



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

MARIA FERNANDA FELTRIN DE OLIVEIRA

**EFEITO DA DIETA NA COGNIÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DEMÊNCIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2025

MARIA FERNANDA FELTRIN DE OLIVEIRA

**EFEITO DA DIETA NA COGNIÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DEMÊNCIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Doutora Ana Marice Teixeira Ladeia

SALVADOR

2025

Dedico este trabalho a todas as pessoas que, junto comigo, transformam meus sonhos em realidade.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial aos meus pais e a Tiza por tudo que investem em mim.

RESUMO

Introdução: Demências são síndromes clínicas caracterizadas pela deterioração das funções cerebrais superiores sem rebaixamento do nível de consciência. Nesse contexto, a dieta surge como uma possibilidade de fator influenciador da cognição em pacientes com demências em diversos ensaios clínicos. **Objetivos:** Avaliar a influência da dieta sobre a função cognitiva dos pacientes com demências. **Métodos:** Uma revisão sistemática de literatura foi desenvolvida em concordância com o PRISMA 2020 e sob o número de registro PROSPERO CRD42025623108. A busca bibliográfica foi conduzida utilizando as bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo, Cochrane e LILACS. **Resultados:** A busca resultou em 383 artigos e 5 estudos foram incluídos na revisão. Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados e, neles, Souvenaid, o extrato de *Spirulina maxima* e o pó de mirtilo mostraram, com significância estatística, efetividade na melhora objetiva da cognição em pessoas com demência. Souvenaid mostrou em 24 meses 35% menos piora ($P=0,005$) no escore Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB), 65% de redução do declínio cognitivo ($P = 0.014$) no NTB 5 item-composite e 76% de redução do declínio cognitivo no domínio memória do NTB ($P = 0.008$). Em 24 meses, mostrou ainda 45% menos piora nos parâmetros do CDR-SB. Extrato de *Spirulina maxima* provocou melhora nos domínios de aprendizado visual ($P=0,007$) e memória visual de trabalho ($P=0,024$) e o pó de mirtilo provocou diminuição de sintomas cognitivos no dia a dia ($P<0,05$), medido pelo Dysexecutive Questionnaire. Chama a atenção a variação nos tamanhos amostrais dos estudos incluídos. **Discussão:** Os estudos encontraram melhores resultados cognitivos em pacientes em estágios mais precoces de desenvolvimento da síndrome demencial. Ademais, os achados desta revisão sistemática concordam com dados da literatura pré-existente acerca do tema, exceto para o caso do extrato de *Spirulina maxima*, que apresenta evidências menos volumosas. **Conclusão:** A mudança dos hábitos alimentares, especificamente com o uso de Souvenaid, pó de mirtilo ou *Spirulina maxima*, pode ter um efeito positivo sobre a cognição em indivíduos com demência e, dessa forma, a dieta pode atuar como coadjuvante ao tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: “Cognição”; “Demência”; “Dieta”; “Testes de Estado Mental e Demência”.

ABSTRACT

Introduction: Dementias are syndromes characterized by the deterioration of higher cerebral functions without altering of the consciousness level. In this scenario, diet arises as a factor influencing the cognition of people with dementias in several clinical trials. **Aims:** Analyse the influence of diet on the cognitive function on patients with dementia. **Methods:** A systematic review of literature was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines and under the PROSPERO registration number of CRD42025623108. The bibliographical Search was carried out in MEDLINE/Pubmed, Scielo, Cochrane and LILACS. **Results:** The search yielded 382 articles, and five studies were included in this review. All included studies were double-blind, placebo controlled, randomized clinical trials. In them, Souvenaid, *Spirulina maxima* extract, and blueberry powder showed, with statistical significance, effectiveness in objectively bettering the cognition of people with dementia. Souvenaid, in 24 months, reduced the worsening of performance in Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) by 35% (P=0.005), in NTB 5 item-composite by 65% (P = 0,014), and in the memory domain of the NTB score by 76% (P = 0,008). In 24 months, it showed yet 45% less worsening in the CDR-SB parameters. *Spirulina maxima* extract caused an improvement in visual learning (P=0.007) and visual working memory (P=0.024) domains, while blueberry powder reduced cognitive symptoms in daily life measured by the dysexecutive questionnaire (P<0.05). The great variability in sample sizes calls to attention. **Discussion:** The studies found better cognitive results in patients with more incipient illness. Furthermore, the findings in this systematic review agree with pre-existing literature, except for *Spirulina maxima*, which showed less robust body of evidence. **Conclusion:** The change in feeding habits, specifically with the use of Souvenaid, blueberry powder or *Spirulina maxima* extract, can have positive effect on the cognition of patients with dementia. Therefore, diet can act as adjuvant in the pharmacological therapy for dementias.

Keywords: “Cognition”; “Dementia”; “Diet”; “Diet Therapy”

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ESCORE ABC	25
FIGURA 2: PRISMA flow diagram	36
FIGURA 3: Análise do risco de vies pelo Rob2	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Pontos-chave para o diagnóstico etiológico das síndromes demenciais	23
TABELA 2: Instrumentos para avaliação da cognição tabular	29
TABELA 3: Recomendações da dieta Mind	30
TABELA 4: Estudos incluídos na presente revisão sistemática de literatura e suas características	37
TABELA 5: Resultados encontrados pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática de literatura	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β – Proteína beta amiloide

APP – Proteína transmembrana (Precursor da Proteína Amiloide)

AVC – Acidente vascular cerebral

BTN – Bateria de Testes Neuropsicológicos

CDR – Clinical Dementia Rating (Escala de Avaliação Clínica de Demência)

CDR-SB – Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes

CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Escore para presença de placas neuríticas)

CSF – Líquido Cefalorraquidiano

DA – Doença de Alzheimer

DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension (Abordagens Dietéticas para Interromper a Hipertensão)

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DEX – Dysexecutive Questionnaire (Questionário Disexecutivo)

DHA – Ácido Docosahexaenoico

EF – Exercício físico

ENF – Emaranhados Neurofibrilares

EPA – Ácido Eicosapentanoico

Gc – Grupo Controle

Gi – Grupo Intervenção

HDL – Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade

HVLT – Hopkins Verbal Learning Test (Teste de Aprendizagem Verbal de Hopkins)

IC – Intervalo de Confiança

iAcE – Inibidores da acetilcolinesterase

ITm – Intenção de Tratar Modificada

LDL – Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MCI – Mild cognitive impairment (Comprometimento Cognitivo Leve)

MEDI diet – Dieta Mediterrânea Tradicional

MEEM – Miniexame do Estado Mental

MeSH – Medical Subject Headings

MIND – Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Avaliação Cognitiva de Montreal)

NMDA – N-Metil-D-Aspartato (Receptor)

NTB – Neuropsychological Test Battery

OR – Odds Ratio (Razão de Chances)

PP – Por Protocolo (Análise estatística)

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

RoB 2 – Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane, Revisão 2)

SciELO – Scientific Electronic Library Online

SM70EE – Extrato de Spirulina maxima a etanol 70%

STROBE – STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (Instrumento para estudos observacionais)

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 DEFINIÇÃO DE DEMÊNCIA	19
3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS	19
3.3 FISIOPATOLOGIA DAS DEMÊNCIAS	20
3.3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	20
3.3.2 FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA VASCULAR.....	22
3.4 DIAGNÓSTICO DAS DEMÊNCIAS.....	23
3.4.1 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	24
3.4.2 DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA VASCULAR	26
3.5 HISTÓRIA NATURAL DAS DEMÊNCIAS	26
3.5.1 DOENÇA DE ALZHEIMER	27
3.5.2 DEMÊNCIA VASCULAR.....	27
3.6 TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS.....	27
3.7 INFLUÊNCIA DA DIETA NA COGNIÇÃO	28
3.8 DIETAS MAIS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 DESENHO DO ESTUDO	32
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	32
4.3 CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE	32
4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....	33

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS	33
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS	33
4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	34
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	34
5. RESULTADOS	35
5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	35
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	36
5.3 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	40
5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	42
6. DISCUSSÃO	52
7. CONCLUSÃO	57
8. REFERÊNCIAS	58

1. INTRODUÇÃO

O Brasil tem vivido o princípio de uma transição demográfica, com aumento significativo da longevidade e conseqüente crescimento da população idosa (acima de 60 anos). Nesse contexto, a doença de Alzheimer e outras demências, por serem enfermidades tipicamente associadas ao processo de envelhecimento, tiveram sua relevância amplificada pelo momento demográfico vivido pelo Brasil nos últimos anos ^{1,2}.

Além disso, as principais causas de demência, a saber, doença de Alzheimer e a demência vascular, estão associadas a fatores de risco modificáveis que são muito frequentes na população brasileira, como obesidade, hipertensão sistólica e hiperglicemia. Nesse sentido, dados da Organização Mundial da Saúde indicam que, em 2016, 22,30% dos adultos brasileiros eram obesos, um número que vinha em ascensão, e que, em 2019, 45% dos adultos entre 30 e 79 anos de idade cursavam com hipertensão arterial sistêmica ^{1,3,4}.

Para a América Latina, Prince, et al (2013) encontrou uma prevalência de demências de 8,50% na população com mais de 60 anos de idade, um número que supera a faixa de 5% a 7% onde se encaixaram a maioria dos números encontrados no mesmo estudo para a prevalência desse grupo de doenças nas outras regiões analisadas ⁵.

No Brasil, de 1990 para 2021, observou-se aumento de 134% na prevalência geral das demências. Entretanto, quando da observação de curvas com padronização por faixa etária, é perceptível que no mesmo período, a prevalência desse grupo de doenças permaneceu estável, o que sugere, mais uma vez, a relevância do crescimento da população idosa nesse contexto ⁶.

Além disso, no Brasil, estudos acerca da prevalência de demências diferem bastante em seus resultados, fenômeno atribuído especialmente à localidade em que o estudo em questão foi desenvolvido. As prevalências encontradas para a população acima de 60 anos por diferentes estudos em Ribeirão Preto, São Paulo e Tremembé foram, respectivamente, 12,5%, 12,9% e 17,5% ¹. Ademais,

estimativas indicam que em 2016, havia 1.691.024 pessoas vivendo com demência no país ¹.

Demências são síndromes clínicas heterogêneas e complexas que levam a disfunção cerebral progressiva e difusa. Elas se caracterizam pela deterioração das funções cerebrais superiores sem rebaixamento do nível de consciência, prejudicando a autonomia e funcionalidade do indivíduo, além de sua performance em tarefas cotidianas. Além disso, tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais influenciam e contribuem para sua fisiopatologia, contexto no qual comorbidades e doenças crônicas não transmissíveis tem destaque ^{7,8}.

Por se tratar de uma entidade sindrômica, existem diferentes tipos de demências, cada uma com sua etiologia, apresentação clínica inicial, história natural e transtornos associados. Nesse contexto, as formas mais comuns de demência são a doença de Alzheimer e a demência vascular, seguidas de formas mistas de Alzheimer com acometimentos cerebrovasculares ⁸.

A demência vascular é causada majoritariamente por um ou diversos insultos isquêmicos ao tecido encefálico, representados por infartos encefálicos e outras formas de hipóxia ou hemorragia ⁹.

Paralelamente, a fisiopatologia da doença de Alzheimer envolve a acumulação anormal de proteína beta amiloide em placas depositadas sobre as células eovelos de proteína TAU sob a forma de emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios ⁹.

A dieta tem sido sugerida como possível intervenção a conferir fator protetor da cognição, tanto para pacientes com demência, quanto para adultos mais velhos com comprometimento cognitivo leve (“Mild cognitive impairment” ou MCI). Isso ao efeito da dieta sobre os fatores de risco modificáveis supracitados, sobre o estresse oxidativo do organismo e sobre a formação de metabólitos prejudiciais ^{10,11}.

Em todo o mundo, o número de mortes por ano atribuídas a doença de Alzheimer e outras demências está em ascensão, saindo de 1,19 milhão de pessoas com

mais de 70 anos em 2010 para 1,73 milhão de pessoas da mesma faixa etária em 2020 ¹².

No Brasil, a doença de Alzheimer e outros tipos de demência foram elencados como quarta causa mais comum de morte entre pessoas com mais de 70 anos em 2016, embora não estejam entre as principais causas de morte para a população entre 50 e 69 anos de idade ¹.

Assim, é possível perceber que, pelas lentes da epidemiologia, a doença de Alzheimer e outras demências são emergências tanto sociais quanto de saúde⁷.

Dessa forma, é importante que sejam expedidos esforços a fim de identificar uma variedade maior de intervenções complementares ao plano terapêutico medicamentoso para os pacientes com demência, a fim de contribuir para o aumento de sua expectativa e qualidade de vida, melhoria de sua funcionalidade e diminuição de sua fragilidade. Nesse contexto, a intervenção dietética surge como uma possibilidade de fator influenciador da cognição em pacientes com demências em diversos ensaios clínicos, o que suscita a necessidade de um trabalho que agregue e analise as evidências científicas disponíveis, como esta revisão sistemática se propõe a fazer.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da dieta sobre a função cognitiva dos pacientes com demências.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a performance em testes quantitativos de cognição antes e depois do início da intervenção.

Comparar os tipos de dieta utilizados como intervenção quanto à força da sua influência sobre a cognição dos indivíduos com demência.

Comparar a influência da dieta sobre a cognição enquanto intervenção isolada com a influência de intervenções multidisciplinares.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO DE DEMÊNCIA

Demência é definida como um declínio cognitivo que seja significativo a ponto de interferir com a independência e funcionamento diário (doméstico, social ou ocupacional) do indivíduo. Trata-se de uma entidade sindrômica muito mais do que somente uma doença, especialmente porque apresenta muitas relações causais plausíveis para seu desenvolvimento. Dessa forma, uma síndrome demencial pode ser causada por diversas doenças, como a doença de Alzheimer, um tumor ou mesmo trauma intracerebral ¹³.

As demências são classificadas principalmente de acordo com suas patologias subjacentes. Dessa maneira, temos as demências não-vasculares e as demências vasculares. As demências não vasculares caem em algumas categorias para proteinopatias neurodegenerativas, sendo elas: beta amiloide, proteína TAU associada a microtúbulos, proteína ligadora de TAR DNA 43, proteína FUS (“Fused in Sacroma”), alfa sinucleína e proteína priônica ¹⁴.

3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS

As demências são doenças predominantemente associadas ao processo de envelhecimento. Nessa perspectiva, a prevalência das demências, segundo Prince, M; et al (2013), aumenta exponencialmente com a idade em cada uma das regiões do mundo analisadas por eles. Na América do Norte, América Latina e Ásia Pacífica, essa prevalência dobra a cada 5,5 anos. Além disso, com relação ao gênero, foi encontrada uma prevalência entre 19% e 29% menor para os homens do que para as mulheres. Finalmente, a estimativa da prevalência das demências em pessoas acima de 60 anos feita por Prince, M; et al para a América Latina foi 8,50% ⁵.

Segundo estimativas do mesmo estudo, de Prince, M; et al (2023), o Brasil estava, em 2010, entre os 9 países do mundo que mais tinham pessoas vivendo com demências, atingindo um contingente de um milhão de pessoas. A projeção feita pelos pesquisadores é que esse número chegue a quase dobrar a cada 20 anos ⁵.

Ainda acerca do Brasil, no ano de 2000, a maior prevalência de demência por 100.000 habitantes foi encontrada no estado do Rio Grande do Sul (972,9) e a menor no estado da Bahia (938,8). Já em 2016, foram encontrados o maior e menor indicador respectivamente em São Paulo (1156,5) e Rondônia (994,7). Entre 2000 e 2016 o aumento da prevalência de demências no Brasil levou a aumento de 7,9% na medida de anos vividos com uma deficiência, de 3,1% na taxa de mortalidade por demências e de 5,8% na medida de anos de vida perdidos. Vale ressaltar que todas essas medidas foram feitas por meio de padronização de idade ¹.

Um estudo conduzido em um ambulatório de referência do Distrito Federal por Laginestra-Silva, A; et al (2022) encontrou uma distribuição inicial, entre os casos de demência, de 45,6% de Doença de Alzheimer, 34,2 % de demência vascular e 8,2% Demência de múltiplas causas. Apesar de termos encontrado neste estudo certas limitações metodológicas, o estudo de Gale, S; et al (2018) concorda em boa parte, trazendo uma prevalência de 15%-35% de demência vascular, entre todas as síndromes demenciais, sendo superada em frequência somente pela Doença de Alzheimer ^{13,15}.

3.3 FISIOPATOLOGIA DAS DEMÊNCIAS

Estudos recentes acerca da patologia e de biomarcadores das diversas síndromes demenciais têm revelado a existência de patologia subclínica em pessoas idosas que não tem comprometimento cognitivo, o que revela uma certa resiliência do sistema nervoso central à neurodegeneração. A essa capacidade do sistema nervoso central, mais especificamente do cérebro, de resistir a patologias tem se dado o nome de “reserva cognitiva”⁹.

Como a demência associada à Doença de Alzheimer e a demência vascular são as mais frequentes na população, foram escolhidas para terem sua fisiopatologia explicada em mais detalhes neste trabalho ^{8,15}.

3.3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O primeiro estudo de caso acerca da doença de Alzheimer (DA) foi publicado pelo doutor Alois Alzheimer em 1901. Desde então, nosso conhecimento sobre a doença

tem mudado bastante, com a intensificação dos estudos e descobertas acerca do quadro a partir de 1980 ¹⁶.

Atualmente, a fisiopatologia da DA ainda é entendida com base na hipótese da cascata amiloide. Nesse viés, no centro da fisiopatologia da doença está a acumulação de proteína beta amiloide, que começa décadas antes de qualquer manifestação sintomática e é deflagrada primeiro no neocórtex, progredindo ao longo do tempo para o hipocampo, gânglios da base e regiões mais profundas do cérebro e cerebelo. Por outro lado, a proteína TAU anormalmente fosforilada, na forma de emaranhados de filamentos helicoidais pareados, se acumula dentro do citoplasma dos neurônios, começando na região medial do lobo temporal, mais especificamente nos córtices entorrinal e hipocampal ^{9,14}.

A proteína beta amiloide é formada por meio do processamento da APP, uma proteína transmembrana, pela via amiloidogênica, caracterizada pela clivagem da proteína pela enzima gama secretase, resultando na formação de um fragmento beta altamente amiloidogênico, que corresponde à proteína beta amiloide. Essa proteína, então, se acumula em placas extracelulares no cérebro de pessoas com DA. Existem, ainda, dois subtipos de proteína beta amiloide, Abeta40 e Abeta42, sendo que a primeira é mais associada a placas extracelulares formadas em neurites e a segunda é a mais amiloidogênica e mais associada com DA ^{9,14}.

A deposição intracelular de proteína TAU anormal acontece devido à incapacidade da TAU anormal de se ligar aos microtúbulos, o que leva ao erro de compactação e agregação da proteína e formação de “pré-emaranhados” que lentamente preenchem os neurônios afetados. Esses “pré-emaranhados” vão, então, se transformando em fitas insolúveis e argirofílicas (uma característica que versa sobre a afinidade pelo corante de prata) dentro dos neurônios e, eventualmente, se tornam emaranhados neurofibrilares. Com a progressão da doença, diversas vias de sinalização celular em que a proteína TAU está envolvida se tornam afetadas. Apesar disso, as células acometidas pelos emaranhados neurofibrilares sobrevivem por anos antes de sofrerem apoptose precoce ^{9,14}.

A partir desse processo de apoptose precoce de neurônios, acontece a perda de massa cinzenta do encéfalo, e, assim, passam a surgir sinais de atrofia encefálica ¹⁴.

Além disso, é sugerido que a deposição de emaranhados neurofibrilares começa em áreas subcorticais, em projeções noradrenérgicas do locus ceruleus, e se estende por áreas funcionais que servem ao sistema límbico. A deficiência noradrenérgica gerada por esse acometimento causa déficits na manutenção da atenção. Por outro lado, déficit colinérgico acontece quando o dano neuronal causado pela deposição intracelular de proteína TAU alcança neurônios colinérgicos nos núcleos basais de Meynert, podendo causar alterações psiquiátricas nos pacientes ¹⁴.

Ademais, é possível que a deposição de proteína beta amiloide em placas extracelulares, que acontece enquanto os indivíduos ainda estão cognitivamente normais, tenha uma relação causal direta com a formação de agregados de proteína TAU anormalmente fosforilada. Por sua vez, isso levaria a dano neuronal e neurodegeneração mediada pelos emaranhados helicoidais de proteína TAU e, então, ao dano cognitivo e funcional. Assim, a neurodegeneração e disfunção neuronal se tornam o processo patológico dominante, momento no qual a atrofia cerebral e o aumento dos níveis de proteína TAU líquórica começam a se mostrar ^{9,14,16,17}.

3.3.2 FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA VASCULAR

A fisiopatologia da demência vascular pode incluir acidentes vasculares encefálicos (AVEs) únicos ou múltiplos, doença isquêmica de pequenos vasos, angiopatia cerebral amiloide, causas cardíacas e não cardíacas de isquemia e hemorragia cerebrais (a exemplo de eventos isquêmicos cardioembólicos e isquemia global ou massiva) ¹³.

A angiopatia cerebral amiloide é uma condição associada à acumulação de proteína beta que envolve vasos pequenos e médios do córtex cerebral e das meninges, especialmente no lobo occipital, onde a acumulação tende a ocorrer de forma mais intensa. Essa afecção está associada a hemorragias - que podem ser grandes e lobares, essas tendendo a acontecer mais no lobo occipital, ou pequenos sangramentos corticais incidentais - eventos isquêmicos e comprometimento cognitivo ⁹.

É ainda de grande relevância a interseção entre a fisiopatologia da DA e a angiopatia cerebral amiloide, já que ambas estão associadas com a acumulação de proteína beta-amiloide ⁹.

3.4 DIAGNÓSTICO DAS DEMÊNCIAS

O diagnóstico de uma síndrome demencial deve passar por quatro processos, sendo eles: 1) história clínica; 2) exame neurológico; 3) exames complementares laboratoriais condizentes com a suspeita clínica estabelecida e seus diagnósticos diferenciais; 4) exame de imagem que permita avaliação estrutural do encéfalo, como a ressonância nuclear magnética (RNM), que é preferível em relação à tomografia computadorizada sempre que disponível ¹³.

Essas etapas de avaliação devem ser capazes de caracterizar o quadro de forma satisfatória, a fim de permitir a sugestão de uma etiologia específica para aquela síndrome demencial, como demonstra a Tabela 1 ¹³.

TABELA 1: PONTOS-CHAVE PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DAS SÍNDROMES DEMENCIAIS	
Sinal CLÍNICO/SINTOMA	SUGESTÃO DE DIAGNÓSTICO
Déficit progressivo de memória	Doença de Alzheimer
Declínio cognitivo acontecendo em degraus de progressão, sinais sensório-motores, fatores de risco vasculares	Comprometimento cognitivo vascular
Alucinações, flutuações de estado mental, parkinsonismo	Demência de corpos de Lewy
Desinibição, perda de empatia, polifagia/hiperoralidade, afasia pode estar presente	Variante comportamental da demência frontotemporal

Tabela 1: Adaptado de Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Vol. 131, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2018. p. 1161–9.

3.4.1 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Novos biomarcadores têm sido sugeridos nos últimos 10 anos para auxiliar o diagnóstico de Alzheimer. Nesse sentido, temos que a redução dos níveis de proteína beta amiloide do tipo A β 42 no líquido cefalorraquidiano (CSF) e a retenção aumentada de marcador PET amiloide são marcadores de beta amiloidose cerebral, um processo que precede o dano neuronal e o déficit cognitivo. Em contrapartida, o aumento da proteína TAU no CSF e a demonstração de atrofia cerebral na RNM são considerados biomarcadores para lesão neuronal ¹⁷.

O diagnóstico de DA requer: 1) acometimento insidioso; e 2) progressão gradual de déficits em pelo menos dois domínios cognitivos, sendo que um deles tem, obrigatoriamente, que ser a memória. Os novos critérios diagnósticos de DA incluem os biomarcadores que vêm sendo sugeridos para auxiliar o diagnóstico e testes genéticos, além de distinguirem níveis de certeza do diagnóstico com ou sem evidências fisiopatológicas de processo de doença ativo ¹⁴.

Os critérios anátomo-patológicos para o diagnóstico da DA incluem a presença de placas de proteína beta amiloide, presença de emaranhados neurofibrilares de proteína TAU e presença de placas neuríticas. Esses critérios são organizados em três parâmetros que permitem a obtenção do escore ABC (QUADRO 1) para auxiliar o diagnóstico ⁹.

FIGURA 1: ESCORE ABC¹⁸⁻²⁰

<p>A. Fases de Thal da deposição de placas de proteína beta amiloide (Aβ)</p> <p>A0. Nenhuma placa Aβ;</p> <p>A1. Fase de Thal 1 (deposições somente no neocórtex) ou 2 (deposições no neocórtex e allocórtex);</p> <p>A2. Fase de Thal 3 (deposições abrangendo núcleos diencefálicos, núcleo estriado, núcleos colinérgicos da base);</p> <p>A3. Fase de Thal 4 (deposições alcançando núcleos do tronco cerebral) ou 5 (deposições alcançando cerebelo);</p> <p>B. Estágios de Braak para a acumulação de emaranhados neurofibrilares (ENF)</p> <p>B0. Nenhum ENF</p> <p>B1. Estágio Braak I (envolvimento principalmente restrito à área transentorrinal) ou II (envolvimento superficial da área entorrinal e hipocampo).</p> <p>B2. Estágio Braak III (envolvimento profundo do córtex entorrinal e envolvimento superficial do neocórtex temporal e allocortex) ou IV (envolvimento dos terceiro e quarto setores do cornu Ammonis e grande porção do córtex insular)</p> <p>B3. Estágio Braak V (além das áreas acometidas no estágio IV, mudanças patológicas aparecem no giro temporal superior e começam a se aproximar da área motora e áreas de associação sensitiva de primeira ordem) ou VI (alterações alcançam até áreas de associação sensitiva de primeira ordem e áreas neocorticais, inclusive no lobo occipital).</p> <p>C. Escore CERAD para presença de placas neuríticas</p> <p>C0. Nenhuma placa neurítica</p> <p>C1. CERAD esparso (1 a 5 placas neuríticas por mm²)</p> <p>C2. CERAD moderado (6 a 20 placas neuríticas por mm²)</p> <p>C3. CERAD frequente (cima de 20 placas neuríticas por mm²)</p>

Adaptado de Schneider JA. *Neuropathology of Dementia Disorders*. Vol. 28, CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 834–51, Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1791–800 e Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012 Jan;123(1):1–11.

3.4.2 DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA VASCULAR

Na demência vascular, a história clínica tende a ser bastante sugestiva, especialmente quando envolve elementos de: 1) déficits cognitivos que aparecem subitamente após um acidente vascular encefálico (AVC) ou com característica subaguda, atingindo seu platô após semanas ou meses (característica de degraus de progressão); e 2) sinais sensitivos e motores, como paresia unilateral ou hemianopsias ¹³.

Além disso, a RNM pode demonstrar áreas lesionais hiper intensas, compatíveis com isquemia, e angiopatia amiloide ¹³.

Nesse diagnóstico de demência vascular, têm-se ainda a relevância dos fatores de risco para esta patologia, que correspondem a fatores de risco cardiovascular sistêmicos, como diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, arritmias, entre outros ¹³.

3.5 HISTÓRIA NATURAL DAS DEMÊNCIAS

Inicialmente, registros acerca da sobrevida dos pacientes após o diagnóstico de uma síndrome demencial variam de 3 a 12 anos ²¹.

As demências progridem enquanto patologias de acordo com fases de gravidade, passando pela fase leve, moderada e severa. À medida que o paciente progride nessas fases, o comprometimento cognitivo se aprofunda, sendo que na fase leve o paciente raramente precisa de auxílio para suas atividades diárias e se mantém quase completamente funcional. Já na fase moderada, cuidados são mais necessários quando o paciente apresenta alucinações, insônia e alterações de comportamento

(agitação ou agressividade). Na fase severa, por outro lado, é comum que o paciente dependa de uma cadeira de rodas para se locomover ou até que se mantenha acamado, necessitando de auxílio para seu autocuidado e incapaz de performar suas atividades cotidianas ²¹.

3.5.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A duração encontrada na literatura para cada uma das fases demenciais da DA tem sido em torno de 5,6 anos para a fase leve, 3,5 anos para a fase moderada e 3,2 anos para a fase severa ²¹.

Além disso, parece haver uma associação entre a idade em que foi feito o primeiro diagnóstico e a expectativa de vida. Nesse sentido, pacientes com diagnóstico antes dos 75 anos tendem a sobreviver por mais tempo do que pacientes diagnosticados após os 75 anos ²¹.

3.5.2 DEMÊNCIA VASCULAR

A demência de etiologia vascular parece ter um prognóstico mais reservado do que o da DA, sendo que, na literatura disponível, a expectativa de vida após o diagnóstico varia de 3 a 5 anos ²¹.

3.6 TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS

Atualmente, não existem tratamentos modificadores de doença para as demências neurodegenerativas. Apesar disso, existem intervenções passíveis de prevenir o declínio cognitivo de pacientes pré-clínicos, o que é fundamentado no conhecimento de que até 35% dos fatores de risco para diversas síndromes demenciais são modificáveis e intervenções aparentemente capazes de desacelerar a progressão das demências. Dispomos ainda de diversas armas terapêuticas que podem minimizar os efeitos cognitivos e comportamentais das síndromes demenciais e diminuir o comprometimento funcional dos pacientes ¹¹.

Como estratégias para prevenção de avanço do comprometimento cognitivo de pacientes subclínicos têm ascendido as modificações dietéticas, exercício físico, redução do consumo de álcool, treinamento cognitivo e modificação de fatores de risco vasculares e metabólicos ¹¹.

Para desacelerar a progressão da demência em suas fases (leve, moderada e severa), têm sido sugeridas como estratégias, a modificação dietética, tema deste estudo, o exercício físico, modificação de fatores de risco, suplementos, prevenção da ocorrência de delirium e intervenções cognitivas. Atualmente, os suplementos mais estudados tem sido a vitamina E, B12, ácidos graxos ômega 3, Ginkgo Biloba e coenzima Q10. Além disso, é de extrema importância a prevenção do delirium supracitada, porque trata-se de uma emergência médica que pode ser entendida como um estado neurotóxico capaz de acelerar a progressão da síndrome demencial subjacente ¹¹.

Nesse contexto, para reduzir os sintomas demenciais, dispõe-se de algumas intervenções farmacológicas, como: 1) Inibidores de colinesterase (a exemplo de donezepil, rivastigmina e galantamina): inibem a enzima colinesterase, responsável por degradar a acetilcolina, e, assim, aumentam os níveis de acetilcolina, um neurotransmissor de importante papel na memória e na atenção; 2) Memantina, um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA): utilizado na demência moderada a severa ou, também, na DA leve, porque impede a hiperativação patológica do receptor de NMDA, tendo papel neuroprotetor; 3) Intervenções cognitivas, como o enriquecimento cognitivo (criação de um ambiente que seja intelectualmente estimulante), a reabilitação cognitiva e treinamento cerebral; e 4) Exercício físico ¹¹.

3.7 INFLUÊNCIA DA DIETA NA COGNIÇÃO

A adequação dietética tem sido apontada como uma estratégia válida para auxiliar na preservação das funções cognitivas de indivíduos com e sem diagnóstico de síndromes demenciais ^{10,11}. Essa possível associação advém principalmente do conhecimento de que a progressão do déficit cognitivo está intimamente relacionada com fatores de risco ligados ao estilo de vida, a exemplo do sedentarismo, tabagismo, etilismo e, é claro, a dieta desbalanceada e prejudicial à saúde. Dessa forma, o manejo desses fatores de risco e a mudança de estilo de vida estão associados à prevenção ou desaceleração da progressão do déficit cognitivo nas síndromes demenciais, mesmo em casos subclínicos ¹⁰.

Também tem sido sugerido, para alguns tipos de intervenção dietética específicos, como a dieta mediterrânea, a capacidade de diminuir o estresse oxidativo e, dessa forma, atrasar a perda de capacidade cognitiva ²².

Além disso, é sugerido que a intervenção dietética seja efetiva em preservar alguns domínios da cognição e da função cognitiva global, mas não todos ¹⁰.

Nesse contexto, ainda, a cognição e seus domínios específicos tem sido avaliada durante um exame clínico através de alguns instrumentos validados para esta finalidade, como o Miniexame do estado mental, Addenbrooke's Cognitive Examination e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ²³. A tabela 2 mostra os domínios da cognição avaliados por cada um dos instrumentos citados, assim como suas sensibilidades e especificidades.

TABELA 2: INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO			
Instrumento	Sensibilidade	Especificidade	Domínios avaliados
Addenbrooke's Cognitive Examination	90% - 94%	84% - 93%	Atenção, funcionamento executivo, linguagem, memória, orientação, proficiência visuoespacial
Montreal Cognitive Assessment	84% - 95%	71% - 81%	Atenção, funcionamento executivo, linguagem, memória, orientação
Miniexame do estado mental	78% - 84%	87% - 91%	Atenção, linguagem, memória, orientação, proficiência visuoespacial

Adaptado de: Norris DR, Clark MS, Shipley S. The Mental Status Examination [Internet]. Vol. 94. 2016. Available from: www.aafp.org/afp

3.8 DIETAS MAIS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS

A dieta MIND (“Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay”) é uma estratégia relativamente recente que foi desenvolvida para promover a saúde do encéfalo e proteger sua funcionalidade. Trata-se de uma hibridização entre a dieta mediterrânea tradicional e a dieta DASH (“Dietary Approaches to Stop Hypertension”), ajustada para seu objetivo específico. A dieta MIND preconiza o aumento do consumo de vegetais, especialmente folhas verdes e frutas vermelhas, além da diminuição do consumo de produtos de origem animal e alimentos ricos em gorduras saturadas. A tabela 3 mostra os componentes saudáveis para o encéfalo que estão incluídos na dieta MIND e os componentes prejudiciais que devem ser evitados ¹⁰.

TABELA 3: RECOMENDAÇÕES DA DIETA MIND	
Alimentos saudáveis a incluir	Vegetais, folhas verdes, castanhas, frutas, leguminosas, grãos integrais, peixe, azeite de oliva, vinho e aves domésticas
Alimentos prejudiciais a se evitar	Carnes vermelhas, manteiga, margarina, queijo, doces e confeitos, frituras e fast-foods

TABELA 3: Adaptado de Kheirouri S, Alizadeh M. MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. Vol. 62, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 8059–77.

Além disso, a dieta mediterrânea tradicional (MEDI diet), especialmente quando suplementada com azeite de oliva e/ou castanhas, também tem sido associada com a melhora da função cognitiva em pessoas idosas com disfunções cognitivas, efeito que está associado à riqueza da MEDI diet em fitoquímicos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. A dieta mediterrânea é caracterizada pela riqueza em frutas, vegetais, cereais integrais, leguminosas, castanhas, sementes, peixes, frutos do mar, azeite de oliva extravirgem e temperos como cebola,

alho e outras ervas. Leite e derivados podem estar incluídos, assim como aves e ovos. Carnes vermelhas e doces estão presentes em pequenas quantidades e o consumo de alimentos processados é desencorajado. Têm-se ainda que o vinho faz parte da MEDITERRANEAN diet tradicional e, para aqueles que consomem álcool, pode ser usado em pequenas quantidades. Trata-se, portanto, de uma dieta rica em alimentos frescos, antioxidantes, fibras e gorduras insaturadas ²².

Embora com evidências aparentemente mais enfraquecidas, também tem sido sugerido fator neuroprotetor e efeito positivo sobre a cognição para a dieta Ketogênica (Keto diet). A Keto diet é uma intervenção inicialmente desenvolvida com o objetivo de reduzir gordura corporal, melhorar a saúde metabólica, aumentar a capacidade mental e promover mais disposição. Nesse sentido, ela é caracterizada pela alta ingestão de gorduras e proteínas, em contraste com uma baixa ingestão de carboidratos. Através desse protocolo, essa dieta induz um estado de cetose, em que o organismo passa a utilizar gordura como sua principal fonte de energia, ao invés do carboidrato (glicose). Recentemente, além dos seus objetivos iniciais, a Keto diet tem sido apontada como possível realçadora de domínios cognitivos específicos, como a memória de trabalho, memória de referência e atenção ²⁴.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Uma revisão sistemática de literatura foi conduzida em concordância com o protocolo PRISMA e registrada no PROSPERO sob o protocolo CRD42025623108.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi conduzida no período de novembro de 2024 a abril de 2025, utilizando as bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo, Cochrane e LILACS. Foi usada uma combinação de descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DECs), intercalados por operadores booleanos (AND e OR). A busca abarcou publicações em inglês, português e espanhol. Os termos empregados para busca condiziam com a população e intervenção que se deseja estudar: ((“Diet” OR “Diets” OR “Feeding”) AND (“Dementia” OR “Amentia” OR “Amentias” OR “Dementia, Familiar” OR “Dementias” OR “Dementias, Familiar” OR “Dementias, Senile Paranoid” OR “Familiar Dementia” OR “Familiar Dementias” OR “Paranoid Dementia, Senile” OR “Paranoid Dementias, Senile” OR “Senile Paranoid Dementia” OR “Senile Paranoid Dementias”)). Algumas referências encontradas em estudos resultantes da busca foram procuradas manualmente inclusão no estudo.

Nenhum tipo de inteligência artificial foi utilizado na produção deste trabalho.

4.3 CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Desenho do estudo do tipo ensaio clínico randomizado, estudos observacionais transversais e coortes.
- Mínimo de 70% de concordância com o checklist STROBE para os estudos observacionais.
- Data de publicação entre 2013 e 2023.
- Estudos escritos em inglês, espanhol e/ou português.

- População composta de adultos com demência, comprometimento cognitivo leve (MCI) ou comprometimento cognitivo subjetivo
- Estudos que tragam a dieta de forma isolada em um grupo intervenção.
- Follow-up mínimo de 12 semanas.
- Exposição dos resultados de forma quantitativa, com uso de escalas estabelecidas para avaliação da cognição.

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Estudos que não respondam ao objetivo de pesquisa.
- Estudos em modelos experimentais.
- Estudos cuja avaliação dos resultados foi subjetiva.

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Primeiramente, os artigos obtidos pela seleção feita pela base de dados foram aplicados na plataforma Rayyan para remoção de duplicatas. Os artigos restantes foram avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos por dois avaliadores, com aplicação da estratégia PICO e critérios de elegibilidade, para selecionar aqueles que seriam lidos em sua integralidade. A leitura completa do artigo foi feita por um avaliador, aplicando novamente a estratégia PICO e critérios de elegibilidade, e a inclusão no estudo foi avaliada.

Nos casos de discordância entre os autores, um terceiro avaliador decidiu sobre a inclusão do estudo.

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

As características dos estudos extraídas para a presente revisão sistemática de literatura foram título, autores, data de publicação, desenho do estudo, local de realização, duração do follow-up, tamanho amostral e intervenção utilizada. Além disso, foram extraídas variáveis clínicas referentes ao tipo de demência, idade dos participantes, tipo de dieta utilizado e a performance dos participantes em escores de avaliação da cognição.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Para averiguar a qualidade metodológica dos estudos selecionados e avaliar sua inclusão no estudo foram utilizados o instrumento CONSORT para os ensaios clínicos e o STROBE para os estudos observacionais. Os instrumentos compreendem uma lista de pontos que devem ser checados no estudo em questão para avaliar a presença ou ausência de informações que deveriam estar presentes no artigo. Os estudos observacionais precisaram alcançar pelo menos 70% de concordância com o STROBE e os estudos clínicos 80% de concordância com o CONSORT.

A ferramenta RoB 2 foi utilizada ainda para analisar o risco de viés dos estudos clínicos randomizados¹¹. Com a mesma finalidade, para os estudos de coorte e estudos observacionais, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa. Essa escala atribui estrelas (pontos) para os estudos de acordo com as categorias de avaliação seguintes: seleção (1-4 estrelas), comparabilidade (1-2 estrelas) e desfecho (1-3 estrelas).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

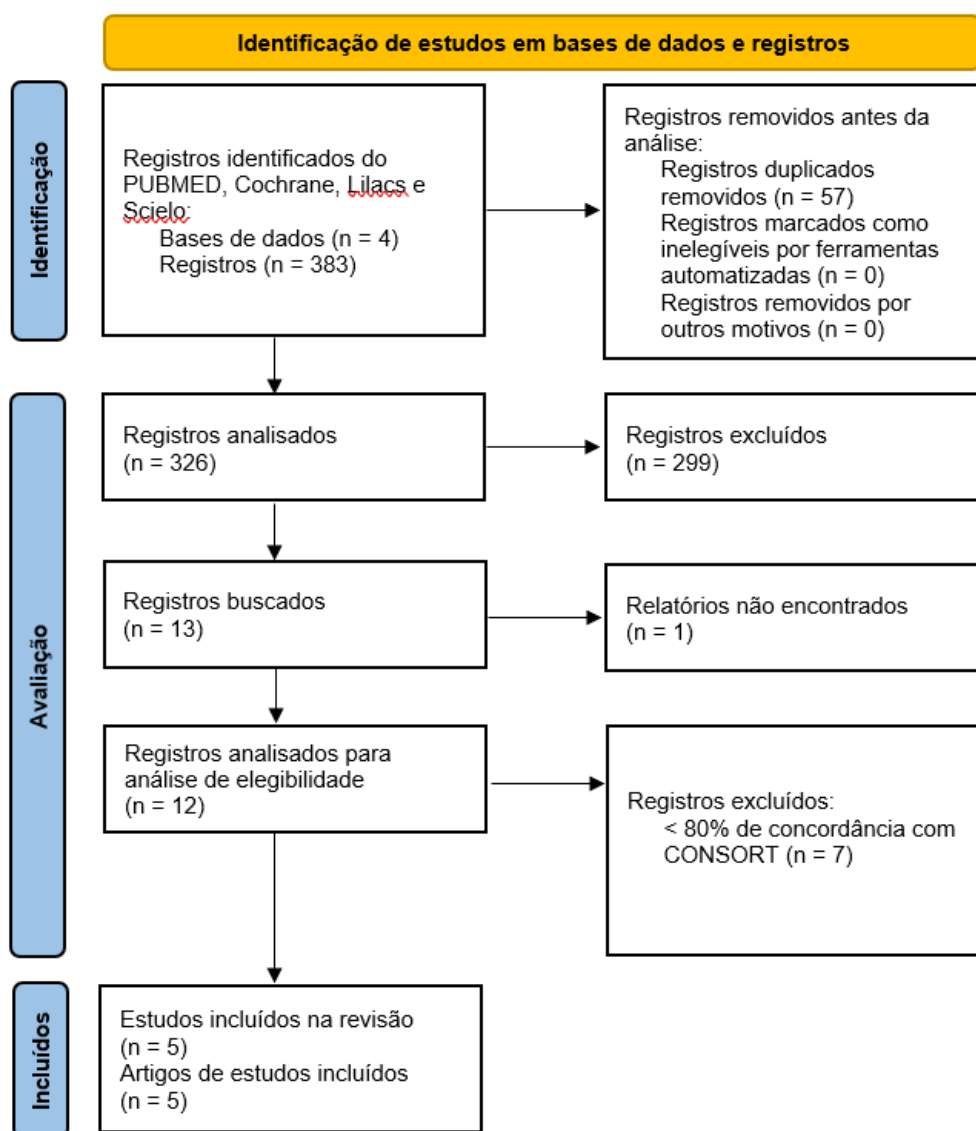
Por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, a submissão a um Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde do Brasil.

5. RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca resultou em 383 artigos. Desses, 57 duplicatas foram removidas manualmente com a ajuda do software Rayyan. Dessa forma, 326 títulos e resumos foram analisados por dois avaliadores de acordo com estratégia PICO e critérios de elegibilidade. Nesta etapa, ocorreram 22 discordâncias entre os avaliadores, as quais foram resolvidas pela análise de um terceiro avaliador. Após as três análises cegas, 13 estudos foram selecionados para leitura integral, mas um deles não pôde ser encontrado, tendo sido excluído por esta razão. Assim, 12 estudos foram lidos em sua integralidade. A partir dessa análise mais aprofundada, 7 estudos foram excluídos por não alcançarem 80% de concordância com o checklist CONSORT para ensaios clínicos randomizados. Nenhum estudo observacional foi selecionado para leitura completa. Assim, ao final das avaliações, 5 estudos foram incluídos na revisão (Figura 1).

FIGURA 2: Prisma Flow Diagram



5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados. Dois deles, Soininen A, et al 2017 e Soininen A, et al 2020, foram relatórios referentes ao mesmo estudo (LipiDiDiet clinical trial), o primeiro apresenta resultados dos primeiros 24 meses do ensaio e o outro apresenta os resultados dos 12 meses subsequentes. A tabela 4 resume as principais características de todos os estudos incluídos.

Chama a atenção a variação nos tamanhos amostrais dos estudos incluídos (Tabela 4) e, nesse sentido, é relevante explicitar que três de cinco estudos (Blumenthal J A, et al. 2020, Choi W Y, et al. 2022, McNamara R K, et al. 2018) tiveram amostras determinadas por conveniência.

TABELA 4: Estudos incluídos na presente revisão sistemática de literatura e suas características

ID DO ESTUDO	AUTORES	ANO	DELINEAMENTO	AMOSTRA	IDADE	DIAGNÓSTICO	AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO
1	Soininen A, Solomon A, Visser P J, et al	2017	Ensaio clínico randomizado duplo- cego multicêntrico	311	Gc: 70,7 (6,2) Gi: 71,3 (7,0)	Doença de Alzheimer	<i>Neuropsychological Test Battery</i>
2	Soininen A, Solomon A, Visser P J, et al	2020	Ensaio clínico randomizado duplo- cego multicêntrico	311	Gc: 70,7 (6,2) Gi: 71,3 (7,0)	Doença de Alzheimer	<i>Neuropsychological Test Battery</i>
3	Blumenthal J A, Smith P J, Mabe S, et al.	2020	Ensaio clínico randomizado duplo cego	160	Gi (1): 64.9 (6.2) G1 (2): 65.8 (7.3) Gi (3): 66.0	Comprometimento cognitivo	Bateria neurocognitiva

					(7.1) Gc: 64.7 (6.6)		
4	Choi W Y, Lee W K, Kim T H, et al	2022	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego	80	Gi: 67.68 ± 4.43 Gc: 68.85 ± 4.89 Total: 68.26 ± 4.68	Comprometimento cognitivo leve	<i>Montreal Cognitive Assessment</i> versão Coreana
5	McNamara R K, Kalt W, Shidler M D, et al	2018	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego	56	Gi (óleo de peixe): 69 (5.2) Gi (pó de mirtilo): 68 (3.9) Gi (pó de	Comprometimento cognitivo subjetivo	<i>Dysexecutive Questionnaire, Trail-making</i> test parte A e B, Produção oral controlada de palavras e Teste de

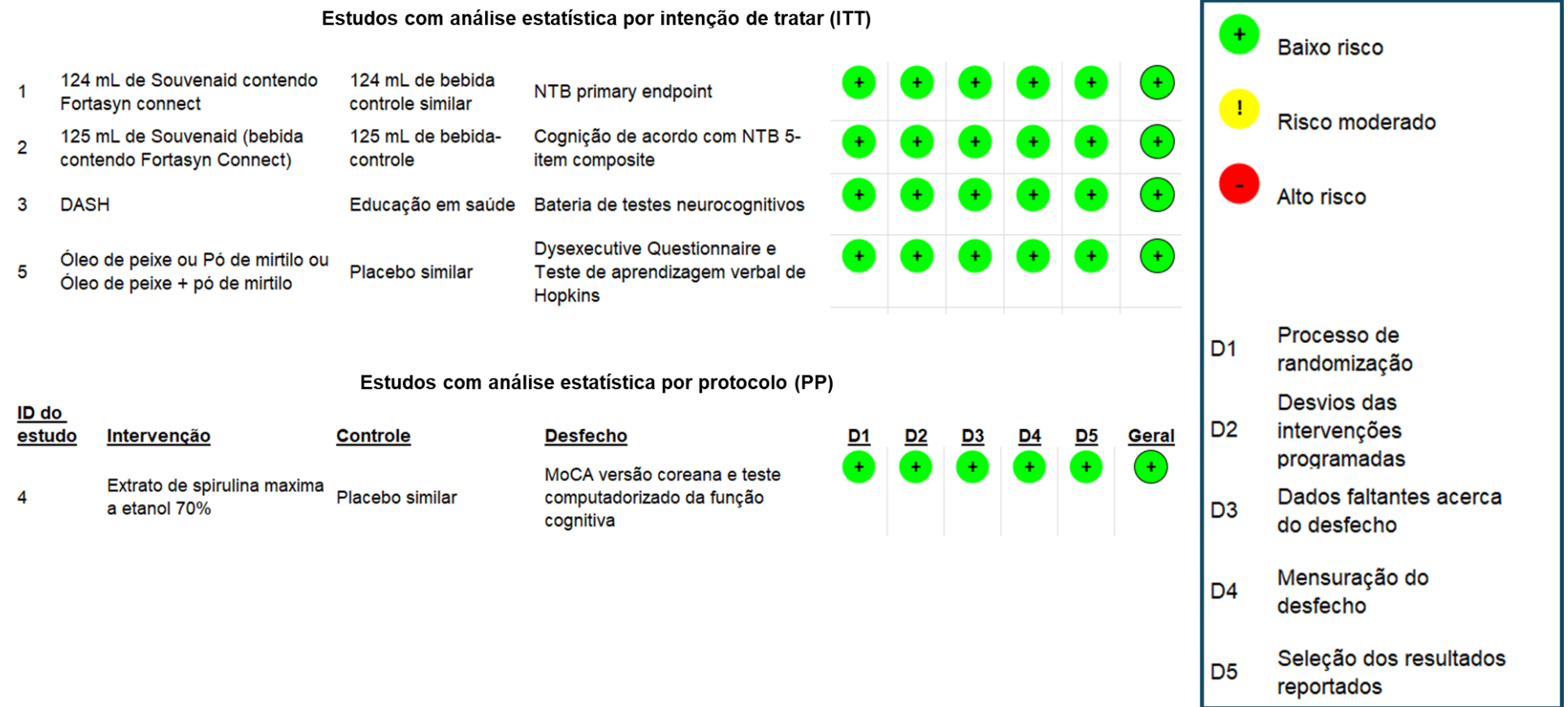
					mirtilo + óleo de peixe): 68 (4.7) Gc: 67 (4.9)		aprendizagem verbal de Hopkins
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------

Gi: grupo intervenção. Gc: Grupo controle. DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*. EF: Exercício físico.

5.3 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés dos estudos foi feita por meio da ferramenta Rob2 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials), os resultados estão expostos na Figura 2. O risco de viés foi avaliado como baixo em todos os estudos incluídos na presente revisão sistemática de literatura.

FIGURA 3: Análise de viés segundo a ferramenta Rob2, estudos com análise estatística por intenção de tratar e por protocolo.



Identificação dos estudos especificada nas tabelas 4 e 5 da presente revisão sistemática de literatura.

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Os resultados dos estudos incluídos, assim como características relevantes à sua análise foram compilados na Tabela 5.

Soininen A, et al. 2017 realizaram o *LipiDiDiet Multinutrient Clinical Trial* e expuseram os resultados da análise de 24 meses. O estudo testou o efeito do suplemento alimentar *Fortasyn Connect* sob a forma de uma bebida chamada *Souvenaid* em 311 pacientes com escore Miniexame do Estado Mental (MEEM) acima de 24 pontos (ou 20 pontos ou mais para pessoas com 6 ou menos anos de educação formal) e critérios para DA em fase prodrômica. Como controle foi utilizada uma bebida placebo, semelhante em todos os aspectos perceptíveis à *Souvenaid*²⁵.

A adesão ao protocolo foi considerada satisfatória em ambos os grupos (87,3% no grupo intervenção e 86,8% no grupo controle), tendo sido confirmada pelo monitoramento dos níveis plasmáticos de ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentanoico (EPA), que deveriam mudar significativamente no grupo ativo e permanecer imutados no grupo controle ($P < 0,0001$). Os autores reportaram 22% de evasão no grupo intervenção e 21% no grupo controle, sendo as principais causas a retirada do consentimento e a ocorrência de eventos adversos²⁵.

Nesse sentido, no estudo de Soininen A, et al. 2017, eventos adversos aconteceram em incidência semelhante em ambos os grupos. Os eventos adversos mais catalogados foram: vertigem, diarreia, cistite, nasofaringite, infecções do trato respiratório, infecções do trato urinário, quedas, artralgia, dorsalgia, cefaleia e tosse. Entre eles, todos, exceto quedas e dorsalgia, foram mais observados no grupo controle do que no grupo intervenção. Por outro lado, entre os eventos adversos classificados como severos mais catalogados, estavam: infarto do miocárdio, quedas, protusão de disco vertebral, osteoartrite, síncope, depressão maior, operação cardíaca, hospitalização e colapso circulatório. Esses eventos severos foram observados em frequência mais semelhante entre os grupos. Apesar dessas ocorrências serem nomeadas pelo estudo como eventos adversos, nenhuma delas teve associação causal com a

intervenção. Cinco participantes morreram durante o estudo, nenhuma das mortes foi associada ao produto ativo²⁵.

O desfecho primário escolhido por Soininen A, et al. 2017 foi a performance geral em uma Bateria de Testes Neuropsicológicos (BTN - "*Neuropsychological Test Battery*"). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com a diferença do tratamento estimada em um Odds Ratio (OR) entre -0,041 e 0,237 (média de 0,098) para 95% Intervalo de Confiança (IC), valor de $P = 0,166$. O resultado foi o mesmo quando as análises foram feitas sem ajuste para o Miniexame do Estado Mental de base dos dois grupos²⁵.

Escores secundários da BTN foram analisados separadamente e, novamente, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa do tratamento²⁵.

A performance cognitiva no teste *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* (CDR-SB) foi utilizada como desfecho secundário. Nessa análise, foi observada uma taxa de piora 45% menor nos escores CDR-SB ao longo do tempo no grupo intervenção, com relevância estatística ($P=0,005$). Resultados similares foram encontrados na análise sem ajuste para o Miniexame do Estado Mental de base dos participantes²⁵.

Outros desfechos secundários não tão pertinentes ao objetivo deste trabalho foram analisados pelos autores, como: volume hipocampal, volume ventricular, colesterol LDL e colesterol HDL²⁵.

Além disso, durante a execução do estudo, 59 participantes do grupo controle (37%) e 62 do grupo intervenção (41%) foram diagnosticados com demência, um achado sem significância estatística ($P=0,642$) indicada pelo teste de exatidão de Fisher²⁵.

Soininen A, et al. 2017 fizeram, ainda, uma análise por protocolo (PP), que considera somente os pacientes que completaram o protocolo do estudo da forma prevista. Utilizando-se esta ótica, os autores encontraram diferença do tratamento com significância estatística para o desfecho primário da Bateria de Testes Neuropsicológicos e para o desfecho secundário do domínio específico

da memória nessa mesma BTN, com valores de P respectivamente 0,044 e 0,017²⁵.

Soininen A, et al. 2020, expuseram os resultados de 36 meses do *LipiDiDiet Multinutrient Clinical Trial*. Dos 311 pacientes randomizados inicialmente, 180 concordaram em continuar no estudo por mais 12 meses e 162 completaram os 36 meses de estudo. A perda de seguimento foi aproximadamente 10% ao ano em ambos os grupos. Resultados da análise por intenção de tratar modificada (ITm) foram expostos somente para 81 dos 162 pacientes, devido à necessidade de início de medicamento após o diagnóstico de demência, o que forçou alterações ao protocolo do estudo e perda do cegamento duplo para estes pacientes²⁶.

Ao final dos 36 meses, o escore geral da BTN indicou efeito positivo da intervenção, com redução da piora ao longo do tempo em 60% e diferença do tratamento de OR 0,212 (95% IC: 0,044 a 0,380), achado estatisticamente significativo (P = 0,014). Também foi encontrada redução em 76% no declínio dos escores para o domínio de memória da BTN, com efeito do tratamento de OR 0,274 (95% IC: 0,071 a 0,477) e significância estatística evidenciada pelo valor de P = 0,008²⁶.

Entre os desfechos secundários relevantes ao presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos a favor da intervenção no escore CDR-SB, tendo o grupo intervenção mostrado 45% menos declínio, com efeito do tratamento estimado em OR -0,9 (95% IC -1,62 a -0,19) e valor de P = 0,014. Uma análise levando em consideração o escore MEEM de base dos pacientes relevou que o efeito positivo da intervenção foi mais evidente naqueles com MEEM de base mais alto²⁶.

Outros desfechos secundários não tão pertinentes ao objetivo deste trabalho foram analisados pelos autores, como: volume hipocampal, volume ventricular, colesterol LDL e colesterol HDL²⁶.

Não houve diferença significativa na proporção de pacientes diagnosticados com demência ao longo do estudo (43,1% no grupo intervenção e 44,3% no controle). Além disso, nas avaliações de tolerabilidade e segurança, não houve dados sugerindo risco ou efeito adverso importante relacionado ao uso da *Fortasyn Connect*. A incidência dos efeitos adversos reportados foi semelhante entre os grupos, assim como a perda de seguimento relacionada à ocorrência desses efeitos. Um paciente veio a óbito durante os 12 meses finais de estudo, devido a hemorragia intracraniana não associada à intervenção²⁶.

Blumenthal J A, et al. 2020 descreveram os resultados do *ENLIGHTEN trial*, com foco na análise após um ano de ensaio. O estudo randomizou 160 participantes para três grupos intervenção e um grupo controle: dieta DASH associada a exercício físico, dieta DASH sem exercício, e exercício sem dieta DASH. O controle foi representado por um grupo de educação em saúde, em que eram realizadas ligações telefônicas a fim de abordar tópicos relevantes ao risco cardiovascular e encorajar os pacientes a manterem sua dieta e exercício habituais. Foi utilizada uma bateria de testes neurocognitivos para avaliar o desfecho primário, a cognição²⁷.

Após 6 meses de intervenção, os autores constataram diferença no domínio função executiva da bateria neurocognitiva entre os grupos expostos a exercício físico e não expostos a exercício físico ($P = 0,046$), enquanto entre os grupos expostos e não expostos à dieta DASH não foi encontrada diferença com significância estatística ($P = 0,059$). Além disso, as maiores diferenças na função executiva foram encontradas entre os grupos expostos à dieta DASH e exercício físico e o grupo controle ($P = 0,012$)²⁷.

Dos 160 participantes que completaram 6 meses de intervenção, 149 estavam disponíveis em um ano. Após um ano, os participantes nos grupos com dieta DASH mantiveram níveis mais altos de competência na função executiva do que os grupos sem DASH, mas sem significância estatística ($P = 0,054$). Ao contrário, os grupos expostos ao exercício físico mostraram significância estatística neste quesito ($P = 0,041$)²⁷.

Na análise do teste CDR-SB, o resultado foi semelhante ao mostrado pela bateria neurocognitiva, com os grupos expostos à dieta DASH mantendo vantagem da intervenção sobre os grupos não expostos, mas sem significância estatística ($P=0,134$), enquanto os grupos expostos ao exercício encontraram significância estatística a favor da intervenção ($P=0,027$)²⁷.

Nos domínios relativos à memória e fluência verbal, não houve diferença entre os grupos estatisticamente relevante²⁷.

Choi W Y, et al. 2022 analisaram o efeito de um grama por dia de extrato de *Spirulina máxima* a etanol 70% (SM70EE). Oitenta participantes voluntários foram randomizados para grupos controle e intervenção. Os autores optaram por análise estatística PP.²⁸

O estudo mostrou diferenças entre os grupos a favor da intervenção no teste de função neurocognitiva, nos domínios do aprendizado visual ($P=0,007$) e memória de trabalho visual ($P=0,024$). No MoCA Coreano, também, houve diferença entre os grupos com significância estatística no domínio vocabulário ($P=0,043$). Não houve diferença entre os grupos em outras variáveis²⁸.

Houve análises de desfechos secundários, esses menos relevantes para o objetivo do presente estudo, a exemplo de níveis fator neurotrófico derivado do cérebro e de amiloide beta. Apesar disso, não foram encontradas diferenças relevantes entre os grupos nessas duas análises²⁸.

Quanto à segurança da intervenção, não houve diferença na frequência de eventos adversos observados entre os grupos, e nenhuma das ocorrências foi associada ao produto ativo. Além disso, foram feitas análises de parâmetros laboratoriais escolhidos para monitorar a segurança do uso de SM70EE. Nesse quesito, não foram observadas alterações relevantes ou diferença entre os grupos²⁸.

McNamara R K, et al. 2018 avaliaram o efeito de suplementos alimentares compostos de óleo de peixe e pó de mirtilo, randomizando 56 pacientes para três

grupos intervenção (óleo de peixe, pó de mirtilo e óleo de peixe com pó de mirtilo) e um grupo controle (placebo similar)²⁹.

Os desfechos primários analisados pelos autores foram a performance no *Dysexecutive Questionnaire* (DEX) e performance neurocognitiva em testes como *Trail-making test* parte A e B, produção oral controlada de palavras e Hopkins verbal learning test (HVLTL). A análise desse parâmetro mostrou redução de sintomas cognitivos na vida diária no grupo exposto somente a óleo de peixe ($P = 0,03$). Apesar disso, não foram observadas diferenças da intervenção óleo de peixe na performance neurocognitiva nos domínios mensurados²⁹.

O grupo exposto a pó de mirtilo, por outro lado, além de ter alcançado melhor performance no DEX, indicando diminuição de sintomas cognitivos na vida diária ($P=0,05$), também alcançou diferença em relação aos outros grupos no domínio cognitivo de memória de discriminação e reconhecimento, mensurado pelo HVLTL, com significância estatística ($P=0,04$)²⁹.

Não houve efeito da intervenção para o grupo exposto a óleo de peixe e pó de mirtilo em nenhum domínio cognitivo mensurado²⁹.

Além disso, os efeitos de melhora na memória de discriminação e reconhecimento do grupo exposto a pó de mirtilo não se mantiveram na avaliação feita na 48^a semana (24 semanas após a interrupção das intervenções). Apesar disso, a redução dos sintomas cognitivos diários, mensurada pelo DEX, estava mantida nessa avaliação²⁹.

Durante o protocolo, 16 indivíduos descontinuaram sua participação. Três desses pacientes reportaram gripe, psoríase, vertigem e/ou constipação, mas não há evidência de relação causal com a intervenção²⁹.

TABELA 5: Resultados encontrados pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática de literatura.

ID DO ESTUDO	AUTORES	ANO	AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	RESULTADO
1	Soininen A, Solomon A, Visser P J, et al	2017	NTB	124 mL de bebida Souvenaid contendo suplemento Fortasyn Connect	124 mL de bebida-controle	Saída do estudo de 22% no Gi e 21% no Gc. As principais causas para saída foram: eventos adversos (15 pacientes), retirada do consentimento (18 pacientes) ou outras razões (18 pacientes). 5 participantes morreram durante o estudo, mas nenhuma das mortes foi associada ao produto ativo. O desfecho primário foi o resultado do NTB e não houve diferença entre os grupos estatisticamente relevante. Não houve diferença estatisticamente relevante entre grupos para os escores compostos secundários do NTB. Para o <i>CDR-SB</i> (desfecho secundário), houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos, com 35% menos piora no escore no Gi ($p=0,005$).

2	Soininen A, Solomon A, Visser P J, et al	2020	NTB	125 mL de bebida Souvenaid contendo suplemento Fortasyn Connect	125 mL de bebida- controle	<p>65% de redução do declínio cognitivo (P = 0.014) no NTB 5 item-composite. 76% de redução do declínio cognitivo no domínio memória do NTB (P = 0.008). Sem efeito estatisticamente relevante nos domínios função executiva e total NTB.</p> <p>Efeitos adversos e evasão devido a efeitos adversos ocorreram em ambos os grupos de forma semelhante.</p> <p>Desfechos secundários relevantes: 45% menos piora nos parâmetros do Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (P=0.014), sendo sugerido que o efeito protetor do Fortasyn Connect foi maior para aqueles participantes com pontuações mais altas no MMSE no tempo 0. Taxas de deterioração de volumes hipocampal, cerebral completo e ventricular respectivamente 33%, 22% e 20% menores no Gi do que no Gc (respectivamente, P = 0.002, P = 0.021, P = 0.042).</p>
---	---	------	-----	---	----------------------------------	--

3	Blumenthal J A, Smith P J, Mabe S, et al.	2020	Bateria neurocognitiva	Gi (1) Dieta DASH + EF Gi (2) EF no-DASH Gi (3) DASH no-EF	Educação em saúde	<p>Após 6 meses: Sem diferença significativa no domínio de função executiva para os participantes que fizeram dieta DASH e aqueles que não fizeram ($P = 0.059$). Sem diferenças significativas entre os grupos nos domínios memória e linguagem. A diferença mais forte encontrada foi entre o grupo Gi(1) e o Gc (educação em saúde).</p> <p>Após 1 ano: Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos DASH e não-DASH, tanto para o CDR-SB quanto para a bateria neurocognitiva.</p>
4	Choi W Y, Lee W K, Kim T H, et al	2022	MoCA versão Coreana e teste da função neurocognitiva	Extrato de spirulina maxima a etanol 70%	Placebo similar	<p>No teste de função neurocognitiva foi encontrada melhora no Gi, com significância estatística, nos domínios de aprendizado visual ($P=0,007$) e memória visual de trabalho ($P=0,024$). Em outros parâmetros do teste computadorizado da função cognitiva não foi encontrada diferença entre os grupos com significância estatística.</p> <p>Já no MoCA versão coreana, foi encontrada</p>

						melhora no Gi no domínio de vocabulário (P=0,043). Outras variáveis não tiveram diferença estatisticamente significativa entre grupos.
5	McNamara R K, Kalt W, Shidler M D, et al	2018	<i>Dysexecutive Questionnaire, Trail-making test</i> parte A e B, Produção oral controlada de palavras e Teste de aprendizagem verbal de Hopkins	Gi(1): Óleo de peixe Gi (2): Pó de mirtilo G1 (3): Óleo de peixe + pó de mirtilo	Placebo similar	No questionário disexecutivo (<i>Dysexecutive Questionnaire</i>), diminuição dos sintomas cognitivos no dia a dia no Gi(1) e Gi(2), com significância estatística (P<0,05). Sem efeito nos domínios velocidade motora, memória de trabalho, aprendizado e retenção e acesso lexical. No Hopkins Verbal Learning Test, melhora no domínio memória de discriminação e reconhecimento para o Gi(2), com significância estatística (P<0,05).

Gi: grupo intervenção. Gc: Grupo controle. DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*. EF: Exercício físico. MMSE: *Mini Mental State Examination*. NTB: *Neuropsychological Test Battery*. CDR-SB: *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*. MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*.

6. DISCUSSÃO

Dentre as intervenções testadas pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática somente o Fortasyn Connect, o extrato de Spirulina máxima e o pó de mirtilo mostraram, com significância estatística, efetividade na melhora objetiva da cognição em pessoas com demência.

É importante destacar que o resultado positivo encontrado por Soininen et al 2017 para o efeito do Souvenaid sobre a cognição dos pacientes com DA prodrômico foi em um desfecho secundário (CDR-SB). Já Soininen et al 2020, encontraram resultados otimistas na extensão do protocolo do estudo para 36 meses, para a qual 57,8% da amostra concordou em participar. Neste sentido, é possível que a anuência à extensão do protocolo tenha sido geradora de viés de seleção, visto que pacientes que percebam melhora dos seus sintomas cognitivos no dia a dia estariam mais susceptíveis a concordar com a continuidade da intervenção.

Apesar dessas considerações, Rasmussen 2019, em seu comentário, considera que o LipiDiDiet trial, conduzido por Soininen et al, adicionou graus importantes de certeza à evidência atualmente disponível acerca dos efeitos positivos do suplemento alimentar Souvenaid sobre a cognição de pessoas com demência, especialmente os domínios cognitivos mais afetados pela DA³⁰.

Em adição aos ensaios de Soininen et al 2017 e Soininen et al 2020, Viñuela et al 2021 desenvolveu estudo observacional comparando pacientes em uso de inibidores da acetilcolinesterase (iAcE), iAcE com Souvenaid e pacientes sem tratamento. Seus resultados indicaram menor taxa de piora cognitiva nos pacientes em uso de iAcE associado ao suplemento Souvenaid, medido pelos escores CDR e CDR-SB, com relevância estatística. Os autores sugeriram potencial efeito sinérgico entre Souvenaid e o tratamento medicamentoso com iAcE³¹.

Em paralelo, Scheltens et al 2012 encontraram melhores performances de memória ao longo do tempo para pacientes com DA leve e virgens de tratamento que foram expostos ao suplemento Souvenaid, desta vez utilizando como

instrumento de mensuração o NTB. Os autores analisaram ainda traçados eletroencefalográficos destes pacientes, tendo encontrado melhores parâmetros de conectividade funcional na banda delta no grupo intervenção³².

Apesar disso, de Waal et al 2014, tentando correlacionar esses traçados eletroencefalográficos com a performance cognitiva da mesma população, descreveram ondas beta em queda no grupo controle e relativamente imutadas ao longo do tempo no grupo intervenção. Embora essa diferença tenha sido significativa, não foi encontrada correlação com mudanças na performance cognitiva. Os autores hipotetizaram que outros fatores relativos ao paciente podem estar implicados na relação entre as propriedades sinápticas, atividade cerebral e a manifestação da cognição e/ou memória, além de que, a instalação da demência pode desencadear remodelamento de redes neuronais a fim de aumentar sua eficiência e contrabalancear os efeitos da doença³³.

Literatura acerca dos diversos efeitos da dieta DASH é abundante. Nesse sentido, é bem aceito na literatura médica que a aderência a longo prazo pode melhorar parâmetros relacionados à cognição em pessoas saudáveis. Resultados positivos em 19 testes cognitivos foram encontrados por Tangney et al 2014 após 4,1 anos de intervenção e por Wengreen et al, 2013 no Mini-Exame do estado mental modificado após 11 anos de intervenção com dieta DASH, mostrando menores taxas de declínio cognitivo nos grupos aderindo à dieta. Além disso, a adesão mais rigorosa à DASH foi associada por Morris et al 2015 a menores riscos de desenvolvimento de DA³⁴⁻³⁷.

Blumenthal, et al 2017, estudando padrões dietéticos em adultos com fatores de risco cardiovasculares e comprometimento cognitivo prévio, encontrou que a aderência à dieta DASH se correlacionou com escores mais altos para memória verbal ($P=0,018$), com significância estatística. Apesar disso, não teve efeito sobre a memória executiva ou velocidade de processamento. Os autores sugeriram ainda que a dieta DASH e o exercício físico são complementares em seus efeitos sobre a cognição, já que os pacientes aderindo à dieta DASH combinada com exercício físico tiveram resultados ainda melhores na memória

verbal do que aqueles aderindo a somente um dos dois, além de terem alcançado patamares melhores na memória executiva^{34,38}.

Em contraste, Blumenthal, et al 2020 não encontraram em seu estudo diferença estatisticamente significativa entre os grupos DASH e não-DASH, nem mesmo na função da memória verbal. Em seu ensaio, a dieta somente alcançou efeito positivo sobre a cognição quando acompanhada do exercício. Nesse ponto os estudos concordam ao constatar melhores performances cognitivas nos grupos combinando DASH com exercícios físicos^{27,34,38}.

Após busca cuidadosa, Choi W Y, et al 2022 ainda parecem ser os únicos a aplicar o extrato alcoólico de *Spirulina maxima* a 70% (SM70EE) em um estudo sobre cognição humana em um contexto de demências, achado confirmado por Mishra et al, 2024, em sua revisão da literatura³⁹.

Apesar disso, o SM70EE mostrou eficácia na redução de disfunções da memória em estudos com modelos murinos induzidos por escopolamina e injeção intracérebro-ventricular de amiloide- β 1-42. Esses estudos teorizaram que o SM70EE reduziu os níveis de amiloide- β 1-42 nos hipocampos dos camundongos induzidos e inibiu fatores de processamento de proteínas precursoras da amiloide- β 1-42³⁹⁻⁴¹.

Ademais, apesar de aplicações da *Spirulina maxima* no contexto de síndrome demencial ainda estarem em estágios mais incipientes de estudo, outros efeitos positivos foram demonstrados na literatura, como redução dos níveis de colesterol total, com diminuição dos níveis de LDL e aumento dos níveis de HDL, além de diminuição da fadiga mental e física⁴².

Devore, et al 2012, analisando dados de 16.010 participantes do estudo observacional longitudinal Nurses' Health Study, encontrou que o maior consumo de mirtilos e morangos, a longo prazo, se associava com menor taxa de declínio cognitivo. O achado foi confirmado mesmo após ajuste para possíveis confundidores. Apesar disso, a população do estudo era composta por enfermeiras entre 30 e 55 anos sem diagnóstico de demência ou MCI informado^{43,44}.

Travica, et al 2020, em concordância, encontraram que o consumo de mirtilo sob diversas formas (mirtilo fresco, mirtilo liofilizado e concentrado de mirtilo), dosagens e períodos, teve efeito de melhora sobre a cognição. Esse efeito foi observado em 8 dos 11 estudos analisados por eles e estava relacionado especificamente aos domínios da memória de longo prazo e memória espacial. Apesar disso, nenhum dos estudos com resultado positivo foi realizado em pessoas com demência ou comprometimento cognitivo leve⁴⁵.

De fato, o único estudo incluído na revisão de Travica et al 2020 cuja população era composta por pessoas com comprometimento cognitivo não mostrou diferença de performance cognitiva estatisticamente significativa entre os grupos. Tratava-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo desenvolvido por Boespflug et al 2018. Os participantes foram 21 idosos entre 68-92 anos com diagnóstico de MCI e a intervenção utilizada foi justamente 12,5g de pó de mirtilo liofilizado^{45,46}.

É possível que os resultados encontrados por Boespflug et al 2018 tenham sido diferentes dos encontrados por McNamara et al 2018 devido à diferença amostral, visto que a população desse último foi composta por 56 idosos com comprometimento cognitivo subjetivo. Essa hipótese se fortalece pelos resultados positivos na efetividade do mirtilo para melhora da performance cognitiva de pessoas saudáveis em contraste com os resultados reservados dos estudos feitos em pacientes diagnosticados com demência e comprometimento cognitivo. Dessa forma, se o comprometimento cognitivo subjetivo é o estágio anterior ao comprometimento cognitivo leve no desenvolvimento de déficits cognitivos e demências, estaria justificado que os resultados de McNamara et al 2018 tenham sido mais otimistas^{29,46}.

Ademais, este estudo encontra limitações inerentes à sua natureza, já que somente podem ser incluídos na revisão artigos publicados, não alcançando teses e ensaios ainda não transformados em artigos. A rigorosidade dos critérios de seleção também limitou o escopo desta revisão, porque muitos artigos com boas amostras e intervenções promissoras foram excluídos na checagem metodológica pelo CONSORT.

O presente estudo é limitado ainda pela seleção de apenas quatro bases de dados para a busca de artigos e pela natureza da intervenção que escolheu investigar, visto que estudar intervenções dietéticas é uma tarefa difícil de se completar sem adição de vieses à pesquisa.

7. CONCLUSÃO

Dessa forma, o presente estudo conclui que a mudança dos hábitos alimentares, especificamente com o uso de Souvenaid, pó de mirtilo ou *Spirulina maxima*, pode ter um efeito positivo sobre a cognição em indivíduos com demência, com evidências mostrando resultados melhores em estágios mais precoces do desenvolvimento da doença.

Assim, o presente estudo traz uma conclusão importante do ponto de vista do manejo clínico dos pacientes com síndromes demenciais, visto que a dieta pode atuar como coadjuvante ao tratamento medicamentoso.

Apesar disso, é importante destacar que o desenvolvimento de mais estudos clínicos investigando essas intervenções é vital para o estabelecimento de uma evidência científica fortalecida pelo poder da comparação.

8. REFERÊNCIAS

- 1) Melo SC, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VMA. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2020 Dec;78(12):762–71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020001200762&tlng=en
- 2) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/22827-censo-demografico-2022.html>
- 3) World Health Organization. Global Health Observatory – processed by Our World in Data. Prevalence rate of hypertension in adults aged 30–79 [dataset]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2024 Oct 22]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/hypertension-adults-30-79>
- 4) World Health Organization. Global Health Observatory – processed by Our World in Data. Obesity in adults [dataset]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2024 Oct 22]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-adults-defined-as-obese>
- 5) Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2013 Jan;9(1):63–75. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2012.11.007>

- 6) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease – Prevalence and Incidence [dataset]. Seattle: IHME; 2024. Processed by Our World in Data.

- 7) Sinforiani E, Cotta Ramusino M, Costa A. Rethinking dementias. *Funct Neurol* [Internet]. 2017;32(3):117–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29041998>

- 8) Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol* [Internet]. 2018;66(11):377–86. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2017519>

- 9) Schneider JA. Neuropathology of dementia disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2022 Jun;28(3):834–51. Available from: <https://journals.lww.com/10.1212/CON.0000000000001137>

- 10) Kheirouri S, Alizadeh M. MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 Oct;62(29):8059–77. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2021.1925220>

- 11) Tisher A, Salardini A. A comprehensive update on treatment of dementia. *Semin Neurol* [Internet]. 2019;39(2):167–78. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1683408>

- 12) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease – Deaths and DALYs [dataset]. Seattle: IHME; 2024. Processed by Our World in Data.
- 13) Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med* [Internet]. 2018 Oct;131(10):1161–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318300986>
- 14) Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017 Aug;13(8):457–76. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2017.96>
- 15) Laginestra-Silva A, Pinheiro HA, Tuyama FLGP, Cerceau VR, Mariano TDCA, Oliveira MLC. Evaluation of subtypes of neurocognitive disorder (dementia) in a reference outpatient clinic in the Federal District, Brazil from 2010 to 2018. *J Health Biol Sci* [Internet]. 2022;10:1–6. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/04/1366907/3938.pdf>
- 16) Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer’s disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2017 Oct;23(9–10):818–31. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S135561771700100X/type/journal_article
- 17) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s

- pathological cascade. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 Jan;9(1):119–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209702996>
- 18) Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2012 Jan;123(1):1–11. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3268003/>
- 19) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2006 Oct;112(4):389–404. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3906709/>
- 20) Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* [Internet]. 2002 Jun;58(12):1791–800. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.58.12.1791>
- 21) Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2014 Sep;14(3):196–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyg.12053>

- 22) Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jul;175(7):1094–103. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.1668>
- 23) Norris D, Clark MS, Shipley S. The mental status examination. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Oct;94(8):635–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929229>
- 24) Chinna-Meyyappan A, Gomes FA, Koning E, Fabe J, Breda V, Brietzke E. Effects of the ketogenic diet on cognition: a systematic review. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2023 Dec;26(12):1258–78. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2022.2143609>
- 25) Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017 Dec;16(12):965–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217303320>
- 26) Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2021 Jan;17(1):29–40. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12172>

- 27) Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, et al. Longer-term effects of diet and exercise on neurocognition: 1-year follow-up of the ENLIGHTEN trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2020 Mar;68(3):559–68. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.16252>
- 28) Choi WY, Lee WK, Kim TH, Ryu YK, Park A, Lee YJ, et al. The effects of *Spirulina maxima* extract on memory improvement in those with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients* [Internet]. 2022 Sep;14(18):3714. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/18/3714>
- 29) McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, Summer SS, Stein AL, et al. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2018 Apr;64:147–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458017303974>
- 30) Rasmussen J. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging* [Internet]. 2019;14:1481–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616139/>
- 31) Viñuela F, Barro A. Assessment of a potential synergistic effect of Souvenaid® in mild Alzheimer's disease patients on treatment with acetylcholinesterase inhibitors: an observational, non-interventional study.

- J Alzheimers Dis [Internet]. 2021;80(4):1377–88. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8150480/>
- 32) Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CAF, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. J Alzheimers Dis [Internet]. 2012;31(1):225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22766770/>
- 33) De Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wieggers RL, Kamphuis PJGH, Scheltens P, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. PLoS One [Internet]. 2014 Jan;9(1):e86558. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3903587/>
- 34) Ellouze I, Sheffler J, Nagpal R, Arjmandi B. Dietary patterns and Alzheimer's disease: an updated review linking nutrition to neuroscience. Nutrients [Internet]. 2023 Jul;15(14):3204. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/14/3204>
- 35) Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. Neurology [Internet]. 2014 Oct;83(16):1410–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230996/>
- 36) Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension and

- Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Nov;98(5):1263–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047922/>
- 37) Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2015 Sep;11(9):1007–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681666/>
- 38) Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin PH, Liao L, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: a randomized trial. *Neurology* [Internet]. 2019 Jan;92(3):e212–23. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6340382/>
- 39) Mishra A, Krishnamurthy S. Recent advancements in the role of phytochemicals and medicinal plants in prophylaxis and management of Alzheimer's disease. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2024;27:1357–69. Available from: https://ijbms.mums.ac.ir/article_22923.html
- 40) Koh EJ, Kim KJ, Song JH, Choi J, Lee HY, Kang DH, et al. *Spirulina maxima* extract ameliorates learning and memory impairments via inhibiting GSK-3 β phosphorylation induced by intracerebroventricular injection of amyloid- β 1–42 in mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Nov;18(11):E2401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137190/>

- 41) Koh EJ, Seo YJ, Choi J, Lee HY, Kang DH, Kim KJ, et al. Spirulina maxima extract prevents neurotoxicity via promoting activation of BDNF/CREB signaling pathways in neuronal cells and mice. *Molecules* [Internet]. 2017 Aug;22(8):1363. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6151979/>
- 42) Sorrenti V, Castagna DA, Fortinguerra S, Buriani A, Scapagnini G, Willcox DC. Spirulina microalgae and brain health: a scoping review of experimental and clinical evidence. *Mar Drugs* [Internet]. 2021;19(6):311. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/6/311>
- 43) Devore EE, Kang JH, Breteler MMB, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 Jul;72(1):135–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23594>
- 44) Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(6):2279. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/2279>
- 45) Travica N, D’Cunha NM, Naumovski N, Kent K, Mellor DD, Firth J, et al. The effect of blueberry interventions on cognitive performance and mood: a systematic review of randomized controlled trials. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Mar;85:96–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159118311954>

- 46) Boespflug EL, Eliassen JC, Dudley JA, Shidler MD, Kalt W, Summer SS, et al. Enhanced neural activation with blueberry supplementation in mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018 Apr;21(4):297–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423994/>