

BENEFÍCIOS DO ÔMEGA-3 (Ω -3) NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Benefits of omega-3 (Ω -3) in Alzheimer's disease

Pamela Bueno Zanardo¹, Maria Cláudia Bernardes Spexoto², Vanessa Fernandes Coutinho³

¹ Nutricionista. Especialista em Nutrição Clínica: Metabolismo, Prática e Terapia Nutricional pela Universidade Gama Filho/RJ.

² Nutricionista. Mestre em Alimentos e Nutrição - Ciências Nutricionais pela FCFar/UNESP - Araraquara-SP.

³ Nutricionista. Doutora em Ciência dos Alimentos/Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para Correspondência:

Pamela Bueno Zanardo – Rua Professor Mendes Pimentel, 106, Jd. Santa Adélia, São Paulo, Brasil. CEP: 03973-010.

Email: pamelazanardo@hotmail.com.

Resumo

A doença de Alzheimer é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa irreversível, acometida principalmente por idosos. As manifestações clínicas evidentes são perda de memória e de linguagem, dificuldade motora e cognitiva, reconhecimento e incapacidade de realizar atividades cotidianas. Este estudo objetivou realizar uma revisão da literatura abordando os benefícios do ômega-3 (Ω -3) na Doença de Alzheimer. Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o tema, enfatizando os fatores de risco e o consumo de ômega-3. Identificou-se a associação do alelo APOE apolipoproteína (ϵ 4) com o desenvolvimento da doença, além do estresse oxidativo que ocasiona a lesão de células neuronais e a deficiência de DHA, um dos nutrientes da constituição e proteção das membranas cerebrais. Os resultados demonstram que o consumo do ômega-3 possui benefícios que previnem e diminuem os sintomas da doença de Alzheimer, porém há necessidade de maiores estudos prospectivos para delinear esse assunto quanto à recomendação diária de ômega-3.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Óleo de peixe; Estresse oxidativo; Ácido graxo ômega-3.

Abstract

Alzheimer's disease is characterized as irreversible neurodegenerative disease, mainly affected by the elderly. The clinical manifestations are evident memory loss, language, cognitive and motor difficulties, recognition and inability to perform daily activities. This study aimed to review the literature regarding the benefits of omega-3 (Ω -3) in Alzheimer's disease. A literature on the topic emphasizing the risk factors and the consumption of omega-3 was performed. We identified the association of APOE allele apolipoprotein (ϵ 4) with the development of the disease and oxidative stress which leads to neuronal cell injury and DHA deficiency of the nutrients of the constitution and protection of brain membranes. The results show that the consumption of omega-3 has benefits that prevent and reduce the symptoms of Alzheimer's disease, but the need for larger prospective studies to delineate this issue as RDA of omega-3.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) surgiu quando o médico alemão Alois Alzheimer, do início do século XX, estudou o cérebro de uma paciente que faleceu de uma estranha doença mental. Sendo conceituada como doença neurodegenerativa irreversível e principal causa de demência que acomete geralmente os idosos, devido à diminuição da função cognitiva do cérebro (Tatsumi et al. 2009; Kato et al. 2011).

As manifestações clínicas da doença são caracterizadas em três fases: leve, moderada e grave. Na fase leve, observa-se o declínio de memória; na moderada há confusão mental, dificultando o processo de alimentação, de reconhecimento; na fase grave os pacientes apresentam quadro clínico de alterações comportamentais, motora e de raciocínio, apresentando uma maior dependência de outras pessoas (Schneider et al., 2007; Arsenault et al., 2009).

Dentre os fatores de risco da doença estão idade, sexo, nível de escolaridade, genética (Plasman et al., 2007) e o consumo de alimentos ricos em ômega-3 presente no óleo de peixe (Beek; Kamphuis, 2008; Azevedo et al., 2010).

A DA acomete principalmente idosos acima de 65 anos devido à perda progressiva da funcionalidade cerebral; as mulheres estão mais propensas a desenvolver a doença pela expectativa de vida estar aumentada em relação aos homens e quanto menor o nível de escolaridade maior o risco da DA através da atividade cognitiva do indivíduo (Holanda et al., 2012; Plasman et al., 2007).

Quanto ao fator genético, sendo o alelo APOE apolipoproteína (ε4) o mais importante influenciador da doença, portadores desse gene tem a probabilidade aumentada de desenvolver a doença (Whalley et al., 2008; Burdige et al., 2004).

Atualmente o ômega-3 (Ω-3), ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) são nutrientes importantes na constituição das

membranas cerebrais, fluidez da membrana, sendo o DHA o maior sintetizado em quantidade insuficiente pelo organismo através da ingestão de ômega-3 α -linolênico (Quinn et al., 2010; Wajman et al., 2010).

Pacientes portadores da doença apresentam baixas concentrações plasmáticas e cerebrais de DHA, o que predispõe lesões na membrana do cérebro (Tascone et al., 2008; Wang et al., 2007).

A deficiência de DHA é ocasionada pelo estresse oxidativo através dos radicais livres que lesam as células do sistema nervoso pelos processos de peroxidação lipídica, oxidação protéica e de DNA e aumento da produção do peptídeo amiloide β (A β) (Green et al., 2007; Zarrouk et al., 2012).

O consumo de DHA evita a produção de A β , inibindo a desorganização deste peptídeo, toxicidade, o estresse oxidativo e o declínio nas capacidades cognitivas, com melhora do raciocínio e aprendizagem (Hashimoto et al., 2005; Migliore et al., 2005).

Devido ao fato do acúmulo da proteína A β no sangue ser fator de risco, a doença de Alzheimer pode ser desencadeada sem o surgimento de sintomas, como declínio de memória (Scarmeas et al., 2012; Zidan et al., 2012).

De acordo com as características das membranas cerebrais, o DHA representa a maior parte da massa cinzenta comparada ao EPA e influencia diretamente nas transmissões sinápticas, e em pacientes com DA as concentrações de DHA são significativamente mais inferiores comparadas com o EPA (Johnson; Schaefer, 2006; Sá et al., 2012).

Estima-se que nas próximas décadas, devido ao aumento da expectativa de vida, a doença de Alzheimer, principal doença desencadeadora da demência, acometerá 65 milhões de pessoas ao redor do mundo (Waldoorf et al., 2012).

Diante disso, indivíduos que consomem alimentos fontes de ômega-3 possuem menor probabilidade de desenvolver a doença e maior probabilidade de minimizar os sintomas da doença (Valenzuela et al., 2008; Valenzuela et al., 2009; Ansari et al., 2010).

Portanto, o estudo se faz relevante para aperfeiçoar o atendimento nutricional na prevenção e no tratamento da Doença de Alzheimer, contribuindo

na qualidade de vida dos pacientes e na ampliação dos conhecimentos dentre os profissionais da área da saúde.

A partir deste contexto o presente estudo teve por finalidade realizar revisão da literatura abordando os benefícios do ômega-3 (Ω -3) na Doença de Alzheimer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura abordando os benefícios do ômega-3 (Ω -3) na Doença de Alzheimer.

Foi utilizado como instrumento um levantamento de dados científicos nacionais e internacionais sobre o tema proposto, produzidos preferencialmente nos últimos 6 anos (2006 a 2012) disponíveis em banco de dados, tais como a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED.

A busca bibliográfica incluiu artigos originais, monografia, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Foi realizada durante o mês de setembro e dezembro de 2012 e os descritores utilizados foram: "doença de Alzheimer", "óleo de peixe", "estresse oxidativo", "ácido graxo ômega-3"; assim como seus descritores em inglês: "Alzheimer disease", "fishoil", "oxidative stress", "fatty acids omega-3". Na primeira seleção, foram encontrados 270 artigos, que foram selecionados por tema geral de interesse. Desse total, 60 artigos foram pré-selecionados e desses compuseram a presente revisão um total de 50 artigos que foram lidos totalmente de acordo com os tópicos de interesse.

Como se trata de um artigo de revisão de literatura, não foi necessário a submissão do presente estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

Vários estudos realizados demonstram que o consumo do ácido poliinsaturado ômega-3 na dieta está correlacionado ao efeito neuroprotetor na Doença de Alzheimer (Morris et al., 2003; Morris et al., 2005; Limet et al., 2005; Schaefer et al., 2006; Levi et al., 2006; Gateau; Letenneur, 2007; Chiu et al.,

2008; Devore et al., 2009; Kroger et al., 2009; Quinn et al., 2010; Scarmeas et al., 2012) (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito das diferentes doses de ácidos graxos poliinsaturados em contribuição ao sistema neurológico de pacientes em risco ou portadores de Doença de Alzheimer.

Autores e publicação	Ano de	Tamanho da amostra	Quantidade Dose-dia w3 ou w3:w6	Resultados Efeito Neuroprotetor
Morris et al. 2003		n = 815	1,8g	ingestão semanal de peixe tem redução de 60% no risco de DA
Morris et al. 2005		n= 3718	1g	ingestão de peixe em 2 refeições; houve declínio anual dos casos de diminuição das capacidades cognitivas em 13%
Lim et al. 2005		n= 20*	85: 1	ingestão de peixe tem declínio em 70% na taxa de produção de A β e declínio de 40% no acúmulo cerebral de A β
Schaefer et al. 2006		n= 899	1g	consumo de óleo de peixe de duas vezes ou mais por semana diminui em 50% a probabilidade no risco de DA
Levi et al. 2006		n= 204	2,3g	ingestão de peixe teve uma diminuição na taxa de declínio cognitivo
Gateau e Letenneur, 2007		n= 8085	1g	função protetora do óleo de peixe, mas só em pessoas não portadoras da APOE ϵ 4
Chiu et al. 2008		n= 26	1,8g	consumo de w3; houve melhora na cognição somente em pacientes com MCI
Devore et al. 2009		n= 5395	1g	ingestão de peixe; o risco de demência é baixo
Kroger et al. 2009		n= 105	1g	foi observado alta concentração de mercúrio no organismo dos pacientes e não houve declínio no risco de demência
Quinn et al. 2010		n= 295	2g	não houve declínio nos sintomas da doença
Scarmeas et al. 2012		n= 1219	1g	o consumo de w3 reduziu os níveis sanguíneos de A β e o risco de DA

DA= doença de Alzheimer; n = tamanho da amostra; * camundongos; A β = amiloide beta; APOE 4= apolipoproteína E; MCI=comprometimento cognitivo leve.

Em 1999, a US National Institutes of Health recomenda a ingestão de 650mg de ômega-3 por dia, para prevenção e evolução da Doença de Alzheimer (Simopoulos et al., 1999).

Porém, em um estudo realizado em 2000, a recomendação do consumo de peixes, segundo a British Nutrition Foundation Task Force on Unsaturated Fatty Acids, é de 1-2 porções por semana de peixe ou o equivalente de 0,5 a 1g por dia de Ω -3 (Sanders, 2000).

Em 2003 foi publicado um estudo com acompanhamento de 3 a 9 anos com 815 pessoas com idade de aproximadamente entre 65 e 94 anos, onde verificou-se que 131 desencadearam a DA e que a ingestão semanal de peixe tem redução de 60% no risco de DA (Morris et al., 2003).

No estudo de coorte, houve um declínio anual dos casos de diminuição das capacidades cognitivas em 10 % em pessoas que consomem peixe em uma refeição e 13% em pessoas que consomem peixe em 2 refeições (Morris et al., 2005).

Num estudo laboratorial, investigou-se a associação da dieta rica em DHA e a produção de A β . Pode-se observar um declínio em 70% na taxa de produção de A β e declínio de 40% no acúmulo cerebral de A β (Lim et al., 2005).

Em um estudo de 9 anos, investigou-se a relação de desenvolver a doença de Alzheimer e o consumo de óleo de peixe, observou-se que o consumo de óleo de peixe de duas vezes ou mais por semana diminui em 50% a probabilidade em desencadear a DA (Schaefer et al., 2006).

Em 2006, foi realizado um estudo randomizado com 204 pessoas com comprometimento leve e moderada da doença de Alzheimer, durante 6 meses, com os seguintes resultados: em 23 pacientes com comprometimento leve houve uma diminuição na taxa de declínio cognitivo (Levi et al., 2006).

Em outro estudo de coorte, The Three City Cohort, realizado com 8085 indivíduos acima de 65 anos, descobriu-se a função protetora do óleo de peixe, mas só em pessoas não portadoras da APOE ϵ 4 (Gateau; Letenneur, 2007).

Em um estudo piloto com duração de 24 semanas, com pacientes portadores de comprometimento cognitivo leve (MCI) e doença de Alzheimer, foi observado que houve melhora na cognição somente em pacientes com MCI com consumo de 1,8g de ômega-3 (Chiu et al., 2008).

No estudo de coorte holandês, participaram da pesquisa 5395 pessoas não portadoras da doença com idade a partir de 55 anos, no período de 10

anos. Utilizou-se idade e sexo para avaliar o risco relativo de demência e doença de Alzheimer (DA) em todas as categorias de consumo de peixe típico (nenhum, baixo e alto) e tipo de peixe consumido (nenhum, magra e gorda). Verificou-se que o consumo total de peixes não apresentou risco de demência em relação aos participantes que não consumiam peixes, e, em relação aos que consumiam peixes, o risco de demência foi baixo (Devore et al., 2009).

Em estudo de coorte canadense, com indivíduos acima de 65 anos, no período de 1991 a 2002, com 105 participantes portadores da doença de Alzheimer, foi observada alta concentração de mercúrio no organismo dos pacientes e não houve declínio no risco de demência com uso de ômega-3 (Kroger et al., 2009).

Entretanto, em um estudo randomizado, com caso-controle, durante 18 meses, com 60 % dos pacientes suplementados com DHA e 40 % com placebo, não houve declínio nos sintomas da doença. Ocorreu apenas no grupo suplementado uma queda no volume cerebral em média 24,7 centímetros comparado ao grupo placebo (24 centímetros), e a taxa de atrofia cerebral não foi afetada no grupo de suplementação de DHA e placebo (Quinn et al., 2010).

Outro estudo com 1.219 pessoas com mais de 65 anos de idade, não portadores de demência, observou que durante 1 ano e 2 meses os níveis sanguíneos de A β e o risco de DA foi reduzido com a ingestão de pelo menos 1g Ω -3 por dia (Scarmeas et al., 2012).

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou que a recomendação de ômega-3 na Doença de Alzheimer variou entre 1 a 2,3g por dia (Tabela 1) ou consumo de peixes duas vezes por semana (Chiu et al., 2008; Gateau; Letenneur, 2007; Levi et al., 2006; Scarmeas et al., 2012; Schaefer et al., 2006).

O consumo diário de óleo de peixe que possui em sua constituição EPA e DHA diminui a produção e o acúmulo de A β (Calder et al., 2006; Levi et al., 2008; Scarmeas et al., 2009), que amenizam os sintomas dos pacientes com DA, sendo que o aparecimento da doença pode ser assintomática.

Porém, o consumo de peixes é culturalmente baixo, principalmente em locais distantes de portos, e relacionados ao poder aquisitivo da população e ao custo do peixe no mercado.

A alimentação enriquecida com ômega-3 pode reduzir em 40% o risco de desenvolver a Doença de Alzheimer e em 20 a 30% o risco de desencadear a demência (Scarmeas et al., 2006; Scarmeas et al., 2009).

Esse benefício pode ser explicado pelo fato de que o ômega-3 age nas membranas cerebrais para as transmissões sinápticas, envolvendo linguagem, memória, função cognitiva.

O ácido docosahexaenóico (DHA) é um importante sintetizador de compostos bioativos (DHA protectins denominado e D-série resolvins) que agem como antiinflamatórios que impedem lesões nas membranas cerebrais, isso ocorre devido ao fato que o DHA é vulneral a auto-oxidação (Musiek et al., 2008; Nurk et al., 2007).

Pacientes portadores da DA possuem níveis baixos de DHA cerebral que são susceptíveis, acarretado pelo estresse oxidativo das células neuronais ocasionando disfunções do cérebro e a desorganização e acúmulo da beta-amilóide (A β) (Cherubini et al., 2007; Cheatam et al., 2006).

Grimm et al. (2011) verificaram que o consumo de DHA aumentou o volume cerebral, proporcionou vasodilatação e diminuição no acúmulo A β , evidenciando assim cada vez mais os benefícios do Ω -3 na Doença de Alzheimer.

Alguns estudos observaram resultados contrários à eficácia do óleo de peixe na DA (Levi et al., 2009; Kroger et al., 2009; Quinn et al., 2010). As hipóteses podem ser pelo tamanho da amostra (quantidade pequena de participantes), duração da intervenção dietética, consumo de ômega-6 e a qualidade do peixe para extração do óleo.

A ingestão comumente de ômega-6 e ômega-3 pode interferir na atividade do EPA e DHA em nível cerebral, devido ao fato de que esses ácidos graxos essenciais competem pela mesma enzima de conversão do ácido α -linolênico com ácido araquidônico (Ω -6).

A qualidade do peixe é essencial para contribuir na DA, os peixes ricos em ômega-3 são encontrados em águas frias que se alimentam de algas

marinhas (plânctons), ricas em EPA e DHA (Albanese et al., 2009; Lavie et al., 2009).

Torna-se então essencial a ingestão diária de ômega-3 presente no óleo de peixe e nos peixes de águas frias para diminuir a produção e o acúmulo de A β sanguíneo e amenizar os sintomas da Doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO

O consumo do ômega-3 (EPA e DHA) possui benefícios que protegem as membranas cerebrais contra lesões ocasionadas pelo estresse oxidativo, idade avançada e déficit de ômega-3 na alimentação.

Entretanto, não há evidências científicas exatas sobre a recomendação diária para portadores da Doença de Alzheimer, mas a certeza do efeito neuroprotetor do ômega-3 para a prevenção e talvez para a diminuição dos sintomas da Doença de Alzheimer e a necessidade de maiores estudos prospectivos para delinear este assunto.

REFERÊNCIAS

Albanese E, Dangour AD, Vay R, Acosta D, Guerra M, Guerra SS et al. Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China and India: a 10/66 dementia research group population based study. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(2):392-400.

Ansari MA, Scheff SW. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *J NeuropatholExp Neurol.* 2010;69(2):155-67.

Arsenault LN, Matã N, Scott TM, et al. Validity of estimated dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes determined by interviewer-administered food frequency questionnaire among older adults with mild-to-moderate cognitive impairment or dementia. *Am J Epidemiol.* 2009;170(1):95-103.

Azevedo PG, Landim ME, Fávero GP, Chiappetta ALGL. Linguagem e memória na doença de Alzheimer em fase moderada. *Rev CEFAC.* 2010;12(3):393-99.

Beek VEM, Kamphuis PJGH. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *Eur J Pharmacol.* 2008;585:197-207.

Burdge G. α - Linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:137-144.

Calder P. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. *Plafa*. 2006; 75:197-202.

Cheatham C, Colombo J, Carlson S. n-3 Fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:1458-66.

Cherubini A, Lacueva C, Martin A, et al. Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the In CHIANTI study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2007;62:1120-6.

Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psych*. 2008; 32:1538-44.

Devore EE, Grodstein F, Rooji FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:170-6.

Gateau BP, Letenneur RC. Dietary patterns and risk of dementia. The three-city cohort study. *Neurology*. 2007; 69:1921-30.

Green KN, Coria HM, Khashuji H, Hall, Eileen B; Kay M, Ellis L, et al. Dietary Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid Ameliorate Amyloid- β and Tau Pathology via a Mechanism Involving Presenilin 1 Levels. *J Neurosci*. 2007;27(16): 4385-95.

Grimm MOW, Kuchenbecker J, Grosgen S. Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid β Production via Multiple Pleiotropic Mechanisms. *J Biol Chem*. 2011; 286(16):14028-39.

Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H, Shido O. Chronic Administration of Docosahexaenoic Acid Ameliorates the Impairment of Spatial Cognition Learning Ability in Amyloid β -Infused Rats. *J Nutr*. 2005;135(3):549-55.

Holanda ITA, Ponte KMA, Pinheiro MCD. Idosos com Alzheimer: um estudo descritivo. *Rev Rene*. 2012;13(3):582-9.

Johnson E, Schaefer E. Potencial role of dietary n-3 fatty acids in the prevention of demencia and macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1494-555.

Kato EMN, Nitrini R, Radanovic M. Avaliação do equilíbrio em estágios leves e moderados da doença de Alzheimer: Implicações sobre quedas e capacidade funcional. *Arq. NeuroPsiquiatr*. 2011; 69(2): 202-7.

Kroger E, Verreault R, Carmichael PH, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, et al. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the canadian study of health and aging. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90:184–92.

Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(7): 585-94.

Levi YF, Jonhagen ME, Cederholm T, Basun H, Irving GT, Garlind A. ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegaAD Study A Randomized Double-blind Trial. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1402-8.

Levi YF, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:161-9.

Levi YF, Basun H, Cederholm T et al. Effects of omega-3 fatty acids on inflammatory markers in cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease: the OMEGAD study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27:481-90.

Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005; 25(12):3032-40.

Migliore L, Fontana I, Colognato R, Coppede F., Siciliano G.; Murri L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging.* 2005; 26(5): 587-95.

Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 2005;62(12):1-5.

Morris MC, Evans D, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2003;60: 940-6.

Musiek E, Brooks JD, Joo M, et al. Electrophilic cyclopentenone neuroprostanes are anti-inflammatory mediators formed from the peroxidation of the omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid. *J. Biol. Chem.* 2008; 283:19927–35.

Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygard O, et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: The Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:1470-78.

PlasmanBL, LangaKM, Fisher GG,Heeringa SG, Weir DR,Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*.2007; 29: 125-32.

Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Mauro KY, Nelson EB,Dyck CV, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease:A Randomized Trial. *Jama*. 2010; 30(17):1903-11.

Sá F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simões M,et al. Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurol*.2012;3(81).

Sanders T. Polyunsaturated fatty acids in food chain in Europe. *Am J Clin Nutr*.2000; 71(1):176-8.

Scarmeas N, Stern Y, Tang MX,Mayeux R,Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease.*Ann Neurol*. 2006; 59: 912–21.

Scarmeas N,Luchsinger JA,Schupf N, Stern Y,Mayeux R, Manly JJ. Physical activity,diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302: 627–37.

Scarmeas N,Luchsinger JA,Schupf N, Stern Y,Mayeux R, Manly JJ. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*.2009; 66:216-25.

ScarmeasN,Gu Y,Schupf N,CosentinoS. Nutrient intake and plasma β -amyloid.*Neurology*.2012; 78(23):1832-40.

Schaefer EJ,Bongard V,Beiser AS,Lamon FS, Robins SJ, Au R, et al.Plasma phosphatidylcholinedocosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006; 63:1545-50.

Schneider JA,Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*.2007; 69:2197-204.

Simopoulos A, Leaf A, Salem N. Essentiality of and Recommended Dietary Intakes for Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids. *Ann NutrMetab*. 1999; 43(2): 127-30.

Tascone LS, Marques RCG, Pereira EC,Bottino CMC. Characteristics of patients assisted at an ambulatory of dementia from a University Hospital. *Arq. Neuropsiquiatria*.2008; 3(66):631-5.

Tatsumi H,Nakaaki S,Torii K et AL. Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: A two-year follow-up study. *PsychClinNeurosc*. 2009; 63(3):374-84.

Valenzuela RB, Bascunan KG, Valenzuela AB. Ácido Docosahexaenóico (DHA): Una Perspectiva Nutricional para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Nutr. 2008. 35: 250-60.

Valenzuela RB, Bascunan KG, Valenzuela AB, Chamorro RM. Ácidos grasos omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un nuevo enfoque preventivo y terapéutico. Rev Chil Nutr. 2009. 36(4):1120-8.

Wajman JR, Bertolucci PHFF. Intellectual demand, education, and Alzheimer's disease. Dement Neuropsychol. 2010. 4(4): 320-4.

Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, Rasmussen MLH, Keiding N, Reshoy Y, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ. 2012; 345: 1-14.

Wang X, Su B, Perry G, Smith MA, Zhu X. Insights into amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. Free Radic Biol Med. 2007; 43:1569-73.

Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, Wahle KW, Rance KA, Bourne VJ, Fox EHC. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE ε4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood 1,2,3. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 449-54.

Zarrouk A, Vejux A, Nury T, Iel HH, Hadad MMM. Induction of Mitochondrial Changes Associated with Oxidative Stress on Very Long Chain Fatty Acids (C22:0, C24:0, or C26:0)-Treated Human Neuronal Cells (SK-NB-E). Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012(1).

Zidan M, Arcoverde C, Araujo NB et al. Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. Rev Psiquiatr Clin. 2012; 39(5):161-5.