDE S/A. A importância da Nutrição e alimentação na atualidade | Agemed Planos de Saúde Empresarial [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 11]. Available from: <https://www.agemed.com.br/agenews/importancia-da-nutricao-e-alimentacao-na-atualidade/>
16. Dorazio B. Nutrição, saúde e qualidade de vida | Blog Nutrição Prática da Rede Globo [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 11]. Available from: <http://g1.globo.com/sp/presidente-prudente-regiao/blog/nutricao-pratica/post/nutricao-saude-e-qualidade-de-vida.html>
17. Bento A. A Nutrição é uma questão de Saúde Pública - Life&Style [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 11]. Available from: [http://lifestyle.publico.pt/artigos/358195\\_a-nutricao-e-uma-questao-de-saude-publica](http://lifestyle.publico.pt/artigos/358195_a-nutricao-e-uma-questao-de-saude-publica)
18. SOCIEDADE. Visão | Os perigos do açúcar escondido nos alimentos [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 11]. Available from: <http://visao.sapo.pt/actualidade/sociedade/os-perigos-do-acucar-escondido-nos-alimentos=f690540>
19. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer’s dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(OCT):1–13.
20. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frizhwal T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr.* 2015;34(6):1052–73.
21. Abbatecola AM, Russo M, Barbieri M. Dietary patterns and cognition in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(1):10–3.
22. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013;14(6):398–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.014>
23. Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, Bruno G, Cesari M. Nutrition and dementia: Evidence for preventive approaches? *Nutrients.* 2016;8(3):1–10.
24. Fenech M. Vitamins Associated with Brain Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease: Biomarkers, Epidemiological and Experimental Evidence, Plausible Mechanisms, and Knowledge Gaps. *Adv Nutr An Int Rev J* [Internet]. 2017;8(6):958–70. Available from: <http://advances.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/an.117.015610>
25. Pivi GAK, Bertolucci PHF, Schultz RR. Nutrition in severe dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012.

26. Pivi GAK, Vieira NM de A, da Ponte JB, de Moraes DSC, Bertolucci PHF. Nutritional management for Alzheimer's disease in all stages: mild, moderate, and severe. *Nutrire* [Internet]. 2017;42(1):1. Available from: <http://nutrirejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41110-016-0025-7>
27. Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C, Pueyo JO. Dietary supplements for cognitive impairment Introduction: the Mediterranean diet: Myth or reality? *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2017;45(45):37–47. Available from: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/suplementos/19/ENG/19-ENG-219614.pdf>
28. Allen VJ, Methven L, Gosney MA. Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Nutr* [Internet]. 2013;32(6):950–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.015>
29. Gu Y, Scarmeas N. Dietary Patterns in Alzheimer's Disease and Cognitive Aging. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2011;8(5):510–9. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=15672050&volume=8&issue=5&spage=510>
30. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: Overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):31–7.
31. Therapy D. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. 2017;(Figura 1):501–7.
32. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(8):1857–62.
33. Singh B, Parsaik A, Mielke M. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. ... *Alzheimer's Dis* [Internet]. 2014;39(2):271–82. Available from: <http://iospress.metapress.com/index/141G870733122126.pdf>
34. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):1–18.
35. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(2):152–63.
36. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015;85(20):1744–51.

37. Veronese N, Stubbs B, Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the OA initiative. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016;104(5):1403. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/104/5/1403.full.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=613126028%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27680996>
38. Jacka FN, Sacks G, Berk M, Allender S. Food policies for physical and mental health. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1–6.
39. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, Mcevoy M, Attia J. The American Journal of Clinical Nutrition A systematic review and meta - analysis of dietary patterns and depression in community - dwelling adults 1 , 2 , 3 Objective: Conclusions : 2017;(August 2013):1–9.
40. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;131:32–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>
41. Morris MC. Nutrition and risk of dementia:overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1367(1):31–7.
42. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension-and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: The Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(5):1263–71.
43. Dwyer DJ, Camacho DM, Kohanski MA, Callura JM, Collins JJ. NIH Public Access. 2013;46(5):561–72.
44. Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM, de Groot CPGM, Grodstein F, van de Rest O. Association of long-term adherence to the mind diet with cognitive function and cognitive decline in American women. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(2):222–9.
45. Marcason W. What Are the Components to the MIND Diet? *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015;115(10):1744. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2015.08.002>
46. Clare Morris M, Tangney C, Wang Y, Sacks F, Bennet D, Aggarwal N. MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement*. 2016;11(9):1007–14.
47. Bennett, David; Schneider, Julie; Buchman, Aron; Barnes, Lisa; Boyle, Patricia; Wilson R. Overview and Findings from the Rush Memory and Aging Project. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):646–63.
48. Koch M, Jensen MK. Association of the MIND diet with cognition and risk of Alzheimer's disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):303–4.

49. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: A longitudinal investigation. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):1–8. Available from:<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0461-x>
50. Vauzour D, Camprubi-Robles M, Miquel-Kergoat S, Andres-Lacueva C, Bánáti D, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;35:222–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.010>
51. Anne Guillot. The Standard American Diet: What's Wrong with It? - Anne Guillot - Dietitian Nutritionist [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 11]. Available from: <https://www.anneshealthykitchen.com/what-is-the-western-diet-and-what-is-so-bad-about-it/>
52. Milte CM, McNaughton SA. Dietary patterns and successful ageing: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2016;55(2):423–50.
53. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2017;3(3):416–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.002>
54. Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: The Whitehall II prospective cohort study. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(2):506–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.013>
55. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. 2018;10(5). Available from: <https://www.cureus.com/articles/12417-does-obesity-increase-the-risk-of-dementia-a-literature-review>
56. Chang J, Wang Z, Tang E, Fan Z, Mccauley L, Guan K, et al. HHS Public Access. *Nature*. 2016;15(6):682–9.
57. Hazar N, Seddigh L, Rampisheh Z, Nojomi M. Population attributable fraction of modifiable risk factors for Alzheimer disease: A systematic review of systematic reviews. *Iran J Neurol*. 2016;15(3):164–72.
58. Lopes Da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(4):485–502.
59. Tucker KL. Nutrient intake, nutritional status, and cognitive function with aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):38–49.
60. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing : Focusing on Alzheimer ' s Disease. 2017;2017:Article ID: 7039816.

61. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition* [Internet]. 2015;31(2):261–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.016>
62. Botchway BOA, Moore MK, Akinleye FO, Iyer IC, Fang M. Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;61(3):867–83.
63. Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2019 Jan 25];86(12):jnnp-2015-310548. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26294005>
64. Fiona EH. A Critical Review of Vitamin C for the Prevention of Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2013;29(4):711–26.
65. Skeaff M. Vitamins C and E. *Essentials Hum Nutr*. 2016;(Mci):125–50.
66. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jan 25];311(1):33–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24381967>
67. Farina N, Isaac MGEKN, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. In: Farina N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2019 Jan 25]. p. CD002854. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152215>
68. Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JWC, Kamphuis PJGH. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* [Internet]. 2013;29(9):1080–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.024>
69. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(6):592–600.
70. Ma F, Wu T, Zhao J, Ji L, Song A, Zhang M, et al. Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B12 levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A case-control study. *Nutrients*. 2017;9(7):1–11.
71. van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, van Wijngaarden JP, In 't Veld PH, Kourie DI, et al. Folate and vitamin B12-related biomarkers in relation to brain volumes. *Nutrients*. 2017;9(1):1–12.
72. Qin B, Xun P, Jacobs DR, Zhu N, Daviglius ML, Reis JP, et al. Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):1032–40.

73. Brito A, Grapov D, Fahrmann J, Harvey D, Green R, Miller JW, et al. The Human Serum Metabolome of Vitamin B-12 Deficiency and Repletion, and Associations with Neurological Function in Elderly Adults. *J Nutr* [Internet]. 2017;(2):jn248278. Available from: <http://jn.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/jn.117.248278>
74. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients with Cognitive-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017;30(1):50–9.
75. Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, De Jager CA. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B Vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2016;50(2):547–57.
76. Gangwar A, Tiwari S. Role of Vitamin-D in the prevention and treatment of Alzheimer ' s disease Original Article Role of Vitamin-D in the prevention and treatment of Alzheimer ' s disease. 2015;(December).
77. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-Mentia: Randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3–4):249–58.
78. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017;90:90–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.01.019>
79. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F, Wion D. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J Alzheimer's Dis*. 2016;53(2):419–44.
80. Baleztena J, Ruiz-Canela M, Sayon-Orea C, Pardo M, Añorbe T, Gost JI, et al. Association between cognitive function and supplementation with omega-3 PUFAs and other nutrients in 75 years old patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2018;13(3):1–15.
81. Ravi SK, Narasingappa RB, Vincent B. Neuro-nutrients as anti-alzheimer's disease agents: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2018;8398(May):1–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2018.1481012>
82. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: Potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2010;5(1):45–61.
83. Hashimoto M, Yamashita K, Kato S. Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild. *J Aging Res Clin ...* [Internet]. 2012;1(January 2012):193–201. Available from: [http://www.researchgate.net/profile/Michio\\_Hashimoto/publication/260985151\\_Beneficial\\_effects\\_of\\_daily\\_dietary\\_omega-3\\_polyunsaturated\\_fatty\\_acid\\_supplementation\\_on\\_age-related\\_cognitive\\_decline\\_in\\_elderly\\_Japanese\\_with\\_very\\_mild\\_dementia\\_a\\_2-](http://www.researchgate.net/profile/Michio_Hashimoto/publication/260985151_Beneficial_effects_of_daily_dietary_omega-3_polyunsaturated_fatty_acid_supplementation_on_age-related_cognitive_decline_in_elderly_Japanese_with_very_mild_dementia_a_2-)

year\_randomi

84. Emino T, Marion B, Max H, Tobias W, Stefan W, Gero L, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;2016(4). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609670245%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009002.pub3%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=13616137&id=doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3&atitle=Omega-3+fatty>
85. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018;14(November):653–66. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41582-018-0070-3>
86. Dominguez LJ, Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Bio Medica Atenei Parm* [Internet]. 2018;89(2):276–90. Available from: <http://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/7401>
87. Pasinetti GMGM, Eberstein JAJA. Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer’s disease. *J Neurochem* [Internet]. 2008;106(4):1503–14. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.2008.05454.x/full%0Ahttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=18466323&site=ehost-live>
88. Faria E. A influência da nutrição na resposta inflamatória e no envelhecimento. MS thesis. 2009.