

ciência plural

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA SAÚDE COGNITIVA DE IDOSOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Cognitive Health of Older Adults: Integrative Review

Suplementación de ácidos grasos ômega-3 em la salud cognitiva de adultos mayores: revisión integradora

Islania Fablicia Felix dos Santos • Graduanda em Nutrição pela Universidade Potiguar-UnP, Caicó-RN • E-mail: islaniafelix@outlook.com

Kellen França da Costa • Nutricionista pela Universidade de Brasília-UnB/Brasília-DF • E-mail: kellenf.costas@gmail.com

Edivanha Lucas da Silva • Nutricionista pela Faculdade Barretos-FB/Barretos-SP • E-mail: edivanielucas31@gmail.com

Bruna Ellen Dantes Santana • Nutricionista pela Faculdade Barretos-FB/Barretos-SP • E-mail: brunadantessantana@gmail.com

Autora correspondente:

Islania Fablicia • E-mail: islaniafelix@outlook.com

Submetido: 24/03/2024
Aprovado: 13/08/2024

RESUMO

Introdução: O envelhecimento da população está associado ao aumento da prevalência de demências, incluindo a doença de Alzheimer. O diagnóstico precoce é crucial para intervenções terapêuticas eficazes. Estudos recentes investigam o impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função cognitiva de idosos, devido à falta de tratamentos farmacológicos conhecidos para prevenir ou retardar o início da demência. **Objetivo:** Analisar os resultados de diversos estudos sobre a suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função cognitiva de idosos. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura a partir das bases de dados BVS, PubMed e Scielo nos últimos dez anos (2013-2023), a partir dos descritores: (Fatty Acids, Omega-3) AND (Cognitive Aging) sem restrição quanto ao idioma e de acesso livre. Foram identificados 107 artigos, dos quais, 32 foram analisados e 14 utilizados nesta revisão. **Resultados:** O ômega-3, encontrado em peixes e oleaginosas, está associado à saúde cognitiva, especialmente os componentes EPA e DHA. Fatores genéticos, como o gene APO E4, podem influenciar sua eficácia na prevenção de doenças como Alzheimer. Estudos variam sobre seus benefícios na cognição em idosos, com resultados mistos. **Conclusões:** Os estudos revisados apresentam achados divergentes sobre os efeitos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função cognitiva de idosos. Enquanto alguns sugerem benefícios, outros não identificam diferenças significativas. **Palavras-Chave:** Idosos. Ácidos Graxos, Ômega-3. Função Cognitiva. Nutrição.

ABSTRACT

Introduction: The aging population is associated with an increased prevalence of dementia, including Alzheimer's disease. Early diagnosis is crucial for effective therapeutic interventions. Recent studies are investigating the impact of omega-3 fatty acid supplementation on the cognitive function of older adults, due to the lack of known pharmacological treatments to prevent or delay dementia onset. **Objective:** To analyze the results of various studies on omega-3 fatty acid supplementation in the cognitive function of older adults. **Methodology:** Integrative literature review from the databases BVS, PubMed, and Scielo in the last ten years (2013-2023), using the descriptors: (Fatty Acids, Omega-3) AND (Cognitive Aging) with no language restrictions and open access. A total of 107 articles were identified, of which 32 were analyzed, and 14 were used in this review. **Results:** Omega-3, found in fish and nuts, is associated with cognitive health, especially the EPA and DHA components. Genetic factors, such as the APO E4 gene, may influence its effectiveness in preventing diseases like Alzheimer's. Studies vary on its benefits in cognition in older adults, with mixed results. **Conclusions:** The reviewed studies present conflicting findings on the effects of omega-3 fatty acid supplementation on the cognitive function of older adults. While some suggest benefits, others do not identify significant differences. **Keywords:** Aged. Fatty Acids, Omega-3. Cognitive Aging. Nutrition.

RESUMEN

Introducción: El envejecimiento de la población está asociado con un aumento en la prevalencia de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico temprano es crucial para intervenciones terapéuticas efectivas. Estudios recientes investigan el impacto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en la función cognitiva de adultos mayores, debido a la falta de tratamientos farmacológicos conocidos para prevenir o retrasar el inicio de la demencia. **Objetivo:** Analizar los resultados de diversos estudios sobre la suplementación de ácidos grasos omega-3 en la función cognitiva de adultos mayores. **Metodología:** Revisión integrativa de la literatura en las bases de datos BVS, PubMed y Scielo en los últimos diez años (2013-2023), utilizando los descriptores: (Ácidos Grasos Omega-3) Y (Envejecimiento Cognitivo) sin restricciones de idioma y de acceso abierto. Se identificaron un total de 107 artículos, de los cuales se analizaron 32 y se utilizaron 14 en esta revisión. **Resultados:** El omega-3, presente en pescados y frutos secos, está asociado con la salud cognitiva, especialmente los componentes EPA y DHA. Factores genéticos, como el gen APO E4, pueden influir en su eficacia para prevenir enfermedades como el Alzheimer. Los estudios varían en cuanto a sus beneficios en la cognición en adultos mayores, con resultados mixtos. **Conclusiones:** Los estudios revisados presentan hallazgos contradictorios sobre los efectos de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en la función cognitiva de adultos mayores. Mientras que algunos sugieren beneficios, otros no identifican diferencias significativas. **Palabras clave:** Adulto mayor. Ácidos grasos. Ômega-3. Función cognitiva. Nutrición.

Introdução

O fenômeno global do envelhecimento da população tem impactos significativos nos sistemas de saúde pública. Uma das ramificações mais proeminentes desse aumento demográfico é a crescente prevalência de condições demenciais, com destaque para a doença de Alzheimer (DA)^{1,2}. Diante disso, é crucial identificar pessoas com potencial risco de desenvolver demência. Apesar das controvérsias em torno dele, o diagnóstico precoce das demências oferece oportunidades para intervenções terapêuticas, reduz os níveis de estresse para os familiares, diminui os riscos de acidentes, prolonga a autonomia e, possivelmente, em alguns casos, previne ou retarda o início do processo demencial³.

A incidência de demência em indivíduos com 60 anos ou mais varia entre 5% e 7% em várias regiões globais. Com o envelhecimento populacional, antecipa-se um acentuado aumento no número de pacientes com demência, considerando que a prevalência dessa condição duplica exponencialmente a cada 5,2 anos entre os 65 e 85

anos de idade^{4,5}. Além disso, essa tendência está vinculada a custos sociais substanciais, devido às demandas elevadas por cuidados necessários⁶.

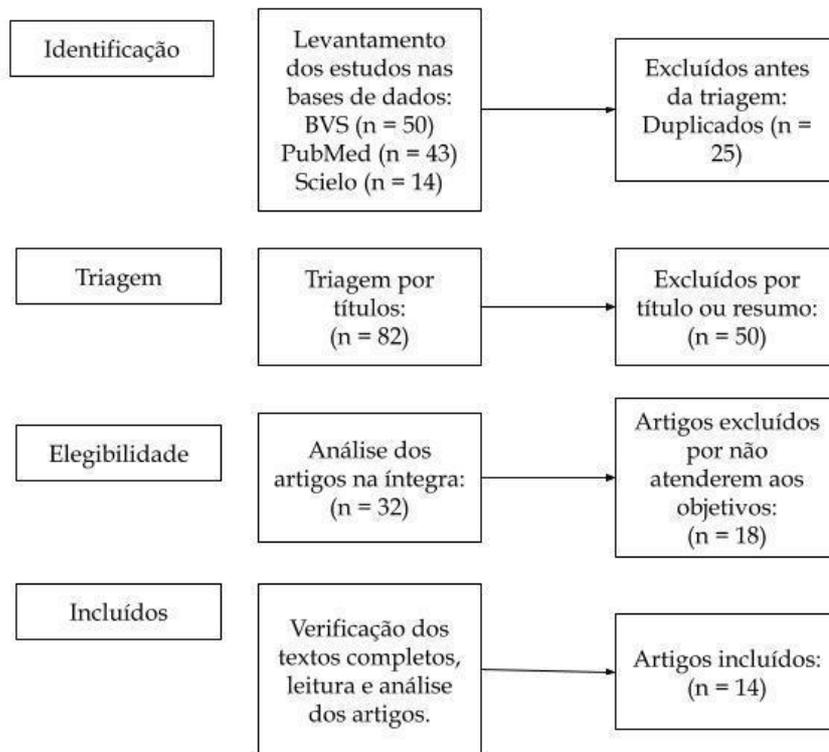
Estruturalmente, a diminuição no volume cerebral está correlacionada com o declínio em domínios cognitivos específicos, incluindo memória, atenção e funcionamento executivo. Em termos de funcionalidade, foram observadas mudanças no sistema cerebrovascular, como uma redução no fluxo sanguíneo em estado de repouso. Adultos mais velhos também demonstraram aumento na ativação bilateral, sugerindo que o cérebro envelhecido requer o envolvimento de áreas cerebrais adicionais para compensar o declínio neurocognitivo⁷.

Adicionalmente, o envelhecimento cognitivo está associado a um aumento na apoptose, inflamação e estresse oxidativo⁸. Atualmente, observa-se um aumento do interesse em fatores de risco modificáveis, como a adoção de padrões alimentares saudáveis. Isso se deve à ausência de tratamentos farmacológicos conhecidos que sejam eficazes na prevenção ou retardo do início da demência, bem como na interrupção de sua progressão^{9, 10}. Assim, o objetivo desta revisão é analisar os resultados de diversos estudos sobre a suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função cognitiva de idosos.

Metodologia

Esta pesquisa adotou uma abordagem de revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados *National Library of Medicine (PubMed)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*. Os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) "*Fatty Acids, Omega-3*", "*Cognitive Aging*" foram combinados com o operador booleano *AND* para a busca. A busca abrangeu estudos originais publicados nos últimos dez anos (2013-2023), sem restrições de idioma e disponibilidade, com a exclusão de revisões, duplicatas e artigos não relevantes. A triagem inicial foi realizada na plataforma *Rayyan*, seguida pela análise completa dos trabalhos selecionados. Um total de 107 artigos foram identificados, dos quais 14 foram considerados elegíveis para integrar a amostra desta revisão, levando em consideração autor, ano de publicação, desenho do estudo, objetivos e principais resultados.

Figura 1 – Fluxograma dos resultados da pesquisa. Caicó-RN, 2023.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Quadro 1 – Principais características dos estudos analisados nesta revisão. Caicó-RN, 2023.

Autores / ano de publicação	Tipo de pesquisa	Objetivos	Resultados
BISCHOFF-FERRARI et al / 2020	Estudo randomizado.	Avaliar a vitamina D3 e ômega-3 na função cognitiva em 2.157 adultos com 70 anos por 3 anos.	Em indivíduos adultos sem grandes comorbidades, com idade igual ou superior a 70 anos, a administração de vitamina D3 e ômega-3 não apresentou diferenças estatisticamente significativas na função cognitiva.
MCNAMARA et al / 2018	Estudo randomizado.	Investigar os efeitos da suplementação a longo prazo com ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) e mirtilos por 24 semanas com idosos.	Impactos positivos na cognição dos participantes. Os grupos que receberam óleo de peixe (FO) e mirtilo (BB) relataram menos sintomas cognitivos em comparação ao grupo controle. Além disso, o grupo que recebeu suplementação de mirtilo mostrou melhora na discriminação da memória.
ARELLANES et al / 2020	Estudo randomizado.	Investigar se doses mais elevadas de ácido	Os achados sugerem que ensaios de prevenção da demência utilizando doses de

		docosahexaenóico (DHA) são necessárias para alcançar uma biodisponibilidade cerebral adequada e se a presença do alelo APOE4 está associada à redução na entrega de DHA.	suplementação de ômega-3 iguais ou inferiores a 1 g por dia podem ter efeitos cerebrais reduzidos, especialmente em indivíduos portadores do alelo APOE4.
MALTAIS et al / 2022	Estudo experimental.	testar a hipótese de que os efeitos dos PUFA n-3 dos glóbulos vermelhos são modificados de acordo com os níveis basais de Hcy plasmática ao longo do ensaio de prevenção de Alzheimer de domínio múltiplo (MAPT) durante 3 anos de tratamento, seguidos por 2 anos adicionais de observação em idosos.	O estudo sugere que os níveis de Hcy podem modular a relação entre os PUFA n-3 dos glóbulos vermelhos e a função executiva. Indivíduos com níveis elevados de Hcy podem ter benefícios menores da suplementação de PUFA n-3 na prevenção do declínio cognitivo.
HOOPER et al / 2017	Estudo randomizado.	Investigar as mudanças em domínios específicos da função cognitiva em idosos que relatam queixas subjetivas de memória com baixo índice de ômega-3, recebendo suplementação de ômega-3.	Encontrou-se alguma evidência de que os PUFAs n-3 podem ser benéficos para a manutenção do funcionamento executivo em idosos em risco de demência com baixo índice de ômega-3.
SCHÄTTIN et al / 2019	Estudo randomizado.	Avaliar os efeitos do treinamento com exercício combinado com a suplementação de óleo de peixe nos níveis do sistema neuronal no cérebro e nas medidas comportamentais em idosos.	A combinação de treino com exercício e óleo de peixe não resultou em efeitos benéficos adicionais. O estudo destaca a importância de considerar cuidadosamente vários aspectos do desenho do estudo, como duração, dose de suplementação nutricional, composição da suplementação de ácidos graxos e placebo
TABUE-TEGUO et al / 2018	Estudo experimental..	Explorar se a intervenção multidomínio (MI) e a suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 podem modificar a função cognitiva em idosos de acordo com o estado de fragilidade durante 36 meses.	O estudo sugere que a intervenção multidomínio e a suplementação de PUFA n3 não têm efeitos significativos na alteração da função cognitiva em idosos frágeis com queixas de memória. Além disso, o efeito benéfico da intervenção multidomínio e da suplementação de PUFA n3 na função cognitiva não diferiu entre participantes frágeis e não frágeis.

KONAGAI et al / 2013	Estudo randomizado.	Investigar a influência da ingestão de óleo de krill, rico em ácidos graxos poliinsaturados n-3 (ômega-3) incorporados na fosfatidilcolina, na função cognitiva em idosos.	O estudo fornece evidências de que os PUFAs n-3, especialmente aqueles presentes no óleo de krill, que são incorporados à fosfatidilcolina, ativam a função cognitiva em idosos. O óleo de krill mostrou ser mais eficaz do que o óleo de sardinha, no qual os PUFAs n-3 estão presentes como triglicerídeos.
OGAWA et al / 2023	Estudo randomizado.	Avaliar exploratoriamente os efeitos do ácido alfa-linolênico (um precursor do ácido docosahexaenóico) em diversas funções cognitivas em idosos saudáveis.	O consumo diário de óleo de linhaça contendo 2,2 g de ácido alfa-linolênico melhorou a função cognitiva, especialmente a fluência verbal, em idosos saudáveis, mesmo diante do declínio relacionado à idade. Os resultados sugerem benefícios potenciais do ácido alfa-linolênico na saúde cognitiva, destacando a importância de mais estudos de validação, especialmente em relação à fluência.
HASHIMOTO / 2017	Estudo randomizado.	Examinar os efeitos da administração de refeições enriquecidas com ácido docosahexaenóico (DHA) na função cognitiva em idosos mais velhos com comprometimento cognitivo, como demência, que vivem em lares de idosos, e na melhoria da sobrecarga do cuidador	Os resultados sugerem que refeições enriquecidas com ácido docosahexaenóico podem proteger contra o declínio cognitivo relacionado à idade e melhorar a apatia e a sobrecarga do cuidador em idosos japoneses com comprometimento cognitivo, como demência.
ICHINOSE et al / 2021	Estudo randomizado.	Investigar os efeitos do consumo de uma bebida láctea enriquecida com ácido docosahexaenóico (DHA) em idosos japoneses saudáveis	A ingestão diária de ácido docosahexaenóico pode prevenir a demência em idosos japoneses saudáveis.

ANTHIIR et al / 2018	Estudo randomizado.	Investigar se a suplementação com óleo de peixe rico em ácido docosahexaenóico (DHA) retarda o declínio cognitivo ao longo de 18 meses em idosos cognitivamente saudáveis.	Os resultados indicam que a suplementação de óleo de peixe não parece prevenir o declínio cognitivo em idosos cognitivamente saudáveis ao longo de 18 meses.
STRIKE et al / 2015	Estudo randomizado.	Avaliar os efeitos de um suplemento multinutriente, contendo ácido graxo ômega-3 docosahexaenóico (DHA), na mobilidade e cognição de mulheres na pós-menopausa (60-84 anos).	Neste estudo piloto, a suplementação de multinutrientes demonstrou melhorar a cognição e a mobilidade em mulheres idosas capazes em níveis clinicamente relevantes. Esses resultados sugerem um potencial papel na redução do declínio associado à fragilidade.
CHHETRI et al / 2018	Análise secundária.	Analisar os efeitos de intervenções em múltiplos domínios e suplementação de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 (n-3 PUFA) nas funções cognitivas de indivíduos mais velhos com pontuação aumentada de demência com base em fatores de risco	Indivíduos de alto risco para demência, selecionados com o escore de demência CAÍDE, podem se beneficiar de estratégias de intervenção em múltiplos domínios, especialmente no domínio de orientação e recordação tardia.

Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Discussão

O ácido graxo ômega 3 tem sido estudado em diferentes contextos associado a benefícios à saúde, sendo uma das principais alegações de propriedade relacionada à saúde cognitiva. O ômega 3 compõe a membrana das células cerebrais, tendo função na formação e manutenção dessas estruturas, sua deficiência é, portanto, associada a problemas neurodegenerativos que geram consequência na função cognitiva²⁵.

O consumo de alimentos fonte de ômega 3, como folhosos verdes escuros, oleaginosas e peixes de água fria é indicado como parte de uma alimentação adequada e saudável²⁵. Além disso especificamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) que são componentes do ômega 3 tem funções específicas, a

deficiência de DHA foi associada ao menor volume do hipocampo e acúmulo de placas amiloides no cérebro, já os níveis adequados de EPA e DHA inibe a perda sináptica e possui ação antioxidante^{25,13}.

Fatores genéticos associados a doença de alzheimer podem interferir nos resultados da utilização de ômega 3, um dos estudos avaliados mostrou que os portadores do gene APO E4, que é um fator de risco para o desenvolvimento do alzheimer têm menores resultados com a suplementação de ômega 3, EPA e DHA¹³. Já outro estudo relacionando os níveis de homocisteína plasmática (Hcy) e a suplementação de ômega 3 identificou que os altos níveis de Hcy podem reduzir os benefícios da suplementação de ômega 3 para reduzir a piora da cognição¹⁴.

Uma pesquisa realizada por Nóbrega, RL. et al.²⁶, mostra que existe a possibilidade de que a alta prevalência de declínio cognitivo no grupo de idosos possa estar relacionada ao baixo consumo de ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA). Esses achados corroboram com os resultados encontrados por Strike et al¹⁸. que demonstrou que a administração de suplementos multivitamínicos com ômega-3 revelou-se eficaz na melhoria da cognição e mobilidade em mulheres idosas que mantêm níveis clinicamente relevantes de habilidades. Esses achados apontam para um possível papel na atenuação do declínio associado à fragilidade.

Um conjunto de idosos, com idade média de 68 anos e comprometimento cognitivo leve, foi submetido a uma intervenção de suplementação com 240 mg de DHA e 240 mg de Ácido Araquidônico, ou placebo, ao longo de 3 meses. Os resultados deste estudo indicam que o grupo que recebeu suplementação de ômega-3 apresentou melhorias significativas na memória imediata e na atenção. Outro grupo de idosos, caracterizado por comprometimento cognitivo leve amnésico e com idade média de 85 anos, participou de um estudo onde foram suplementados com 1,4g de DHA e 572g de EPA, ou placebo, durante um período de 3 meses. Este estudo específico revelou melhorias na fluência verbal semântica, na sensibilidade olfativa e nas pontuações do Mini Exame do Estado Mental²⁶. Contudo, esses achados diferem do estudo realizado por Sydenham E, et al.²⁷, que em três ensaios clínicos controlados por placebo, conduzidos com uma amostra de 3.536 participantes, constatou que a suplementação

de ômega-3 não resultou em benefícios cognitivos. Além disso, não houve diferença significativa em comparação com o grupo que utilizou o placebo.

Tais descobertas ratificam os achados de Bischoff-Ferrari et al.¹⁰, que evidenciou que, adultos sem grandes complicações de saúde, com 70 anos de idade ou mais, a aplicação de vitamina D3 e ômega-3 não resultou em diferenças estatisticamente significativas na função cognitiva.

Conclusões

Em síntese, os estudos revisados apresentam achados divergentes sobre os efeitos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função cognitiva de idosos. Enquanto alguns sugerem benefícios, outros não identificam diferenças significativas. A variabilidade nas respostas destaca a complexidade do impacto desses suplementos e ressalta a importância de considerar fatores individuais na abordagem da saúde cognitiva em idosos.

Referências

1. Prince M, Acosta D, Chiu H, Sczufca M, Varghese M; 10/66 Dementia Research Group. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet*. 2003; 15;361(9361):909-17. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12772-9).
2. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16(2):103-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00002093-200204000-00007>.
3. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 8;56(9):1133-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1):63-75.e2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>.
5. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. [internet] 1998; 51(3):728-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.51.3.728>.

6. Drag LL, Bieliauskas LA. Contemporary review 2009: cognitive aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*2010; 23(2):75-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0891988709358590>.
7. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev.* 2004; 3(4):369-82. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.05.001>.
8. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *Ulster Med J.* 2015; 84(2):79-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26170481/>.
9. Geldmacher DS, Frolich L, Doody RS, Erkinjuntti T, Vellas B, Jones RW, Banerjee S, Lin P, Sano M. Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10(5):417-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066215/>.
10. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 10;324(18):1855-1868. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909>.
11. McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, Summer SS, Stein AL, Stover AN, Krikorian R. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2018; 64:147-156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.003>.
12. Arellanes IC, Choe N, Solomon V, He X, Kavin B, Martinez AE et al. Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): A randomized placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine.*2020; 59:102883. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102883>.
13. Maltais M, de Souto Barreto P, Bowman GL, Smith AD, Cantet C, Andrieu S, Rolland Y. Omega-3 Supplementation for the Prevention of Cognitive Decline in Older Adults: Does It Depend on Homocysteine Levels? *J Nutr Health Aging.* 2022; 26(6):615-620. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12603-022-1809-5>.
14. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, Cantet C, Cesari M, Andrieu S, Vellas B. Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging.* 2017; 21(9):988-993. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0957-5>.
15. Schättin A, Baier C, Mai D, Klamroth-Marganska V, Herter-Aeberli I, de Bruin ED. Effects of exergame training combined with omega-3 fatty acids on the elderly brain: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Geriatr.* 2019; 13;19(1):81. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1084-4>.

16. Tabue-Teguo M, Barreto de Souza P, Cantet C, Andrieu S, Simo N, Fougère B et al. Effect of Multidomain Intervention, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation or their Combinação on Cognitive Function in Non-Demented Older Adults According to Frail Status: Results from the MAPT Study. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(8):923-927. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1024-6>.
17. Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyall SC. A High Omega-3 Fatty Acid Multinutrient Supplement Benefits Cognition and Mobility in Older Women: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(2):236-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv109>.
18. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Cantet C, Pothier K, Cesari M, Andrieu S, Coley N, Vellas B. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64(1):71-78. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-180209>.
19. Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:1247-57. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S50349>.
20. Ogawa T, Sawane K, Ookoshi K, Kawashima R. Supplementation with Flaxseed Oil Rich in Alpha-Linolenic Acid Improves Verbal Fluency in Healthy Older Adults. *Nutrients*. 2023; 21;15(6):1499. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15061499>.
21. Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, Katakura M, Mamun AA, Ohno Me 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*. 2017; 17(2):330-337. Disponível em: <https://doi./10.1111/ggi.12691>.
22. Ichinose T, Matsuzaki K, Kato M, Tanabe Y, Tachibana N, Morikawa M et al. Intake of Docosahexaenoic Acid-Enriched Milk Beverage Prevents Age-Related Cognitive Decline and Decreases Serum Bone Resorption Marker Levels. *J Oleo Sci*. 2021; 3;70(12):1829-1838. Disponível em: <https://doi.org/10.5650/jos.ess21195>.
23. Danthiir V, Hosking DE, Nettelbeck T, Vincent AD, Wilson C, O'Callaghan N et al. An 18-mo randomized, double-blind, placebo-controlled trial of DHA-rich fish oil to prevent age-related cognitive decline in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr*. 2018; 1;107(5):754-762. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx077>.
24. Ribeiro ET, Heringer PN, Costa SLF, Santos LG dos, Paula LRF de, Santos LF dos, et al. Ômega 3 como possível auxiliar no tratamento de transtornos

- cognitivos. rease . 2023; 9(8):1653-67. Disponível em:
<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/10964>.
25. Nóbrega RL, Nogueira TB de S de S, Oliveira IC de, Nogueira RB de S de S. O papel neuroprotetor do Ômega 3 na doença de Alzheimer. REAS. 2023; 23(5):e11891. Disponível em:
<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11891>.
26. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. Biomed Res Int. 2015; 2015:172801. Disponível em:
<https://doi.org/10.1155/2015/172801>.
27. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 13;(6):CD005379. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005379.pub3>.
28. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. Int J Mol Sci. 2015; 16;16(10):24600-13.
<https://doi.org/10.3390/ijms161024600>.