**RESPOSTA AO ESTRESSE OXIDATIVO COMO EFEITO NEUROPROTETOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER AO CONSUMO DE ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO ÔMEGA-3 (Ω-3) NA DIETA**

Response to oxidative stress as neuroprotective effect Alzheimer’s disease consumption polyunsaturated fatty acid OMEGA-3 (Ω-3) DIETARY.

Pamela Bueno Zanardo1

Maria Cláudia Bernardes Spexoto2

Vanessa Fernandes Coutinho3

1 Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Gama Filho/RJ.

2 Nutricionista, Mestre em Alimentos e Nutrição - Ciências Nutricionais
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:

Rua Professor Mendes Pimentel, 106, Jd. Santa Adélia, CEP: 03973-010; São Paulo; Brasil.

E-mail: 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, linguagem, dificuldade motora e cognitiva, reconhecimento e incapacidade de realizar atividades cotidianas. Este estudo objetivou realizar revisão da literatura abordando a resposta ao estresse oxidativo como efeito neuroprotetor da Doença de Alzheimer ao consumo de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 (Ω-3) na dieta. Dentre os fatores de risco são sexo, idade, genética, nível de escolaridade e o consumo de ômega-3. Atualmente, acredita-se que portadores do alelo APOE apo lipoproteína (€4) tem a probabilidade aumentada de desenvolver a 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. Diante do exposto, o consumo do ômega-3 (EPA e DHA) possui efeito neuroprotetor, previne e diminui os sintomas da doença de Alzheimer, porém à necessidade de maiores estudos prospectivos para delinear esse assunto quanto a metabolização e a recomendação do EPA e DHA.

*PALAVRAS-CHAVE:* “doença de Alzheimer”, “óleo de peixe”, “estresse oxidativo”, "ácido graxo ômega-3".

**ABSTRACT**

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized as irreversible, affected mainly by the elderly. The clinical manifestations are evident memory loss, language, motor and cognitive difficulty, recognition and inability to perform daily activities. This study aimed to review the literature regarding the response to oxidative stress and neuroprotective effects of Alzheimer's disease to the consumption of polyunsaturated fatty acid omega-3 (Ω-3) in the diet. Among the risk factors are gender, age, genetics, level of education and the consumption of omega-3. Currently, it is believed that APOE allele apolipoprotein (€ 4) has increased the likelihood of developing the disease, and oxidative stress that leads to neuronal cell injury and DHA deficiency of the nutrients of the constitution and protection of brain membranes. Given the above, consumption of omega-3 (EPA and DHA) has neuroprotective effects, prevents and reduces the symptoms of Alzheimer's disease, but the need for larger prospective studies to delineate this issue as metabolism and recommendation of EPA and DHA.

*KEYWORDS:* "Alzheimer disease", "fish oil", "oxidative stress", "fatty acids omega-3".

**INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é 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).

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).

As manifestações clínica 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).

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 e Kamphuis, 2008).

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).

O fator genético, sendo o alelo APOE apolipoproteína (€4) o mais importante influenciador da doença, portadores desse gene tem a probabilidade aumentada de desenvolver a doença (Whalley et al. 2008).

O ácido graxo poliinsaturado, ômega-3, é encontrado em fontes vegetais tais como, nozes, óleo de canola, linhaça e de soja e em fontes animais principalmente no óleo de peixe e nos peixes: sardinha, atum, salmão, truta, cavala e arenque, de fundamental importância na formação das membranas do cérebro e neuroprotetor na expressão dos genes e sinalizações sinápticas (Levi et al. 2006).

Atualmente, o ômega- 3 (Ω-3), ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) são nutrientes importantes na constituição das membranas cerebrais, fluidez da membrana, sendo o DHA sintetizado em quantidade insuficiente pelo organismo através da ingestão de ômega-3 α-linolênico (Quinn et al. 2010).

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 amilóide β (Aβ) (Green et al. 2007).

Assim como o DHA, o EPA também possui a função estrutural porém, o DHA é o nutriente em maior proporção nas membranas sinápticas do cérebro, que está relacionado diretamente na transmissão da informação de forma mais eficácia (Cheatham et al. 2006).

Nos últimos anos, houve um aumento na incidência da Doença de Alzheimer, sendo que a cura é desconhecida e há evidências científicas que demonstram que o papel do óleo de peixe (ácidos graxos poliinsaturados- AGPI´s ômega-3) pode ser um dos fatores que auxilia na prevenção e no tratamento da doença, como agente neuroprotetor do cérebro e constituinte de membranas neuronais (Valenzuela et al. 2008).

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. 2009).

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 a resposta ao estresse oxidativo como efeito neuroprotetor da Doença de Alzheimer ao consumo de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 (Ω-3) na dieta.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura abordando a resposta ao estresse oxidativo como efeito neuroprotetor da Doença de Alzheimer ao consumo de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 (Ω-3) na dieta.

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", "fish oil", "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 de presente estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

**REVISÃO DE LITERATURA**

A Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) surgiu através do 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).

Demência é a diminuição da memória e associação de outros declínios cognitivos como linguagem, escrita, reconhecimento de objetos, pessoas, capacidades motoras que interferem no cotidiano do indivíduo, devido a alterações no córtex cerebral (Zidan et al. 2012).

Pacientes portadores da doença apresentam falhas nas sinalizações sinápticas que evoluem para apoptose. Desta forma, os primeiros sintomas apresentados são dificuldade de lembrar-se de fatos recentes, de se expressar, confusão e desorientação (Kato et al. 2011).

As manifestações clínica 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).

Dentre os fatores de risco da doença estão idade, sexo, genética, nível de escolaridade (PLASMAN et al., 2007) e o consumo de ômega-3 na dieta presente no óleo de peixe (Beek e Kamphuis, 2008).

A doença pode ser precoce ou tardia, na precoce acomete pessoas com idade inferior a 65 anos e em maior parte dos casos a DA é tardia, ou seja, em idosos acima de 65 anos (Arsenault et al. 2009; Sá et al. 2012).

Mulheres estão mais propensas a desencadear a DA, devido ao fato da expectativa de vida ser maior comparada aos homens, associado à melhor qualidade de vida e atividade cognitiva (Plasman et al. 2007).

Outro fator de risco associado a DA, é o fator genético, sendo o alelo APOE apolipoproteína (€4) o mais importante influenciador da doença, portadores desse gene tem a probabilidade aumentada de desenvolver a doença (Whalley et al. 2008).

A baixa escolaridade está relacionada com maior risco de desenvolver Alzheimer, pelo qual adquirir informações aumentam as sinapses entre os neurônios (Azevedo et al. 2010; Wajman e Bertolucci, 2010).

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).

Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer

O estresse oxidativo é o desequilíbrio entre a produção de oxidantes e a ação de antioxidantes no organismo. Sendo produzidas espécies reativas de oxigênio (ROS) ou radicais livres tais como superóxido, hidroxila, tiol, triclorometil e óxido nítrico, são moléculas instáveis apresentando elétrons despareados que captam elétrons de outras moléculas (Ansari e Scheff, 2010).

Os radicais livres em concentrações normais são essenciais na homeostase vascular, relaxamento muscular, proteção do vaso, regulador do sistema imunológico, porém em concentrações altas ocasiona danos oxidativos à carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos podendo haver apoptose (Migliore et al. 2005).

Os prejuízos celulares ocasionados pelos radicais livres ocorrem através da peroxidação lipídica, oxidação proteica e de DNA, sendo a peroxidação lipídica o principal processo antes do desencadeamento da Doença de Alzheimer (Wang et al. 2007).

O sistema nervoso apresenta alto teor de ácidos graxos poliinsaturados e compostos antioxidantes devido a isto, estão susceptíveis aos danos oxidativos e na diminuição do sistema antioxidante, principalmente no envelhecimento quando ocorre alterações fisiológicas e morfológicas nos componentes cerebrais (Zarrouk et al. 2012).

O estresse oxidativo ocorre na mitocôndria com a participação do peptídeo amiloide β inativando a cadeia respiratória e promovendo a produção de ROS, ocasionando a neurodegeneração através da destruição dos microtúbulos cerebrais (Wang et al. 2007).

O ácido graxo poliinsaturado - ômega-3

O ácido graxo poliinsaturado, ômega-3, é encontrado em fontes vegetais tais como, nozes, óleo de canola, linhaça e de soja e em fontes animais principalmente no óleo de peixe e nos peixes: sardinha, atum, salmão, truta, cavala e arenque, de fundamental importância na formação das membranas do cérebro e neuroprotetor na expressão dos genes e sinalizações sinápticas (Levi et al. 2006).

As fontes animais possuem maior concentração de EPA e DHA do que nos vegetais que possuem os Ω-3 e 6, pelo fato que após a ingestão de fonte vegetal de Ω-3 a conversão do ácido α-linoleico (ALA) em EPA e DHA nas células hepáticas é limitada devido a competição pela mesma reação de dessaturação e alongamento que ocorre com o ácido araquidônico (AA) através do ácido linoleico (Burdge, 2004; Calder, 2006).

Com essa competição a prevalência da conversão do ácido α-linoléico em ácido araquidônico é maior do que a conversão do ALA em EPA e DHA, principalmente quando a dieta é rica em ômega-6, os óleos vegetais (Calder, 2006).

Portanto, os peixes e o óleo de peixe principais fontes de Ω-3, o óleo de peixe está presente nos peixes gordos, nos suplementos de ômega-3 e no óleo de fígado de bacalhau, sendo que a produção do óleo nos peixes ocorre através do consumo de microorganismos marinhos que possuem a capacidade de biossíntese do Ω-3 (Lavie et al. 2009).

Atualmente, o ômega- 3 (Ω-3), ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenóico (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).

Em pacientes portadores da doença apresentam baixas concentrações plasmáticas e cerebrais de DHA o que predispõe em lesões na membrana do cérebro (Tascone et al. 2008).

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 proteica e de DNA e aumento da produção do peptídeo amiloide β (Aβ) (Green et al. 2007).

O consumo de DHA evita a produção de Aβ, 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).

Devido ao fato que o acúmulo da proteína Aβ no sangue é fator de risco, a doença de Alzheimer pode ser desencadeada sem o surgimento de sintomas, como declínio de memória (Scarmeas 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 e Schaefer, 2006).

Recomendação de ômega-3

Pacientes portadores da DA apresentam deficiência de ômega-3, estudos realizados mostram a relação entre a suplementação de Ω-3 e a função cognitiva nesses pacientes e para a prevenção da Doença de Alzheimer (Chiu et al. 2008; Schaefer et al. 2006).

Cada estudo utilizou quantidades diferentes de ômega-3 nas suplementações em pessoas com DA e nenhum autor publicou recomendações específicas de ômega-3 para Doença de Alzheimer (Tascone et al. 2008).

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).

Diante disso, pacientes com DA recomenda-se uma alimentação equilibrada, rica em peixes e em óleo de peixe que são os principais alimentos com maior quantidade de DHA e EPA em sua constituição, devido a isto não há quantidade definida, mas um consumo diário. (Nurk et al. 2007).

**RESULTADOS**

**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 Ano de publicação** | **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 Aβ e declínio de 40% no acúmulo cerebral de Aβ  |
| 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 declínio cognitivo |
| Gateau e Letenneur, 2007 | n= 8085 | 1g | função protetora do óleo de peixe, mas só em pessoas não portadoras da APOE ε4  |
| 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 Aβ e o risco de DA  |
| DA= doença de Alzheimer; n = tamanho da amostra; \* camundongos; Aβ= amilóide beta; APOE 4= apoliproteína E; MCI=comprometimento cognitivo leve. |

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 verificaram 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, investigaram a associação da dieta rica em DHA e a produção de Aβ. Pode-se observar um declínio em 70% na taxa de produção de Aβ e declínio de 40% no acúmulo cerebral de Aβ (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, observaram 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 uma estudo randomizado com 204 pessoas com comprometimento leve e moderada da doença de Alzheimer, durante 6 meses, com os seguintes resultados: 23 pacientes com comprometimento leve houve uma diminuição na taxa declínio cognitivo (Levi et al. 2006).

Em outro estudo de coorte, the Three City Cohort ,realizado com 8085 indivíduos acima de 65 anos, descobriram função protetora do óleo de peixe, mas só em pessoas não portadoras da APOE ε4 (Gateau e 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).

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, utilizaram 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). Verificaram que, que o consumo total de peixes não teve risco de demência aos participantes que não consumiam peixes e 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 observado 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, sendo 60 % dos pacientes foram suplementados com DHA e 40 % placebo, não houve declínio nos sintomas da doença. Ocorreu apenas no grupo suplementado uma queda no volume cerebral em media 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, foram observados durante 1 ano e 2 meses, que os níveis sanguíneos de Aβ e o risco de DA é 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 e 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 Aβ (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, poder aquisitivo da população e o custo do peixe no mercado.

Alimentação enriquecida com ômega-3 pode reduzir em 40% o risco de desenvolver a Doença de Alzheimer e em 20 a 30% no risco de desencadear a demência (Scarmeas et al. 2006; Scarmeas et al. 2009).

Esse benefício pode ser explicado pelo fato que 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).

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 (Aβ) (Cherubini et al. 2007).

Grimm et al. (2011), verificaram que o consumo de DHA aumentou o volume cerebral, proporcionou vasodilatação e diminuição no acúmulo Aβ , evidenciado 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 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).

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 Aβ sanguíneo e amenizar os sintomas da Doença de Alzheimer.

# CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica claro o efeito neuroprotetor do óleo de peixe que possui em sua constituição o ácido graxo poliinsaturado ômega-3 (EPA e DHA) que protege as membranas cerebrais contra lesões ocasionadas dentre alguns fatores pelo estresse oxidativo, idade avançada e déficit de ômega-3 na alimentação.

Entretanto, não há evidências científicas sobre todos os mecanismos de metabolização do EPA e DHA no cérebro e a recomendação diária para portadores da Doença de Alzheimer, mas a certeza da importância do consumo diário do ômega-3 para prevenção e talvez para diminuição dos sintomas da Doença de Alzheimer e a necessidade de maiores estudos prospectivos para delinear esse assunto.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Neuropathol Exp 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. Plefa. 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, Kim N; CORIA, Hilda Martinez; KHASHUJI, Hasan; HALL, EILEEN B; Mauro KAY, 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. IIdosos 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. Neuro Psiquiatr. 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: OmegAD StudyA Randomized Double-blind Trial. Arch Neurol. 2006;63(10):1402-8.

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

Levi YF, Bansun 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.

Plasman BL, Langa KM, 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.

Scarmeas N, Gu Y, Schupf N, Cosentino S. 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 phosphatidylcholine docosahexaenoic 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 Nutr Metab. 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.

Tatsum 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. Psych Clin Neurosc. 2009; 63(3): 374-84.

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

Valenzuela RB, Bascunan KG, Valenzuela AB, Chamorro RM. Acidos 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. Intelectual 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.