

A influência dos determinantes nutricionais sobre o Alzheimer: uma mini revisão de literatura

Dejamar Vinícius Dias Marinho¹; Marta Isadora de Araújo¹; Murilo Marmori Cruccioli¹; Olavo Antônio Ribeiro pimenta¹; Túlio Oliveira Cruz Batista¹; Leandro Nascimento da Silva Rodriguez²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica, neurodegenerativa de caráter progressivo e fatal. Os doentes apresentam limitações como o déficit cognitivo, perda de memória, incapacidade de realizar tarefas mundanas, além de sintomas psiquiátricos. O diagnóstico em exames de fluídos e biomarcadores de imagem típicos (BIT), como as placas de proteína β -amiloide e os emaranhados de proteína tau no cérebro revelam o caráter inflamatório da doença. Nesse sentido, surgem suposições sobre a importância de meios não medicamentosos de reduzir a inflamação sistêmica na DA. Já é comprovado na literatura médica o potencial anti-inflamatório de suplementações específicas, como a de ácidos graxos Ômega-3 e dietas que limitam alimentos pró-inflamatórios, em exemplo a dieta mediterrânea. Nessa mini-revisão de literatura serão abordados estudos que discorrem sobre a importância desses determinantes nutricionais na prevenção e tratamento do Alzheimer.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer. Determinantes nutricionais. Prevenção.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença. (SERENIKI e VITAL, 2008)

Apesar de ser a forma mais comum de demência no mundo, de acordo com Crous-Bou et al. (2017), contabilizando cerca de 80% dos casos a DA foi descoberta de maneira tardia, em 1906, por Aloysius Alzheimer. Atualmente o diagnóstico é dado por métodos clínicos, além de exames de fluídos e biomarcadores de imagem típicos (BIT), como as placas de proteína β -amiloide e os emaranhados de proteína tau no cérebro.

O tratamento atual é focado em atenuar sintomas e sua progressão, portanto, não propiciam a cura para a doença. Todavia, é devido ao caráter inflamatório desses BIT, segundo Budson e Weller

(2018), que surge a hipótese da influência de práticas e substâncias anti-inflamatórias como aliadas ao tratamento medicamentoso ou meio de prevenir a DA.

Padrões dietéticos caracterizados pelo alto consumo de alimentos ricos em gorduras trans e saturadas e pobres em fibras causam a ativação do sistema imune inato, liberando marcadores inflamatórios, como as interleucinas (IL) -1,-6,-8,-10, fatores de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a proteína C reativa (PCR), os quais muitas vezes são associados à diversas doenças crônicas (ALFENAS e GERALDO, 2008).

A suplementação também atua na regulação dessas substâncias, já que a reposição de ácidos graxos essenciais como o EPA e DHA (ω -3), pode atenuar os efeitos do processo inflamatório a partir da diminuição da síntese dos eicosanoides (CONSTANTINO; MESQUITA e SOUZA, 2011).

O Alzheimer tem causa desconhecida, porém se sabe que fatores genéticos, como os polimorfismos no gene da apolipoproteína E (apoE), são importantes fatores de risco para o seu desenvolvimento. Ademais, os fatores ambientais e o estilo de vida estão claramente envolvidos na manifestação da doença (BERTONCINI; OJOPI e DIAS NETO, 2004). Diante do exposto, o objetivo desta mini-revisão de literatura é identificar a influência desses determinantes nutricionais no tratamento e prevenção do Alzheimer.

METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura buscou responder à questão norteadora: Qual a influência da nutrição como um fator protetor contra o Alzheimer? Os artigos foram buscados na base de dados National Institutes of Health utilizando os descritores: “Doença de Alzheimer” “Dieta” e “Prevenção” utilizando entre eles o booleano AND. Utilizou ainda o booleano NOT seguido do descritor revisão de literatura. Foram encontrados 15 artigos em setembro de 2023. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, e inglês. Dos 15 artigos, foram escolhidos 5 baseando-se na leitura do título e do resumo. Posteriormente, foram excluídas 10 pesquisas, as quais contemplavam artigos de revisão, com conflitos de interesses ou que não abordavam o tema proposto.

RESULTADOS

Na presente mini revisão de literatura iremos analisar os resultados presentes nos 5 artigos escolhidos sobre a influência de determinantes nutricionais na prevenção ao Alzheimer, e também apresentado um panorama no quadro 1. A fim de avaliar a influência de vários determinantes nutricionais sobre a DA.

De acordo com Yeung et al. (2023), que fizeram uma análise comparativa entre participantes que tiveram uma suplementação multivitamínica e indivíduos que receberam placebo, foi demonstrado que houve uma melhora significativa da memória de recordação imediata dos participantes que fizeram

uso de suplementação em um período de três anos. Para TON et al. (2020) a nutrição também foi um fator essencial para a melhora da capacidade cognitiva dos indivíduos, porém foi avaliado a influência do leite fermentado com grãos de kefir. Nesse estudo, com a ingestão de kefir pelo grupo de estudo por 90 dias, houve melhora da memória, das habilidades visual-espaciais e das funções linguísticas dos participantes pesquisa.

O artigo de Parilli-Moser et al. (2021) investigou o impacto do consumo de produtos de amendoim na memória e na resposta ao estresse em adultos saudáveis. Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado controlado com 226 adultos saudáveis, divididos em dois grupos: um grupo consumiu 60 gramas de produtos de amendoim por dia durante seis meses, e o outro grupo consumiu um placebo. Os resultados mostraram que o consumo de produtos de amendoim melhorou a memória e a resposta ao estresse em adultos saudáveis. Os participantes do grupo de amendoim apresentaram melhoras significativas na memória de trabalho, na memória episódica e na resposta ao estresse agudo.

O artigo Nolan et al. (2018) investigou o potencial de uma intervenção nutricional para prevenir a doença de Alzheimer. Os autores realizaram um estudo com ratos divididos em dois grupos: um grupo recebeu uma dieta suplementada com xantofila e ácidos graxos ômega-3, e o outro grupo recebeu uma dieta controle. Descobriu-se que o suplemento melhora a função cognitiva, medida por uma bateria de testes neuropsicológicos. Os autores do estudo concluíram que o suplemento pode ser uma intervenção promissora para prevenir a doença de Alzheimer. Os resultados do estudo mostraram que os participantes que tomaram o suplemento tiveram um desempenho significativamente melhor em testes de memória, atenção e processamento de informações em comparação com aqueles que tomaram o placebo.

No estudo de Valls-Pedret et al. (2015) investigou o impacto da dieta mediterrânea na função cognitiva de idosos. O estudo foi realizado com 447 participantes cognitivamente saudáveis com média de idade 67 anos. Os participantes foram aleatoriamente designados para um dos três grupos: uma dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva extravirgem, uma dieta mediterrânea suplementada com nozes ou um grupo de controle que foi aconselhado a seguir uma dieta com baixo teor de gordura. O estudo descobriu que os dois grupos de dieta mediterrânea tinham melhor função cognitiva do que o grupo controle. O estudo concluiu que uma dieta mediterrânea suplementada com azeite ou nozes está associada à melhoria da função cognitiva em pessoas mais velhas.

Quadro 1: artigos selecionados na mini revisão, separados por autor/ano, desenho de estudo, objetivo, principais resultados e conclusão

Autor/Ano	Desenho de estudo	Objetivos	Principais resultados	Conclusões
TON et al. (2020)	Ensaio clínico não controlado	O estudo abordou a hipótese de que a suplementação de kefir forneceria benefício cognitivo ao atenuar a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo em pacientes com doença de Alzheimer.	Quando os pacientes foram desafiados a resolver 8 testes clássicos, a maior exibiu uma melhora acentuada na memória, habilidades visual-espaciais/ abstrações e funções executivas/linguísticas. Foi observado uma melhora na oxidação de proteínas séricas, disfunção mitocondrial, dano/reparo do DNA e apoptose.	O estudo demonstrou que o kefir melhora os déficits cognitivos, o que parece estar ligado a três fatores importantes da DA: inflamação sistêmica, estresse oxidativo e dano às células sanguíneas - e pode ser uma terapia adjuvante promissora contra a progressão da DA.
NOLAN et al. (2018)	Ensaio clínico	Investigar o impacto dos carotenóides xantofila suplementares mais ácidos graxos ômega-3 na progressão da doença em pacientes com DA.	Os aumentos na concentração de carotenóides de xantofila foram significativamente maiores para a Formulação 2 em comparação com a Formulação 1 ($p < 0,05$), e a progressão da DA foi menor para este grupo ($p = 0,003$), comcludado res relatando benefícios funcionais na memória, visão e humor.	Foram observados resultados positivos para pacientes com DA que consumiram uma combinação de carotenóides xantofila mais óleo de peixe, mas é necessário mais estudos para confirmar essa importante observação
PARILLI-MOSER et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado controlado	Avaliar o efeito do consumo regular de produtos de amendoim nas funções cognitivas e na resposta ao estresse em adultos jovens saudáveis.	Comparando as duas intervenções como controle, foi observada redução significativa nos escores de ansiedade do grupo SRP em comparação ao grupo CB. Após a intervenção, os consumidores de RARePB apresentaram melhor memória imediata ($p = 0,046$ e $p = 0,011$). Escores mais baixos de ansiedade foram associados com SRP e PB ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente) e menores escores de depressão com SRP, PB e CB ($p = 0,007$, $p = 0,003$ e $p = 0,032$, respectivamente). As funções de memória e a resposta ao estresse foram significativamente correlacionadas com a ingestão de polifenóis, SCFAs fecais, plasma e ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (VLCSFAs) fecais.	O consumo regular de amendoim e manteiga de amendoim pode melhorar a função da memória e a resposta ao estresse em uma população jovem saudável. Esses efeitos parecem estar associados à ingestão de polifenóis de amendoim, ao aumento dos níveis de SCFAs fecais e, inesperadamente, de VLCSFAs, que também estavam presentes no produto controle.
YEUNG et al. (2023)	Ensaio clínico randomizado controlado	Examinar o efeito da suplementação diária de multivitamínicos/ multiminerais na memória em idosos.	Com base na análise transversal da associação entre idade e desempenho no ModRey, foi estimado que o efeito da intervenção multivitamínica melhorou o desempenho da memória acima do placebo no equivalente a 3,1y da alteração da memória relacionada à idade.	A suplementação multivitamínica diária, em comparação com placebo, melhora a memória em idosos. A suplementação multivitamínica é promissora como uma abordagem segura e acessível para manter a saúde cognitiva na velhice.
VALLS -PEDRET et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	Investigar se uma dieta mediterrânea suplementada com alimentos ricos em antioxidantes influencia a função cognitiva em comparação com uma dieta controle	Testes cognitivos de acompanhamento estavam disponíveis em 334 participantes após a intervenção (mediana, 4,1 anos). Nas análises multivariadas ajustadas para fatores de confusão, não foram observadas diferenças entre grupos para testes cognitivos. <i>Compostos cognitivos ajustados de forma semelhante (pontuações z médias com IC de 95%) para alterações acima da linha de base do composto de memória foram 0,04 (-0,10 a 0,17) para a dieta mediterrânea mais azeite, 0,10 (-0,04 a 0,24; P = 0,04 vs controles) para a dieta mediterrânea mais nozes e -0,16 (-0,32 a -0,01) para a dieta controle. As respectivas alterações em relação à linha de base do composto de cognição frontal foram 0,23 (0,02 a 0,43; P = 0,004 vs controles), 0,03 (-0,26 a 0,32) e -0,33 (-0,57 a -0,09). As alterações em relação à linha de base do composto de cognição global foram de 0,04 (-0,12 a 0,20; P = 0,008 vs controles) para a dieta mediterrânea mais azeite, -0,04 (-0,27 a 0,19) para a dieta mediterrânea mais nozes e -0,37 (-0,56 a -0,17) para a dieta controle. Todos os compostos cognitivos diminuíram significativamente ($P < 0,05$) em relação ao valor basal nos controles.</i>	Numa população mais idosa, uma dieta mediterrânea suplementada com azeite ou nozes foi associada a melhores medidas compostas da função cognitiva.

DISCUSSÃO

A partir dos resultados, percebe-se que a nutrição desempenha um papel importante na proteção contra a DA, pois uma alimentação saudável com suplementação adequada ajuda a prevenir o início dessa doença, além de atrasar a progressão de seus sintomas.

De uma forma geral, a literatura concorda com os resultados obtidos neste estudo. Um exemplo seria o estudo de Morris et al. (2003), onde indivíduos com dietas ricas em colesterol e gorduras saturadas, baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais têm maior chance de desenvolver DA, contrastando com dietas que evitam o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e são ricas em vegetais como a mediterrânea, que foi descrita tanto nesta revisão como no trabalho de Sousa e Guimarães (2015) como uma eficaz forma de atrasar o déficit cognitivo e prevenir a DA.

No estudo Morris et al. (2011), apresenta que com a deficiência de vitamina B12 há acúmulo de homocisteína e 5-metil-THF. No qual, acaba levando a depressão e comprometimento cognitivo, um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Isso está de acordo com o estudo de Yeung et al. (2023) revisado nesta pesquisa, em que participantes submetidos a suplementação multivitamínica apresentaram melhora na memória imediata testada pelo método ModRey (Uma tarefa de Recall de palavras de 20 itens medindo a memória episódica).

Estudos de Nolan et al. (2018) em que pesquisas feitas em grupos de intervenção, apresentaram pacientes que consumiram a combinação de carotenoides xantofila e óleo de peixe em que as melhorias identificadas em participantes com DA foram alcançadas exclusivamente quando a combinação de carotenoides xantofila e ácidos graxos ômega-3 foi fornecida. Relacionando ao artigo de Morris et al. (2011) que apresentou o consumo de peixe foi associado a menor risco de demência incidente, derrame e declínio cognitivo.

Pesquisas realizadas por Parilli-Moser et al. (2021) revelaram que o consumo de amendoim apresentaram melhorias de memória imediata, melhora menores escores de ansiedade e de depressão, visto que esse alimento apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que atenuam as respostas de estresse oxidativo, referido no artigo de Morris et al. (2011) é um dos precursores do Alzheimer.

Nessa conjuntura, também é importante ressaltar os benefícios que a suplementação com kefir (bebida fermentada proveniente da adição de grãos de kefir à um substrato) traz para evitar o progresso dos sintomas da DA, pois reduz os níveis de IL-8 e TNF- α , citocinas pró-inflamatórias que causam a inflamação crônica característica da DA, causadora de graves danos aos neurônios, podendo até mesmo reduzir o volume do hipocampo, o que prejudica a memória. Esses dados se alinham com mais estudos acerca desse assunto, como se observa no estudo de Sereniki e Vital (2007) que aponta que a redução da concentração das citocinas citadas acima é benéfica para o tratamento da DA, visto que, reduz a inflamação e o dano aos neurônios.

Ademais, foi possível avaliar o efeito de vários alimentos na defesa contra a DA, e para um estudo que envolva mais grupos alimentares se torna necessário uma amostra de artigos maior.

CONCLUSÃO

Nos estudos avaliados, foi constatada a influência relevante de determinantes nutricionais na prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer. Os resultados dos estudos demonstraram que o consumo de kefir e o aumento da ingestão de carotenóides xantofila e ômega-3 diminuí o estresse oxidativo, a inflamação sistêmica e o dano celular, os quais são fatores importantes para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Foi observado também que os participantes das pesquisas que consumiram dietas mediterrâneas ou suplementação multivitamínica obtiveram melhora da memória imediata. Ademais, foi encontrada correlação entre a ingestão de produtos derivados de amendoim e a redução de ansiedade e estresse além do melhor desempenho cognitivo e memória dos indivíduos participantes das pesquisas. É importante que novos estudos sejam feitos para que os profissionais de saúde tenham conhecimento acerca da temática e assim melhoria na assistência a estes pacientes.

REFERÊNCIAS

CROUS-BOU, M. et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 9, n. 1, 2017.

GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. DE C. G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 951–967, 1 ago. 2008.

MESQUITA, T. R. et al. Efeito anti-inflamatório da suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3, em ratos. **Revista Dor**, v. 12, n. 4, p. 337–341, dez. 2011.

MORRIS, M. C. et al. Dietary fats and the of incident Alzheimer disease. **Arch Neurol.**, v. 60, n. 2, p. 194–200, 2003.

MORRIS, M. C. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 1, p. 1–13, 9 nov. 2011.

NOLAN, J. M. et al. Nutritional Intervention to Prevent Alzheimer's Disease: Potential Benefits of Xanthophyll Carotenoids and Omega-3 Fatty Acids Combined. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, n. 2, p. 367–378, 19 jun. 2018.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004.

PARILLI-MOSER, I. et al. Consumption of peanut products improves memory and stress response in healthy adults from the ARISTOTLE study: A 6-month randomized controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 11, p. 5556–5567, nov. 2021.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 18 dez. 2008.

SOUSA, M. J.; GUIMARÃES, J. Prevention of Alzheimer's disease: The role of the Mediterranean diet. **Revista de Nutrição**, v. 28, n. 6, p. 691–703, 1 dez. 2015.

TON, A. M. M. et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–14, 13 jan. 2020.

VALLS-PEDRET, C. et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 7, p. 1094, 1 jul. 2015.

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. **Frontiers Research**, v. 7, n. 1, p. 1161, 31 jul. 2018.

YEUNG, L.-K. et al. Multivitamin supplementation improves memory in older adults: a randomized clinical trial. The **American Journal of Clinical Nutrition**, v.118, p. 273-282, 24 maio 2023.