

Efeitos da ingestão dos ácido docosa-hexaenoico e ácido eicosapentaenoico sobre o sistema nervoso central de indivíduos saudáveis ou com patologias neuropsiquiátricas em diferentes faixas etárias: revisão sistemática

Effects of ingestion of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid on the central nervous system of healthy individuals or those with neuropsychiatric pathologies in different age groups: a systematic review

Marina Matos Souto¹, Gustavo Estevam Gonçalves Martins², Sabrina Henriquiele de Azevedo dos Santos³, Juliana Tomaz Pacheco Latini⁴, Kátia Calvi Lenzi de Almeida⁵

¹Médica pelo Instituto de Ciências Médicas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé

²Acadêmico de Medicina no Instituto de Ciências Médicas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé.

³Médica pelo Instituto de Ciências Médicas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé.

⁴Professora adjunta do Instituto de Ciências Farmacêuticas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé.

⁵Professora associada do Instituto de Ciências Médicas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé

E-mail: Marina Matos Souto – matossoutom@gmail.com

Resumo

Objetivo: Os ácidos graxos essenciais (AGE) ômega-3 dos tipos ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosa-hexaenoico (DHA), são benéficos para o sistema nervoso central (SNC) - com estudos demonstrando seu papel na mielinização, formação de sinapses, além da relação de sua deficiência com o desenvolvimento de patologias neurológicas e psiquiátricas. Portanto, o presente trabalho objetiva avaliar sistematicamente os efeitos da ingestão de EPA/DHA no SNC de humanos em diferentes faixas etárias e estados de saúde neurológica e psiquiátrica. **Metodologia:** Foi adotado o método PRISMA, a busca por estudos foi realizada na base de dados científicos Medline, sendo incluídos artigos publicados entre 2010-2021, publicados em língua inglesa, ensaios clínicos aleatórios (randomizados), e estudos observacionais. **Resultados:** 11 artigos foram selecionados e, em seguida, categorizados por temas. No desenvolvimento neuropsicomotor infantil, observou-se, com a suplementação, benefícios na aquisição da linguagem e obtenção de escores levemente melhores em testes neurológicos. Em adultos saudáveis, houve indícios de aumento na eficácia do processamento neural. No TDAH em crianças, melhores resultados em testes de atenção. Em indivíduos com esquizofrenia, houve menor perda da espessura cortical. Em idosos com déficit de memória ou doença de Alzheimer, maior oxigenação cerebral, menos inflamação e desaceleração da perda de massa cerebral. **Conclusão:** Constata-se, pela análise dos estudos, que os AGs EPA/DHA

beneficiam o SNC por meio de efeitos no neurodesenvolvimento, função cognitiva, prevenção de doenças e como estratégia terapêutica adjuvante.

Palavras-chave: Ácido Docosa-Hexaenoico. Ácido Eicosapentaenoico. Neuroproteção. Transtorno do Neurodesenvolvimento. Demência.

Abstract

Objective: The omega-3 essential fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are beneficial to the central nervous system (CNS), with studies demonstrating their role in myelination and synaptogenesis. Furthermore, its deficiency was correlated with the development of neurological and psychiatric pathologies. Therefore, the present work aims to systematically evaluate the effects of EPA/DHA ingestion on the CNS of humans in different age groups and neurological and psychiatric health status. Methodology: This study was conducted observing the PRISMA method; the search for studies was performed in the scientific database Medline. The inclusion criteria were articles published between 2010-2021, published in English, randomized clinical trials with humans, and observational studies. Results: 11 articles were selected and then categorized by topic. It was observed that in children's neuropsychomotor development the EPA/DHA supplementation benefited language acquisition and provided slightly better scores in neurological tests. In healthy adults, there was found evidence of an increase in the effectiveness of neural processing. In children with ADHD, the consumption of EPA/DHA was linked with better scores on tests of attention. In individuals with schizophrenia, there was less loss of cortical thickness. In older adults with memory deficits or Alzheimer's disease, results such as an increase in brain oxygenation, less inflammation, and slower brain mass loss were found. Conclusion: From the analysis of the studies, it appears that the ingestion of EPA/DHA benefits the CNS through effects on neurodevelopment, cognitive function, disease prevention, and as an adjuvant therapeutic strategy.

Keywords: Docosahexaenoic Acid. Eicosapentaenoic Acid. Neuroprotection. Neurodevelopmental Disorders. Dementia.

INTRODUÇÃO

São denominados ômega-3 os ácidos graxos poli-insaturados com uma dupla ligação no terceiro carbono a partir do grupo metil; dentre eles, se destacam ácido eicosapentaenoico (EPA), eicosapentaenoico (DPA) e ácido docosa-hexaenoico (DHA), os quais são compostos metabolicamente ativos¹. Os ácidos graxos ômega-3 são vitais para a manutenção da estrutura das membranas celulares, homeostasia do sistema nervoso, modulação imunológica e diversos outros processos metabólicos^{1,2}.

Em mamíferos, os ácidos linoleicos (LA) e α -linolênico (ALA) são considerados essenciais, ou seja, não são sintetizados eficientemente pelo organismo. Tal fato é

resultante da ausência de enzimas Δ -15 e Δ -12 dessaturases, impedindo a síntese de ômega-3 ou sua conversão a partir de ômega-6; além disso, em humanos, a atividade das enzimas Δ -5 dessaturase e Δ -6 dessaturase é baixa, o que limita o metabolismo de ALA e, conseqüentemente, a geração dos seus metabólitos^{3,4}. Portanto, tais ácidos graxos devem ser obtidos através da dieta.

O LA é um ácido graxo ômega-6 derivado de plantas e precursor do ácido araquidônico; já o ALA é o principal ômega-3 de origem vegetal, sendo precursor dos ácidos graxos EPA, DHA e DPA, que, por sua vez, são componentes relevantes das membranas fosfolipídicas nos tecidos do sistema nervoso e reprodutivos, além dos gametas^{4,5}.

As fontes animais de ômega-3 são majoritariamente peixes e produtos marinhos, sendo o EPA e o DHA encontrados em peixes das famílias *Scombridae*, *Clupeidae* e *Salmonidae*⁴. Nos animais contendo as enzimas dessaturase, o ALA é o precursor inicial para a geração de EPA, DPA e DHA, todos os peixes contam com δ 6-dessaturase, enzima necessária para a dessaturação inicial de LA e ALA, já a δ 5-dessaturase, necessária para a geração de EPA, só está presente nos peixes diádromos. Por consequência da diminuta geração de metabólitos ativos pela metabolização do ALA, os humanos dependem das fontes animais de ômega-3, sendo a ingestão exclusiva de ALA vegetal insuficiente para as demandas do organismo^{2,4}. O ALA está presente em vários óleos e alimentos de origem vegetais; dentre eles óleos canola e de colza, folhas verdes e castanhas⁴.

Os ômega-3 EPA e DHA são muito relevantes para a homeostase do sistema nervoso, especialmente o DHA. A substância cinzenta do cérebro conta com DHA representando 10% do total de ácidos graxos. No tecido ocular, os DHA estão concentrados nos segmentos de cones e bastonetes da retina, representando aproximadamente 35% dos ácidos graxos dessa zona retiniana. Desde a vida *in utero*, os ácidos graxos são necessários – especialmente para a maturação do cérebro. O desenvolvimento cerebral na puberdade também é influenciado por mecanismos dos ômega-3 – estes afetam processos de mielinização, formação de sinapses e poda neural. A nível celular, os ácidos graxos atuam em processos que concernem a fluidez das membranas, neuroinflamação, liberação de neurotransmissores, mielinização, transdução de sinais, sinaptogênese e crescimento neuronal^{3,6}.

A síntese de DHA é mínima ou inexistente no cérebro, sendo as demandas supridas por DHA sintetizado do fígado ou obtido da dieta. A metabolização de ALA até gerar DHA em humanos é bastante reduzida, tendo como agravantes alguns fatores que modulam negativamente essa conversão, como, por exemplo, a ingestão de mais de 3% da energia diária na forma de LA (ômega-6), fato bastante comum na dieta ocidental moderna. Em estudos com suplementação de ALA em gestantes e lactantes, não foi observado aumento nos níveis de DHA transferidos para o feto ou secretados no leite. Já o aumento no consumo de DHA nessa população resultou em maior transferência de DHA para o feto e secreção no leite. Diversos estudos reforçam a necessidade de ingestão regular de fontes de EPA e DHA, sem que haja, entretanto, consenso acerca das quantidades diárias. Logo, as recomendações variam e passam por modificações periódicas de acordo com a evolução dos estudos sobre o tema^{3,6}.

O consumo regular de ômega-3 vem sendo recomendado por várias entidades renomadas de saúde pública. Segundo a OMS, a ingestão diária de EPA+DHA deve ser de ao menos 250 mg em adultos, visando à prevenção de doenças cardiovasculares. Em crianças, o consumo diário de 150 mg é relevante para a otimização do desenvolvimento cerebral, ao passo que, em indivíduos com doenças cardiovasculares, a *American Heart Association* (AHA) recomenda o consumo diário de 1 g de EPA/DHA. Para aqueles com hipertrigliceridemia, a AHA sugere a suplementação com 2 a 4 g diários desses ácidos graxos, visando à redução de 20 a 40% dos triglicerídeos, sendo esta feita sob orientação médica^{7,8}.

Considerando os fatores supracitados e o crescente interesse populacional pelos pressupostos benefícios dos AGE ômega-3, o presente estudo objetiva explorar a literatura científica em busca de trabalhos que abordem os efeitos de EPA/DHA no SNC de humanos em diversas faixas etárias, sendo estes saudáveis ou com doenças neurológicas/psiquiátricas.

METODOLOGIA

A seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada seguindo a estratégia Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho) – (PICO)⁹:

Em humanos (População), o consumo dos ácidos graxos EPA/DHA, seja este por suplementação ou obtido da dieta (Intervenção), pode resultar em benefícios para o sistema nervoso central (Outcomes)?

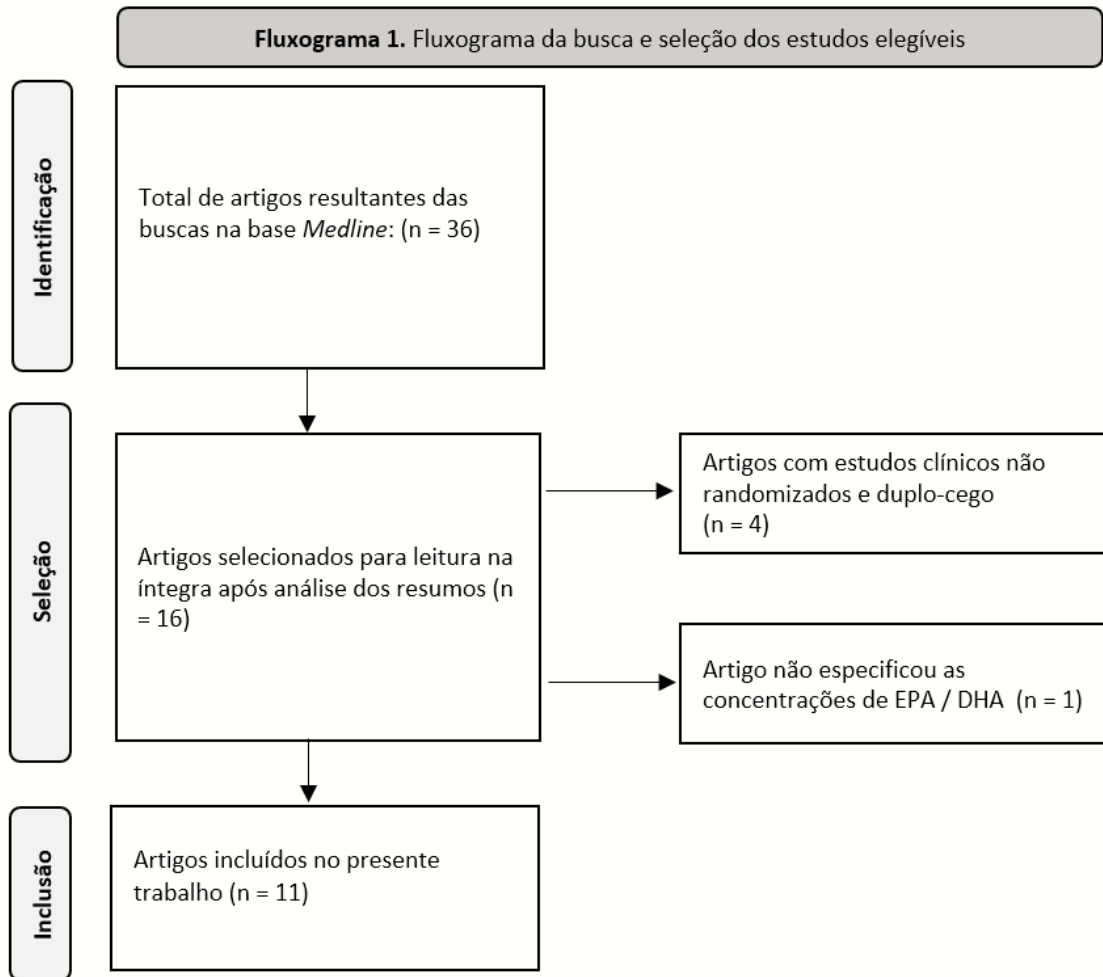
Para a execução desta revisão sistemática de literatura, adotamos os moldes sugeridos pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses* – Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises)¹⁰. A busca por estudos científicos foi realizada exclusivamente na base de dados científicos *Medline* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). As buscas foram realizadas entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021, sendo os critérios de inclusão: artigos publicados entre 2010-2021; publicados em língua inglesa; ensaios clínicos randomizados realizados com humanos; e estudos observacionais. Os seguintes descritores foram utilizados: EPA; DHA; *Nervous System* – a não utilização do termo ômega-3 se deu para a exclusão de estudos que não consideraram exclusivamente os efeitos dos AGE DHA/EPA em suas intervenções/observações.

A partir das buscas, os resumos de todos os artigos resultantes foram lidos e selecionados; aqueles que se encaixavam nos requisitos do estudo foram lidos na íntegra, sendo que alguns destes foram excluídos após a leitura completa. Os critérios para exclusão foram: revisão de literatura, estudos epidemiológicos, estudos que não focavam nos efeitos do ômega-3 no SNC, estudos que não avaliaram os níveis de EPA e DHA. Os dados dos artigos resultantes das buscas foram registrados em planilha no *software Excel*® e a síntese do processo de seleção dos estudos foi exposta em fluxograma.

RESULTADOS

Para a realização do presente estudo, foram avaliados os resumos dos 32 artigos resultantes das buscas na base *Medline*, sendo 16 destes selecionados para leitura na íntegra e 5 excluídos por fatores explicitados no fluxograma (figura 1). Os 11 trabalhos selecionados – sendo 10 deles ensaios clínicos randomizados – investigaram em diferentes grupos populacionais os efeitos das concentrações de EPA/DHA em diversas vertentes das funções neurológicas. Para melhor entendimento dos trabalhos analisados, foi elaborado um sumário de cada estudo com seus participantes, intervenções e resultados (quadro 1). Finalmente, os resultados foram discutidos pelos participantes do grupo em reuniões virtuais, devido às limitações impostas pela pandemia da COVID-19.

Figura 1 - Fluxograma da busca e seleção dos estudos elegíveis



Quadro 1 – Sumário dos estudos elegíveis

Autores/Ano	Participantes	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
Bauer et al., 2011	22 jovens adultos (18-34 anos) saudáveis e não usuários de suplementação nutricional.	<p>Estudo crossover randomizado duplo cego com dois grupos: EPA (cápsulas com 590 mg de EPA e 137 mg de DHA) e DHA (cápsulas com 159 mg de EPA e 417 mg de DHA). Suplementação em duas rodadas: 6 cápsulas por dia durante 1 mês, um mês sem suplementação e, por fim, troca de grupo para a realização de mais uma rodada de 1 mês de suplementação.</p> <p>Análise cognitiva por meio duas tarefas dirigidas à mensuração do tempo de processamento mental, componentes da bateria de testes SUCCAB. Gravação dos potenciais evocados visuais multifocais (mfVEPs) durante a realização dos testes, realizada pré e pós suplementação.</p>	Por meio da mensuração direta da atividade evocada cerebral, o estudo demonstrou que a suplementação rica em EPA alterou significativamente componentes nucleares que já foram atribuídos ao processamento visual magnocelular.	A redução de não-linearidades durante o processamento visual nos pacientes do grupo EPA sugere uma recuperação neural magnocelular mais eficiente após a ativação cortical. Os autores sugerem que esse efeito é consequência do aumento na disponibilidade de energia durante o pico da atividade metabólica de regiões específicas do córtex visual.
Bauer et al., 2014	13 adultos jovens (20 a 34 anos de idade) saudáveis.	<p>Estudo crossover randomizado duplo cego com 2 grupos: EPA (cápsulas com 590 mg de EPA e 137 mg de DHA) e DHA (cápsulas com 159 mg de EPA e 417 mg de DHA). Suplementação em duas rodadas: consumo diário de 6 cápsulas por 1 mês na primeira, um mês sem suplementação e, por fim, participantes trocados de grupo para mais 1 mês de suplementação.</p> <p>Os pacientes foram submetidos a ressonância magnética funcional fMRI durante a realização do teste Stroop de cores e palavras e do teste de memória de trabalho espacial da bateria cognitiva SUCCAB. O exame realizado em 3 momentos: antes da suplementação, no fim da primeira rodada e no fim da segunda rodada.</p>	No grupo EPA, se evidenciou redução na ativação funcional do córtex cingulado anterior esquerdo, além de aumento na ativação no giro pré-central direito, associados à redução no tempo de reação no teste Stroop. Já no grupo DHA, obteve-se aumento significativo na ativação funcional do giro pré-central direito durante os testes Stroop e memória de trabalho espacial, mas não ocorreram mudanças no desempenho comportamental.	Foi concluído que os pacientes suplementados com maior percentual de EPA realizaram menor esforço cerebral para a obtenção de um escore cognitivo superior. A ausência de melhor desempenho cognitivo nos indivíduos suplementados com DHA, pode indicar maior efetividade da suplementação de EPA para aumento da performance neurocognitiva.

Continua

Continuação do quadro 1

Autores/Ano	Participantes	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
Boespflu et al., 2015	21 idosos com queixas de déficits de memória. Todos não diagnosticados com demência e outras doenças que poderiam interferir nos resultados do estudo.	Estudo randomizado duplo cego com 2 grupos: óleo de peixe, recebendo 2.4 g de ômega 3 por dia (EPA:1.6 g, DHA:0.8 g; 4 cápsulas) e placebo, recebendo cápsulas de óleo de milho. A suplementação durou 24 semanas. Os padrões de resposta cortical dependente dos níveis de oxigenação (efeito BOLD) foram avaliados por fMRI durante a performance do teste de memória n-back. Os testes foram realizados identicamente na pré e pós-suplementação.	O grupo óleo de peixe, quando comparado ao grupo placebo apresentou aumento do efeito BOLD no cíngulo posterior direito e na região frontal superior esquerda durante o teste de memória. O aumento da concentração eritrocitária de EPA/DHA se correlacionou positivamente com o aumento do efeito BOLD durante algumas das etapas do teste n-back.	O estudo concluiu que a suplementação com ômega-3 levou ao aumento do efeito BOLD no giro cíngulado direito em resposta ao teste de memória de trabalho n-back, indicando que o aumento da ingestão diária de ômega-3 pode conferir efeito neuroprotetor em indivíduos com alto risco de declínio cognitivo.
Bos et al., 2015	38 crianças do sexo masculino (8 a 14 anos de idade) diagnosticadas com TDHA, não tratadas farmacologicamente ou medicadas exclusivamente com metilfenidato), pareadas com 38 crianças do sexo masculino na mesma faixa etária e sem diagnóstico de TDAH.	Estudo randomizado duplo cego cujos participantes receberam margarina placebo ou margarina fortificada com ômega-3 (650 mg DHA e 650 mg EPA a cada 10 gramas) por 18 meses. Metade dos meninos com TDAH recebeu a margarina com ômega-3, o restante recebeu margarina placebo. A mesma divisão se repetiu no grupo sem TDAH. Amostras de urina foram coletadas para mensuração da razão ácido homovanílico/creatinina como meio indireto para análise do turnover de dopamina. A severidade do TDAH foi medida por duas escalas respondidas pelos pais: CBCL e SWAN. Para análise cognitiva e mensuração da atividade cerebral, os participantes foram submetidos a fMRI e desafiados com um paradigma clássico durante o exame.	A suplementação de EPA/DHA resultou em melhores escores relativos a atenção nos testes de TDAH, com efeitos significativos nos dois grupos que receberam ômega-3. A suplementação não demonstrou efeitos nos testes cognitivos ou medidas da atividade cerebral na fMRI.	O estudo demonstrou que a suplementação de ômega-3 pode reduzir sintomas de TDAH, tanto para crianças com o transtorno, quanto para as neurotípicas. Os resultados obtidos sugerem a suplementação de ômega-3 como medida de suporte ao tratamento farmacológico do TDAH.

Continua

Continuação do quadro 1

Autores/Ano	Participantes	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
Escolano-Margarit et al., 2011	167 gestantes recrutadas antes da 20ª semana de gestação e 148 de seus filhos com 4 e 5,5 anos, respectivamente.	Estudo randomizado duplo cego com 4 grupos: 1. Óleo de peixe (500 mg DHA e 150 mg EPA); 2. 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF 400 mg); 3. Óleo de peixe + 5-MTHF; 4. Placebo. A suplementação se deu da 20ª semana até o fim da gestação. A composição de ácidos graxos plasmática e das hemácias das gestantes foi avaliada durante as 20ª e 30ª semanas de gestação e durante o parto. O desenvolvimento neurológico das crianças foi avaliado aos 4 anos pelo exame de Hempel e aos 5,5 anos pelo exame de Touwen.	O estudo não encontrou diferenças entre os grupos no que diz respeito à presença de disfunções neurológicas menores, pontuação de otimização neurológica (NOS) e escore de fluência. Entretanto, valores mais altos de DHA no plasma e hemácias de amostras colhidas do cordão umbilical durante o parto aumentaram as chances de melhores escores no NOS.	O estudo concluiu que altos níveis de DHA durante o parto resultaram em melhor desfecho neurológico da criança aos 5,5 de idade.
Ginty et al., 2017	255 adultos saudáveis (30 a 54 anos) sem qualquer diagnóstico psiquiátrico e com baixo consumo de ômega-3.	Estudo randomizado duplo cego no qual o grupo óleo de peixe (n=134) recebeu uma dose diária de 1000 mg EPA + 400 mg DHA em cápsulas. O grupo placebo (n=138) recebeu 1000 mg diárias de óleo de soja. A suplementação durou 18 semanas. Os afetos negativos e impulsividade foram mensurados por meio de escalas e da avaliação ecológica momentânea (EMA). Além disso, alterações funcionais nos sistemas corticolímbico e corticoestriatal foram investigadas por meio de fMRI.	O grupo óleo de peixe, quando comparado ao grupo placebo, não apresentou qualquer diferença estatisticamente significativa em relação a mensuração de afetos negativos e impulsividade. A fMRI não evidenciou qualquer diferença de ativação corticolímbica e/ou corticoestriatal entre os grupos.	O estudo concluiu que, em indivíduos saudáveis, a suplementação de ômega-3 por 18 semanas não afetou as atividades corticolímbica e corticoestriatais. Também não influenciou os afetos negativos e impulsividade dos participantes.
Jackson et al., 2016	84 idosos com queixas subjetivas de déficit de memória não associadas a dano neurológico. Todos saudáveis e não usuários de suplementos contendo ômega-3.	Estudo randomizado duplo cego com alocação dos participantes em 3 grupos: 1. Óleo de peixe (946,4 mg DHA, 160 mg EPA); 2. Multinutrientes (946,4 mg DHA + 160 mg EPA + 88 mg fosfatidilserina + 240 mg Ginkgo biloba + 1 mg ácido fólico + 24 mg vitamina B12); 3. Placebo. Monitoração da oxigenação cerebral pela Espectroscopia Funcional em Infravermelho Próximo (NIRS), permitindo avaliar o fluxo sanguíneo cerebral durante a realização de testes cognitivos.	Não foram encontradas diferenças significativas entre os 3 grupos no que diz respeito a NRIS e/ou escores nos testes cognitivos.	O estudo não corrobora o papel da suplementação de ômega-3 isolado, ou associado a multinutrientes, na modulação da hemodinâmica cerebral. Também não suporta melhora cognitiva decorrente da suplementação.

Continua

Continuação do quadro 1

Autores/Ano	Participantes	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
Levi et al., 2013	33 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer (DA) em estágios iniciais, em tratamento com inibidores da acetilcolinesterase por no mínimo 3 meses.	Estudo randomizado duplo cego com dois grupos: 1. Ômega-3 (4 cápsulas diárias de 430 mg DHA + 150 mg de EPA); 2. Placebo. A suplementação durou 6 meses. Foi realizada punção lombar antes e depois da suplementação. A composição de ácidos graxos do líquido cefalorraquidiano foi analisada, assim como os níveis de marcadores inflamatórios (IL-6 e receptor de IL-1) e biomarcadores da DA (P-tau, tau-total e β -amiloide1-42).	Maiores níveis de EPA/DHA foram observados no líquido cefalorraquidiano do grupo ômega-3, enquanto não foram observadas mudanças no grupo placebo. Aumento dos níveis de DHA foram inversamente proporcionais aos níveis de marcadores inflamatórios (receptor de IL-1 tipo II) e biomarcadores da DA (P-tau e tau-total).	Foi demonstrado que a suplementação com ômega-3 promove mudanças na composição de ácidos graxos do líquido cefalorraquidiano, sendo que o aumento de DHA se correlacionou com mudanças em níveis de biomarcadores da DA. Os mecanismos e consequências desses achados devem ser elucidados.
Meldrum et al., 2012	420 bebês nascidos a termo.	Estudo randomizado duplo cego com dois grupos suplementados do nascimento aos 6 meses de vida: 1. Ômega-3 (280 mg DHA + 110 mg EPA); 2. Placebo (azeite de oliva). Amostras de sangue foram colhidas do cordão umbilical durante o parto e após os 6 meses de suplementação, as composições de ácidos graxos das hemácias e do plasma foram analisadas. Aos 12 e 18 meses de vida, a linguagem das crianças foi avaliada pelo Inventário MacArthur-Bates de Desenvolvimento Comunicativo. O desenvolvimento global das crianças foi avaliado aos 18 meses pela Escala Bayley de desenvolvimento para bebês e crianças III (BSID-III) e pelo teste de comportamento infantil CBCL.	O grupo ômega-3 apresentou maior concentração eritrocitária e plasmática de DHA aos 6 meses se comparado ao grupo placebo. Em uma parcela do grupo ômega-3, os percentis no teste de MacArthur-Bates foram significativamente mais altos. Não foram notadas diferenças significativas entre os grupos no teste BSID-III.	O estudo concluiu que a suplementação de ômega-3 desde o nascimento resultou em benefícios concernentes à comunicação gestual em escore, mas não se demonstrou benéfica ao desenvolvimento global. Devido à adesão aquém do esperado à suplementação, sugere-se que a suplementação da mãe durante a lactação ou uso de fórmulas enriquecidas por ômega-3 sejam meios mais eficientes para fornecer tais nutrientes a crianças.

Continua

Continuação do quadro 1

Autores/Ano	Participantes	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
Pawelczyk et al., 2017	29 pacientes com esquizofrenia no primeiro episódio, cuja doença ainda não era tratada ou com tratamento de início recente.	Estudo randomizado duplo cego em dois grupos: 1. Ômega-3 (EPA:1320 mg; DHA:880 mg); 2. Placebo, e com duração de 26 semanas. Comparação da espessura cortical cerebral pré e pós-intervenção, através da obtenção de ressonância magnética (RNM) estrutural antes e depois das 26 semanas de suplementação.	Foi evidenciada menor perda de espessura cortical no grupo ômega-3 quando comparado ao grupo placebo. Os achados se concentraram nas regiões parieto-occipitais das áreas 7 e 19 de Brodmann no hemisfério esquerdo.	O estudo conclui que a suplementação prolongada com ômega-3 reduz a perda de espessura cortical em pacientes com casos iniciais de esquizofrenia. Sendo, então, um possível adjuvante no manejo da doença.
Pottala et al., 2014	1,111 mulheres na pós-menopausa entre 65 a 80 anos de idade, sem diagnóstico de demência	Amostras de sangue foram colhidas das mulheres enquanto estas participavam de outro estudo. A composição de ácidos graxos das hemácias foi avaliada por cromatografia gasosa; o índice de ômega-3, especificamente, foi definido pelas concentrações de EPA e DHA. 8 anos depois da coleta de sangue, as participantes foram submetidas a análise do volume cerebral por meio de RNM.	Maiores níveis de EPA/DHA foram associados a maior volume cerebral (2.1 cm ³). Os níveis de DHA foram mais associados com o volume cerebral total que os de EPA. Não foram encontradas associações entre o volume de lesões isquêmicas e as concentrações de ômega-3. O volume do hipocampo, especificamente, foi associado aos maiores índices de ômega-3.	Maiores níveis de ômega-3 foram associados a maior volume cerebral total e maior volume hipocampal. Os resultados obtidos indicam um papel de EPA/DHA na redução da atrofia hipocampal decorrente do envelhecimento.

DISCUSSÃO

Para a discussão dos achados da presente revisão, os artigos foram categorizados por temas, permitindo a análise dos efeitos de EPA/DHA no desenvolvimento neurológico, prevenção de doenças e como terapia para condições clínicas já estabelecidas.

Efeitos de EPA/DHA no desenvolvimento neuropsicomotor infantil

Importantes componentes das membranas neuronais, os ômega-3 são incorporados ao SNC majoritariamente entre o terceiro trimestre gestacional e primeiro ano de vida, sendo sua obtenção dependente da transferência placentária e aleitamento materno. Os efeitos da suplementação gestacional e perinatal de AGE, portanto, são alvos de inúmeras investigações em humanos, resultando estas em dados conflitantes. Altos níveis de EPA/DHA durante a gestação e lactação são associados a ganhos do desenvolvimento neuropsicológico, redução de partos prematuros e prevenção de distúrbios neurológicos. Entretanto, diversos estudos não foram capazes de associar a suplementação a ganhos neurocognitivos^{11,12}.

Utilizando suplementação com altas doses de EPA/DHA em um ensaio randomizado duplo-cego, Meldrum et al. 2012¹¹ investigaram os possíveis efeitos dos AGE no neurodesenvolvimento infantil, com destaque para a aquisição da linguagem. Dois grupos foram criados a partir de 420 bebês australianos, sendo estes suplementados do nascimento aos 6 meses com cápsulas contendo alta dose de ômega-3, especialmente DHA, ou placebo. Participaram do estudo bebês em aleitamento materno ou alimentados por fórmulas, não sendo o uso de fórmula fator de exclusão. Aos 6, 12 e 18 meses de vida, as crianças tiveram seu desenvolvimento neuropsicológico avaliado pela Escala Bayley de desenvolvimento para bebês e crianças III (BSID-III) e pelo teste de comportamento infantil CBCL. A aquisição da linguagem, por sua vez, foi explorada pelo Inventário de Desenvolvimento Comunicativo de Macarthur-Bates aos 12 e 18 meses.

Estudos acerca da suplementação de AGE em crianças comumente utilizam testes neurocognitivos globais; estes, embora validados e muito tradicionais, podem carecer da sensibilidade adequada para avaliar os efeitos mais sutis da

suplementação. Tendo em vista tais limitações, os autores lançaram mão de testes mais sensíveis, os quais abarcam o neurodesenvolvimento, fatores comportamentais e a linguagem. Apesar da nova metodologia e utilização da suplementação em altas doses, não foram constatados efeitos positivos no neurodesenvolvimento e comportamento. Entretanto, na avaliação da linguagem, um dos subgrupos suplementados apresentou resultados superiores na aquisição da linguagem gestual, sendo este um marco relevante e que precede a obtenção da fala.

A literatura acerca dos benefícios dos AGE na infância geralmente se concentra nos primeiros anos de vida, principalmente na fase de aleitamento materno. Buscando expandir os conhecimentos acerca da influência destes no desenvolvimento infantil, Escolano-Margarit et al. 2010¹², avaliaram crianças aos 4 e 5 anos de vida. Seu projeto de intervenção recrutou mulheres de três países na segunda metade da gestação, sendo formados quatro grupos; estes receberam suplementação rica em DHA e EPA, 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), ambos ou placebo; a suplementação durou da vigésima semana gestacional até o parto. Após o parto, o aleitamento materno exclusivo foi estimulado, e aqueles que necessitaram de fórmula receberam um produto padronizado.

Aos 4 e 5.5 as crianças passaram por uma avaliação neurológica, sendo esta realizada com o teste de Hempel aos 4 e 5 anos com a avaliação de Touwen. O estudo evidenciou níveis mais altos de DHA no plasma materno e no sangue do cordão umbilical na trigésima semana nos grupos que receberam AGE isolados ou associados ao 5-MTHF, se comparados ao placebo e 5-MTHF isolado, constatando-se, então, ótima distribuição dos nutrientes para o feto. Na análise neurológica, entretanto, a suplementação com AGE não se correlacionou, de modo estatisticamente significativo, a melhores desempenhos. Notou-se uma relação entre níveis mais altos de DHA no sangue materno e fetal com melhor performance na avaliação neurológica aos 5.5 anos.

Embora sutis, os resultados positivos apresentados nos dois estudos indicam um papel benéfico da ingestão de EPA/DHA, com indícios consistentes da transferência do nutriente durante a gestação e amamentação. Sabe-se que a verificação dos efeitos da reposição nutricional em indivíduos saudáveis é um processo complexo e em constante aprimoramento, e, apesar de suas limitações, os estudos por nós analisados trazem resultados promissores acerca dos benefícios duradouros da suplementação de ômega-3, seja ela na gestação ou na vida pós-natal.

Efeitos de EPA/DHA em adultos saudáveis

A manutenção de níveis adequados de ômega-3 é frequentemente associada ao aprimoramento de diversas funções neurais, como memória, processamento visual e aprendizado. Entretanto, a despeito da crescente popularidade de suplementação dos AGE na idade adulta, não existe consenso sobre a veracidade desses benefícios e possíveis mecanismos envolvidos. São hipotetizadas alterações das funções corticais, assim como aumento da perfusão cerebral, redução da neuroinflamação e modulação da transmissão sináptica como modalidades de atuação dos AGE no encéfalo. Pela existência de estudos prévios de ressonância magnética funcional (fMRI) demonstrando aumento da resposta BOLD (resposta dependente do nível de oxigênio sanguíneo) em regiões corticais após suplementação de DHA, Bauer et al. 2011¹³, avaliaram os efeitos suplementação com níveis diferentes de EPA e DHA na função cortical magnocelular e parvocelular.

Para o estudo, foram recrutados jovens adultos, sem comorbidades neuropsicológicas; os 22 participantes foram divididos em dois grupos – EPA e DHA – com dois períodos de suplementação de um mês. Os efeitos da suplementação na velocidade de processamento cerebral foram realizados por meio da mensuração dos potenciais evocados visuais multifocais (mfVEPs) durante a realização das etapas de avaliação do tempo de reação simples e complexo do teste SUCCAB. Bauer et al. 2011¹³, comprovaram, pela mensuração dos mfVEPs, que a suplementação rica em EPA alterou componentes relacionados ao processamento visual magnocelular, não foram relatados efeitos na via parvocelular.

Seguindo as investigações, Bauer et al. 2014¹⁴, avaliaram a suplementação rica em EPA quando comparada ao DHA no que concerne à ativação funcional para performances cognitivas. Jovens adultos foram selecionados para suplementação e divididos em 2 grupos: EPA e DHA; a fMRI seguiu como método de avaliação, sendo os pacientes avaliados durante a realização do teste Stroop de cores e palavras e do teste de memória de trabalho espacial da bateria cognitiva SUCCAB.

Nos consumidores de EPA, a fMRI evidenciou redução na ativação funcional do córtex cingulado anterior esquerdo, além de aumento na ativação no giro pré-central direito, associados à redução no tempo de reação no teste Stroop. Já o grupo DHA obteve aumento significativo na ativação funcional do giro pré-central direito durante os testes Stroop e memória de trabalho espacial, mas não ocorreram

mudanças no desempenho comportamental. Tais resultados são baseados na interpretação da eficiência neural, ou seja, a velocidade e menor esforço sendo necessários à realização de uma tarefa. Em sumário, o estudo evidenciou que a suplementação rica em EPA reduz a ativação funcional, assim como a DHA; entretanto, as melhorias comportamentais só foram notadas nos consumidores de altas doses de EPA, indicando superioridade deste.

Avaliando os efeitos dos AGE ômega-3 na impulsividade e afetos negativos em adultos saudáveis, Ginty et al. 2017¹⁵, investigaram se os efeitos positivos destes nutrientes previamente reportados na literatura poderiam ser atribuídos a alterações funcionais nas regiões corticolímbicas e corticoestriatais. O estudo contou com 255 adultos saudáveis, divididos em grupo placebo e grupo óleo de peixe rico em EPA/DHA, estes consumiram o suplemento por 18 semanas. Os participantes foram submetidos a avaliação ecológica momentânea (EMA) e fMRI. A intervenção não apresentou efeitos estatisticamente significantes no que diz respeito à redução da impulsividade e afetos negativos; também não foram notadas diferenças funcionais nas áreas alvo da fMRI.

Efeitos de EPA/DHA no TDAH

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) figura entre os distúrbios psiquiátricos mais prevalentes da infância, especialmente no sexo masculino. A condição é rotineiramente tratada com fármacos estimulantes, podendo a terapia ser complementada com medidas de suporte – nesse contexto, os AGE ômega-3 são considerados uma promissora estratégia adjuvante. Entretanto, a efetividade destes ainda carece de dados mais conclusivos; nos estudos em animais, níveis encefálicos reduzidos de ômega-3 foram associados a maior impulsividade; já nos estudos em crianças e adolescentes, baixos níveis plasmáticos de AGE foram correlacionados ao TDAH. A suplementação como tratamento adjuvante, porém, segue com resultados conflitantes¹⁶.

Os efeitos da suplementação dietética de ômega-3 foram investigados por Bos et al. 2015¹⁶, em estudo duplo cego randomizado com crianças do sexo masculino diagnosticadas com TDAH sem tratamento ou medicadas com metilfenidato, e em crianças sem o diagnóstico. Por 16 semanas, metade dos participantes com TDAH e do grupo controle consumiram margarina fortificada com EPA e DHA, enquanto os dois grupos controle receberam margarina comum. Todos os participantes

passaram por análises dos níveis de AGE na pré e pós suplementação; a razão de ácido homovanílico (HVA)/ureia na urina também foi analisada para mensuração do turnover dopamínico. Os testes de comportamento infantil CBCL e escala SWAN para TDAH foram aplicados na pré e pós intervenção, e os participantes também foram submetidos a fMRI.

Os resultados indicaram efeitos positivos da suplementação de ômega-3 na atenção, seja em crianças com TDAH, como nas sem o transtorno. A performance durante a fMRI não apresentou diferenças entre os grupos, assim como os níveis do turnover de dopamina, ou seja, os benefícios observados não se correlacionam com as vias dopaminérgicas. Apesar dos efeitos positivos da suplementação, estes são discretos, indicando um papel de adjuvância, e não de substituição, da terapia medicamentosa.

Efeitos de EPA/DHA na esquizofrenia

A redução do volume cerebral e espessura cortical, tem sido correlacionada com a evolução da esquizofrenia, especialmente nas regiões fronto-temporais e hipocampais, tais alterações podem preceder as manifestações clínicas. As deficiências de ômega-3 também têm sido relatadas em indivíduos com esquizofrenia, especialmente nos estágios iniciais. Tendo isso em vista, Pawełczyk et al. 2017¹⁷, avaliaram a eficácia da suplementação com EPA/DHA em indivíduos recém diagnosticados com esquizofrenia – virgens de tratamento ou em início da terapia; metade dos participantes recebeu o suplemento e o restante consumiu placebo.

Comparando as RNM obtidas nas pré e pós-suplementação, notou-se menor perda da espessura cortical no grupo EPA/DHA, sendo as diferenças concentradas no córtex parieto-occipital esquerdo, especialmente nas áreas de Brodmann 7 e 19 – relacionadas a integração de informações do ambiente externo, além da propriocepção. Logo, a maior disponibilidade de AGE, em indivíduos nos estágios iniciais ou com propensão a esquizofrenia, está relacionada a possíveis propriedades protetoras.

Efeitos de EPA/DHA em idosos com déficit de memória ou doença de Alzheimer

O envelhecimento figura como importante fator de risco para o desenvolvimento de demências e outros déficits cognitivos, sendo a redução do volume encefálico e

aumento das áreas isquêmicas reportados como manifestações prévias ao surgimento dos sintomas. Concentrados no SNC, os AGE ômega-3 são relacionados a efeitos protetores contra a neurodegeneração, sendo o DHA implicado como promotor da plasticidade sináptica e neurogênese, além de efeitos anti-inflamatórios e redução de estresse oxidativo. Objetivando avaliar o papel protetor da suplementação nutricional contra as demências, Jackson et al., 2016¹⁸ realizaram um projeto de intervenção com seis meses de suplementação de EPA/DHA (rica em DHA), fosfatidilserina (PS), ácido fólico e Ginkgo biloba visando observar os efeitos na hemodinâmica cerebral e função cognitiva em adultos entre 50 a 70 anos, estes relatam déficits de memória, mas não tinham o diagnóstico de demência.

Dos 248 participantes recrutados, surgiram 3 grupos: DHA, DHA + PS + Ginkgo biloba + vitamina B12, e placebo, todos passaram por 6 meses de suplementação, com testes pré e pós intervenção. A avaliação foi realizada por meio da Espectroscopia Funcional em Infravermelho Próximo (NIRS), a qual monitora o status de oxigenação dos tecidos, podendo avaliar a oxigenação cerebral durante a realização de atividades; no presente estudo os participantes passavam pela NIRS durante a realização de uma bateria de avaliação cognitiva. Apesar da suplementação e boa adesão dos participantes, não foram observados efeitos positivos da suplementação em nenhum dos grupos quando comparados ao grupo placebo.

Também avaliando os efeitos da suplementação de EPA/DHA em adultos com queixas de déficits de memória, Boespflug et al. 2015¹⁹, teorizaram um papel destes lipídios em lentificar a progressão das doenças neurodegenerativas, caso a suplementação seja iniciada precocemente. No estudo, submeteram idosos a um protocolo de 24 semanas de suplementação, seguida pela aplicação de testes relacionados a memória de trabalho durante uma fMRI; o grupo suplementado foi comparado a um grupo placebo. O efeito BOLD foi avaliado durante a realização do teste de memória n-back, pré e pós-suplementação.

Foram constatados aumentos do efeito BOLD no giro do cíngulo direito no grupo EPA/DHA, sendo que os níveis aumentados de EPA/DHA nas hemácias do grupo suplementado se correlacionam positivamente ao aumento do efeito BOLD durante a realização de tarefas de memória de trabalho. Conclui-se que a suplementação com EPA/DHA gera aumento da oxigenação cortical, a qual pode promover maior integridade estrutural e funcional ao córtex. Por conseguinte, os autores sugerem

que o aumento da disponibilidade de AGE ômega-3 possa mitigar a progressão do declínio cognitivo.

Por meio de estudo longitudinal e com número elevado de participantes, Pottala et al. 2014²⁰, avaliaram a redução do volume cerebral e sua associação com os níveis de EPA/DHA nas hemácias. A hipótese de um papel protetor dos ômega-3 sobre a neurodegeneração associada ao envelhecimento foi testada em duas etapas: primeiramente, os autores colheram amostras de sangue de mulheres participantes de outro estudo, sendo os níveis de ômega-3 das amostras quantificado; 8 anos depois as mulheres passaram por mensuração do volume cerebral por ressonância magnética (RNM). As participantes foram recrutadas entre 65 a 80 de idade, e ao todo, 1.111 mulheres concluíram o estudo.

Além do volume cerebral, a presença de lesões isquêmicas também foi avaliada, sendo tal variável diretamente relacionada a uma maior idade, mas não teve correlação com os níveis plasmáticos de ômega-3. No que diz respeito ao volume cerebral, os autores constataram que níveis absolutos de ômega-3 – 3,2% mais altos que a média – foram associados a volumes cerebrais 0.48% maiores. Altos níveis de EPA/DHA também se associaram a maiores volumes hipocampais; diferenças de tamanhos em outras regiões encefálicas não foram encontradas. Conclui-se que maiores reservas teciduais de ômega-3 podem desacelerar a perda de função cognitivas e doenças relacionadas à atrofia cerebral.

No estudo OmegaAD, Levi et al., 2013²¹ avaliaram a suplementação rica em DHA em idosos com doença de Alzheimer (DA) leve ou moderada, sendo analisados os níveis dos AGE no líquido cefalorraquidiano (CSF) e correlacionados com a presença de marcadores inflamatórios e proteínas padrão da DA. Os participantes foram suplementados por 6 meses, sendo alocados no grupo ômega-3 ou placebo. Todos os participantes foram submetidos a punção lombar pré e pós suplementação. O material foi analisado para composição lipídica, níveis de IL-6 e receptor de IL-1, P-tau, tau-total e β -amiloide¹⁻⁴². Após o período de suplementação, os autores constataram aumento do número de AGE no CSF, sendo que o aumento no CSF se correlacionou com o do plasma. A maior concentração de ômega-3 se correlacionou com mudanças quantitativas na presença de marcadores inflamatórios e proteínas da DA no CSF, sugerindo mudanças na patogênese da doença, principalmente se tratando dos estágios iniciais.

Limitações

Dentre as limitações deste trabalho, podemos citar a janela temporal selecionada (2010–2021), a restrição aos estudos publicados em língua inglesa. Além disso, a busca em base de dados única (Medline – Pubmed), exclui trabalhos disponíveis em outros veículos. Portanto, a temática carece de exploração ampliada.

CONCLUSÕES

Constata-se, pela análise dos estudos selecionados, que a suplementação dos ômega-3, bem como a boa manutenção de seus níveis basais destes pela dieta, está relacionada a benefícios a saúde, com efeitos comprovados no neurodesenvolvimento, função cognitiva, prevenção de doenças e como estratégia terapêutica adjuvante. Dos 11 estudos avaliados, 9 comprovaram resultados positivos em seus participantes, não tendo sido relatados efeitos deletérios da suplementação. Portanto, a obtenção de níveis adequados de AGE se consolida como estratégia relevante para a promoção de saúde abrangendo diversas faixas etárias.

Ainda assim, tendo em vista que o tema carece de uma exploração mais ampla nos estudos até então publicados, é imprescindível um maior número de estudos, além de um maior grau de evidência científica para que as recomendações nutricionais e prescrição de suplementos sejam aplicáveis à prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Albert BB, Derraik JG, Cameron-Smith D, Hofman PL, Tumanov S, Villas-Boas SG, et al. Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Sci Rep.* 2015 Jan 21(5):7928.
2. Amorim TL, Duarte LM, de la Fuente MA, de Oliveira MAL, Gómez-Cortés P. Fast capillary electrophoresis method for determination of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in marine oils omega-3 supplements. *J Chromatogr A.* 2020 Fev 22;1613:460641.
3. Innis SM. Omega-3 Fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48 Suppl 1:S16–24.
4. Rodríguez M, G Rebollar P, Mattioli S, Castellini C. n-3 PUFA Sources (Precursor/Products): A Review of Current Knowledge on Rabbit. *Animals (Basel).* 2019 Out 15;9(10):E806.
5. Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Why and How Meet n-3 PUFA Dietary Recommendations. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:364040.

6. Emery S, Häberling I, Berger G, Walitza S, Schmeck K, Albert T, et al. Omega-3 and its domain-specific effects on cognitive test performance in youths: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 05;112:420-36.
7. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):151-2.
8. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Br). Informe Técnico n. 56, de 6 de fevereiro de 2014 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2014 [acesso em 2021 Feb 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes-anexos/57de2014/arquivos/492json-file>
9. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2007 Jun;15(3):508-511.
10. Galvão TF, Pansani TSA, Harrada D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2015 Jun;24(2):335-342.
11. Meldrum SJ, D'Vaz N, Simmer K, Dunstan JA, Hird K, Prescott SL. Effects of high-dose fish oil supplementation during early infancy on neurodevelopment and language: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2012 Oct 28;108(8):1443-54.
12. Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, Csábi G, Parrilla-Roure M, Cruz F, et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr.* 2011 Jun;141(6):1216-23.
13. Bauer I, Crewther DP, Pipingas A, Rowsell R, Cockerell R, Crewther SG. Omega-3 fatty acids modify human cortical visual processing--a double-blind, crossover study. *PLoS One.* 2011;6(12):e28214.
14. Bauer I, Hughes M, Rowsell R, Cockerell R, Pipingas A, Crewther S, et al. Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Mar;29(2):133-44.
15. Ginty AT, Muldoon MF, Kuan DCH, Schirda B, Kamarck TW, Jennings JR, et al. Omega-3 Supplementation and the Neural Correlates of Negative Affect and Impulsivity: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Midlife Adults. *Psychosom Med.* 2017 Jun;79(5):549-56.
16. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmaier H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Set;40(10):2298-306,
17. Pawełczyk T, Piątkowska-Janko E, Bogorodzki P, Gębski P, Grancow-Grabka M, Trafalska E, et al. Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophr Res.* 2018 05;195:168-75.
18. Jackson PA, Forster JS, Bell JG, Dick JR, Younger I, Kennedy DO. DHA Supplementation Alone or in Combination with Other Nutrients Does not Modulate Cerebral Hemodynamics or Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Nutrients.* 2016 Feb 9;8(2):86.

19. Boespflug EL, McNamara RK, Eliassen JC, Schidler MD, Krikorian R. Fish Oil Supplementation Increases Event-Related Posterior Cingulate Activation in Older Adults with Subjective Memory Impairment. *J Nutr Health Aging*. 2016 Feb;20(2):161-9.
20. Pottala JV, Yaffe K, Robinson JG, Espeland MA, Wallace R, Harris WS. Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study. *Neurology*. 2014 Feb 4;82(5):435-42.
21. Freund Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén Irving G, Eriksdotter M, et al. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):428-36.

Submissão: 18/02/2022

Aprovação: 15/12/2022