

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –  
UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

**LAURA MARIA DOS SANTOS VARIANI**

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NA REDUÇÃO DO  
AVANÇO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**SÃO JOÃO DEL-REI, FEVEREIRO DE 2023**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus ...

LAURA MARIA DOS SANTOS VARIANI

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NA REDUÇÃO DO  
AVANÇO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para  
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina  
do Centro Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Dr. Luiz Eduardo Canton Santos

**SÃO JOÃO DEL-REI, FEVEREIRO DE 2023**

Laura Maria dos Santos Variani

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NA REDUÇÃO DO  
AVANÇO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para  
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina  
do Centro Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Dr. Luiz Eduardo Canton Santos

São João Del Rei, \_\_\_\_\_ dia de Fevereiro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Luiz Eduardo Canton Santos - Doutor (UNIPTAN)

---

Douglas Roberto Guimarães Pereira - Doutor (UNIPTAN)

---

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (UNIPTAN)

---

Jéssica Naiara Lara - Mestra

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Termos utilizados na busca em bancos de dados.....	13
Quadro 2 - Principais características dos artigos incluídos acerca do papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos. ....	17
Quadro 3 - Principais considerações dos artigos incluídos no arcabouço teórico principal. ...	21

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal. ....	14
Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Alzheimer com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND”. .	14
Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Alzheimer com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND”. .	15
Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=33)....	17

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa. ....	8
Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores .....	20

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a doença de Alzheimer (DA) é considerada uma doença neurodegenerativa, isto é, uma doença que afeta diretamente a qualidade de vida da pessoa, principalmente em função dos impactos relacionados aos aspectos fisiológicos, emocionais e sociais, o que gera uma dificuldade na interação com o ambiente no qual o paciente está inserido. O estilo de vida, englobando uma dieta adequada e a prática frequente de exercícios físicos pode ser associado à diminuição da evolução da DA, pois promove a regeneração celular das vias envolvidas nessa doença. **OBJETIVO:** analisar como uma alimentação adequada pode retardar o avanço da doença de Alzheimer, partindo de considerações relacionadas à suplementação, vitaminas e demais aspectos relacionados à nutrição. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, para o qual foi realizada seleção de artigos indexados nos seguintes bancos de dados como *Medline*, *Lilacs* e *IBCS*. **RESULTADOS:** as intervenções nutricionais exercem papel importante na progressão do comprometimento cognitivo e da doença de Alzheimer. No entanto, a eficácia terapêutica advinda dos nutrientes presentes em uma alimentação saudável em relação ao retardo do Alzheimer é restrita. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** por mais que os nutrientes tenham potencial de modificar efeitos cognitivos de demência ou declínio em populações, necessita-se, ainda, de estudos aprofundados.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Nutrição. Cognição. Cérebro.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Alzheimer's disease (AD) is considered a neurodegenerative disease, that is, they are diseases that directly affect the individual's quality of life, mainly because they have their main impact on physiological, emotional and social aspects, which generates greater difficulty in person interacting with the environment around them. The individual's lifestyle, including an adequate diet and frequent practice of physical exercises, can be associated with a decrease in the evolution of AD, as it promotes cell regeneration of the pathways involved in this condition. illness. **OBJECTIVE:** to analyze how adequate nutrition can delay the progression of Alzheimer's disease, based on considerations related to supplementation, vitamins and other aspects related to nutrition. **METHODOLOGY:** this is a bibliographic review study, for which a selection of articles indexed in the following databases such as Medline, Lilacs and IBCS was carried out. **RESULTS:** nutritional interventions play an important role in the progression of cognitive impairment and Alzheimer's disease. However, the therapeutic efficacy arising from the nutrients present in a healthy diet in relation to Alzheimer's delay is restricted. **FINAL CONSIDERATIONS:** although nutrients have the potential to modify cognitive effects of dementia or decline in populations, further studies are still needed.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Nutrition. Cognition. Brain.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	12
<b>2.1 Desenho do estudo</b> .....	12
<b>2.2 Estratégias de busca</b> .....	13
<b>2.3 Metodologia</b> .....	13
<b>3 RESULTADOS</b> .....	14
<b>3.1 Seleção de Estudos</b> .....	14
<b>3.2 Características dos estudos selecionados</b> .....	16
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	23
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27

## A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NA REDUÇÃO DO AVANÇO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Laura Maria Dos Santos Variani\*  
Orientador: Dr. Luiz Eduardo Canton Santos†

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a doença de Alzheimer (DA) é considerada uma doença neurodegenerativa, isto é, uma doença que afeta diretamente a qualidade de vida da pessoa, principalmente em função dos impactos relacionados aos aspectos fisiológicos, emocionais e sociais, o que gera uma dificuldade na interação com o ambiente no qual o paciente está inserido. O estilo de vida, englobando uma dieta adequada e a prática frequente de exercícios físicos pode ser associado à diminuição da evolução da DA, pois promove a regeneração celular das vias envolvidas nessa doença. **OBJETIVO:** analisar como uma alimentação adequada pode retardar o avanço da doença de Alzheimer, partindo de considerações relacionadas à suplementação, vitaminas e demais aspectos relacionados à nutrição. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, para o qual foi realizada seleção de artigos indexados nas seguintes bases de dados como *Medline*, *Lilacs* e *IBCS*. **RESULTADOS:** as intervenções nutricionais exercem papel importante na progressão do comprometimento cognitivo e da doença de Alzheimer. No entanto, a eficácia terapêutica advinda dos nutrientes presentes em uma alimentação saudável em relação ao retardo do Alzheimer é restrita. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** por mais que os nutrientes tenham potencial de modificar efeitos cognitivos de demência ou declínio em populações, necessita-se, ainda, de estudos aprofundados.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Nutrição. Cognição. Cérebro.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Alzheimer's disease (AD) is considered a neurodegenerative disease, that is, they are diseases that directly affect the individual's quality of life, mainly because they have their main impact on physiological, emotional and social aspects, which generates greater difficulty in person interacting with the environment around them. The individual's lifestyle, including an adequate diet and frequent practice of physical exercises, as well as other types of neurodegenerative diseases that lead to dementia, as it promotes cell regeneration of the pathways involved in this condition. **OBJECTIVE:** to analyze how adequate nutrition can delay the progression of Alzheimer's disease, based on considerations related to supplementation, vitamins and other aspects related to nutrition. **METHODOLOGY:** this is a bibliographic review study, for which a selection of articles indexed in the following databases such as *Medline*, *Lilacs* and *IBCS* was carried out. **RESULTS:** nutritional interventions play an important role in the progression of cognitive impairment and Alzheimer's disease. However, the therapeutic efficacy arising from the nutrients present in a healthy diet in relation to Alzheimer's delay is restricted. **FINAL CONSIDERATIONS:** although nutrients have the potential to modify cognitive effects of dementia or decline in populations, further studies are still needed.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Nutrition. Cognition. Brain.

---

\* Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: varianinutri10@hotmail.com

† Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é considerada uma doença neurodegenerativa, ou seja, pertence ao conjunto de doenças que afetam diretamente a qualidade de vida do indivíduo, principalmente em função do impacto que tem quanto aos aspectos fisiológicos, emocionais e sociais, o que gera grande dificuldade de interação com o ambiente no qual o paciente está inserido<sup>1</sup>. Como uma característica das doenças neurodegenerativas, a DA tem como fatores de risco a idade e a história familiar da doença, sendo que ela atinge principalmente a população com mais de 65 anos de idade e é a principal causa de demência<sup>2</sup>.

A DA é definida como uma doença que causa a perda de diversas funções cognitivas, tendo seu impacto principalmente na memória, na linguagem, na coordenação e na atenção, por conta da morte de células que compõem o tecido cerebral. Além disso, a doença não possui cura e tem uma tendência a evoluir com o passar do tempo, gerando consequências ainda mais graves<sup>2</sup>.

O mecanismo de desenvolvimento da doença inicia-se a partir de uma falha genética, que ocorre no hipocampo e no córtex cerebral, localizados no Sistema Nervoso Central (SNC), regiões especificamente relacionadas à memória e ao raciocínio. Por conta desse erro, algumas proteínas tóxicas surgem nos neurônios e no espaço existente entre eles, causando a morte dos neurônios<sup>3</sup>. Essa sequência de acontecimentos ocasiona a formação de placas senis, em decorrência da produção anormal de peptídeos beta-amiloides (A $\beta$ ) extracelulares e da deposição de massas neurofibrilares intracelulares. Nesse contexto, a nutrição aparece para contribuir com a redução da evolução da DA<sup>2</sup>.

O estilo de vida do indivíduo, englobando uma dieta adequada e a prática frequente de exercícios físicos, pode ser associado à diminuição da evolução da DA, assim como outros tipos de doenças neurodegenerativas que levam à demência, pois promove a regeneração celular das vias envolvidas nessa doença<sup>3</sup>. Os pacientes afetados pela condição apresentam certos comportamentos alimentares, como a recusa alimentar, a hiporexia e a disfagia, sendo comumente associados à idade mais avançada, mas que também podem ser justificados pelo erro genético que ocasiona a doença. Assim, as pessoas com Alzheimer têm uma ingestão proteica reduzida e o corpo começa a carecer de vitaminas importantes, como a B12 e o folato<sup>2</sup>.

Dessa forma, a perda de massa muscular, a desidratação e, conseqüentemente, a perda de peso são características comuns da doença de Alzheimer, o que reforça a necessidade de um acompanhamento nutricional que melhore a qualidade de vida do portador, assim como aumenta as chances de retardar a doença. A prescrição de dietas ricas em ômega-3,

betacaroteno, selênio, vitaminas do complexo B e polifenóis vem se mostrando cada vez mais eficazes em termos de tratamento de doenças neurodegenerativas, pois esses compostos atuam de modo a evitar o estresse oxidativo por meio do combate aos radicais livres<sup>3</sup>.

Diante do exposto, é evidente a importância de uma alimentação adequada na vida dos portadores da DA, pois tem o poder de melhorar de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela doença, assim como retardar o avanço da doença. Além disso, o trabalho também se justifica pelo notório crescimento da população idosa com mais de 60 anos no Brasil, sendo essa a faixa etária atingida pela doença de Alzheimer e outros tipos de doenças neurodegenerativas, causando uma maior preocupação com essa população<sup>2</sup>.

Dessa maneira, a atual pesquisa teve o objetivo de analisar como uma alimentação adequada pode retardar o avanço da doença de Alzheimer, partindo de considerações relacionadas à suplementação, vitaminas e demais aspectos relacionados à nutrição.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, do tipo revisão narrativa da literatura, para o qual foi realizada seleção de artigos indexados nas seguintes bases de dados como *Medline*, *Lilacs* e *IBCS*. O período de busca restringiu-se aos textos publicados entre os anos de 2017 e 2022.

Os esforços implicados nesta pesquisa, voltaram-se para um estudo descritivo qualitativo do papel da alimentação na progressão da doença de Alzheimer. Desse modo, buscou-se esboçar uma panorâmica geral sobre Alzheimer e sua relação com os nutrientes, na tentativa de responder a pergunta norteadora: qual a relação entre o retardamento da evolução do Alzheimer e a alimentação adequada do paciente?

Em primeira instância, partiu-se de uma investigação correlacionando o Alzheimer e alimentos, com o intuito de afunilar o assunto pesquisado. Então, buscou-se por trabalhos que visaram identificar como a alimentação pode influenciar no tratamento para retardar a progressão da doença, a proposta foi tratada sob a ótica de estagnar avanço da doença e fazer com que a curva de projeção entre em tendência de queda nos próximos anos.

Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas na busca compreenderam um termo principal e termos associados, como mostrado na Quadro 1. Os termos foram acordados e a busca foi realizada em inglês e português. O descritor principal foi *Doença de Alzheimer*.

Quadro 1 - Termos utilizados na busca em bancos de dados.

<b>Grupo 1: Termo principal</b>	<b>Grupo 2: Termos associados</b>
Doença de Alzheimer	Alimentos Micronutrientes Dieta Microbioma gastrointestinal Disbiose Nutrientes

Fonte: autoria própria.

## 2.2 Estratégias de busca

Durante o rastreamento em banco de dados, o sistema confronta os registros para encontrar quais deles contêm os termos pesquisados. Uma maneira de fazer este procedimento ocorre quando o sistema equipara os termos usando os operadores booleanos. Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. A relação entre os termos da busca se estabelece por meio dos operadores conectivos: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados. Para realizar a busca foi utilizado apenas operador booleano AND.

## 2.3 Metodologia

Para a seleção dos artigos, foi realizada a primeira busca nos bancos de dados, fazendo uso dos termos mencionados no Quadro 1. Posteriormente, foi realizado o refinamento dos itens obtidos. Para isso, utilizou-se dois grupos de termos, sendo o grupo 1 formado pelo termo principal e o grupo 2 formado por termos secundários, como mostrado no Quadro 1. Cada palavra do grupo 1 foi combinada com cada palavra do grupo 2 por meio do operador booleano “AND”.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados e selecionados na busca eletrônica foram revisados e arquivados. As combinações dos termos para busca nos bancos de dados ocorreram em português e em inglês.

Os critérios de inclusão dos textos primaram por estudos de caso, revisões sistemáticas, revisões narrativas e relatos de experiência nos quais houvesse dados sobre como diminuir o avanço da doença de Alzheimer por meio da alimentação e as repercussões associadas ao tema.

Foram excluídos os textos que não foram disponibilizados integralmente, os textos incompletos, os textos que apareceram em duplicata e os textos que citavam a palavra alimentos, citada na busca, mas não discutiam sobre o tema sob a ótica do Alzheimer. Os textos selecionados foram lidos e analisados e os resultados são apresentados a seguir.

### 3 RESULTADOS

Por meio consulta às plataformas e portais de busca, encontrou-se 67.838 trabalhos relacionados ao papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos. O banco de dados da Medline demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, o banco de dados da Lilacs e, por fim, a IBCS, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

Fontes da Pesquisa		Número de trabalhos registrados
1	Medline	67.412
2	Lilacs	404
3	IBCS	22
TOTAL		67.838

Fonte: conforme as bases em out. 2022.

Dos 33 textos selecionados para esta revisão, 100% estavam em língua inglesa. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2017 e o mais recente, 2021.

#### 3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando a combinação do unitermo presente no grupo 1 com aqueles do grupo 2.

Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Alzheimer com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND” (Continua).

Grupo 1	Grupo 2	Operador	Artigos identificados		
			MEDLINE	LILACS	IBCS
Alzheimer	Alimentos	AND	614	7	0
	Micronutrientes		49	1	0
	Dieta		879	5	1

Tabela 3 - Resultado da combinação do termo principal Alzheimer com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND” (Conclusão).

Grupo 1	Grupo 2	Operador	Artigos identificados		
			MEDLINE	LILACS	IBCS
Alzheimer	Microbioma gastrointestinal	AND	459	4	1
	Disbiose		127	2	0
	Nutrientes		71	1	0
<b>TOTAL</b>			<b>2.199</b>	<b>20</b>	<b>2</b>

Fonte: conforme as bases em out. 2022.

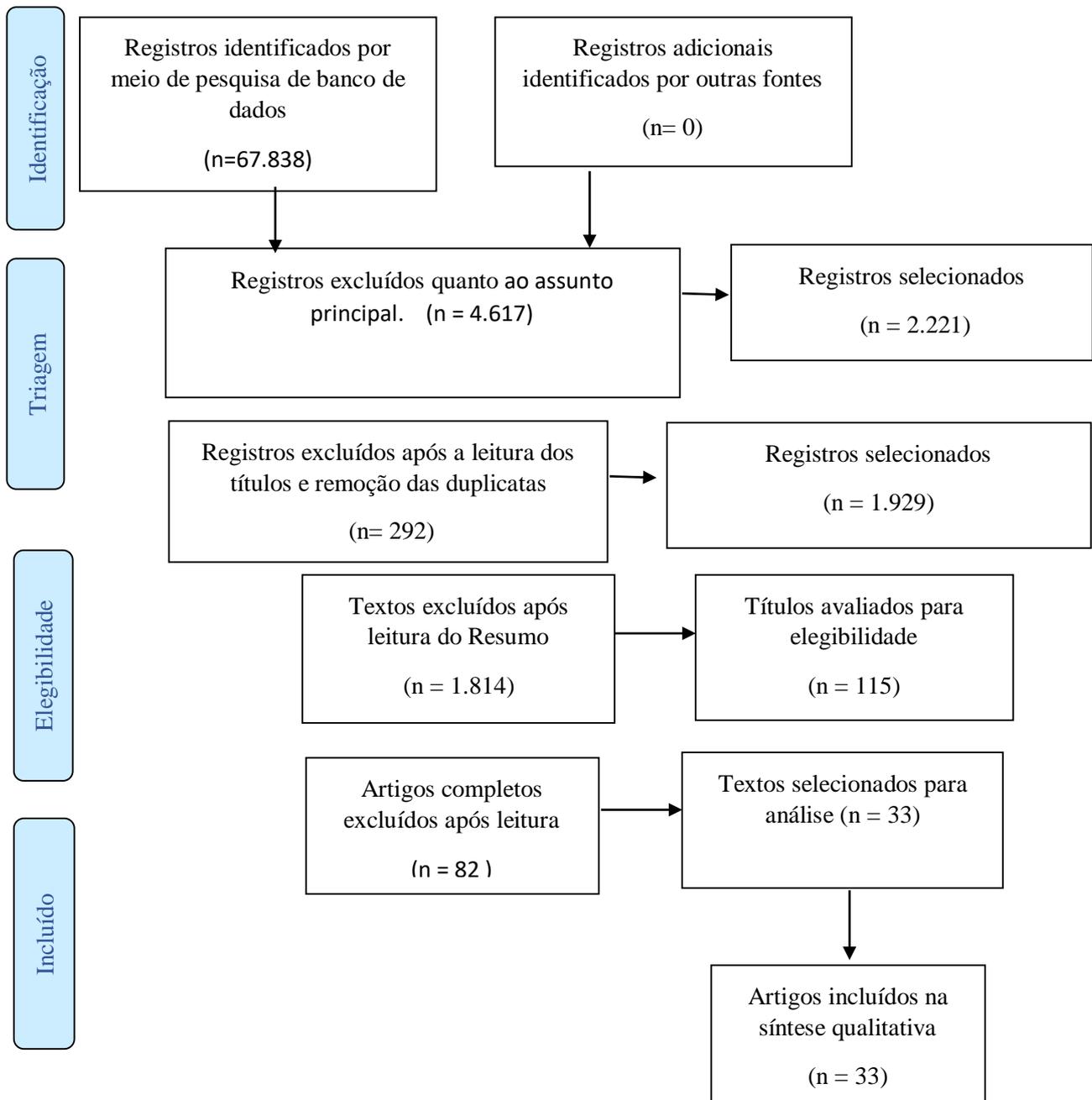
A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles que não abordavam o papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos, ou não tinham relação entre o termo principal “Alzheimer” e os demais termos secundários.

As referências foram lidas detalhadamente a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos selecionados apresentavam dados originais, descrevendo o papel da alimentação e nutrição no retardo do desenvolvimento de Alzheimer. Também se priorizou a inclusão de estudos observacionais, pesquisas qualitativas e estudos de incidência, no intuito de promover maior confiabilidade a esta revisão.

No fluxograma prisma, mostrado na Figura 1, evidencia-se o resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 67.838 textos, dos quais 4.617, foram descartados após a leitura do título, pois não abordavam o Alzheimer e sua associação com alimentos, micronutrientes, dieta, microbioma gastrointestinal, disbiose e nutrientes. Sendo, assim, inelegíveis para esta revisão.

Dos artigos restantes, foram excluídos 292 textos que consistiam em duplicatas. Dos registros considerados, 1.814 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 115 bibliografias, das quais 82 foram excluídas após a leitura do texto completo. Ao final, 33 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa - modificado de Moher e colaboradores (2009)<sup>4</sup>.



### 3.2 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 3 e Figura 1. Dos 33 estudos selecionados, 06 foram publicados no ano de 2017; 01 no ano de 2018; 04 publicados no ano de 2019; 12 foram publicados no ano de 2020; e 10 publicados no ano de 2021.

Tabela 4 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=33)

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2017	6 (18%)	Phan <i>et al.</i> <sup>5</sup> ; Onakpoya. <i>et al.</i> <sup>6</sup> ; Gugliandolo <i>et al.</i> <sup>7</sup> ; Grimm <i>et al.</i> <sup>8</sup> ; Thapa <i>et al.</i> <sup>9</sup> ; Cansev <i>et al.</i> <sup>10</sup>
2018	1 (3%)	La Rosa <i>et al.</i> <sup>11</sup>
2019	4 (12%)	Velazquez <i>et al.</i> <sup>12</sup> ; Hill <i>et al.</i> <sup>13</sup> ; Wasai <i>et al.</i> <sup>14</sup> ; Ota <i>et al.</i> <sup>15</sup>
2020	12 (36%)	Burckhardt <i>et al.</i> <sup>16</sup> ; Mielech <i>et al.</i> <sup>17</sup> ; Snow <i>et al.</i> <sup>18</sup> ; Tadokoro <i>et al.</i> <sup>19</sup> ; Schreyer <i>et al.</i> <sup>20</sup> ; Atlante <i>et al.</i> <sup>21</sup> ; Velazquez <i>et al.</i> <sup>22</sup> ; Kepka <i>et al.</i> <sup>23</sup> ; Chang <i>et al.</i> <sup>24</sup> ; Peterson <sup>25</sup> ; Nury <i>et al.</i> <sup>26</sup> ; Moreira <i>et al.</i> <sup>27</sup>
2021	10 (31%)	Puga. <i>et al.</i> <sup>28</sup> ; Shea <sup>29</sup> ; Saviano <i>et al.</i> <sup>30</sup> ; Roschel. <i>et al.</i> <sup>31</sup> ; Jurcau <sup>32</sup> ; Rivers-Auty <i>et al.</i> <sup>33</sup> ; Jung <i>et al.</i> <sup>34</sup> ; Olst <i>et al.</i> <sup>35</sup> ; Kincaid <i>et al.</i> <sup>36</sup> ; Kioussis <i>et al.</i> <sup>37</sup>

Fonte: conforme as bases em out. 2022.

Dos 33 artigos selecionados, a maior parcela (n = 19) tratava-se de revisões bibliográficas, podendo ser sistemáticas, integrativas ou gerais. As demais publicações se distribuíram entre estudos experimentais, epidemiológico, de meta-análise, dentre outros. Como se pode observar no Quadro 2, ainda que houvesse diferentes tipos de metodologia, todos estavam concentrados em compreender o Alzheimer e/ou aspectos de nutrição relacionados.

Quadro 2 - Principais características dos artigos incluídos acerca do papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos (Continua).

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Método
Puga. A. M. <i>et al.</i> <sup>28</sup> 2021 Espanha	Quantitativo	Revisão de literatura sobre os efeitos da suplementação com ácido fólico e suas combinações com outros nutrientes no comprometimento cognitivo e na doença de Alzheimer.
Shea. T.B. <sup>29</sup> 2021 EUA	Qualitativa	Estudo clínico na melhoria do desempenho cognitivo por uma formulação nutracêutica

Quadro 2 - Principais características dos artigos incluídos acerca do papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos (Continua).

<b>Autor, ano e país</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Método</b>
Saviano. A. <i>et al.</i> <sup>30</sup> 2021 Itália	Qualitativa	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) suplementando com ingredientes à base de ribonucleotídeo diminui o estresse oxidativo, inflamação cerebral e patologia amiloide em um modelo murino de Alzheimer
Roschel. H. <i>et al.</i> <sup>31</sup> 2021 Brasil	Qualitativa	Revisão de literatura sobre a suplementação de creatina e saúde do cérebro
Jurcau. A. <sup>32</sup> 2021 Romênia	Qualitativa	Revisão literária sobre o papel dos antioxidantes naturais na prevenção da demência, onde estamos e as perspectivas futuras.
Rivers-Auty. J. <i>et al.</i> <sup>33</sup> 2021 Reino Unido	Quantitativa	Estudo epidemiológico sobre o status do zinco alterar a progressão da doença de Alzheimer
La Rosa. F. <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2018 Itália	Qualitativa	Revisão sistemática sobre o eixo intestino-cérebro na doença de Alzheimer e omega-3. Uma visão geral crítica dos ensaios clínicos.
Phan. C.W. <i>et al.</i> <sup>5</sup> 2017 Malásia	Qualitativa	Revisão de literatura sobre os cogumelos comestíveis e medicinais: alimentos emergentes do cérebro para a mitigação de doenças neurodegenerativas.
Burckhardt. M. <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2020 Alemanha	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado sobre o Souvenaid para a doença de Alzheimer
Mielech. A. <i>et al.</i> <sup>17</sup> 2020 Polônia	Quantitativo	Meta-análise sobre vitaminas da Doença de Alzheimer – Revisão dos últimos relatórios
Snow. W.M. <i>et al.</i> <sup>18</sup> 2020 Canadá	Qualitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre os efeitos específicos do sexo da suplementação crônica de creatina na cognição espacial mediada pelo hipocampo no modelo de camundongo 3xTg da doença de Alzheimer
Tadokoro. K. <i>et al.</i> <sup>19</sup> 2020 Japão	Qualitativo	Revisão de literatura sobre a Prevenção do declínio cognitivo na doença de Alzheimer por novos suplementos antioxidantes
Schreyer. S. <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2020 Alemanha	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre sementes de chia como um potencial impulsor cognitivo no modelo APP23 da doença de Alzheimer
Atlante. A. <i>et al.</i> <sup>21</sup> 2020 Itália	Qualitativo	Revisão integrativa sobre os alimentos funcionais: uma abordagem para modular os mecanismos moleculares da doença de Alzheimer
Onakpoya. I.J. <i>et al.</i> <sup>6</sup> 2017 Reino Unido	Qualitativo	Revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia da suplementação com o novo alimento médico Souvenaid, em pacientes com doença de Alzheimer.
Gugliandolo. A. <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2017 Itália	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre o papel da vitamina E no tratamento da doença de Alzheimer: evidências de modelos animais
Velazquez. R. <i>et al.</i> <sup>22</sup> 2020 EUA	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre a suplementação de colina materna melhora a patologia da doença de Alzheimer, reduzindo os níveis de homocisteína no cérebro ao longo de várias gerações

Quadro 2 - Principais características dos artigos incluídos acerca do papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos (Continua).

<b>Autor, ano e país</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Método</b>
Velazquez. R. <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2019 EUA	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre a suplementação de colina ao longo da vida melhora a patologia da doença de Alzheimer e dos déficits cognitivos associados, atenuando a ativação da microglia
Hill. M. <i>et al.</i> <sup>13</sup> 2019 Austrália	Qualitativo	Revisão sistemática e meta-análise sobre a dieta e biomarcadores da doença de Alzheimer
Wasai. M. <i>et al.</i> <sup>14</sup> 2019 Japão	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre suplementação dietética de longo prazo com a cultivar de chá verde Sunrouge previne o declínio cognitivo relacionado à idade no camundongo acelera pela senescência Prone8
Grimm. M.O.W. <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2017 Alemanha	Qualitativo	Revisão de literatura sobre os ácidos graxos ômega-3, lipídios e lipidação da apoE na doença de Alzheimer: uma justificativa para a prevenção da demência multinutriente
Thapa. A. and Carroll. N.J. <sup>9</sup> 2017 EUA	Qualitativo	Revisão de literatura sobre a modulação dietética do estresse oxidativo na Doença de Alzheimer
Jung. S. <i>et al.</i> <sup>34</sup> 2021 Coréia	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia e segurança do extrato de trota de óleo de gergelim na melhoria da função de memória
Cansev. M. <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2017 Turquia	Quantitativo	Estudo experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ) sobre a síntese da membrana sináptica em ratos depende da suficiência alimentar de vitamina C, vitamina E e selênio: relevância para a doença de Alzheimer
Kepka. A. <i>et al.</i> <sup>23</sup> 2020 Polônia	Qualitativo	Revisão de literatura sobre o papel preventivo da L-carnitina e dieta equilibrada na doença de Alzheimer
Ota. M. <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2019 Japão	Quantitativo/ qualitativo	Ensaio clínico randomizado sobre os efeitos de uma fórmula cetogênica à base de triglicerídeos de cadeia média na função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada
Chang. C. <i>et al.</i> <sup>24</sup> 2020 China	Qualitativo	Revisão sistemática sobre o D-glutamato e microbiota intestinal na doença de Alzheimer
Olst. L.V. <i>et al.</i> <sup>35</sup> 2021 Amsterdan	Qualitativo	Revisão de literatura sobre a contribuição da microbiota intestinal para alterações imunológicas na doença de Alzheimer
Kincaid. H.J. <i>et al.</i> <sup>36</sup> 2021 EUA	Qualitativo	Revisão de literatura sobre eixo dieta-microbiota-cérebro na doença de Alzheimer
Peterson. C.T. <sup>25</sup> 2020 EUA	Qualitativo	Revisão de literatura sobre a disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro em doenças neurodegenerativas: a promessa da modulação terapêutica com prebióticos, ervas medicinais, probióticos e simbióticos
Nury. T. <i>et al.</i> <sup>26</sup> 2020 França	Qualitativo	Revisão de literatura sobre os nutrientes lipídicos nas doenças de Parkinson e Alzheimer morte celular e citoproteção

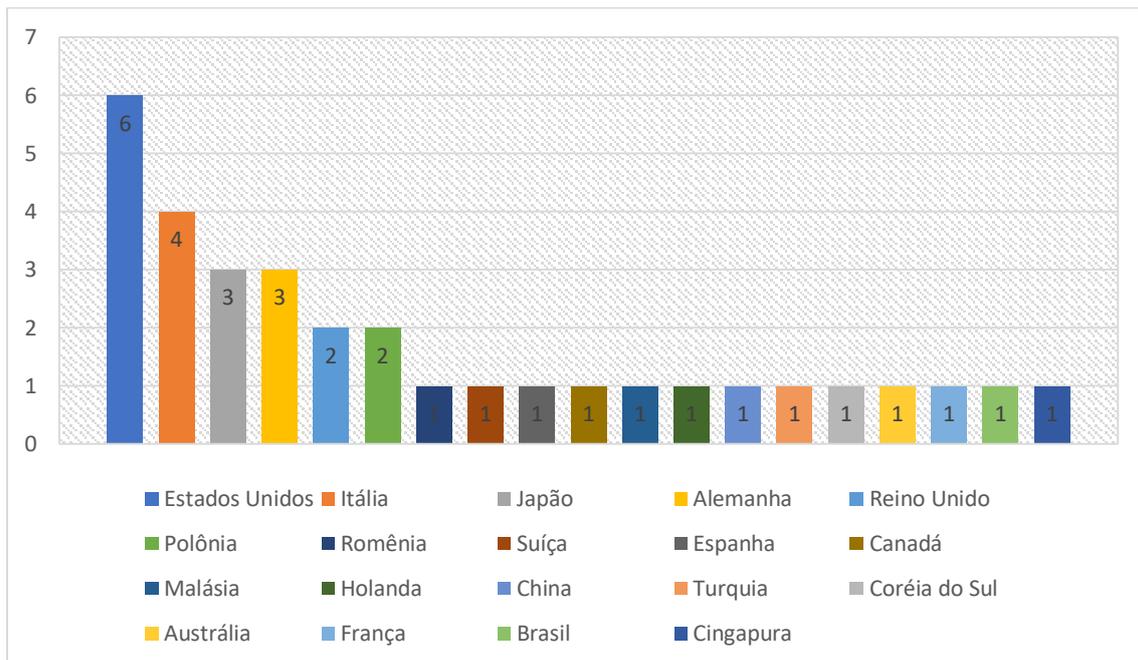
Quadro 2 - Principais características dos artigos incluídos acerca do papel da alimentação no retardo do desenvolvimento de Alzheimer em idosos (Conclusão).

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Método
Kioussis. B. <i>et al.</i> <sup>37</sup> 2021 Cingapura	Qualitativo	Revisão sistemática sobre visar a detecção de nutrientes prejudicados com terapias reaproveitadas para prevenir ou tratar o declínio cognitivo e a demência relacionados à idade
Moreira. S.C. <i>et al.</i> <sup>27</sup> 2020 Brasil	Qualitativo	Revisão sistemática de ensaio clínico randomizado sobre intervenções dietéticas e cognição de pacientes com doença de Alzheimer

Fonte: conforme as bases em out. 2022.

Vale ressaltar que as bibliografias incluídas também tinham origem em diferentes países, sendo a maioria proveniente dos Estados Unidos (n = 6), seguido da Itália (n = 4), Japão (n = 3) e Alemanha (n = 3), conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores



Fonte: autoria própria.

Os estudos incluídos abordavam temas sobre alimentação, nutrientes, dieta e biomarcadores da doença de Alzheimer, suplementação, além de intervenção alimentar, probióticos e simbióticos, alimentos e micro e macronutrientes com a doença de Alzheimer e distúrbios cognitivos. O quadro 3 mostra as principais conclusões de cada um dos estudos analisados.

Quadro 3 - Principais considerações dos artigos incluídos no arcabouço teórico principal (Continua)

Autor, ano e país	Considerações
Puga. A. M. <i>et al.</i> <sup>28</sup> 2021 Espanha	As intervenções nutricionais exercem papel importante na progressão do comprometimento cognitivo e da doença de Alzheimer, porém precisa elucidar o período ideal da suplementação que leva a benefícios através de teste de função cognitiva disponíveis. Outros fatores como a dosagem de vitaminas ou suas combinações e o público-alvo, além dos níveis de Hcy sugerem o sucesso da intervenção.
Shea. T.B. <sup>29</sup> 2021 EUA	A nutraceutica combinatória (NF) composta por 3 vitaminas (ác. Fólico, B-12 e vit. E como alfa-tocoferol) e 3 nutraceuticos (S-adenosilmetionina, N-acetilcisteína e acetil-L-carnitina) melhoram e mantêm o desempenho cognitivo em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) e diagnosticados com doença de Alzheimer.
Saviano. A. <i>et al.</i> <sup>30</sup> 2021 Itália	Achados experimentais revelam que a suplementação com ingredientes à base de ribonucleotídeo (Ribodiet), diminuem o estresse oxidativo, inflamação cerebral e patologia amiloide em um modelo de camundongo não genético de Alzheimer, todavia faz necessário estudos futuros para aprimorar o papel protetor como modulador natural da neurotoxicidade para desencadear o Alzheimer.
Roschel. H. <i>et al.</i> <sup>31</sup> 2021 Brasil	Mostrou que ainda é desconhecido a dose ideal de creatinina capaz de aumentar a níveis cerebrais, mas foi possível identificar uma melhoria da função cognitiva, no entanto o cérebro saudável possui menor efeito.
Jurcau. A. <sup>32</sup> 2021 Romênia	A biodisponibilidade dos compostos antioxidantes naturais precisa ser melhorada para sabermos quando iniciar o tratamento e as doses responsáveis, todavia, promover um estilo de vida e dieta saudáveis, principalmente em crianças e jovens melhora a saúde geral e evitará o surgimento de demências futuras.
Rivers-Auty. J. <i>et al.</i> <sup>33</sup> 2021 Reino Unido	Mostra que o estado nutricional relacionado a deficiência de zinco, serve como parâmetro para tratar a doença de Alzheimer, por ser de baixo risco, efetivo, fácil e baixo custo.
La Rosa. F. <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2018 Itália	Os ácidos graxos ômega-3 possuem um efeito benéfico na constituição da microbiota, aumentando as bactérias produtoras de butirato, todavia, estudos randomizados com indivíduos durante 4 a 18 meses, que possuem DA leve a moderada, não tiveram efeito, mostrando necessário melhorar a padronização dos suplementos desta categoria disponíveis.
Phan. C.W. <i>et al.</i> <sup>5</sup> 2017 Malásia	Esse estudo mostrou que os cogumelos comestíveis e medicinais podem desempenhar uma função preventiva e reducional da doença de Alzheimer, através da amplificação do desenvolvimento de neurites no cérebro provocando o fator de crescimento nervoso a produzir, além de imitar sua reatividade ou evitando morte celular por neurotóxicos.
Burckhardt. M. <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2020 Alemanha	Esse estudo mostrou que a utilização de Souvenaid por um período de 2 anos não reduziu o risco para demência em indivíduos com doença de Alzheimer prodrômica e de grau leve, e em relação aos casos mais graves ou com a doença tendo risco de deficiência nutricional foi indefinido.
Mielech. A. <i>et al.</i> <sup>17</sup> 2020 Polônia	Dietas a base de vitaminas antioxidantes retardam a doença, mas não existe diretrizes com essas recomendações, mas meta-análises afirmam que deficiências de vitaminas A,B,C,D e E, aumentam as chances de doença de Alzheimer, fazendo necessário a adesão a uma dieta rica em vitaminas A, C, D, B6, B12 e ácido fólico.
Snow. W.M. <i>et al.</i> <sup>18</sup> 2020 Canadá	A suplementação de creatinina neste estudo com camundongos, mostrou que a terapêutica é eficaz para o público feminino com a doença ou em risco elevado, mas necessita de mais estudos para avaliar os efeitos a longo prazo.
Tadokoro. K. <i>et al.</i> <sup>19</sup> 2020 Japão	Mostra que intervenções com a utilização de antioxidantes em pacientes com declínio cognitivo na DA e estresse oxidativo são eficazes, e essa nova remessa de antioxidantes deixou os pesquisadores confiantes.
Schreyer. S. <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2020 Alemanha	A utilização de sementes de chia em camundongos APP23 com doença de Alzheimer demonstrou chances de melhorar os parâmetros metabólicos, atenuando a patologia.

Quadro 3 – Principais considerações dos artigos incluídos no arcabouço teórico principal (Continua)

Atlante. A. <i>et al.</i> <sup>21</sup> 2020 Itália	Existe evidência pré-clínica que substâncias fornecidas por alimentos possuem potencial para prevenção e declínio do Alzheimer, porém mais estudos fazem necessário. No momento a recomendação é uma adoção de estilo de vida mais saudável e uma dieta direcionada a mediterrânea.
Onakpoya. I.J. <i>et al.</i> <sup>6</sup> 2017 Reino Unido	A suplementação com Souvenaid mostrou melhorias em recordações verbais dos estágios iniciais da doença de Alzheimer. No entanto, pesquisas futuras devem incluir recursos que meçam a cognição, comportamento e função da doença.
Gugliandolo. A. <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2017 Itália	A utilização prolongada de vitamina E além de neutraliza o estresse oxidativo induzido pelo peptídeo amilóide- $\beta$ , melhora a memória e o déficit cognitivo. O $\alpha$ -tocoferol apesar de ser o mais examinado, o tocotrienóis que é uma outra substância contida na vitamina E, apresentou melhores resultados nos modelos animais. Além disso, aumentar a ingesta de alimentos que contenham este micronutriente, associado a outros que possuam atuação antioxidante ou anti-inflamatória é vantajoso na prevenção e tratamento do Alzheimer. Ainda assim, estudos são necessários.
Velazquez. R. <i>et al.</i> <sup>22</sup> 2020 EUA	O estudo em camundongos APP/PS1, mostrou que a suplementação de colina materna (ChS) obteve uma melhora parcial na doença de Alzheimer, visto que diminui os níveis de homocisteína, um aminoácido neurotóxico presente em distúrbios neurológicos.
Velazquez. R. <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2019 EUA	A suplementação de colina em camundongos APP/PS1 fêmeas ao longo da vida, reduziu a ativação da microglia, assim como em camundongos idosos não doentes tiveram efeitos positivos.
Hill. M. <i>et al.</i> <sup>13</sup> 2019 Austrália	Essa revisão sistemática mostrou que aderir a um padrão alimentar estilo MeDi (baixo índice glicêmico e gordura saturada), contribuiu para redução de biomarcadores da doença de Alzheimer e outras patologias.
Wasai. M. <i>et al.</i> <sup>14</sup> 2019 Japão	O chá verde que contém galactato de epigallocatequina e outros componentes bio ativos chamado de Sunrouge, mostrou prevenir o declínio cognitivo associado à idade, comprovando que o consumo diário defende o aparecimento da demência.
Grimm. M.O.W. <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2017 Alemanha	Esse estudo mostrou que os lipídeos desempenham um papel fundamental na doença de Alzheimer, mas ao adicionar outros nutrientes como selênio, colina, vitaminas C, E e do complexo B, ou seja, uma abordagem com multi-nutrientes, obteve-se um melhor resultado.
Thapa. A. and Carroll. N.J. <sup>9</sup> 2017 EUA	Dietas saudáveis naturais, com quantidades moderadas de multivitamínico, ajudam a prevenir ataques de radicais livres e neutralizar os pró-oxidantes desregulados, mantendo os níveis essenciais e necessários, resguardando o organismo de doenças degenerativas.
Jung. S. <i>et al.</i> <sup>34</sup> 2021 Coréia	O estudo mostrou que a utilização de suplementação de extrato de torta de óleo de gergelim em adultos idosos que possuíam comprometimento da memória, sucedeu uma melhora na função cognitiva global, destacando a memória de aprendizado, porém como a quantidade de voluntários não foi significativa, necessita de novas investigações.
Cansev. M. <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2017 Turquia	O estudo com ratos suplementados com DHA, EPA, uridina, selênio, vitaminas C e E, demonstrou um aumento nos níveis de fosfolipídeos da membrana cerebral e proteínas sinápticas, que na fase inicial da doença de Alzheimer estão em baixa.
Kepka. A. <i>et al.</i> <sup>23</sup> 2020 Polônia	A L-carnitina e seus derivados são fundamentais na prevenção ou alívio de demências, visto que restrições excessivas ou extremas eliminam várias substâncias bioativas fundamentais para o bom funcionamento do organismo, enfatizando uma dieta adequada para um envelhecimento saudável.
Ota. M. <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2019 Japão	A utilização da fórmula cetogênica em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, teve efeitos assertivos na velocidade de processamento, memórias de trabalho e curto prazo, contudo a limitação do tamanho da amostra ser pequena e o desenho de braço único, exige cautela nesses resultados.

Quadro 3 – Principais considerações dos artigos incluídos no arcabouço teórico principal (Conclusão)

Chang, C. <i>et al.</i> <sup>24</sup> 2020 China	O eixo cérebro-intestino-microbiota, possui estreita relação com a doença de Alzheimer, visto que apresentam modificações da microbiota intestinal e metabólitos, destacando o glutamato (neurotransmissor excitatório). Estudos piloto depararam com agentes que aplicam o glutamato N-metil-D-aspartato em pacientes com Alzheimer ou Parkinson apresentam evolução das funções cognitivas.
Olst, L.V. <i>et al.</i> <sup>35</sup> 2021 Amsterdan	A restauração da microbiota desajustada, por espécies de bactérias que sensibilizam redes imunes centrais e periféricas
Kincaid, H.J. <i>et al.</i> <sup>36</sup> 2021 EUA	Esse estudo mostrou que padrões alimentares complexos, ricos em alimentos in natura, ácidos graxos poliinsaturados, flavonoides, vitaminas, polifenóis, prebióticos/próbióticos e grãos integrais, cooperam com o retardo e prevenção do declínio cognitivo e progressão do Alzheimer. Além disso, modulam a microbiota intestinal, que pode ser um dos instrumentos implícitos para melhora dessa patologia.
Peterson, C.T. <sup>25</sup> 2020 EUA	A modulação terapêutica com prebióticos, ervas medicinais, probióticos e simbióticos ainda faz necessário mais estudos para elucidar os fatos.
Nury, T. <i>et al.</i> <sup>26</sup> 2020 França	Estudos evidenciaram que a utilização de óleos e ácidos graxos de maneira isolada, poderiam ser utilizados na prevenção ou retardo de doenças como Parkinson e Alzheimer, visto que possuem ações no estresse oxidativo/inflamação, agregação de proteínas, morte celular e sistemas disfuncionais de degradação proteica. No entanto, podem ter resultados negativos se interagidos com produtos nutracêuticos.
Kioussis, B. <i>et al.</i> <sup>37</sup> 2021 Cingapura	Essa revisão mostra que a eficácia terapêutica em animais para populações humanas é restrita, por mais que os nutrientes tenham potencial de modificar efeitos cognitivos de demência ou declínio em populações, necessitando estudos para ilustrar a eficiência dos agonistas de peptídeos semelhantes ao glucagon-1, metformina, secretagogos do hormônio do crescimento, inibidores de fosfodiesterase e dipeptidil peptidase-4.
Moreira, S.C. <i>et al.</i> <sup>27</sup> 2020 Brasil	O estudo mostra que a ação neuroprotetora dos ácidos graxos ômega-3 (DHA), resultou em níveis cerebrais reduzidos de $\beta$ -amilóide-42 (compõem as placas amilóides), além de efeitos antioxidantes (aumento de níveis enzimáticos da catalase e glutatona peroxidase), anti-inflamatórios, antiapoptóticos. No entanto, a proporção de DHA e EPA com associação a antioxidantes houve uma variação considerável desses estudos. Pacientes utilizando varfarina e com diarreia, apresentaram alterações do INR.

Fonte: conforme os estudos.

A partir das considerações extraídas de cada estudo, a seção seguinte estabelece alguns pontos semelhantes e diferentes entre eles.

#### 4 DISCUSSÃO

De acordo com Thapa *et al.*<sup>9</sup>, Puga *et al.*<sup>28</sup> e Jung *et al.*<sup>34</sup>, as intervenções nutricionais exercem papel importante na progressão do comprometimento cognitivo e da doença de Alzheimer. No entanto, no caso de suplementação por exemplo, faz-se necessário identificar o período ideal de utilização. Outros elementos, como a dosagem de vitaminas ou suas combinações podem ser bem sucedidos. Neste contexto, Shea *et al.*<sup>29</sup> concorda com Puga *et*

*al.*<sup>28</sup> e acrescentam que a Nutracêutica Combinatória composta por três vitaminas (ác. Fólico, B-12 e vit. E – como alfa-tocoferol) e três nutracêuticos (S-adenosilmetionina, N-acetilcisteína e acetil-L-carnitina) melhoram e mantêm o desempenho cognitivo em indivíduos com comprometimento leve (CCL) e diagnosticados com doença de Alzheimer.

Ainda na esfera do uso de vitaminas, Mielech *et al.*<sup>17</sup> e Rivers-Auty *et al.*<sup>33</sup> comentam que dietas à base de vitaminas antioxidantes retardam a doença, mas não existem diretrizes com essas recomendações. De qualquer forma, Grimm *et al.*<sup>8</sup> e Gugliandolo *et al.*<sup>7</sup> afirmam que deficiências de vitaminas A, B, C, D e E, aumentam as chances de doença de Alzheimer, fazendo-se necessário, portanto, a adesão a uma dieta rica em vitaminas A, C, D, B6, B12 e ácido fólico.

Na perspectiva de La Rosa *et al.*<sup>11</sup>, os ácidos graxos ômega-3 possuem um efeito benéfico na constituição da microbiota, aumentando as bactérias produtoras de butirato em pacientes com a Doença de Alzheimer. Todavia, estudos randomizados com indivíduos durante 4 a 18 meses, que possuem DA leve a moderada, não tiveram efeito, mostrando que é necessário melhorar a padronização dos suplementos disponíveis desta categoria. Em contrapartida, no estudo de Onakpoya *et al.*<sup>6</sup>, a suplementação com *Souvenaid* – composto nutricional que contém combinação exclusiva de ácidos graxos EPA e DHA (ômega3), Uridina monofosfato (UMP), colina, fosfolipídios, vitaminas do complexo B e micronutrientes antioxidantes – mostrou melhorias em recordações verbais dos estágios iniciais da doença de Alzheimer. No entanto, para Burckhardt *et al.*<sup>16</sup>, a utilização de *Souvenaid* por um período de 2 anos não reduziu o risco para demência em indivíduos com doença de Alzheimer prodrômica e de grau leve; e em relação aos casos mais graves, ou com a doença tendo risco de deficiência nutricional, o estudo mostrou resultados inconclusivos.

Nos resultados demonstrados por Moreira *et al.*<sup>27</sup>, a ação neuroprotetora dos ácidos graxos ômega-3 (DHA), resultou em níveis cerebrais reduzidos de  $\beta$ -amilóide-42 (que compõem as placas amiloides), além de efeitos antioxidantes (aumento de níveis enzimáticos da catalase e glutatona peroxidase), anti-inflamatórios, antiapoptóticos. No entanto, a proporção de DHA e EPA em associação com antioxidantes mostrou uma variação considerável desses estudos. Pacientes utilizando *Varfarina* e com diarreia, apresentaram alterações do *International Normalized Ratio* (INR). Para Tadokoro *et al.*<sup>19</sup>, as intervenções com a utilização de antioxidantes em pacientes com declínio cognitivo na DA e estresse oxidativo são eficazes.

Nury *et al.*<sup>26</sup> ponderam que a utilização de óleos e ácidos graxos de maneira isolada, poderiam ser utilizados na prevenção ou retardo de doenças como Parkinson e Alzheimer, visto que possuem ações no estresse oxidativo/inflamação, agregação de proteínas, morte celular e

sistemas disfuncionais de degradação proteica. No entanto, podem ter resultados negativos em interação com produtos nutracêuticos.

Avançando para Kincaid *et al.*<sup>36</sup> e Wasai *et al.*<sup>14</sup>, os estudos mostraram que padrões alimentares complexos, ricos em alimentos *in natura*, ácidos graxos poli-insaturados, flavonoides, vitaminas, polifenóis, prebióticos/próbióticos e grãos integrais, cooperam com o retardo e prevenção do declínio cognitivo e progressão do Alzheimer. Além disso, modulam a microbiota intestinal, que pode ser um dos instrumentos implícitos para melhora dessa patologia. No entanto, para Peterson<sup>25</sup>, a modulação terapêutica com probióticos, ervas medicinais, probióticos e simbióticos depende de mais investigação.

Para Chang *et al.*<sup>24</sup> e Olst *et al.*<sup>35</sup>, o eixo cérebro-intestino-microbiota, possui estreita relação com a doença de Alzheimer, visto que apresentam modificações da microbiota intestinal e metabólitos, destacando o glutamato (neurotransmissor excitatório). Estudos piloto com agentes que ampliam o glutamato N-metil-d-aspartato em pacientes com Alzheimer ou Parkinson mostraram evolução das funções cognitivas.

No estudo de Saviano *et al.*<sup>30</sup> realizado com animais, achados experimentais revelam que a suplementação com ingredientes à base de ribonucleotídeo (Ribodiet) diminuem o estresse oxidativo, inflamação cerebral e patologia amiloide em um modelo de camundongo não genético de Alzheimer. No entanto, apontou que se fazem necessários estudos futuros para aprimorar o papel protetor como modulador natural da neurotoxicidade para desencadear o Alzheimer. Já na pesquisa de Snow *et al.*<sup>18</sup>, a suplementação de creatinina com camundongos mostrou que a terapêutica é eficaz para o grupo feminino com a doença ou em risco elevado. De qualquer modo, o trabalho de Roschel *et al.*<sup>31</sup> apontou que ainda é desconhecida a dose ideal de creatinina capaz de aumentar a níveis cerebrais, mas já é possível identificar uma melhoria da função cognitiva.

No mesmo contexto, Velazquez *et al.*<sup>22</sup> revelaram que o estudo em camundongos APP/PS1, com a suplementação de colina materna (ChS), obteve uma melhora parcial na doença de Alzheimer, visto que diminuiu os níveis de homocisteína, um aminoácido neurotóxico presente em distúrbios neurológicos, além de ter garantias transgeracionais, viabilizando ao longo da vida melhoras da função cognitiva. Em outro trabalho, Velazquez *et al.*<sup>12</sup> verificaram que a suplementação de colina em camundongos APP/PS1 fêmeas ao longo da vida, reduziu a ativação da micróglia, assim como em camundongos idosos não doentes tiveram efeitos positivos.

Já em Schreyer *et al.*<sup>20</sup>, a utilização de sementes de chia em camundongos APP23 com doença de Alzheimer demonstrou chances de melhorar os parâmetros metabólicos, atenuando a

patologia. Paralelamente, o estudo realizado por Cansev *et al.*<sup>10</sup> com ratos suplementados com DHA, EPA, uridina, selênio, vitaminas C e E, demonstrou um aumento nos níveis de fosfolípidios da membrana cerebral e proteínas sinápticas, que na fase inicial da doença de Alzheimer estão em baixa.

Desta forma, por meio dos trabalhos reunidos, pode-se concluir que a eficácia terapêutica advinda dos nutrientes presentes em uma alimentação saudável em relação ao retardo do Alzheimer é restrita. Por mais que os nutrientes tenham potencial de modificar efeitos cognitivos de demência ou declínio em populações, necessita-se, ainda, de estudos para ilustrar a eficiência dos agonistas de peptídeos semelhantes ao glucagon-1, metformina, secretagogos do hormônio do crescimento, inibidores de fosfodiesterase e dipeptidil peptidase-4.

Atlante *et al.*<sup>21</sup> e Jurcau *et al.*<sup>32</sup> concordam que, ainda que exista evidência pré-clínica que substâncias fornecidas por alimentos possuem potencial para prevenção e declínio do Alzheimer, mais estudos se fazem necessário. No momento a recomendação é uma adoção de estilo de vida mais saudável e uma dieta direcionada à mediterrânea, que são fatores modificáveis da doença.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo esteve concentrado em analisar como a alimentação adequada pode retardar o avanço da doença de Alzheimer, partindo de considerações relacionadas à suplementação, vitaminas e demais aspectos relacionados à nutrição. Neste sentido, verificou-se que as intervenções nutricionais assumem papel importante na progressão do comprometimento cognitivo e da doença de Alzheimer, e o uso de suplementação e vitaminas ou pode ser bem-sucedido.

Atestou-se, ainda, que a terapêutica advinda dos nutrientes presentes em uma alimentação saudável em relação ao retardo do Alzheimer é restrita, e que por mais que exista evidência pré-clínica que substâncias fornecidas por alimentos possam ser úteis para a prevenção e declínio do Alzheimer, mais estudos precisam ser desenvolvidos. De qualquer forma, a recomendação é a adoção de estilo de vida mais saudável.

Faz-se importante destacar também que este estudo não pretende encerrar as discussões sobre o assunto, especialmente por se tratar de um tema complexo. No entanto, procurou-se reunir as principais informações acerca do assunto, de modo que além de esclarecer determinados pontos, pudesse ajudar novos pesquisadores em futuras investigações.

## REFERÊNCIAS

1. Campos EMC, Abreu FA de, Hayakava LA. Nutrição e doença de alzheimer: breve revisão. *Rev Univap*. 2020;2(4):130–43.
2. Leal TA. Manejo nutricional no Alzheimer: uma revisão integrativa. *UniAges*; 2021.
3. Almeida LS, Zupi AP. Abordagem nutricional na doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *E-Acadêmica*. 2022;3(2):e0632134.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group T. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Rev Española Nutr Humana y Dietética*. 2014;18(3):172–81.
5. Phan CW, David P, Sabaratnam V. Edible and Medicinal Mushrooms: Emerging Brain Food for the Mitigation of Neurodegenerative Diseases. *J Med Food*. 2017;20(1):1–10.
6. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci*. 2017;20(4):219–27.
7. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of vitamin e in the treatment of alzheimer’s disease: Evidence from animal models. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
8. Grimm MOW, Michaelson DM, Hartmann T. Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipidation in Alzheimer’s disease: A rationale for multi-nutrient dementia prevention. *J Lipid Res [Internet]*. 2017;58(11):2083–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R076331>
9. Thapa A, Carroll NJ. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer’s disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):14–6.
10. Cansev M, Turkyilmaz M, Sijben JWC, Sevinc C, Broersen LM, Van Wijk N. Synaptic Membrane Synthesis in Rats Depends on Dietary Sufficiency of Vitamin C, Vitamin E, and Selenium: Relevance for Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis*. 2017;59(1):301–11.
11. La Rosa F, Clerici M, Ratto D, Occhinegro A, Licito A, Romeo M, et al. The gut-brain axis in Alzheimer’s disease and omega-3. A critical overview of clinical trials. *Nutrients*. 2018;10(9):1–17.
12. Velazquez R, Ferreira E, Knowles S, Fux C, Rodin A, Winslow W, et al. Lifelong choline supplementation ameliorates Alzheimer’s disease pathology and associated cognitive deficits by attenuating microglia activation. *Aging Cell*. 2019;18(6):1–11.
13. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoek C. Diet and biomarkers of Alzheimer’s

- disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2019;76:45–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.008>
14. Wasai M, Nonaka H, Murata M, Kitamura R, Sato Y, Tachibana H. Long-term dietary supplementation with the green tea cultivar Sunrouge prevents age-related cognitive decline in the senescence-accelerated mouse Prone8. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2019;83(2):339–47. Available from: <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1530093>
  15. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019;690(October 2018):232–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.048>
  16. Burckhardt M, Watzke S, Wienke A, Langer G, Fink A. Souvenaid for Alzheimer's disease ( Review ). 2020;
  17. Mielech A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-żukowska R, Socha K. Vitamins in alzheimer's disease—review of the latest reports.[Vitaminas en la enfermedad de alzheimer: revisión de los últimos informes]. *Nutrients*. 2020;12(11):1–15.
  18. Snow WM, Cadonic C, Cortes-Perez C, Adlimoghaddam A, Chowdhury SKR, Thomson E, et al. Sex-specific effects of chronic creatine supplementation on hippocampal-mediated spatial cognition in the 3xtg mouse model of alzheimer's disease. *Nutrients*. 2020;12(11):1–29.
  19. Tadokoro K, Ohta Y, Inufusa H, Foo A, Loon N, Abe K. Prevention of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease by Novel Antioxidative Supplements. 2020;
  20. Schreyer S, Klein C, Pfeiffer A, Rasińska J, Stahn L, Knuth K, et al. Chia seeds as a potential cognitive booster in the APP23 Alzheimer's disease model. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75209-z>
  21. Atlante A, Amadoro G, Bobba A, Latina V. Functional foods: An approach to modulate molecular mechanisms of alzheimer's disease. *Cells*. 2020;9(11):1–62.
  22. Velazquez R, Ferreira E, Winslow W, Dave N, Piras IS, Huentelman MJ, et al. Across Multiple Generations. 2020;25(10):2620–9.
  23. Kepka A, Ochocinska A, Borzym-kluczyk M, Skorupa E, Stasiewicz-jarocka B, Chojnowska S, et al. Preventive role of l-carnitine and balanced diet in Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2020;12(7):1–21.
  24. Chang CH, Lin CH, Lane HY. D-glutamate and gut microbiota in Alzheimer's disease.

- Int J Mol Sci. 2020;21(8):1–17.
25. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evidence-Based Integr Med.* 2020;25:1–19.
  26. Nury T, Lizard G, Vejux A. Lipids nutrients in parkinson and alzheimer's diseases: Cell death and cytoprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):1–19.
  27. Moreira S, Jansen A, Silva F. Dietary interventions and cognition Daily functioning and dementia of Alzheimer ' s disease patients. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(3):258–82.
  28. Puga AM, Ruperto M, Samaniego-Vaesken M de L, Montero-Bravo A, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Effects of supplementation with folic acid and its combinations with other nutrients on cognitive impairment and alzheimer's disease: A narrative review. *Nutrients.* 2021;13(9).
  29. Shea TB. Improvement of cognitive performance by a nutraceutical formulation: Underlying mechanisms revealed by laboratory studies. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2021;174:281–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.039>
  30. Saviano A, Casillo GM, Raucci F, Pernice A, Santarcangelo C, Piccolo M, et al. Supplementation with ribonucleotide-based ingredient (Ribodiet®) lessens oxidative stress, brain inflammation, and amyloid pathology in a murine model of Alzheimer. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;139:111579. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111579>
  31. Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, Rawson ES. Creatine supplementation and brain health. *Nutrients.* 2021;13(2):1–10.
  32. Jurcau A. The role of natural antioxidants in the prevention of dementia—where do we stand and future perspectives. *Nutrients.* 2021;13(2):1–22.
  33. Rivers-Auty J, Tapia VS, White CS, Daniels MJD, Drinkall S, Kennedy PT, et al. Zinc status alters Alzheimer's disease progression through NLRP3-dependent inflammation. *J Neurosci.* 2021;41(13):3025–38.
  34. Jung SJ, Jung ES, Ha KC, Baek HI, Park YK, Han SK, et al. Efficacy and safety of sesame oil cake extract on memory function improvement: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrients.* 2021;13(8).
  35. van Olst L, Roks SJM, Kamermans A, Verhaar BJH, van der Geest AM, Muller M, et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease.

- Front Immunol. 2021;12(May):1–17.
36. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Diet-microbiota-brain axis in alzheimer’s disease. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(suppl 2):21–7.
  37. Kioussis B, Tuttle CSL, Heard DS, Kennedy BK, Lautenschlager NT, Maier AB. Targeting impaired nutrient sensing with repurposed therapeutics to prevent or treat age-related cognitive decline and dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;67(February):101302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101302>