

N-3 PUFAS E DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO: QUAL A EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO EM IDOSOS?

N-3 PUFAS AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: IS THERE EVIDENCE TO RECOMMEND SUPPLEMENTATION IN THE ELDERLY?

Autores:

Maria de Freitas Domingues¹, Daniela Duarte Silva¹, Ana Isabel Morais², Mónica Silveira²

RESUMO

Introdução: O défice cognitivo ligeiro (DCL) situa-se entre o envelhecimento normal e a demência precoce, determinando vigilância neurológica e reforço de medidas neuroprotetoras. Atualmente não está recomendado nenhum tratamento para atrasar o declínio cognitivo. As sociedades com grande consumo de peixe - fontes de ácidos gordos poli-insaturados ómega-3 (n-3 PUFAs) - apresentam menor prevalência de demência e DCL. Apesar de alguns estudos sugerirem benefícios da suplementação com n-3 PUFAs em doentes com doença de *Alzheimer*, o benefício no DCL é incerto. Este trabalho revê a evidência científica acerca da suplementação com n-3 PUFAs comparativamente a placebo na melhoria do DCL em idosos.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos originais na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearing House*, *NHS Evidence*, *CMA Practice Guidelines InfoBase*, *Cochrane Collaboration*, *DARE*, *Bandolier* e *Evidence-Based Medicine*, usando os termos *MeSH* "Cognitive Dysfunction" e "Fatty Acids, Omega-3" para obtenção de artigos escritos em inglês, português e espanhol publicados entre 12/05/2015 e 30/09/2018 (data de pesquisa). A *Strength of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians* foi usada para classificar o nível de evidência e força de recomendação, tendo sido usada a escala de *Jadad* para avaliação dos ensaios clínicos incluídos.

Resultados: Foram identificados 68 artigos, sendo selecionados quatro após exclusão de duplicados e aplicação dos critérios de inclusão - uma revisão sistemática e três ensaios clínicos controlados aleatorizados, todos avaliando por testes neuropsicológicos a eficácia da suplementação com n-3 PUFAs comparativamente a outros ácidos gordos com o mesmo teor calórico (placebo) na melhoria do DCL.

Discussão: Os estudos revelaram-se heterogéneos (nomeadamente em doses usadas e tempo de suplementação), com resultados díspares.

Conclusão: A suplementação com n-3 PUFAs em idosos com DCL parece ser segura, todavia não existe evidência suficiente para a sua recomendação como tratamento (força de recomendação B).

Palavras-chave: défice cognitivo ligeiro; disfunção cognitiva; ácidos gordos poli-insaturados ómega-3; idosos

Keywords: *mild cognitive impairment; cognitive dysfunction; omega-3 poly-unsaturated fatty acids; elderly*

INTRODUÇÃO

Os ácidos gordos polinsaturados ómega-3 (n-3 PUFAs) - grupo de compostos que inclui o ácido alfa-linolénico (ALA), o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA) - apresentam importantes efeitos fisiológicos no ser humano, nomeadamente no que concerne à funcionalidade e integridade das membranas celulares e manutenção de adequada função cerebral, hepática, renal, suprarrenal, das gónadas e da retina. Ademais, contribuem para a produção local de hormonas (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos) e regulam respostas imunes/inflamatórias, pressão arterial, fluidez sanguínea e fenómenos de vasoconstrição.¹ Sendo ácidos gordos essenciais, devem ser obtidos níveis adequados destes compostos através da dieta - destacam-se o óleo

de linhaça como fonte de ALA e o pescado e óleos de peixe como fontes de EPA e DHA.¹ Os n-3 PUFAs têm vindo a demonstrar benefícios em patologia cardiovascular, reduzindo a morbimortalidade,¹ diminuindo a pressão arterial, melhorando o perfil lipídico aterogénico e reduzindo a agregação plaquetária.¹ Do mesmo modo, um consumo adequado de n-3 PUFAs tem demonstrado benefícios em doentes com síndrome metabólica, obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, depressão e doenças oftalmológicas degenerativas, havendo também relatos de possíveis benefícios na doença de *Alzheimer*.²

O défice cognitivo ligeiro (DCL) representa um quadro intermédio de funcionalidade cognitiva, que se situa entre as alterações registadas durante o processo de envelhecimento normal e as alterações sugestivas de quadros demenciais como a doença de *Alzheimer*.³ A prevalência estimada de DCL varia entre 10-20% em idosos com idade superior a 65 anos, estando documentado um risco acrescido de desenvolvimento de demência nestes doentes quando comparados com idosos sem DCL.⁴⁻⁸ O diagnóstico desta patologia é clínico, estando definidos como critérios: a preocupação em relação a uma alteração

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Brás Oleiro, ACES Grande Porto II - Gondomar

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Despertar, ACES Grande Porto II - Gondomar

cognitiva (por parte do doente, cuidador ou médico assistente); evidência objetiva de limitação em um ou mais domínios cognitivos (quantificada em testes neuropsicológicos); preservação de independência funcional, apesar de menor eficiência e maior propensão para erros nas atividades da vida diária; ausência de limitação significativa na funcionalidade social ou ocupacional.⁹

Até ao momento não está recomendado nenhum tratamento farmacológico para combater a evolução do DCL¹⁰ – privilegia-se neste contexto a modificação de fatores de risco cardiovasculares, o treino de memória e a prevenção do isolamento social. Tendo em conta que o DCL é um estado considerado pré-demençial, coloca-se a hipótese de que os n-3 PUFAs possam condicionar benefício na DCL em idosos.

Deste modo, é objetivo deste trabalho rever a evidência atualmente disponível acerca do uso de n-3 PUFAs comparativamente ao placebo na melhoria neuropsicológica de idosos com diagnóstico de DCL.

MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos originais na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearing House*, *National Health Service (NHS) Evidence*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase (CMA)*, *The Cochrane Collaboration*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Bandolier* e *Evidence-Based Medicine (BMJ)*, tendo sido usados na pesquisa os termos *MeSH "Cognitive Dysfunction"* e *"Fatty Acids, Omega-3"* para obtenção de artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados desde 12 de maio de 2012 até 30 de setembro de 2018, data em que foi realizada a pesquisa. A *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)*¹¹ da *American Academy of Family Physicians (AAFP)* foi usada para classificar o nível de evidência (NE) e a força da recomendação de todos os artigos analisados, tendo sido adicionalmente usada a escala de *Jadad* de 3 pontos para avaliar os ensaios clínicos selecionados.¹² Incluíram-se estudos referentes a indivíduos da espécie humana, idosos (idade média \geq 65 anos), com DCL, nos quais foi estudada a utilização de suplementos alimentares de n-3 PUFAs por via oral, em comparação com placebo. Os resultados foram medidos em relação ao impacto na melhoria da capacidade cognitiva, avaliada objetivamente por testes neuropsicológicos. Foram excluídos os artigos duplicados e os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão.

RESULTADOS

Dos 68 artigos encontrados, 62 foram excluídos após leitura do título e resumo, por incumprimento

dos critérios de inclusão supramencionados. Dos seis artigos analisados na íntegra pelas autoras, um foi excluído por incumprimento dos critérios de inclusão e um por se tratar de um artigo repetido. Deste modo, foram incluídas nesta revisão baseada na evidência (RBE) quatro publicações distintas referentes a três ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) e uma revisão sistemática (RS) (Figura 1).

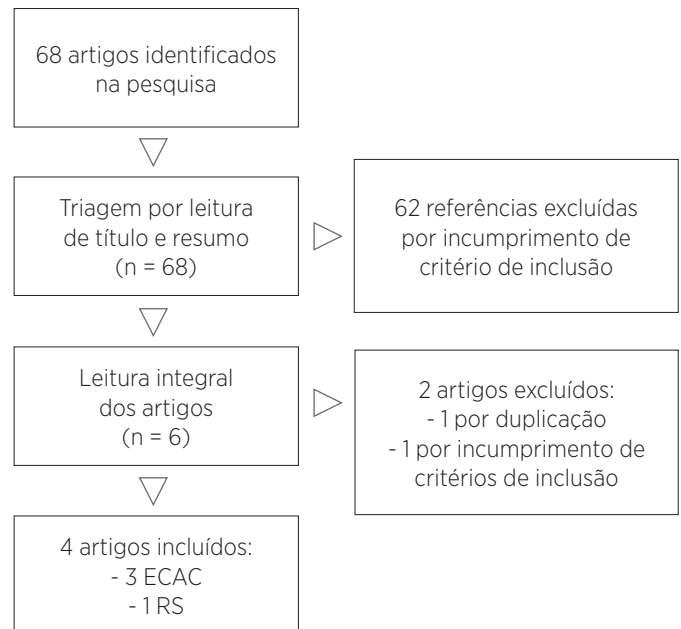


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos a incluir na revisão baseada na evidência.

Legenda: ECAC - ensaio clínico aleatorizado controlado, RS - revisão sistemática.

- Cooper C et al.¹⁰

Desta revisão sistemática, destacam-se os achados de dois ensaios clínicos aleatorizados com controlo de placebo, conduzidos pelas equipas de *Chiu et al.* e *Sinn et al.*, respetivamente, em populações taiwanesas e australianas. Destacamos estes dois ECAC, uma vez que a revisão citada engloba resultados referentes a outras intervenções – a nível alimentar, psicológico e farmacológico – que não foram alvo de avaliação no presente trabalho. No primeiro ECAC, que usou como intervenção a suplementação diária de 1080 mg EPA + 720 mg DHA durante seis meses em 46 indivíduos com défice cognitivo ligeiro, sendo o grupo placebo suplementado com cápsulas idênticas mas contendo azeite. O desempenho cognitivo foi medido no início e no final da intervenção, através das escalas teste *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog)*, *MMSE* e *Clinical Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus)*. Registou-se uma melhoria de desempenho no *ADAS-Cog* quando ajustado para idade, género e nível educacional ($-3,73 \pm 4,29$ no placebo versus $-2,46 \pm 2,63$, $p = 0,03$), não tendo havido diferenças nos testes *CIBIC-Plus* e *MMSE*. Já no segundo ECAC considerado, da autoria de *Sinn et*

al., foi feito uso de dois grupos de intervenção distintos – o primeiro com suplementação rica em EPA (1670 mg EPA + 160 mg DHA) e o segundo com suplementação rica em DHA (400 mg EPA + 1550 mg DHA) – ambos confrontados com o grupo placebo, em que os participantes receberam suplementação de cápsulas com 2200 mg de ácido linoleico. A suplementação nos três grupos decorreu durante seis meses, sendo realizada avaliação de função cognitiva no início e término da intervenção com recurso a testes neuropsicológicos direcionados para a avaliação da memória – *Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT)*, *Digits Forward*, *Boston Naming Task* – e da função executiva – *Initial Letter Fluency Score*, *Digits Backward*, *Letter/Number Sequencing*, *Trail-making Task*, *Stroop Score* e *Excluded Letter Fluency*. Em comparação com o grupo placebo, verificou-se uma melhoria de fluência verbal (melhoria média de $4,16 \pm 1,99$ versus placebo, $p = 0,04$) no grupo com suplementação rica em DHA, não tendo sido registadas diferenças significativas em relação ao grupo com suplemento rico em EPA. Assim, de acordo com os dados dos estudos supramencionados, esta RS apresenta resultados apenas parcialmente favoráveis à suplementação com n-3 PUFAs e pouco consistentes entre as intervenções avaliadas - deste modo, podemos dizer que esta RS é classificada, de acordo com a classificação SORT¹¹, com um nível de evidência 2.

- Hashimoto M et al.¹³

Este ensaio clínico aleatorizado controlado abrangeu uma população de 75 indivíduos utentes de lares de idosos no Japão, sendo a intervenção aplicada a 43 destes e consistindo na confeção e administração de refeições com “salsicha de peixe” suplementada (1720 mg DHA + 406 mg EPA) durante 12 meses, versus a confeção e administração de refeições com “salsicha de peixe” não-suplementada a 32 indivíduos, por um período de 12 meses. O desempenho cognitivo foi avaliado pelos testes *Mini Mental State Examination (MMSE)* e *Hierarchic Dementia Scale – Revised (HDS-R)*, antes da intervenção, aos seis meses e aos 12 meses. Os resultados obtidos não mostraram diferenças significativas na avaliação por HDS-R (aos 6 meses, $-2,00 \pm 0,73$ no grupo placebo versus $-0,39 \pm 0,79$ no grupo de intervenção, $p = 0,062$; aos 12 meses, $-2,39 \pm 0,77$ no grupo placebo versus $-2,25 \pm 0,95$ no grupo de intervenção, $p = 0,577$), sendo que a avaliação pelo *MMSE* revelou uma melhoria da área de memória imediata na avaliação aos seis meses ($-0,43 \pm 0,22$ no grupo placebo versus $1,11 \pm 0,31$ no grupo de intervenção, $p = 0,001$), que não se confirmou na avaliação no final dos 12 meses de intervenção ($-0,39 \pm 0,22$ no grupo placebo versus $0,43 \pm 0,34$ no grupo de intervenção, $p = 0,075$). Este artigo é cotado com 4 pontos de acordo com a escala de

*Jadad*¹², situando-se assim no nível de evidência 1, de acordo com a taxonomia SORT¹¹.

- Bo Y et al.¹⁴

Neste ECAC decorrido na China com uma população de 86 participantes, foram comparados os efeitos da suplementação com n-3 PUFAs (720 mg EPA + 480 mg DHA) durante seis meses a 44 indivíduos com os efeitos da toma de cápsulas contendo 550 mg ácido oleico (placebo) pelo mesmo período de tempo, a 42 participantes. A avaliação cognitiva foi feita através do teste *Brief Cognitive Assessment Tool (BCAT)* previamente à intervenção e após o término desta. Neste estudo, verificou-se que a suplementação com n-3 PUFAs repercutiu-se numa melhoria total no score BCAT – destacam-se os parâmetros de velocidade perceptual ($0,81 \pm 2,83$ no grupo placebo versus $3,61 \pm 3,69$ no grupo de intervenção, $p = 0,0002$), construção visuo-espacial ($0,00 \pm 3,22$ no placebo versus $2,45 \pm 2,72$ no grupo de intervenção, $p = 0,0002$) e memória de trabalho ($1,38 \pm 2,66$ no placebo versus $3,32 \pm 3,45$ no grupo de intervenção, $p = 0,0047$) como aqueles em que a melhoria foi mais consistente ($p < 0,01$). De acordo com os critérios da escala de *Jadad*¹², este artigo obtém 5 pontos, tendo assim um nível de evidência 1 de acordo com a classificação SORT¹¹.

- Zhang YP et al.¹⁵

Neste ECAC realizado na China, foram comparados os efeitos da toma diária de cápsulas contendo 2000 mg de DHA durante 12 meses, com os efeitos da toma de cápsulas contendo óleo de milho (placebo) durante o mesmo período, tendo sido aplicado a versão chinesa do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-RC)* no período pré-intervenção, aos seis meses do seu início e no final de 12 meses de intervenção. O estudo conclui que, após 12 meses, no grupo de intervenção houve melhorias estatisticamente significativas do desempenho neuro-cognitivo medido pelo teste aplicado, nomeadamente nas áreas de quociente de inteligência total ($107,64 \pm 9,52$ no placebo versus $115,37 \pm 6,52$ no grupo de intervenção, $p = 0,039$), informação ($10,82 \pm 2,62$ no placebo versus $12,28 \pm 3,56$ no grupo de intervenção, $p = 0,000$) e memória de trabalho/*digit-span* ($10,25 \pm 3,42$ no placebo versus $13,44 \pm 3,66$ no grupo de intervenção, $p = 0,000$). Com 5 pontos obtidos através da aplicação da escala de *Jadad*¹², este ECAC obteve nível de evidência 1 pela escala SORT¹¹.

Quadro I. Avaliação dos estudos incluídos

Artigo	Tipo Estudo	População	Intervenção	Comparação	Outcomes	Resultados	Avaliação	
Hashimoto M et al. 2017	ECAC	n = 75 indivíduos (Japão), follow-up 88%	n = 43 Refeição suplementada com "salsicha de peixe" = 1720 mg DHA + 406 mg EPA durante 12 meses (follow-up: 91%)	n = 32 Refeição suplementada com "salsicha de peixe" = 106 mg DHA + 30 mg EPA durante 12 meses (follow-up: 84%)	Avaliação aos seis meses e aos 12 meses - MMSE - HDS-R	Memória imediata (MMSE) - melhoria aos seis meses ($p = 0,001$) - sem diferenças estatisticamente significativas no MMSE aos 12 meses Sem diferenças estatisticamente significativas no HDS-R	Escala Jadam: 4 pontos Escala SORT: nível de evidência 1	
Bo Y et al. 2017	ECAC	n = 86 (China), follow-up 74%	n = 44 720 mg EPA + 480 mg DHA durante seis meses (follow-up: 73%)	n = 42 Cápsulas de azeite com 550 mg ácido oleico (follow-up: 76%)	Avaliação após seis meses de intervenção por teste BCAT	- Melhoria total no score BCAT (velocidade perceptual, construção visuo-espacial, memória de trabalho) ($p < 0,01$)	Escala Jadam: 5 pontos Escala SORT: nível de evidência 1	
Cooper C et al. 2013	RS	Chiu et al. (ECAC)	n = 46 (Taiwan), follow-up 76%	n = 24 Cápsulas 1080 mg EPA + 720 mg DHA durante seis meses (follow-up: 83%)	n = 22 Cápsulas azeite, durante seis meses (follow-up: 68%)	- ADAS-Cog - CIBIC-plus - MMSE	- Melhoria do ADAS-Cog após seis meses ajustado para idade, gênero e educação ($p = 0,03$) - CIBIC-plus e MMSE sem diferenças	Escala SORT: nível de evidência 2
		Sinn et al. (ECAC)	n = 50 (Austrália), follow-up 80%	n = 35 - Primeiro grupo (n = 17): rico EPA, cápsulas 1670 mg EPA + 160 mg DHA durante seis meses (follow-up: 76%) - Segundo grupo: rico DHA, cápsulas 400 mg EPA + 1550 mg DHA durante seis meses (follow-up: 88%)	n = 15 Cápsulas 2200 mg ácido linoleico durante seis meses (follow-up: 73%)	Memória: - RAVLT - <i>Digits Forward</i> - <i>Boston Naming Task</i> Função Executiva: - <i>Initial letter fluency score</i> - <i>Digits backwards</i> - <i>Letter/ number sequencing</i> - <i>Trail-making task</i> - <i>Stroop score</i> - <i>Excluded letter fluency</i>	- Grupo rico em EPA: sem diferenças significativas - Grupo rico em DHA: melhoria da fluência verbal no primeiro grupo ($p = 0,04$)	
Zhang YP et al., 2017	ECAC	n = 240 (China), follow-up 91%	n = 120 Cápsulas 2 g DHA durante 12 meses (follow-up: 92%)	n = 120 Cápsulas de óleo de milho durante 12 meses	WAIS-RC	Melhoria de função cognitiva aos 12 meses de intervenção - áreas de quociente de inteligência total ($p = 0,034$), informação ($p = 0,000$) e memória de trabalho/ <i>digit-span</i> ($p = 0,000$)	Escala Jadam: 5 pontos Escala SORT: nível de evidência 1	

Legenda: ECAC - ensaio clínico aleatorizado controlado, RS - revisão sistemática; EPA - ácido eicosapentaenóico, DHA - ácido docosaexaenóico; ADAS-Cog - *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; MMSE - *Mini Mental State Examination*; CIBIC-Plus - *Clinical Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input*, RALVT - *Rey Auditory Verbal Learning Test*, HDS-R - *Hierarchic Dementia Scale - Revised*, BCAT - *Brief Cognitive Assessment Tool*; WAIS-RC - *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*; SORT - *Strenght of Recommendation Taxonomy*

DISCUSSÃO

À luz dos estudos encontrados, há que destacar primeiramente a sua evidente heterogeneidade, não só no que toca ao tamanho das populações em estudo, mas também à duração não-uniformizada das intervenções, às doses díspares de n-3 PUFAs usadas e aos diversos testes neuropsicológicos usados – muitas vezes testando diferentes domínios da cognição em diferentes estudos – para avaliar a capacidade funcional dos indivíduos participantes. É também de frisar que as populações estudadas se restringem às regiões da Ásia e Oceânia, podendo existir algum fator étnico ou cultural (especialmente no que toca ao padrão alimentar habitual) que possa impedir uma translação dos achados para outras populações – nomeadamente a população portuguesa. Ainda na tentativa de aplicar quaisquer dos resultados apresentados na prática clínica no nosso país, há a salientar a incompatibilidade dos valores de n-3 PUFAs usados nestes estudos com os suplementos alimentares disponíveis comercialmente em Portugal. A pesquisa conduzida permitiu obter uma RS com resultados parcialmente a favor da suplementação com n-3 PUFAs, um ECAC a demonstrar a ineficácia da suplementação e dois ECAC a demonstrar o benefício da suplementação – apesar de a maioria dos estudos avaliados serem de qualidade, os seus achados não são consistentes entre si, sendo assim a força de recomendação classificada com B, de acordo com a escala SORT. É de salientar que a reduzida evidência sustentada em revisões sistemáticas/meta-análises encontrada pelas autoras é uma limitação importante a considerar na interpretação destes dados. No nosso entender, é necessária a realização de mais estudos sobre este tema, sendo que poderá ser equacionada a realização de estudos no mesmo tipo de população mas com uso de n-3 PUFAs em doses equivalentes às disponíveis no mercado numa tentativa de esclarecer quais os seus efeitos em idosos com DCL.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados recolhidos a partir da evidência científica atual, podemos afirmar que a suplementação com n-3 PUFAs é segura, podendo trazer alguns benefícios em certos domínios cognitivos – no entanto, esta mesma evidência não permite confirmar a eficácia da suplementação com n-3 PUFAs no tratamento da DCL, pelo que não é possível às autoras recomendarem ativamente o seu uso na prática clínica. Assim, para a questão considera-se que a força de recomendação é de grau B, de acordo com a taxonomia SORT.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009; 85(1000): 84-90.
- 2 - Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci* 2018; 21(8): 529-538.
- 3 - Petersen, RC. Clinical Practice – Mild Cognitive Impairment; *N Engl J Med* 2011; 364:2227-34.
- 4 - Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67: 2176-85.
- 5 - Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, *et al.* CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68: 1909-16.
- 6 - Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, *et al.* Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008; 148:427-34. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009;151:291-2.]
- 7 - Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63:494-506.
- 8 - Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, *et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; 60:1385-9.
- 9 - Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of Mild Cognitive Impairment: A clinical review. *JAMA* 2014; 312(23): 2551-61.
- 10 - Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for Mild Cognitive Impairment: systematic review. *BJP* 2013; 203:255-64.
- 11 - Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004 Feb;69(3): 548-56.
- 12 - Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of Randomized Clinical Trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996 Feb;17(1):1-12.
- 13 - Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, Katakura M, Mamun AA, Ohno M, *et al.* Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Feb;17(2): 330-7.
- 14 - Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, *et al.* The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrients* 2017 Jan 10;9(1). Pii: E54.
- 15 - Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2016; 55(2): 497-507.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram que não existiram quaisquer conflitos de interesse na elaboração desta revisão baseada na evidência, bem como não foi recebida qualquer contrapartida financeira ou assistência editorial por parte de qualquer organização ou entidade com interesse financeiro no tema abordado.

CORRESPONDÊNCIA:

Maria João de Freitas Domingues
mariafreitasdomingues@gmail.com

RECEBIDO: 26 de março de 2019 | ACEITE: 02 de agosto de 2019