



Monografia

**Importância das Vitaminas, Antioxidantes e
Ómega-3 na Doença de Alzheimer**

**The Role of Vitamins, Antioxidants and Omega-3 in
Alzheimer's Disease**

Sara Margarida Covas Lourenço da Costa

Orientada por: **Dr.^a Fátima Fonseca**

2008/2009

AGRADECIMENTOS

Porque nada conseguiria ter alcançado sem a ajuda da família, um muito obrigada aos meus pais, avó e irmã! Agradeço todo o conforto, dedicação e amor que desde sempre me deram! Vocês são a base da minha vida, o meu orgulho, a minha fonte de energia!

Ao Chico, porque me fazes mais feliz a cada dia que passa, porque me sabes compreender em todos os momentos, porque me completas, porque sem a tua presença nada faz sentido!

Agradeço-te a ti Té, por seres uma mana fiel, dedicada e sempre pronta a ajudar. Adoro-te! A todas as amigas que me acompanharam durante todos estes anos, Rita, Ana Rita, Joana, Nanci, Tânia, Sofia, não tenho palavras para explicar o quanto gosto de vocês e a falta, que num futuro, me farão. À Betty, por me ajudar nos momentos mais difíceis da minha vida! Obrigada amiga pela compreensão, pelo incansável vontade de ajudar, por seres tão maravilhosa e única! Aos amigos de toda a vida... Sem vocês não conseguiria ter ultrapassado os momentos mais difíceis da minha vida! Obrigada pela companhia sempre presente...

À minha orientadora, Dra. Fátima, agradeço todo o tempo dedicado, todas as palavras de ânimo e o sentido de responsabilidade inculcado! Ao Dr. Massano, deixo também o meu sincero agradecimento por compreensão e entrega, que foi sem dúvida indispensável e pela qual estarei sempre grata...

À Dra. Lília e à Dra. Ana pela ajuda, disponibilidade e boa vontade demonstradas em todos os momentos deste estágio. Muito obrigada Fábio, pelos conselhos e auxílio prestado! Foste um amigo...

Obrigada a todos por fazerem de mim quem sou!

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
ÍNDICE	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	v
RESUMO.....	1
PALAVRAS-CHAVE.....	1
ABSTRACT	2
KEY-WORDS	2
INTRODUÇÃO	3
1 DOENÇA DE ALZHEIMER	5
1.1 Manifestações Clínicas.....	5
1.2 Morfologia e Patogénese.....	6
1.3 Factores de Risco e Genéticos.....	8
1.4 Diagnóstico.....	10
1.5 Tratamento Farmacológico.....	11
1.6 Cuidados Alimentares	12
2 PAPEL DAS VITAMINAS, ANTIOXIDANTES E ÁCIDOS GORDOS	
POLINSATURADOS ω-3 NA DOENÇA DE ALZHEIMER	13
2.1 Vitaminas na doença de Alzheimer	14
2.1.1 B6, B12 e folato	14
2.1.2 Niacina	18
2.2 Antioxidantes na doença de Alzheimer.....	18
2.2.1 Antioxidantes na prevenção da doença de Alzheimer	19
2.2.2 Antioxidantes no tratamento da doença de Alzheimer.....	21
2.3 Ácidos gordos polinsaturados ω -3 na doença de Alzheimer	24

ANÁLISE CRÍTICA.....	29
CONCLUSÃO.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	35
ÍNDICE DE ANEXOS	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- A β — *Amyloid beta*
- AD — *Alzheimer's disease*
- AGPI — Ácido gordo polinsaturado
- APOE — Apolipoproteína E
- APP — *amyloid precursor protein*
- AVD — Actividades da vida diária
- DA — Doença de Alzheimer
- DCL — Défice cognitivo ligeiro
- DHA — Ácido docosahexaenóico
- DRI — *Dietary reference intake*
- EPA — Ácido eicosapentaenóico
- ERO — Espécies reactivas de oxigénio
- fA β — Fibrilhas *amyloid beta*
- MMSE — *Mini Mental State Examination*
- PS-1 — Presenilina 1
- PS-2 — Presenilina 2
- PUFA — *Polyunsaturated fatty acid*
- RDA — *Recommended dietary allowances*
- UI — Unidade Internacional

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA), principal causa de demência no Mundo e sobretudo entre os idosos, é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, que se manifesta por um crescente agravamento das funções cognitivas, motoras e das actividades da vida diária (AVD). Os principais factores de risco são a idade e os factores genéticos, e na falta de um tratamento farmacológico capaz de reverter este distúrbio, a investigação tem procurado avaliar o papel da nutrição ao nível da sua prevenção, bem como no atraso da sua progressão.

Inúmeras investigações sugerem que a ingestão de determinadas vitaminas, antioxidantes e ácidos gordos polinsaturados (AGPI's) ω -3 podem influenciar o risco de desenvolver a doença. No entanto, uma vez que nada foi comprovado com absoluta certeza, recomendações específicas para prevenir a DA não poderão ser efectuadas. Ainda assim, a promoção de hábitos alimentares que beneficiam o estado de saúde geral dos indivíduos e previnem outras doenças poderá, também, ser benéfica na redução do risco de desenvolver esta doença. Relativamente ao tratamento, a suplementação com vitaminas e AGPI's ω -3 não demonstrou de forma consistente atrasar a progressão da doença, contudo, a monitorização do estado nutricional dos doentes e correcção de eventuais deficiências neste âmbito não deverá ser negligenciada.

PALAVRAS-CHAVE

DA, nutrição, vitaminas, antioxidantes, AGPI's ω -3, prevenção, tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD), the most common worldwide cause of dementia, namely in the elderly, is a progressive and irreversible neurodegenerative disease, which is manifested by a growing decline of the cognitive and motor functions, as well as activities of daily living. The main risk factors for this disease are age and genetics, and in the absence of a pharmacologic treatment able to cure this disturbance, research has aimed to assess the role of nutrition in the prevention, as well as the delay of disease progression.

A large body of research suggests that the intake of some vitamins, antioxidants and ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA's) can influence the risk of developing the disease. Nevertheless, since no nutritional strategy has been proved efficacious, specific recommendations regarding AD cannot be made. However, the promotion of healthy dietary habits aiming the improvement of the individual's global health condition and prevention of other diseases may also be beneficial in the reduction of the risk of developing AD. Concerning therapy, vitamin and ω -3 PUFA's supplementation did not show, beyond doubt, to delay disease progression, but nutritional status assessment of the patients and the correction of eventual deficiencies in this extent, should not be neglected.

KEY-WORDS

Alzheimer's disease, nutrition, vitamins, antioxidants, ω -3 PUFA's, prevention, treatment.

INTRODUÇÃO

Desde as mais antigas civilizações, a idade avançada foi sempre associada a distúrbios de memória e de outras funções cerebrais. Contudo, estes défices e sintomas eram considerados parte do processo natural de envelhecimento⁽¹⁾.

A doença de Alzheimer (DA) deve o seu nome a Alois Alzheimer, um médico alemão que, no início do séc. XX, estudou o cérebro de uma paciente que morrera de uma estranha doença mental^(1,2). As anomalias histológicas encontradas no seu tecido cerebral são consideradas, hoje em dia, características típicas da doença e só estas permitem o definitivo diagnóstico da mesma^(2,3,4).

A demência é definida como uma deterioração cognitiva progressiva que interfere com a capacidade de um indivíduo realizar as suas actividades diárias^(2,5,6,7), representando a DA a forma mais comum de demência no Mundo, principalmente entre os idosos^(2,4,8).

O aumento da esperança média de vida e a crescente proporção de indivíduos idosos, que se verifica em inúmeros países, leva a que este tipo de demência se torne um problema de saúde com maior evidência na sociedade^(5,7,9). Os números mundiais indicam que aproximadamente 20 a 30 milhões de indivíduos padeçam de DA⁽¹⁰⁾, estimando-se, em Portugal, que esta doença afecte mais de 70 000 indivíduos⁽¹¹⁾.

A cura para a DA permanece ainda desconhecida e não existe, sequer, uma terapêutica que atrase de forma eficaz a progressão da doença, contudo, muitos estudos têm sido realizados no sentido de encontrar medidas para a sua prevenção e tratamento^(2,4,12).

Relativamente ao papel da nutrição, inúmeras investigações têm procurado estabelecer ligação entre a doença e determinados compostos nutricionais, de

entre os quais vitaminas do complexo B, vitaminas antioxidantes e ácidos gordos polinsaturados (AGPI's) ω -3.

1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é um distúrbio neurológico degenerativo que, clinicamente, se manifesta como uma demência amnésica progressiva, a que se somam outros défices cognitivos^(3,4,5). Apresenta histopatologia característica e, apesar de poder ocorrer em qualquer momento da idade adulta, é muito mais comum entre os idosos^(2,3,4,5,6,8,13). Deve salientar-se, no entanto, que esta doença neurodegenerativa, de carácter irreversível, não faz parte do processo natural de envelhecimento⁽²⁾.

Existem dois tipos de DA, nomeadamente DA de aparecimento precoce e a de aparecimento tardio. A primeira ocorre antes dos 65 anos de idade e representa a forma mais rara da doença^(12,14). A maioria das formas hereditárias, de transmissão autossómica dominante, está dentro deste grupo, apesar de haver casos hereditários que se iniciam após esta idade⁽⁶⁾. A DA de aparecimento tardio desenvolve-se após os 65 anos de idade e representa largamente a forma mais comum da doença, sendo habitualmente esporádica^(12,14).

1.1 Manifestações Clínicas

O quadro clínico típico da DA associa défices de memória episódica, principalmente para factos recentes, com alterações noutros domínios cognitivos e interferência funcional na vida diária do indivíduo^(3,4). Existe uma fase pré-demencial em que ocorrem alterações amnésicas em menor grau, que podem não ser reconhecidas ou ser confundidas com alterações da memória inerentes ao envelhecimento, sem interferência clara nas actividades do dia-a-dia e que se designam como défice cognitivo ligeiro (DCL, *mild cognitive impairment*)⁽¹⁵⁾. Uma

grande parte dos indivíduos com DCL progride para DA, em média, ao ritmo de 10-15% por ano⁽⁴⁾.

A DA pode ser dividida em três grandes fases de evolução: ligeira, moderada e grave⁽³⁾. Na fase ligeira predominam claramente os défices de memória, apesar de poderem estar presentes já outras alterações. Numa fase moderada, verifica-se um agravamento do estado de confusão mental que interfere com a alimentação, o auto-cuidado, as capacidades de reconhecimento e de orientação, pelo que o doente requer supervisão frequente^(2,3,6). Podem surgir nesta fase as primeiras dificuldades de linguagem que se manifestam por anomia e ecolália, dificuldades de reconhecimento de faces e objectos (agnosia), bem como dificuldades motoras^(3,16). Numa fase mais grave, ocorre perda de raciocínio e da capacidade de julgamento e aumenta a ocorrência de alterações comportamentais, como alucinações, ilusões, delírios, apatia, agressividade, perda de inibição, inquietação e deambulação sem objectivo^(2,3,6). As capacidades motoras deterioram-se, verificando-se rigidez muscular generalizada e lentidão de movimentos⁽⁶⁾. Finalmente, surge incontinência, mutismo e imobilidade^(3,6,8).

Em suma, a progressão da DA tende a seguir um padrão característico, com um crescente agravamento do funcionamento cognitivo, motor e actividades da vida diária (AVD)^(2,3,6,16). Apesar de variável, a duração da doença é, geralmente, de 8 a 10 anos, sendo as principais causas de morte a malnutrição, doença cardíaca, embolia pulmonar e infecções secundárias⁽⁶⁾.

1.2 Morfologia e Patogénese

A DA é causada pela progressiva degeneração de células nervosas, em determinadas áreas cerebrais, e interrupção da comunicação entre estas células

(perda neuronal e sináptica)^(2,3,4,13,17). Macroscopicamente, assiste-se a atrofia do córtex cerebral, do hipocampo e alargamento do sistema ventricular^(3,6,8). Microscopicamente, as alterações mais notáveis e características da doença incluem a acumulação cerebral de tranças neurofibrilares e placas neuríticas ou senis^(2,3,4,5,6,8,10,13,17). As tranças neurofibrilares são filamentos intraneuronais constituídos principalmente por formas hiperfosforiladas da proteína tau^(3,4,8,10,13,17). Esta última diz respeito a uma proteína associada aos microtúbulos, responsável pela sua montagem e estabilização. A hiperfosforilação da mesma impede o seu correcto funcionamento, levando à desestabilização da estrutura e do transporte celular^(3,6,10,17). As placas neuríticas são estruturas extraneuronais, cujo principal componente é o peptídeo beta-amilóide (A β , *amyloid beta*), produto do processamento enzimático de uma proteína expressa à superfície celular, denominada proteína precursora da amilóide (APP, *amyloid precursor protein*)^(3,6,8,13,17). Ambas as estruturas, tranças neurofibrilares e placas neuríticas, podem ser encontradas em pequeno número no tecido cerebral normal de idosos, mas na DA estão presentes em excesso^(3,6,18). Fenómenos de angiopatia amilóide cerebral, que consistem na acumulação de A β nas arteríolas cerebrais, estão, também, frequentemente, presentes nesta doença^(3,6,8).

São afectados, preferencialmente, os neurónios colinérgicos, verificando-se, a nível bioquímico, uma redução dos níveis corticais de acetilcolina, bem como da enzima transferase da acetilcolina, enzima esta que é responsável pela síntese deste neurotransmissor^(3,6,18). Uma vez que a acetilcolina está envolvida em inúmeras funções cognitivas, de entre as quais a memória⁽¹⁹⁾, a perturbação do sistema colinérgico pode estar subjacente aos défices cognitivos observados na DA^(3,4,6,20).

Os eventos subjacentes à neurodegeneração e perda de sinapses, observadas nesta doença, permanecem ainda pouco claros. Embora outros elementos característicos da DA, como as tranças neurofibrilares e o stress oxidativo, possam contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença, inúmeras linhas de evidência sugerem que a acumulação de A β é crítica na patogénese da mesma^(4,8,17). Esta acumulação poderá ser directamente neurotóxica e incitar respostas celulares que levam a danos oxidativos. Desconhecem-se, contudo, os mecanismos pelos quais a mesma se relaciona com outras características patológicas da doença, tais como a presença de tranças neurofibrilares e o que determina o padrão de progressão e degeneração cerebral^(4,8).

1.3 Factores de Risco e Genéticos

Apesar de muitos factores de risco poderem estar associados à DA, os principais são a idade e os factores genéticos^(3,4,6,13). A idade constitui o mais importante factor de risco para a doença^(2,3,4,5,12), uma vez que, a sua prevalência duplica a cada 5 anos após os 65 anos de idade^(2,3,5,12), podendo atingir um valor de 40% para indivíduos com idades superiores a 85 anos^(3,6,8,17). Por outro lado, determinados factores genéticos demonstram, igualmente, aumentar o risco de desenvolver a doença. Neste aspecto particular, o gene mais bem caracterizado é o que codifica a apolipoproteína E (APOE) e está localizado no cromossoma 19, podendo apresentar três polimorfismos possíveis: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ ^(3,5,6,12). Este último é um claro factor de risco para o aparecimento dos casos esporádicos e familiares de DA, que geralmente se desenvolvem após os 65 anos de idade (aparecimento tardio)^(3,4,5,6,12,14), tendendo a aumentar o risco de desenvolvimento e a diminuir a

idade de aparecimento da mesma^(3,4,5,8,12). Assim, portadores de um ou dois alelos APOE ϵ 4 apresentam um risco aumentado para DA, não significando, contudo, que venham a desenvolver inevitavelmente a doença^(3,4,5,6,12,13,14).

Em casos raros (aproximadamente 5% de todos os casos de DA)^(3,14) e, geralmente, de aparecimento precoce (abaixo dos 65 anos)⁽⁶⁾, a doença é provocada directamente por uma mutação genética, estando implicados três genes diferentes^(3,4,6,13,14). São formas de transmissão autossómica dominante, pelo que existem, geralmente, vários casos em gerações sucessivas; cada descendente de uma pessoa afectada apresenta uma probabilidade de 50% de ter o gene patogénico e, portanto, de desenvolver as manifestações clínicas da doença, caso viva tempo suficiente para tal^(4,5,6,8,12,13). O primeiro gene identificado foi o gene APP, no cromossoma 21^(4,5,6,8), cujas mutações conduzem sempre a uma produção aumentada de A β ^(4,8,13). Mais tarde, os genes presenilina 1 (PS-1, *presenelin 1*), no cromossoma 14, e o presenilina 2 (PS-2, *presenelin 2*), no cromossoma 1, foram também implicados^(4,5,6,8). Mutações nos mesmos provocam, igualmente, um aumento da formação de A β , o que evidencia a importância da acumulação cerebral desta proteína na patogénese da DA^(4,6,8,13).

A investigação tem procurado, igualmente, a eventual associação de factores educacionais, nutricionais e ambientais com o desenvolvimento desta patologia e estabelecer estratégias de prevenção para a mesma. Estudos recentes têm vindo a encontrar associações positivas entre a DA e factores de risco vascular, nomeadamente níveis de colesterol e homocisteína elevados, hipertensão arterial, diabetes mellitus e índices elevados de sedentarismo^(2,6,12,13,21,22). Por outro lado, doentes com DA tendem a apresentar deficiências nutricionais específicas, nomeadamente, em AGPI's ω -3, determinadas vitaminas

do complexo B e antioxidantes. Várias investigações têm sugerido que os nutrientes em causa poderão apresentar benefícios na prevenção desta doença⁽¹⁷⁾. Outros estudos associam a estimulação intelectual e o grau de literacia a um risco reduzido para a mesma^(6,12,13,23). O uso de estrogénios e de anti-inflamatórios não-esteróides tem vindo igualmente a ser estudado^(12,13).

1.4 Diagnóstico

Um diagnóstico precoce e correcto da DA acarreta enormes benefícios, uma vez que, permite um maior planeamento e utilização de estratégias para o tratamento dos sintomas da doença^(2,9). Contudo, para diagnosticar de forma definitiva e inquestionável a mesma, é necessário determinar microscopicamente se existe acumulação de placas neuríticas e tranças neurofibrilares no tecido cerebral, o que, geralmente, só é realizado através de exame cerebral *post mortem*^(2,3,4,8,13). Por este motivo, enquanto a pessoa está viva só se pode efectuar um diagnóstico “provável” ou “possível”^(2,3,13).

As técnicas utilizadas para diagnosticar a DA incluem a apreciação da história clínica, testes laboratoriais, exames de neuro-imagem, avaliações neuropsicológicas, bem como uma observação física e neurológica^(3,4,5,6,24). Esta avaliação médica, árdua e cuidada, procura excluir outras possíveis causas reversíveis para os sintomas e permite um diagnóstico acertado em até 90% das vezes^(3,6). As causas reversíveis incluem deficiências vitamínicas, intoxicações químicas, alterações do funcionamento da tiróide, hematomas subdurais, depressão (pseudodemência), tumores cerebrais e infecções crónicas do sistema nervoso central (tuberculose, sífilis, vírus da imunodeficiência humana)^(3,5,6,7). Durante a exploração diagnóstica podem ainda ser aparentes outras causas

irreversíveis de demência, que não a DA, como a demência fronto-temporal, doença de Huntington, doença de Parkinson, demência vascular e demência com corpos de Lewy^(6,7,24). Adicionalmente, os instrumentos referidos possibilitam identificar manifestações típicas da doença, como a deterioração progressiva e lenta da memória e outras capacidades cognitivas, alterações comportamentais, atrofia cortical difusa e do hipocampo. Quando estas manifestações estão presentes e nenhuma outra causa é identificada como responsável pelos sintomas, o indivíduo é diagnosticado com “DA provável”⁽³⁾.

Um dos exames cognitivos frequentemente utilizados para confirmar a presença de deterioração cognitiva e acompanhar a progressão da demência é o *Mini Mental State Examination* (MMSE). Este consiste num teste de fácil administração, que testa várias funções cognitivas tais como a orientação, memória e compreensão da linguagem. Na DA, os primeiros défices observam-se, geralmente, ao nível da memória e capacidade visuo-construtiva⁽⁶⁾.

Através de um teste laboratorial específico, é possível identificar se um indivíduo possui o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE, não obstante, este teste não é recomendado por rotina, pois não permite prever um futuro desenvolvimento da doença^(3,6,24).

1.5 Tratamento Farmacológico

Não existe ainda nenhum tratamento capaz de reverter ou parar a progressão da DA^(1,2,3,4,16,24). Apesar disto, determinados fármacos, nomeadamente os inibidores das colinesterases, têm demonstrado efeitos benéficos no atraso da progressão das manifestações clínicas desta doença^(2,3,4,9,20,24).

Como já referido anteriormente, os níveis de acetilcolina encontram-se reduzidos no cérebro de doentes com DA^(3,6,18). Várias evidências revelam que os fármacos inibidores das colinesterases permitem aumentar os níveis cerebrais deste neurotransmissor^(2,3,4,9) e durante um período limitado de tempo, prevenir a deterioração da função cognitiva e sintomas associados à DA, tais como a agitação, deambulação, insónias, ansiedade e depressão^(2,4).

1.6 Cuidados Alimentares

A progressão da DA e conseqüente deterioração cognitiva e física afecta, consideravelmente, a alimentação e estado nutricional do doente^(16,25). Em alguns doentes verifica-se um aumento do apetite e ingestão alimentar compulsiva, que conduz a um aumento ponderal temporário^(16,25), não obstante, o problema nutricional mais frequente é a perda ponderal^(16,20,25).

À medida que a doença progride, os hábitos alimentares deterioram-se e a alimentação torna-se cada vez mais difícil^(16,25). Perda de memória, confusão, depressão, ansiedade⁽²⁵⁾, dificuldade de reconhecer sensações de fome, sede e saciedade⁽¹⁶⁾, bem como problemas de deglutição contribuem para a progressiva deterioração da ingestão alimentar e perda ponderal⁽²⁵⁾. Contudo, a perda de peso pode surgir, não só pelo esquecimento, recusa e progressiva dificuldade da ingestão alimentar, como também pelo acréscimo do gasto energético associado ao aumento da actividade física^(16,25) — deambulação, movimentos despropositados⁽²⁵⁾. Por outro lado, a presença de infecções e conseqüente elevação do metabolismo basal podem contribuir, igualmente, para a perda de peso⁽¹⁶⁾.

A abordagem alimentar do doente com DA centra-se num conjunto de medidas que procura prevenir e/ou combater, para além da perda ponderal, outras condições, geralmente, associadas com a progressão da doença, tais como, desnutrição e desidratação^(16,20,25).

A realização de refeições frequentes, em intervalos regulares^(16,25), constituídas por alimentos nutricionalmente densos e uso de suplementos alimentares, podem contribuir para a prevenção da desnutrição e perda de peso⁽¹⁶⁾. Por outro lado, para evitar e/ou combater a desidratação deverão ser oferecidos regularmente líquidos ao doente^(20,25). Em casos de disfagia, a nutrição do paciente, bem como, a prevenção de fenómenos de aspiração, podem ser conseguidas através da ingestão de alimentos de consistência semi-sólida (pastosa)^(1,20) e líquidos gelificados⁽¹⁸⁾.

Deve realçar-se, igualmente, que as refeições devem ser realizadas em ambiente calmo, procurando evitar estados de agitação e confusão mental do doente^(16,18,25). Servir os alimentos um de cada vez, cortados em pequenos pedaços e de forma a poderem ser ingeridos com a mão, podem constituir medidas úteis para estimular a alimentação^(16,25).

2 PAPEL DAS VITAMINAS, ANTIOXIDANTES E ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS ω -3 NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O envelhecimento, importante factor de risco para a DA, determina um conjunto de alterações fisiológicas que podem comprometer o estado nutricional dos idosos, nomeadamente, alterações do sabor e olfacto, bem como, comprometimento da digestão e absorção de nutrientes^(17,18).

Como já referido previamente, indivíduos com DA apresentam, geralmente, deficiências nutricionais específicas, nomeadamente em AGPI's ω -3, vitaminas do complexo B e antioxidantes, tais como vitaminas C e E. A baixa ingestão destes nutrientes, que influenciam a estrutura e funções cerebrais, tem sido associada a um maior risco de desenvolvimento da doença. Por outro lado, as deficiências nutricionais descritas e a presença de co-morbilidades, tais como doenças cardíacas, elevada pressão sanguínea e insulino-resistência, indicam que os doentes com DA podem apresentar necessidades nutricionais específicas⁽¹⁷⁾.

2.1 Vitaminas na doença de Alzheimer

2.1.1 B6, B12 e folato

A homocisteína é um aminoácido cujo metabolismo está intimamente relacionado com determinadas vitaminas, nomeadamente, B6, B12 e folato⁽²⁶⁾. A vitamina B12 e o folato são necessários para a síntese de metionina a partir de homocisteína, participando a vitamina B6 na conversão da homocisteína em cisteína^(27,28,29).

Elevadas concentrações plasmáticas de homocisteína têm sido associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de DA^(26,28,30). Contudo, elevados níveis deste aminoácido podem resultar da presença de baixos níveis das vitaminas descritas⁽²⁹⁾, pelo que se torna difícil identificar se a associação com este risco se deve à toxicidade da homocisteína ou à insuficiência vitamínica⁽²⁶⁾.

Por um lado, Seshadri *et al*⁽³¹⁾, num estudo prospectivo observacional, evidenciaram que o aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína, em 5 μ mol/L, aumentava o risco de DA em 40%. A forte relação observada, neste

estudo, entre o risco da doença e os níveis plasmáticos deste aminoácido, demonstrou ser independente dos níveis séricos das vitaminas B6, B12 e folato. Por outro lado, uma associação inversa entre a ingestão de folato e o risco de DA foi observada, independentemente dos níveis de homocisteína, num estudo realizado por Luchsinger *et al*⁽³²⁾. Este efeito protector verificou-se, contudo, apenas para a ingestão total desta vitamina (fontes alimentares + suplementos), não sendo verificado efeito protector da ingestão alimentar e de suplementos de forma isolada, bem como, das vitaminas B6 e B12.

Num estudo transversal, realizado por Quadri *et al*⁽²⁷⁾, foram comparados os perfis bioquímicos de três grupos, nomeadamente, indivíduos com DCL, indivíduos saudáveis (grupo controlo) e indivíduos com demência (predominantemente DA). Os resultados sugeriram que uma relativa deficiência de folato pode preceder a DA, uma vez que, o grupo de indivíduos com DCL e demência apresentavam uma concentração média da vitamina, significativamente menor, relativamente aos controlos. Uma crescente proporção de indivíduos, com concentrações de homocisteína acima do normal, foi também encontrada desde o grupo controlo até ao grupo de demência. Relativamente à vitamina B12, não foram encontradas diferenças significativas entre os vários grupos.

Por sua vez, Corrada *et al*⁽³⁰⁾, num estudo prospectivo observacional, verificaram, igualmente, um efeito protector do folato no desenvolvimento da DA. Neste estudo, indivíduos com ingestão total desta vitamina (alimentar + suplementos) igual ou superior à recomendada (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) apresentavam uma redução do risco de DA de cerca de 60%, comparativamente a indivíduos cuja ingestão total da mesma não atingia a RDA.

A ingestão de vitamina B6 foi também, individualmente, associada a menor risco de DA, não sendo encontrada associação para a vitamina B12.

Tendo em conta a possível implicação da hiperhomocisteínemia no desenvolvimento da DA, Yu Sun *et al*⁽²⁸⁾ procuraram avaliar a influência da suplementação multivitamínica contendo vitaminas B6, B12 e ácido fólico, tanto nos níveis plasmáticos de homocisteína como na cognição e desempenho em AVD, numa amostra de indivíduos com DA, tratados com inibidores da acetilcolinesterase e por um período de 26 semanas. Os resultados demonstraram uma significativa redução na concentração de homocisteína, não demonstrando, contudo, efeitos benéficos estatisticamente significativos na cognição ou desempenho nas AVD. Apesar disto, devido à relativa curta duração do estudo, os investigadores sugerem que benefícios a longo prazo, resultantes desta suplementação, não podem ser excluídos. Noutro estudo, realizado por Connelly *et al*⁽³³⁾, foi sugerido que a suplementação com ácido fólico pode melhorar a resposta aos inibidores das colinesterases, uma vez que, num pequeno grupo de indivíduos com DA medicados com estes fármacos, a suplementação diária com 1 mg desta vitamina e por um período de 6 meses, demonstrou melhorias significativas ao nível do desempenho em AVD e comportamento, comparativamente com indivíduos não suplementados. Não foram verificados, contudo, benefícios da mesma ao nível da cognição. Apesar de recomendações não poderem ser feitas devido ao reduzido tamanho amostral do estudo, os investigadores sugerem que a suplementação com ácido fólico poderá ser útil no tratamento da DA.

Fontes alimentares de vitaminas B6,B12 e folato

Constituem boas fontes alimentares de vitamina B6 a carne e vísceras, particularmente o fígado de vaca, peixe, algumas leguminosas, banana e batata^(34,35,36). Esta vitamina apresenta carácter hidrossolúvel e termossensibilidade e, embora seja, geralmente, mais biodisponível em produtos animais⁽³⁵⁾, numa alimentação variada, a sua biodisponibilidade é de cerca de 75%⁽³⁴⁾.

A vitamina B12, contrariamente às restantes vitaminas do complexo B, não está naturalmente presente em alimentos de origem vegetal. Fontes alimentares desta vitamina incluem a carne, peixe, ovos, leite e queijo. Alguns tipos de marisco, de vísceras e de peixe constituem alimentos, particularmente, ricos em vitamina B12^(34,35,36). A sua biodisponibilidade a partir de fontes alimentares é de cerca de 50%, contudo, distúrbios gastrointestinais, como por exemplo, a diminuição da produção do factor intrínseco, pode conduzir à redução da absorção desta vitamina⁽³⁴⁾.

Relativamente ao folato, este pode ser obtido através do consumo de fígado e produtos de origem vegetal, tais como, hortícolas de cor verde-escura e leguminosas^(34,35,36), não obstante, devido ao seu carácter termossensível, uma grande quantidade desta vitamina pode ser destruída através da confecção culinária. A biodisponibilidade de folato alimentar é cerca de 50 a 67%⁽³⁴⁾.

As três vitaminas descritas podem, também, ser encontradas em produtos enriquecidos, tais como cereais de pequeno-almoço^(34, 35) (anexo 1).

2.1.2 Niacina

Apesar de escassos, alguns estudos têm sido realizados no sentido de avaliar a associação da niacina e o desenvolvimento de DA. De destacar, um estudo prospectivo observacional, desenvolvido por Morris *et al*⁽³⁷⁾, que demonstrou uma associação inversa entre a incidência desta doença e a ingestão total de niacina (alimentar + suplementos), bem como de niacina e triptofano de fontes alimentares, demonstrando, assim, uma potencial protecção desta vitamina no desenvolvimento da DA.

Fontes alimentares de niacina

A niacina encontra-se presente num amplo conjunto de alimentos vegetais e animais. Fontes alimentares desta vitamina incluem a carne, fígado e peixe, bem como farinhas integrais e enriquecidas, amendoins e cogumelos^(34,35,36). A sua biodisponibilidade varia de acordo com as fontes alimentares, sendo, geralmente, mais biodisponível nos produtos de origem animal⁽³⁵⁾. Paralelamente, a niacina pode ser sintetizada no organismo humano a partir da ingestão alimentar de triptofano (60 mg de triptofano fornece cerca de 1 mg de niacina), que se encontra nos produtos de origem animal ricos em proteínas, nomeadamente, carne, peixe, leite e derivados e ovos^(34,35) (anexo 2). É uma vitamina termoestável, pelo que a confecção alimentar provoca apenas pequenas perdas da mesma⁽³⁴⁾.

2.2 Antioxidantes na doença de Alzheimer

Os radicais livres e outras espécies reactivas de oxigénio (ERO) são responsáveis por um conjunto de processos oxidativos, nomeadamente,

peroxidação lipídica, oxidação proteica e do DNA, determinando desta forma danos nas células do organismo^(10,38). De forma a proteger as membranas e outras estruturas celulares destas lesões, um conjunto de defesas antioxidantes, endógenas e exógenas, actua pela prevenção da formação, remoção e decomposição das ERO⁽³⁸⁾.

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável ao stress oxidativo induzido por estes compostos, uma vez que, para além de elevadas taxas de consumo de oxigénio^(10,39) e abundante conteúdo lipídico, parece apresentar sistemas antioxidantes menos eficientes comparativamente a outros tecidos⁽¹⁰⁾. Por outro lado, várias evidências demonstram que o envelhecimento conduz a uma diminuição da eficácia dos sistemas celulares antioxidantes⁽¹⁰⁾.

O stress oxidativo constitui uma manifestação precoce da DA⁽³⁹⁾, contudo, desconhece-se se este evento constitui uma causa ou simplesmente uma consequência de outras vias patológicas da doença, tal como a deposição de peptídeos A β ^(10,29,39). A possibilidade de o mesmo preceder a neurodegeneração característica da DA conduziu à realização de investigação no sentido de determinar a relação dos antioxidantes exógenos (provenientes da alimentação e uso de suplementos alimentares) com o desenvolvimento desta patologia. Por outro lado, o impacto destes compostos nutricionais na progressão da doença tem vindo igualmente a ser estudado⁽²⁹⁾.

2.2.1 Antioxidantes na prevenção da doença de Alzheimer

Várias evidências sugerem que a ingestão alimentar de antioxidantes pode apresentar um papel na prevenção do desenvolvimento da DA. Em dois estudos prospectivos observacionais, a ingestão alimentar de vitamina E foi associada a

uma redução do risco de DA^(40,41), verificando-se, igualmente, num destes estudos, uma associação inversa entre a ingestão alimentar de vitamina C e o risco da doença⁽⁴⁰⁾. Noutra investigação, os resultados demonstraram, também, que o aumento da ingestão alimentar de vitamina E em 5 mg/d se traduzia numa diminuição de 26% no risco desta doença⁽⁴²⁾.

Resultados bastante controversos têm sido encontrados ao nível da prevenção da doença pela suplementação com estas vitaminas antioxidantes. Embora alguns estudos descrevam uma associação inversa entre o uso de suplementos de vitaminas C ou E e o risco de DA, outras investigações não relatam benefícios das referidas suplementações na prevenção da doença^(29,40,41,43,44). Estudos do uso combinado destes suplementos apresentaram, igualmente, resultados contraditórios^(43,44). Zandi *et al*⁽⁴³⁾ revelaram que a suplementação combinada de vitamina C e E está associada a uma reduzida incidência de DA, o que não se confirmou, posteriormente, noutro estudo longitudinal de coorte⁽⁴⁴⁾. Adicionalmente, Morris *et al*⁽⁴²⁾ demonstraram, também, que o efeito positivo da vitamina E na prevenção da DA pode resultar da ingestão e acção sinérgica das várias formas de tocoferol. Uma vez que, os suplementos de vitamina E apresentam, geralmente, apenas uma das várias formas encontradas nos alimentos (α -tocoferol), os resultados deste estudo fornecem uma possível explicação para a falta de associação entre a suplementação com vitamina E e o risco de DA, descrita em alguns estudos.

O consumo de frutas e hortícolas tem sido associado à redução do risco de inúmeras patologias, de entre as quais a DA⁽⁴⁵⁾. Num estudo prospectivo de coorte, verificou-se que indivíduos que consumiam sumos de fruta e hortícolas três ou mais vezes por semana apresentavam uma significativa redução do risco

de DA, comparativamente a indivíduos cuja frequência de consumo destes sumos era inferior a uma vez por semana. Tendo em conta que esta significativa redução foi mantida após ajuste para vitaminas antioxidantes, outros compostos presentes nas frutas e hortícolas, tais como os polifenóis, poderão contribuir para a protecção contra a doença⁽⁴⁶⁾.

Correlações negativas entre o consumo moderado de vinho e o desenvolvimento da DA têm sido descritas em alguns estudos epidemiológicos^(29,47). Tendo em conta que o vinho possui uma grande variedade de polifenóis, cuja actividade antioxidante parece ser neuroprotectora, Ono *et al*⁽⁴⁷⁾ procuraram, num estudo *in vitro*, avaliar se seriam estes os responsáveis pelo possível efeito protector desta bebida na DA. Analisou-se, para tal, a influência destes antioxidantes ao nível das fibrilhas A β (fA β). Os resultados demonstraram que estes compostos conduziram a uma inibição da formação de fA β , bem como à desestabilização de fA β pré-formadas, o que levou os investigadores a sugerir que os polifenóis poderão prevenir o desenvolvimento da DA, não só pela sua actividade antioxidante como, também, pela inibição da deposição amilóide no tecido cerebral, e apresentar uma grande importância no desenvolvimento de terapêuticas para a doença.

2.2.2 Antioxidantes no tratamento da doença de Alzheimer

In vitro, a vitamina E demonstrou diminuir a peroxidação lipídica e o stress oxidativo induzidos pela A β ⁽¹⁰⁾. Nishida *et al*⁽³⁹⁾ demonstraram, por sua vez, que a depleção de α -tocoferol em ratos transgénicos com mutação que provoca DA (APP^{sw}) resultava numa maior manifestação do fenótipo da doença, nomeadamente, disfunções cognitivas mais precoces e severas, bem como maior

deposição de A β . Estes estudos revelam, assim, que a vitamina E poderá desempenhar um importante papel na terapêutica da DA, não obstante, ensaios clínicos que comprovem os potenciais benefícios desta vitamina no atraso da progressão da doença são escassos e inconsistentes^(48,49). Num estudo experimental duplamente-cego, verificou-se que doentes, numa fase moderada da DA, suplementados, durante 2 anos, com α -tocoferol (2000 UI/dia), apresentavam uma progressão mais lenta da DA, relativamente a doentes que não receberam suplementação (grupo placebo). Embora, uma maior frequência de quedas fosse verificada no grupo suplementado, relativamente ao grupo placebo, a suplementação foi relativamente bem tolerada⁽⁴⁸⁾. Outro estudo procurou avaliar a influência da suplementação de elevada dosagem desta vitamina na progressão de DCL para DA. Não se verificaram, contudo, efeitos benéficos da mesma, uma vez que, não houve diferenças significativas na taxa de progressão para DA entre o grupo tratado e o grupo placebo⁽⁴⁹⁾.

Um estudo transversal demonstrou, também, que os níveis dos carotenóides, luteína e β -caroteno, são muito mais baixos em doentes numa fase mais avançada da DA, comparativamente a doentes numa fase ligeira, o que pode resultar de uma menor ingestão destes antioxidantes, de um maior stress oxidativo ou da combinação de ambos. A associação inversa observada entre estes níveis plasmáticos e severidade da doença sugere que uma ingestão alimentar pobre em carotenóides pode influenciar as alterações cognitivas e progressão da DA. Adicionalmente, foi observada uma associação linear entre os níveis plasmáticos dos carotenóides luteína, β -caroteno e β -cryptoxantina e o conteúdo em ácido docosahexaenóico (DHA) das hemácias, o que levou os investigadores a concluir que o sucesso das estratégias de suplementação com

DHA na DA podem depender da presença de adequadas concentrações de antioxidantes⁽⁵⁰⁾.

Fontes alimentares de antioxidantes

- Vitamina C — Encontra-se sobretudo em frutas e hortícolas, tais como citrinos, meloa, morango, manga, papaia, kiwi, tomate, couve-flor, hortícolas folhosos de cor verde escura, brócolos e pimento verde^(34,35,36), sendo a sua biodisponibilidade bastante elevada a partir destas fontes alimentares⁽³⁴⁾. Apresenta carácter hidrossolúvel e elevada susceptibilidade ao oxigénio e ao aumento das temperaturas, pelo que os alimentos crus e frescos constituem os fornecedores preferenciais desta vitamina⁽³⁴⁾ (anexo 3).
- Vitamina E — Está predominantemente em alimentos de origem vegetal como sementes e óleos vegetais, margarinas e frutos secos, particularmente, amêndoas e avelãs^(35,36,51) (anexo 4). A refinação dos óleos, exposição destes e das restantes fontes alimentares ao calor e luz solar determinam perdas substanciais desta vitamina⁽⁵¹⁾.
- Carotenóides — Existem numa ampla variedade de frutas e hortícolas de coloração amarela, laranja e vermelha, bem como, em hortícolas verde-escuros (anexo 5). O β -caroteno é encontrado geralmente em frutos e hortícolas amarelos e laranja tais como, cenouras, abóbora, manga e alperces^(51,52,53). Apesar da sua coloração, laranjas e tangerinas são pobres neste antioxidante⁽⁵¹⁾. Cenoura e abóbora são também ricas em α -caroteno. Boas fontes alimentares de β -criptoxantina incluem a manga, laranja, pêsego, tangerina e papaia^(51,53). O licopeno é responsável pela pigmentação

avermelhada do tomate e produtos derivados do mesmo, uvas tintas, goiaba e melancia. A luteína e zeaxantina podem ser obtidas através da ingestão de hortícolas folhosos de coloração verde, abóbora, laranja e pimento vermelho^(51,52,53).

A biodisponibilidade dos carotenóides é bastante variável, contudo, algumas operações de confecção dos alimentos, com conseqüente quebra de ligações químicas nos mesmos, permite uma maior libertação e absorção dos carotenóides^(51,53).

- Polifenóis — Podem ser encontrados em frutas tais como, citrinos, frutos silvestres, cerejas, morangos, maçã e uvas, bem como, em hortícolas como a cebola e brócolos. Chá (especialmente chá verde), cacau e vinho são também fornecedores destes antioxidantes^(52,54).

2.3 Ácidos gordos polinsaturados ω -3 na doença de Alzheimer

Os ω -3 são um grupo de AGPI's, nomeadamente, DHA, ácido eicosapentaenóico (EPA) e α -linolénico, que parece desempenhar um importante papel na prevenção de inúmeras patologias. No sistema nervoso central, o EPA e o DHA aumentam a fluidez membranar, influenciam a neurotransmissão e a síntese de eicosanóides, sendo essenciais para o desenvolvimento e normal funcionamento cerebral⁽⁵⁵⁾.

O DHA é um dos mais abundantes ácidos gordos do tecido cerebral^(55,56) e, embora possa ser sintetizado no organismo humano a partir da ingestão do AGPI ω -3 α -linolénico, esta conversão apresenta pouca eficácia^(55,57,58). Indivíduos com DA apresentam, geralmente, défices de DHA no seu tecido cerebral^(55,57,58,59), que

podem dever-se ao aumento da peroxidação lipídica, bem como à diminuição da ingestão alimentar^(57,59).

A investigação tem procurado avaliar a importância dos AGPI's ω -3 no declínio cognitivo e prevenção da DA, revelando vários estudos epidemiológicos uma associação inversa entre o consumo de peixe e esta doença^(57,60,61).

Num estudo prospectivo observacional, com duração de cerca de 9 anos, verificaram-se associações inversas entre o risco de demência (de várias etiologias) e o conteúdo em DHA da fosfatidilcolina plasmática, bem como entre o risco de DA e ingestão de peixe. Os resultados da investigação revelaram que indivíduos, cuja frequência de consumo de peixe era superior a duas vezes por semana, apresentavam uma redução do risco de DA de 50%⁽⁶¹⁾.

Noutro estudo prospectivo de coorte, verificou-se que o consumo de peixe pode influenciar o declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Uma diminuição anual de 10% e 13% na taxa de declínio cognitivo, foi, respectivamente, verificada entre indivíduos que consumiam semanalmente 1 refeição de peixe e 2 ou mais refeições de peixe, comparativamente a indivíduos cujo consumo era inferior a 1 vez por semana⁽⁶²⁾. Verificou-se, contudo, apenas uma relação fraca entre os ω -3 e o declínio cognitivo⁽⁶²⁾, o que contrasta com outras investigações, de entre as quais o *Zutphen Elderly Study*⁽⁵⁸⁾. Este estudo demonstrou uma associação linear entre a ingestão estimada de DHA e EPA e a prevenção do declínio cognitivo⁽⁵⁸⁾. Huang *et al*⁽⁶⁰⁾ demonstraram, por sua vez, uma relação inversa entre a ingestão de peixe gordo e não de peixe magro, com a incidência de DA, o que sugere que poderão ser os AGPI's ω -3 os nutrientes fulcrais na redução do risco desta doença. Verificou-se, também, e pela primeira vez, que o alelo APOE ϵ 4 poderá influenciar a associação entre a ingestão de

peixe, nomeadamente o peixe gordo, e a DA, pois uma redução de 35% a 45% do risco da doença foi observada em indivíduos não-APOE ϵ 4, verificando-se, no máximo, uma fraca redução do risco em indivíduos APOE ϵ 4.

Estudos laboratoriais têm demonstrado, por sua vez, potenciais benefícios do DHA na prevenção e terapêutica da AD^(56,57,59).

Lim *et al*⁽⁵⁷⁾ desenvolveram um estudo em ratos transgênicos com mutação que provoca DA (APP^{sw}), no qual procuraram avaliar o efeito de uma dieta enriquecida com DHA na produção e acumulação de A β . Os resultados demonstraram que a mesma, não só reduziu os níveis A β em mais de 70%, comparativamente às dietas controlo e pobre em DHA, como, também, determinou uma redução de cerca de 40% ao nível da acumulação amilóide cerebral.

Num estudo *in vitro*, realizado por Sahlin *et al*⁽⁵⁶⁾, verificou-se, igualmente, um possível efeito benéfico do DHA na patogénese da DA. Esta investigação demonstrou que este AGPI ω -3 pode estimular o processamento não-amiloidogénico da APP (realizado pela α - e γ -secretases) e diminuir os níveis de A β .

Outro recente estudo procurou, por sua vez, avaliar o impacto do DHA nos níveis da proteína LR11 (uma proteína cuja reduzida expressão parece estar envolvida no desenvolvimento de DA de aparecimento tardio). A LR11 é expressa sobretudo em neurónios e regula o processamento APP, reduzindo a produção de A β . Os resultados *in vivo* e *in vitro* desta investigação, demonstraram que o DHA aumentou os níveis da referida proteína, realçando o potencial efeito protector deste ω -3 na prevenção da DA⁽⁵⁹⁾.

Tendo em conta as evidências obtidas nos estudos epidemiológicos e laboratoriais, investigações experimentais em doentes com DA procuraram avaliar os efeitos da suplementação com AGPI's ω -3 na progressão da doença^(63,64,65).

Freund-Levi *et al* avaliaram, de forma randomizada e duplamente cega, num grupo de participantes com DA, os efeitos da suplementação com EPA e DHA, na função cognitiva⁽⁶³⁾, sintomas neuropsiquiátricos e desempenho nas AVD⁽⁶⁴⁾. Os participantes foram randomizados em dois grupos: grupo tratamento, que recebeu suplementação diária com 1,7g de DHA e 0,6g de EPA durante 6 meses, e grupo placebo, que não recebeu suplementação nesse mesmo período. Após o primeiro semestre de estudo, foi fornecida a todos os indivíduos suplementação, por um período adicional de 6 meses^(63,64). Relativamente à função cognitiva, no geral, não foram encontrados efeitos positivos da suplementação com ω -3. Contudo, uma redução da taxa de declínio cognitivo foi verificada em indivíduos numa fase muito ligeira da doença, tanto para o grupo tratamento, como para o grupo placebo quando suplementado no último semestre⁽⁶³⁾. Relativamente, aos sintomas neuropsiquiátricos e desempenho em AVD não foram encontrados também, no geral, efeitos positivos da suplementação. Apesar disto, associações da mesma foram encontradas ao nível da agitação em portadores APOE ϵ 4, e ao nível dos sintomas depressivos nos não-portadores. O facto de os doentes se encontrarem predominantemente numa fase ligeira da doença, na qual os sintomas neuropsiquiátricos são pouco marcados, e estarem também medicados com inibidores da acetilcolinesterase, que influenciam a progressão destes sintomas, levou, contudo, os investigadores a sugerir que possíveis pequenos efeitos da suplementação podem não ter sido detectados⁽⁶⁴⁾. Noutro estudo randomizado e duplamente-cego, foi avaliada a

influência da suplementação, com EPA e DHA, na função cognitiva e estado clínico geral de indivíduos com DCL e outros com DA. No geral, não foram encontradas vantagens da referida suplementação ao nível da função cognitiva, contudo no grupo de indivíduos com DCL, a mesma revelou benefícios significativos, comparativamente ao grupo placebo. Ao nível do estado clínico geral, foram verificadas melhorias em ambos os grupos tratados⁽⁶⁵⁾.

Fontes alimentares de ácidos gordos polinsaturados ω -3

Estes ácidos gordos podem ser obtidos a partir de várias fontes alimentares. Peixe, particularmente salmão, atum, sardinha, truta, cavala e arenque, óleo de peixe, tal como óleo de fígado de bacalhau, e marisco fornecem dois AGPI's ω -3, nomeadamente EPA e DHA. Alguns óleos vegetais, principalmente canola, linhaça e soja, bem como, nozes, são fornecedores do AGPI ω -3 α -linolénico^(35,66).

ANÁLISE CRÍTICA

De acordo com o descrito torna-se evidente a necessidade de realização de mais investigação no sentido de determinar medidas nutricionais seguras e úteis para a prevenção e tratamento da DA. Embora nada tenha sido demonstrado com absoluta certeza, os estudos demonstram que as vitaminas, antioxidantes e AGPI's ω -3 poderão ser importantes no que concerne à prevenção da mesma. Como terapêutica para atraso da progressão da doença, embora estudos laboratoriais demonstrem potenciais benefícios da vitamina E e do DHA, os resultados de ensaios clínicos, com suplementação nestes nutrientes, bem como em EPA e vitaminas do complexo B, ficam aquém da expectativa, uma vez que, não demonstraram, no geral, efeitos benéficos significativos da mesma.

Ao nível da prevenção pelas vitaminas antioxidantes, a alimentação parece ter um papel mais importante do que a suplementação, efectivamente, a ingestão alimentar de vitaminas antioxidantes, particularmente vitamina E, nas suas várias formas, parece fornecer mais benefícios que os suplementos contendo apenas α -tocoferol. A protecção observada pelo consumo de frutas e hortícolas, independentemente do seu conteúdo em vitaminas antioxidantes, veio demonstrar, igualmente, que a variedade de nutrientes e fitoquímicos nos alimentos pode ser importante na prevenção da doença. Os potenciais benefícios das vitaminas C, E, vitaminas do complexo B, particularmente da ingestão total de folato, e polifenóis merecem ser futuramente estudados, pois caso se confirmem, uma alimentação equilibrada e rica nos mesmos, e, eventualmente, o uso de suplementos, em determinados casos, poderão de facto, constituir medidas benéficas e seguras para prevenir a doença. O peixe, particularmente o peixe gordo, tem demonstrado, também, efeitos protectores ao nível do declínio

cognitivo e DA, o que parece dever-se sobretudo ao seu conteúdo em AGPI's ω -3. Um consumo frequente de peixe, benéfico para a prevenção de inúmeras patologias, de entre as quais cárdio e cérebro-vasculares, poderá, igualmente, ser importante para a prevenção desta doença neurodegenerativa.

No que toca à investigação realizada no âmbito da prevenção da doença, deve realçar-se que um grande número de estudos utiliza como única medida de avaliação da ingestão alimentar questionários de frequência alimentar. Estes, apesar de adequados, podem não constituir uma medida suficientemente sensível para efectuar associações com a DA. Para além disto, alterações fisiológicas, tais como défices da função gastrointestinal, situação comum entre os idosos, podem condicionar a absorção dos nutrientes, pelo que, na minha opinião, a investigação deveria, num futuro, procurar aliar os métodos de avaliação alimentar a outros, tais como testes bioquímicos. Por outro lado, as investigações são realizadas, maioritariamente, em idosos e reflectem apenas hábitos alimentares relativamente recentes, que por inúmeros motivos podem não corresponder à alimentação realizada no passado. Assim, entendo ser importante a realização de estudos prospectivos a longo prazo com uma selecção de participantes em idades mais jovens e, assim, um acompanhamento mais prolongado da sua ingestão alimentar, de forma a inferir-se sobre o impacto desta na incidência da doença.

Ao nível do atraso da progressão da doença, os resultados das investigações com suplementação em vitaminas e AGPI's ω -3 são ainda mais controversos. Verificou-se num único estudo efeitos positivos da vitamina E, sendo verificados também, numa única investigação, efeitos positivos da suplementação com ácido fólico. No que concerne aos AGPI's ω -3, os benefícios foram observados apenas para o DCL e fases muito ligeiras da DA. Com base

nas limitadas evidências, não poderá, assim, ser efectuada qualquer recomendação de suplementação com elevadas doses de qualquer um destes nutrientes, com vista ao atraso da progressão da doença. Contudo, assim como para qualquer pessoa que apresente uma alimentação deficitária ou que sofra de doença que possa determinar risco de desnutrição, uma correcta monitorização do estado nutricional e a correcção de eventuais deficiências neste âmbito deverá ser realizada através de uma adequada ingestão alimentar e, se necessário, do uso de suplementos.

Deve destacar-se, ainda, no âmbito dos estudos realizados para atraso da progressão da doença, o facto de os doentes avaliados estarem medicados com inibidores das colinesterases, o que pode ter dificultado a percepção de eventuais efeitos benéficos da suplementação e que estas investigações podem não ter sido realizadas por períodos suficientemente prolongados para detectar melhorias resultantes das intervenções. Num futuro, estudos experimentais em doentes com DA deverão ser efectuados em fases iniciais da doença, por períodos sustentados de tempo e tendo sempre em conta a tolerância da suplementação, pois numa doença onde a cura permanece distante, as intervenções para melhoria da qualidade de vida destes doentes são essenciais.

CONCLUSÃO

Uma vez que não existem evidências suficientes que permitam efectuar recomendações nutricionais específicas para prevenir a DA, com base nos estudos realizados, poderão apenas ser efectuadas recomendações seguras, que beneficiem o estado de saúde geral dos indivíduos e previnam outras doenças, isto é, uma alimentação saudável e equilibrada, rica em frutas e hortícolas, ingestão frequente de peixe, particularmente peixe gordo, e adequada satisfação das recomendações (*Dietary Reference Intakes, DRI's*)⁽⁶⁷⁾ em vitaminas e AGPI's ω -3. Se necessário, o uso de suplementos para satisfação das mesmas deverá ser considerado.

Relativamente ao atraso da progressão da doença, a utilização de doses muito elevadas de vitaminas, antioxidantes e AGPI's ω -3 não deverá ser recomendada com esta finalidade. Contudo, devemos ter em conta que estes doentes apresentam, geralmente, problemas nutricionais que tendem a agravar-se à medida que a doença avança e que a malnutrição constitui uma das principais causas de morte, pelo que o importante papel do nutricionista no tratamento da DA não deverá ser negligenciado. Cabe ao nutricionista, dentro de equipas interdisciplinares, avaliar o estado ponderal e nutricional dos doentes, bem como a presença de co-morbilidades, determinando medidas que promovam uma adequada nutrição do doente, previnam a perda ou o aumento de peso, desidratação, combatam a disfagia e deficiências nutricionais inerentes à doença que conduzem, por sua vez, à diminuição da qualidade de vida dos mesmos. Para tal, através do contacto próximo com o doente e cuidador, a monitorização da ingestão alimentar e, se necessária, a prescrição de suplementos calórico-

proteicos e/ou de vitaminas e AGPI's ω -3, deverá fazer parte do tratamento da DA.

BIBLIOGRAFIA

1. Vas CJ, Coord. Alzheimer's disease: the brain killer. [internet] World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2001 [citado em 2009 fev]. Disponível em: http://www.searo.who.int/linkfiles/health_and_behaviour_Alzheimers.pdf.
2. Institutos Nacionales de Salud, Instituto Nacional Sobre el Envejecimiento, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centro de Educación y Referencia Sobre la Enfermedad de Alzheimer. Guía de la enfermedad de Alzheimer: la información que usted necesita saber. [internet] National Institutes of Health; 2006 [citado em 2009 fev]. Disponível em: http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/factsheet_sp.htm.
3. Yaari R, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease. *Semin Neurol.* 2007; 27:32-41.
4. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006; 368:387-403.
5. Grabowski TJ, Damasio AR. Dementias. In: Rosenberg RN, editor. *Atlas of clinical neurology.* 1st ed. Philadelphia: Current Medicine; 1998. Cap 6, p. 6.1-6.28.
6. Bird TD, Miller BL. Dementia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL *et al.* *Harrison's principles of internal medicine.* 7th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. Cap 365, p. 2536-49.
7. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ.* 2009; 338:405-9.
8. Frosch MP, Anthony DC, de Girolami U. The central nervous system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. Cap 28, p. 1347-419.
9. Cruz VT, Pais J, Teixeira A, Nunes B. Sintomas iniciais de demência de Alzheimer: a percepção dos familiares. *Acta Med Port.* 2004; 17:437-44.
10. Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, Domenicotti C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med.* 2007; 28:591-606.
11. Alzheimer Portugal [internet] Associação Portuguesa de Familiares e Amigos de Doentes de Alzheimer [citado em 2009 fev]. O que é a doença de Alzheimer? Disponível em: <http://www.alzheimerportugal.org/clientSite/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=281&articleID=1029>.

12. National Institutes of Health, National Institute on Aging, US Department of Health and Human Services, Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center. Genes, lifestyles and crossword puzzles: can Alzheimer's disease be prevented? [internet] National Institutes of Health; 2006 [citado em 2009 fev]. Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/ADPrevented.htm>
13. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2003; 26:81-104.
14. Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE.* 2008; 3(7):1-11.
15. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K *et al.* Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006; 367:1262-70.
16. Remig VM. Medical nutrition therapy for neurologic disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food & nutrition therapy.* 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. Cap 41, p. 1067-101.
17. van der Beek EM, Kamphuis PJGH. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *Eur J Pharmacol.* 2008; 585:197-207.
18. Smeltzer SC, Bare BG. Cuidado de saúde do idoso. In: Brunner & Suddarth/ *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.* 9^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. Cap 11, p. 141-63.
19. Steckler T, Sahgal A. The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res.* 1995; 67:165-99.
20. Holden K, Kresho C. Distúrbios neurológicos, mentais e psiquiátricos. In: Escott-Stump S, editor. *Nutrição relacionada ao diagnóstico e tratamento.* 5^a ed. São Paulo: Manole; 2007. Cap 4, p. 141-82.
21. Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement.* 2007; 3:S38-44.
22. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM *et al.* Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 69:1850-8.
23. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J *et al.* Education and dementia: what lies behind the association?. *Neurology.* 2007; 69:1442-50.

24. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007; 14:e1-26.
25. Veloso P. Melhorar o estado nutricional dos doentes de Alzheimer. *Nutricias.* 2004; (4):60-1.
26. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J *et al.* Homocysteine versus the vitamins folate, B₆, and B₁₂ as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med.* 2005; 118(2):161-7.
27. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M *et al.* Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:114-22.
28. Sun Y, Lu CJ, Chien KL, Chen ST, Chen RC. Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B₆ and B₁₂ and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin Ther.* 2007; 29(10):2204-14.
29. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease; *Lancet Neurol.* 2004; 3:579-87.
30. Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, Muller D, Brookmeyer R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimers Dement.* 2005; 1:11-8.
31. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002; 346(7):476-83.
32. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol.* 2007; 64:86-92.
33. Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23:155-60.
34. Insel P, Turner RE, Ross D. Water-soluble vitamins. In: *Nutrition.* 3rd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. Cap 10, p. 422-55.

35. Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. Cap 3, p. 39-143.
36. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007.
37. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE *et al.* Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:1093-9.
38. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54:176-86.
39. Nishida Y, Yokota T, Takahashi T, Uchihara T, Jishage K-I, Mizusawa H. Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 350:530-6.
40. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2002; 287(24):3223-9.
41. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA.* 2002; 287(24):3230-7.
42. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT *et al.* Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:508-14.
43. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol.* 2004; 61:82-8.
44. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD *et al.* Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:291-5.
45. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:517S-20S.
46. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The *Kame* Project. *Am J Med.* 2006; 119:751-9.

47. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2003; 87:172-81.
48. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1997; 336:1216-22.
49. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S *et al.* Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005; 352(23):2379-88.
50. Wang W, Shinto L, Connor WE, Quinn JF. Nutritional biomarkers in Alzheimer's disease: the association between carotenoids, n-3 fatty acids, and dementia severity. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13:31-8.
51. Insel P, Turner RE, Ross D. Fat-soluble vitamins. In: *Nutrition.* 3rd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. Cap 9, p.380-421.
52. Dodd JL. Nutrition in the adult years. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food & nutrition therapy.* 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. Cap 9, p. 269-85.
53. Paiva SAR, Russell RM. β -Carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18(5):426-33.
54. Insel P, Turner RE, Ross D. Spotlight on complementary and alternative nutrition. In: *Nutrition.* 3rd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 74-107.
55. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Bria P, Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych.* 2007; 31:12-26.
56. Sahlin C, Pettersson FE, Nilsson LNG, Lannfelt L, Johansson AS. Docosahexaenoic acid stimulates non-amyloidogenic APP processing resulting in reduced A β levels in cellular models of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2007; 26:882-9.
57. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O *et al.* A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005; 25(12):3032-40.

58. Connor WE, Connor SL. The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:929-30.
59. Ma QL, Teter B, Ubeda OJ, Morihara T, Dhoot D, Nyby MD *et al.* Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): relevance to AD prevention. *J Neurosci.* 2007; 27 (52):14299-307.
60. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP *et al.* Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE ϵ 4. *Neurology.* 2005; 65:1409-14.
61. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R *et al.* Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006; 63:1545-50.
62. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 2005; 62:1-5.
63. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A *et al.* ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. *Arch Neurol.* 2006; 63:1402-8.
64. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M *et al.* Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23:161-9.
65. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME *et al.* The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych.* 2008; 32:1538-44.
66. Insel P, Turner RE, Ross D. Lipids. In: *Nutrition.* 3rd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. Cap 5, p. 178-219.
67. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.* Washington: The National academy Press; 2006.

ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Fontes alimentares de vitaminas B6, B12 e folato

Anexo 2: Fontes alimentares de niacina

Anexo 3: Fontes alimentares de vitamina C

Anexo 4: Fontes alimentares de vitamina E

Anexo 5: Fontes alimentares de carotenóides

Anexo 1

Fontes alimentares de vitaminas B6, B12 e folato

	<i>Fontes alimentares</i>	Quantidade/100g	
VITAMINA B6	CARNE, CRIAÇÃO E CAÇA	Costeleta de porco meio-gorda	0,40 mg
		Entrecosto de porco	0,44 mg
		Bife de vaca	0,51 mg
		Peito de frango sem pele	0,49 mg
		Coelho	0,50 mg
		Fígado de vaca	0,87 mg
	PESCADO E DERIVADOS	Atum fresco	0,56 mg
		Cavala	1 mg
		Pargo legítimo	0,50 mg
		Robalo	0,49 mg
Sardinha gorda		0,57 mg	
Salmão		0,45 mg	
LEGUMINOSAS FRESCAS E SECAS E DERIVADOS	Feijão manteiga	0,60 mg	
	Grão de bico	0,50 mg	
	Lentilhas secas	0,93 mg	
	Grão seco de soja	0,60 mg	
BATATAS, PRODUTOS HORTÍCOLAS E DERIVADOS	Batata	0,44 mg	
	Alho francês	0,48 mg	
	Banana	0,29 mg	
VITAMINA B12	CARNE, CRIAÇÃO E CAÇA	Bife de vaca	2,0 µg
		Lombo magro de vaca	2,0 µg
		Pato sem pele	3,0 µg
		Coelho	9,0 µg
		Fígado de vaca	110 µg
	PESCADO E DERIVADOS	Cavala	14 µg
		Sardinha gorda	10 µg
		Sarda	8,4 µg
		Carapau	5,7 µg
		Chicharro	5,7 µg
		Amêijoia	37 µg
		Berbigão	41 µg
		Camarão	2,1 µg
LEITES E PRODUTOS LÁCTEOS	Queijo Ilha	2,4 µg	
	Queijo Parmesão	1,5 µg	
CARNE, CRIAÇÃO E	Fígado de vaca	330 µg	

FOLATO	CAÇA	Fígado de vitela	155 µg
	BATATAS, PRODUTOS HORTÍCOLAS E DERIVADOS	Espargos	175 µg
		Espinafres	150 µg
		Grelos de couve	90 µg
		Grelos de nabo	90 µg
		Couve-de-bruxelas	135 µg
		Beterraba (raiz)	109 µg
		Brócolos	90 µg
		Couve lombarda	150 µg
	LEGUMINOSAS FRESCAS E SECAS E DERIVADOS	Feijão frade (feijão miúdo)	630 µg
		Feijão manteiga	360 µg
		Grão seco de soja	328 µg
		Feijão branco	300 µg
		Grão-de-bico	180 µg
Favas frescas		145 µg	

Tabela 1 - Fontes alimentares de vitaminas B6, B12 e folato. Os parâmetros utilizados para a selecção dos alimentos presentes foram: estado cru, alguns dos mais ricos dentro de cada grupo de alimentos e os alimentos, habitualmente, disponíveis para consumo em Portugal. Não foram incluídos alimentos cuja ingestão de 100g não é, facilmente, atingida. (Adaptado de: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007)

Anexo 2

Fontes alimentares de niacina

NIACINA	<i>Fontes alimentares</i>	mg niacina/100g	(Triptofano/60)/100g	
	CARNE, CRIAÇÃO E CAÇA	Peito de cabrito	6,1	4,4
		Entrecosto de porco	7,2	4,2
		Perna de porco gorda	7,5	3,3
		Costeleta de vitela	6,6	4,3
		Fígado de vitela	11	4,8
		Codorniz sem pele	9,1	5,8
		Peito de frango sem pele	11	4,5
		Peito de peru sem pele	7,9	4,4
	PESCADO E DERIVADOS	Atum fresco	10	4,6
Cavala		9,0	3,8	
Sarda		5,8	3,5	
Sardinha meio-gorda		6,2	3,5	
BATATAS, PRODUTOS HORTICOLAS E DERIVADOS	Cogumelos	3,2	0,3	
CEREAIS E DERIVADOS	Flocos de trigo e arroz enriquecidos com vitaminas, cálcio e ferro	31	1,8	
	Flocos de trigo integral tipo All-Bran Flakes	16	2,4	
FRUTOS FRESCOS E DERIVADOS	Miolo de amendoim*	15	5,5	

Tabela 2 - Fontes alimentares de niacina. Os parâmetros utilizados para a selecção dos alimentos presentes foram: estado cru, alguns dos mais ricos dentro de cada grupo, e os alimentos, habitualmente, disponíveis para venda em Portugal. Não foram incluídos alimentos cuja ingestão de 100g não é, facilmente, atingida (Adaptado de: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007)

*A ingestão de 100 g de miolo de amendoim não é facilmente atingida, contudo, quantidades menores continuam a fornecer quantidades substanciais desta vitamina

Anexo 3

Fontes alimentares de vitamina C

VITAMINA C	<i>Fontes alimentares</i>	mg/100g	
	BATATAS, PRODUTOS HORTÍCOLAS E DERIVADOS	Couve-flor	73
Couve-de bruxelas		115	
Pimento		90	
Couve-galega		148	
Couve-portuguesa		90	
Grelos de couve		79	
Grelos de nabo		84	
FRUTOS FRESCOS E DERIVADOS		Kiwi	72
		Laranja (3 variedades)	57
		Limão	55
		Morango	47
		Tangera	42
		Toranja	43
		Tangerina	32
	Clementina	40	
	Melão (3 variedades)	30	
	Melo	26	
	Framboesa	30	
	Manga	23	
	Nectarina	37	
Castanha	51		

Tabela 3 - Fontes alimentares de vitamina C. Os parâmetros utilizados para a selecção dos alimentos presentes foram: estado cru, alguns dos mais ricos dentro de cada grupo e os alimentos, habitualmente, disponíveis para venda em Portugal. Não foram incluídos alimentos cuja ingestão de 100g não é facilmente atingida. (Adaptado de: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007)

Anexo 4

Fontes alimentares de vitamina E

VITAMINA E	<i>Fontes alimentares</i>	mg α-tocoferol/100g
	VITAMINA E	FRUTOS FRESCOS E DERIVADOS
Miolo de amêndoa com pele 24		
Miolo de pinhão 10		
Miolo amendoim 9,9		
AZEITE, ÓLEOS E GORDURAS		“BeceI” 84
		Óleo de girassol 65
		Óleo alimentar 61
		Creme vegetal para barrar 66
	(35% gordura com fitoesteróis)	
Creme vegetal para barrar 40		
	70% gordura com sal	

Tabela 4 - Fontes alimentares de Vitamina E. Os parâmetros utilizados para a selecção dos alimentos presentes foram: estado cru, alguns dos mais ricos dentro de cada grupo e os alimentos, habitualmente, disponíveis para venda, em Portugal. (Adaptado de: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007)

Anexo 5

Fontes alimentares de carotenóides

CAROTENOS*	<i>Fontes alimentares</i>	µg caroteno/100g
	BATATAS, PRODUTOS HORTÍCOLAS E DERIVADOS	Abóbora
Brócolos		1066
Cenoura		5600
Couve-galega		2485
Couve-lombarda		995
Couve-portuguesa		1400
Espinafres		3300
Grelos de couve		1078
Grelos de nabo		1226
Pimento		1300
FRUTOS FRESCOS E DERIVADOS	Ameixa branca	640
	Damasco	1100
	Dióspiro	1060
	Manga	1800
	Melão (3 variedades)	1000
	Meloa	1000
	Tomate	510

Tabela 5 - Fontes alimentares de carotenóides. Os parâmetros utilizados para a selecção dos alimentos presentes foram: estado cru, alguns dos mais ricos dentro de cada grupo e os alimentos, habitualmente, disponíveis para venda, em Portugal. Não foram incluídos alimentos cuja ingestão de 100g não é facilmente atingida. (Adaptado de: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos. Lisboa: INSA; 2007)

* O teor de carotenos corresponde ao total dos carotenóides com actividade vitamínica A.