

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

Giovana Pinheiro Faleiro

Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática

Porto Alegre

2023

Giovana Pinheiro Faleiro

“Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática”

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dra^a Simone Morelo Dal Bosco
Coorientadora: Dra^a Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza

Porto Alegre

2023

Catálogo na Publicação

Pinheiro Faleiro, Giovana

Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: : uma revisão sistemática / Giovana Pinheiro Faleiro. -- 2023.

52 p. : 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Nutrição, 2023.

Orientador(a): Simone Morelo Dal Bosco ;
coorientador(a): Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza.

1. Azeite de oliva. 2. oleuropeína. 3. oliveira. 4. suplementos nutricionais. 5. humanos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha
Catalográfica da UFCSPA com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir vivenciar um sonho pelo qual me esforcei muito para alcançar.

À minha família por sempre me apoiar e incentivar meus estudos, proporcionando as melhores condições para que fossem possíveis.

Aos meus amigos, por entenderem meus momentos de ausência e, em especial às melhores amigas que me acompanharam lado a lado durante a graduação: Maria Eduarda Alves, Juliana Berté, Mariah Nehm e Maria Eduarda Lorenci.

À minha orientadora, Prof^a Dra^a Simone Morelo Dal Bosco, a qual tornou essa pesquisa possível e me inspira por sua forma empática de transmitir seu conhecimento aos alunos.

À minha coorientadora Dra^a Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiou o meu aprendizado.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

À UFCSPA, por me oferecer um ensino de excelência e por tudo que aprendi ao longo da minha formação profissional.

Dedico este trabalho ao meu avô José Irineu, que me ensinou sobre as coisas mais preciosas da vida e que, em 2020, se tornou meu anjo da guarda.

SUMÁRIO

1. ARTIGO CIENTÍFICO	6
2. NORMAS DA REVISTA	35
3. PROJETO DE PESQUISA	41
4. CARTA DE APROVAÇÃO COMPESQ.....	52

1. ARTIGO CIENTÍFICO

“Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática”

“Supplementation of olive oil and other sources of oleuropein in subjects with neurodegenerative diseases: a systematic review”

“Suplementación de aceite de oliva y otras fuentes de oleuropeína en sujetos con enfermedades neurodegenerativas: una revisión sistemática”

Giovana Pinheiro Faleiro¹, Matheus Büttner Borges¹, Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza², Simone Morelo Dal Bosco³

1. Graduando (a) em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil

2. Pós doutoranda em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil

3. Professora Doutora em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

Resumo

Introdução. Os frutos e folhas extraídos das Oliveiras, como o azeite de oliva extra virgem (AOEV) e seu polifenol mais abundante, a Oleuropeína (OLE), apresentam diversos benefícios terapêuticos, incluindo atividade neuroprotetora. A população idosa enfrenta a ameaça de problemas de saúde relacionados à neurodegeneração. Biomarcadores de alterações cerebrais de Alzheimer, além de sintomas como declínio cognitivo de algumas funções, perda de memória ou velocidade de processamento são sintomas que podem indicar o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas exigindo que rotas de tratamento eficazes sejam procuradas. **Objetivo.** O objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas. **Método.** Por meio dos bancos de dados PubMed, Scopus e Web of Science, estudos clínicos que examinam a relação entre AOEV, Oleuropeína e doenças neurodegenerativas até janeiro de 2023 foram sistematicamente pesquisados. A análise de evidências foi realizada usando ferramentas robustas para avaliar o risco de viés (RoB 2.0) e qualidade metodológica (GRADE) dos estudos incluídos. **Conclusão.** No geral, benefícios terapêuticos neuroprotetores foram observados através da suplementação de AOEV e OLE. Os estudos atualmente publicados, no entanto, são limitados, exigindo continuidade e aperfeiçoamento da metodologia de intervenção empregada.

Unitermos: Azeite de oliva; oleuropeína; oliveira; suplementos nutricionais; humanos

Abstract

Introduction. The fruits and leaves extracted from olive trees, such as extra virgin olive oil (EVOO) and its most abundant polyphenol, Oleuropein (OLE), have several therapeutic benefits, including neuroprotective activity. The elderly population faces the threat of health problems related to

neurodegeneration. Biomarkers of Alzheimer's brain alterations, in addition to symptoms such as cognitive decline in some functions, loss of memory, or processing speed are symptoms that may indicate the development of neurodegenerative diseases, demanding that effective treatment routes be sought. **Objective.** This review aims to evaluate the effects of olive oil supplementation and other sources of oleuropein in individuals with neurodegenerative diseases. **Method.** The clinical studies examining the relationship between EVOO, Oleuropein, and neurodegenerative diseases published until January 2023, were identified in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases and were systematically searched. Evidence analysis was performed using robust tools to assess the risk of bias (RoB 2.0) and methodological quality (GRADE) of included studies. **Conclusion.** Overall, neuroprotective therapeutic benefits were seen through EVOO and OLE supplementation. Currently published studies, however, are limited, requiring continuity and improvement of the intervention methodology employed. **Keywords.** Olive oil; oleuropein; olive tree; nutritional supplements; humans

Resumen

Introducción. Los frutos y hojas extraídos del olivo, como el aceite de oliva virgen extra (AOVE) y su polifenol más abundante, la oleuropeína (OLE), tienen varios beneficios terapéuticos, entre ellos actividad neuroprotectora. La población anciana enfrenta la amenaza de problemas de salud relacionados con la neurodegeneración. Los biomarcadores de alteraciones cerebrales del Alzheimer, además de síntomas como el deterioro cognitivo en algunas funciones, la pérdida de memoria o la velocidad de procesamiento, son síntomas que pueden indicar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, por lo que es necesario buscar vías de tratamiento eficaces. **Objetivo.** El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de la suplementación con aceite de oliva y otras fuentes de oleuropeína en personas con enfermedades neurodegenerativas. **Método.** A través de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, se realizaron búsquedas sistemáticas de estudios clínicos que examinaron la relación entre AOVE, oleuropeína y enfermedades neurodegenerativas hasta enero de 2023. El análisis de la evidencia se realizó mediante herramientas sólidas para evaluar el riesgo de sesgo (RoB 2.0) y la calidad metodológica (GRADE) de los estudios incluidos. **Conclusión.** En general, se observaron beneficios terapéuticos neuroprotectores a través de la suplementación con AOVE y OLE. Sin embargo, los estudios publicados actualmente son limitados y requieren continuidad y mejora de la metodología de intervención empleada.

Palabras clave: aceite de oliva; oleuropeína; oliveira; suplementos nutricionales; humanos

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre-RS, Brasil.

Recebido em:

Aceito em:

Conflito de interesse: não

Endereço para correspondência: Simone Morelo Dal Bosco. R. Sarmento Leite, 245. Centro Histórico. Porto Alegre - RS, Brasil. CEP 90050-170. E-mail: simonedb@ufcspa.edu.br

INTRODUÇÃO

A oliveira é muito importante para a humanidade porque seus benefícios têm sido usados como um componente essencial em vários medicamentos fitoterápicos tradicionais. Seus frutos e folhas estão cheios de fitoquímicos conhecidos por seus potentes benefícios à saúde. Da mesma forma, a popularidade do azeite está aumentando não apenas devido às suas propriedades organolépticas, mas também por seus aspectos de promoção da saúde, evidenciados por descobertas científicas¹.

A oleuropeína (OLE) é o principal componente bioativo encontrado nas oliveiras e está presente em maior quantidade em suas folhas, frutos verdes e não processados. Este polifenol foi apontado com potencial para reduzir a morbidade e/ou retardar a progressão de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e cancerígenas. Seu mecanismo de ação está fortemente relacionado com a sua atividade antioxidante e é conhecido por diminuir o nível de espécies reativas de oxigênio no corpo humano².

Dentro da perspectiva de encontrar estratégias de prevenção e alívio de efeitos advindos de patologias, estudiosos analisaram plantas contendo polifenóis com propriedades antioxidantes e um potencial de ação sobre as atividades biológicas que manteriam a saúde do cérebro. Surgindo então a recomendação do azeite, frutas e cereais, elementos abundantes na dieta mediterrânea (DM). Em particular, foi revelado que o azeite extra virgem se consistia em 98% de glicérides principalmente ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e os 2% restantes compostos fenólicos incluídos, como secoiridóides na forma de oleuropeína, oleuropeína aglicona, oleochantal e seus derivados³.

De acordo com estudos realizados sobre as tendências demográficas, há um aumento no número de população envelhecida. Em 2017, havia quase um bilhão de adultos com mais de 60 anos. Em 2050, esse número deve ser 2 vezes maior e atualmente 25% desse grupo vive na Europa. O processo de envelhecimento está muitas vezes relacionado com o declínio cognitivo de algumas funções, como perda de memória ou velocidade de processamento⁴.

As pessoas com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) devido à Doença de Alzheimer (DA) apresentam evidências de biomarcadores de alterações cerebrais de Alzheimer, além de sintomas como problemas de memória, linguagem e pensamento. Entre aqueles com CCL, cerca de 15% desenvolvem demência após dois anos e um terço desenvolve demência devido à DA em cinco anos. Pesquisas estimam que no ano de 2023 6,7 milhões de americanos com 65 anos ou mais vivem com DA⁵.

Dessa maneira, tais problemas de saúde se tornam uma ameaça, especialmente na população idosa pois a Doença de Alzheimer, por exemplo, é a forma mais comum de demência e afeta cerca de 27 milhões de pessoas em todo o mundo, com aumento da incidência de 1% entre 60 e 70 anos para 6-8% aos 85 anos⁶. Portanto, o objetivo desta revisão é verificar se a suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos tem relação com doenças neurodegenerativas.

MÉTODO

Protocolo e registro

O protocolo de revisão sistemática foi relatado de acordo com o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P)⁷. O protocolo foi registrado no banco de dados do registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro 434918.

Estratégia de pesquisa e controle de elegibilidade

Para identificar estudos potencialmente relevantes para a presente revisão, uma pesquisa sistemática da literatura em bancos

de dados (PubMed, Scopus e Web Of Science) foi realizada até janeiro de 2023, seguindo os termos DeCS e MeSH (1) Oleuropein; Olea europaea L.; Green olive; Olive; Olive oil; Olive tree, pesquisados em combinação com (2) Neurodegenerative diseases; Disease; Hereditary neurodegenerative; Acute confusional senile dementia; Parkinson's disease"; Multiple sclerosis; Amyotrophic lateral sclerosis; Amyotrophic lateral sclerosis with dementia; Amyotrophic lateral sclerosis; Muscular dystrophy; Spinal muscular atrophy; Neurodegenerative Disorders; Dementia; Vascular Dementia; Lewy Body Dementia; Frontotemporal dementia; Huntington's dementia; Alcoholic Dementia; Creutzfeldt-Jakob dementia. Todos os termos foram pesquisados no título, resumo ou palavra-chave. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou data de publicação.

Nossa pesquisa incluiu apenas artigos com ensaios clínicos em humanos. Os critérios de inclusão foram: (1) os termos Oleuropein; Olea europaea L.; Green olive; Olive; Olive oil; Olive tree foram relatados no título ou resumo ou palavra-chave; (2) estudos clínicos randomizados em indivíduos com doenças neurodegenerativas, sem restrição quanto ao gênero ou faixa etária (3) publicações ocorridas até janeiro de 2023.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) estudos em modelo animal; (2) estudos in vitro, estudos in sílico, meta-análises, editoriais, narração, revisões sistemáticas, capítulos de livro.

Seleção dos estudos

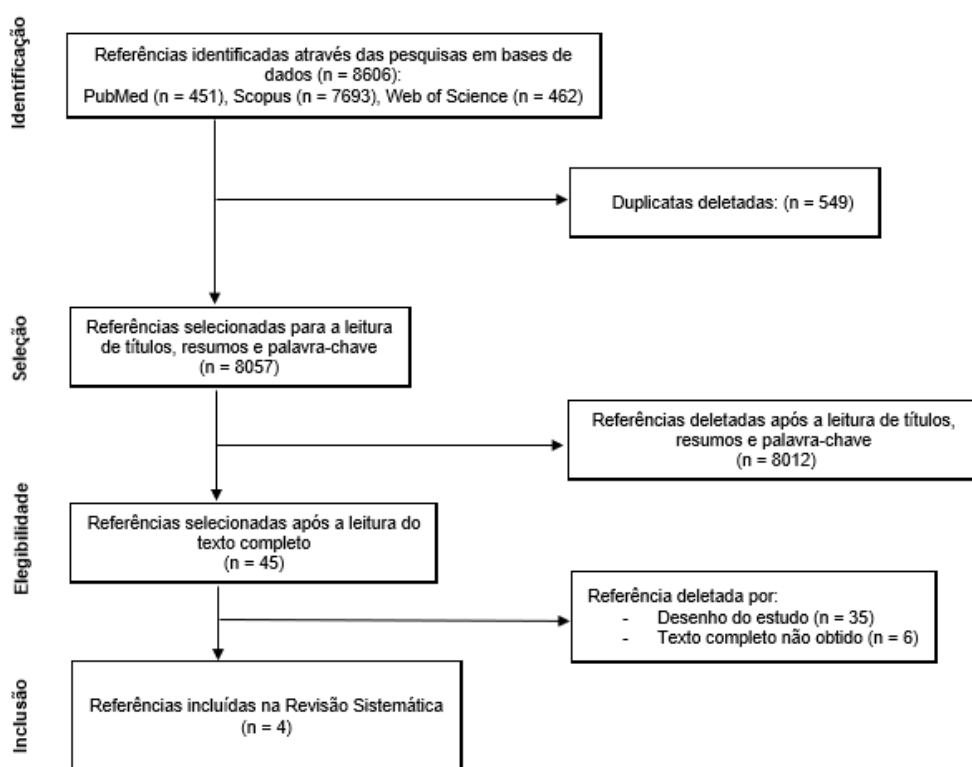
Os artigos foram triados em três fases. Primeiro, os artigos duplicados e triplicados foram removidos. Na segunda fase, dois

revisores analisaram independentemente títulos, resumos e palavra-chave no banco de dados eletrônico e selecionaram artigos para identificar os que fossem potencialmente elegíveis. Na terceira fase, dois revisores realizaram a leitura completa dos artigos selecionados previamente após a segunda etapa e, dessa forma, foram excluídos todos os artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Em todas as etapas, o terceiro revisor foi consultado em caso de dúvidas ou divergências entre os demais investigadores, sendo, todas as disputas, resolvidas por consenso. Um fluxograma detalhando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos é apresentado na Figura 1.

Extração de dados

A extração de dados foi concluída de forma independente por dois autores. Foi registrada em uma planilha Microsoft Excel criada e reuniões constantes foram realizadas para manter o padrão de análise. Os dados dos artigos foram extraídos: autor, ano, país, título do artigo, desenho do estudo, população, intervenção, dosagem, duração da intervenção, presença de grupo controle/placebo e outcomes. Os detalhes das fontes de financiamento dos estudos incluídos e potenciais conflitos de interesses estão incluídos na Tabela Suplementar 1.

Figura 1. Diagrama de fluxo da revisão sistemática



Avaliação de risco de viés

A ferramenta Rob 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos randomizados foi usada para avaliar o risco de viés, onde foram examinados os seguintes domínios: risco de viés decorrente do processo de randomização; risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção); falta de dados de resultado; risco de viés na mensuração do resultado; risco de viés na seleção do resultado relatado; e outros riscos de viés⁸.

Avaliação da qualidade das evidências

A ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations (GRADE) foi usada para avaliar resultados importantes para o paciente em estudos para julgar a

qualidade como alta, moderada, baixa ou muito baixa⁹. Um investigador pontuou cada item e avaliou o risco de viés em cada estudo incluído. As dúvidas foram resolvidas por um segundo investigador.

RESULTADOS

Foram identificados 8606 estudos potencialmente relevantes a partir dos resultados das buscas eletrônicas (451 do PubMed, 7693 do Scopus e 462 do Web of Science). Após a remoção de duplicatas e triplicatas, houve 8057 registros para triagem de títulos e resumos. Destes, 45 estudos completos foram lidos na íntegra. Depois de excluir 41 artigos que não atenderam aos critérios de inclusão, 4 estudos foram incluídos (Tsolakia 2020¹⁰; Kaddoumi 2022¹¹; Marianetti 2022¹²; Tzekaki 2020¹³).

Características dos estudos

As principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. Os quatro artigos selecionados, são ensaios clínicos randomizados. As amostras dos quatro estudos selecionados totalizaram 173 indivíduos: 77 no grupo intervenção e 96 no grupo controle. O tamanho da amostra variou de 18¹² a 60¹³ pacientes afetados por doenças neurodegenerativas, com idades entre 65¹¹ e 76¹³, e com a prevalência de homens variando de 30%¹⁰ a 50%¹³ dos participantes nos estudos. As doenças avaliadas foram: comprometimento cognitivo leve e predisposição genética para Doença de Alzheimer^{10,11,13} e Doença de Alzheimer leve¹². O modo de intervenção foi a suplementação com azeite de oliva extra virgem isoladamente^{10,11,13} ou o composto

fenólico Oleuropeína inserido em formulação nutracêutica, concomitantemente, com outra substância, como glutathione biodisponível¹². Os quatro estudos incluídos foram publicados entre 2020 e 2022, todos em inglês. Os estudos foram conduzidos nos seguintes países: Grécia^{10,13}, EUA¹¹ e Itália¹².

Avaliação do risco de viés entre os estudos

Os estudos randomizados de Tsolakia 2020¹⁰ e Kaddoumi 2022¹¹ mostraram baixo risco de viés em todos os itens para a maioria dos itens, conforme mostrado na Figura 2. Dois estudos foram avaliados com alto risco de viés na classificação final, por apresentarem algumas preocupações com risco de viés em um ou mais dos domínios ou falta de informações^{12,13}.

Marianetti 2022¹² apresentaram algumas preocupações no domínio de processo de randomização em relação à sequência de alocação pois não forneceram informações claras sobre a ocultação adequada, alto risco de viés no domínio desvios das intervenções pretendidas, também por falta de informações, em relação aos participantes estarem cientes de sua intervenção designada durante o julgamento e aos cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estarem cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo. Além disso, alto risco de viés no domínio mensuração do desfecho, por falta de informações, em relação aos avaliadores dos resultados estarem cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo e a avaliação do resultado provavelmente ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida.

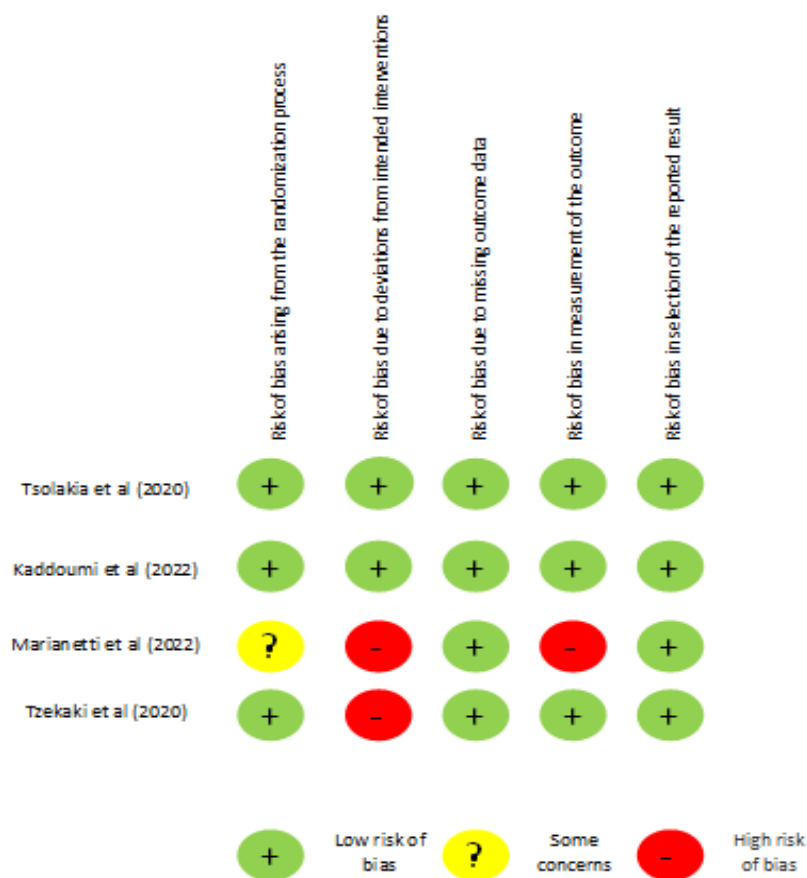
Tabela 1. Características dos estudos incluídos que avaliam os efeitos da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas

Autor, ano, país	Amostra	Intervenção	Dosagem	Período de administração	Controle ou Placebo	Objetivo	Resultados
Tsolakia 2020, Grécia	50 adultos com CCL com idade média de 69 anos (35 mulheres e 15 homens)	(Grupo 1) Azeite de Oliva Extra Virgem Grego de Alto Fenólico de Colheita Precoce (AOEV-AF-CP) (Grupo 2) Azeite de Oliva Extra Virgem Grego de Moderado Fenólico (AOEV-MF)	50ml/dia dos dois tipos de azeite para ser consumido de forma fracionada com a salada no almoço e no jantar	12 meses	(Grupo 3) Dieta mediterrânea	Investigar o efeito do AOEV-AF-CP versus AOEV-MF e Dieta Mediterrânea (DM) em pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL).	Melhor desempenho de acompanhamento foi encontrado no Grupo 1 em comparação ao Grupo 2 e ao Grupo 3 em quase todos os domínios cognitivos. Além disso, o Grupo 2 também apresentou melhora significativa em relação ao Grupo 3 em ADAS-cog (p = 0,001) e MMSE (p = 0,05), enquanto o Grupo 3 apresentou desempenho pior ou semelhante ao basal em quase todos os domínios. Em particular, o Grupo 1 e o Grupo 2 tiveram melhores resultados em relação ao ADAS-cog (p = 0,003), Digit Span (p = 0,006) e fluência de letras (p = 0,003). Além disso, houve diferença significativa (p = 0,001) na presença de APOE 4 entre os Grupos 1 e 2 em relação ao Grupo 3.
Kaddoumi 2022, EUA	26 adultos com CCL e predisposição genética para DA com idade média de 66,5 anos (17 mulheres e 8 homens)	Receberam azeite de oliva extravirgem (AOEV)	30ml/dia de AOEV	6 meses	Receberam 30ml/dia de azeite de oliva refinado (AOR)	Examinar o efeito do consumo diário de AOR e AOEV em indivíduos com CCL na permeabilidade da BH e função cerebral como os resultados primários. A função cognitiva e os biomarcadores sanguíneos da DA também foram avaliados como desfechos secundários.	O AOEV melhorou significativamente a Classificação de Demência Clínica (CDR) e os escores comportamentais. O AOEV também reduziu a permeabilidade da BH e melhorou a conectividade funcional. O consumo de AOR não alterou a permeabilidade da BH ou a conectividade cerebral mas melhorou os escores de CDR e aumentou a ativação cerebral funcional para uma tarefa de memória em regiões corticais envolvidas na percepção e cognição. AOEV e AOR reduziram significativamente as relações sanguíneas Aβ42/Aβ40 e p-tau/t-tau, sugerindo que ambos alteraram o processamento. Em conclusão, AOEV e AOR melhoraram os escores comportamentais e de CDR; apenas o AOEV melhorou a conectividade cerebral e reduziu a permeabilidade da BH, sugerindo que os polifenóis do AOEV contribuíram para esse efeito.

Marianetti 2022, Itália	18 adultos com DA leve com idade média de 67 anos (10 mulheres e 8 homens)	(Grupo 1) Recebeu formulação nutracêutica.	Formulação nutracêutica 2x/dia (compreendendo 50 mg/cps de SAG e 80 mg/cps de oleuropeína associado com vitamina B6 1 mg/cps, vitamina B12 3mcg/cps, vitamina E 15 UI cps, vitamina D3 4 mcg/cps, piperina 3 mg/cps, extrato seco de bacopa 100 mg/cps)	6 meses	(Grupo 2) Sem intervenção.	Avaliar a proteção contra a deterioração neuropsicológica em pacientes com diagnóstico de DA leve aos quais foi administrada diariamente uma formulação nutracêutica contendo OLE, glutathiona biodisponível e uma combinação de baixa dosagem de outros conhecidos inibidores do estresse oxidativo (vitaminas B6, B12, E e D3; piperina; bacopa).	Todos os parâmetros neurocognitivos medidos estabilizaram ou melhoraram após o tratamento em todos os pacientes. Tendo efeito significativo para todas as 14 variáveis de resultado. Entre as medidas avaliadas estavam: deterioração cognitiva, memória, habilidades espaciais e visuais, atenção, linguagem e fala, funções executivas e distúrbios comportamentais. Sendo assim, o suplemento dietético com polifenóis de oliva e glutathiona biodisponível pode ser útil para pacientes diagnosticados com DA leve.
Tzekaki 2020, Grécia	40 adultos com CCL, 20 adultos com DA e 20 adultos saudáveis com idade média de 72,3 anos (40 mulheres e 40 homens).	(Grupo CCL AOEV - 1 mês e 12 meses) Recebeu AOEV	50ml/dia de AOEV de colheita antecipada	12 meses	(Grupo Controle CCL - 1 mês e 12 meses) Não recebeu nenhum tratamento, incluindo qualquer outro tipo de AOEV ou placebo, e era ingênuo ao AOEV administrado ao longo do estudo; Os grupos "DA" e "Indivíduos saudáveis" foram usados como referência. Nenhum grupo foi solicitado a parar de consumir azeite durante os 12 meses de duração do estudo. Todos os grupos foram autorizados a continuar seu estilo de vida anterior, sem restrições ou acréscimos alimentares, com exceção do (Grupo MCI EVOO - 1 mês e 12 meses).	Investigamos a implicação da proteína neuroprotetora BMI1 na DA e a possibilidade de reverter o início da doença através da administração de AOEV no CCL	O estudo sugere que o AOEV, pode potencialmente atuar como uma terapia alternativa para prevenir o aparecimento da DA. A restauração da atividade do BMI1 pela suplementação proposta por um ano pode representar uma modalidade terapêutica para a DA. Um tratamento com AOEV de 12 meses é suficiente para regular positivamente os níveis de BMI1 no soro de pacientes com CCL, correlacionando-se com a regulação negativa de p53 e redução dos níveis de estresse oxidativo. Além disso, o tratamento com AOEV diminui os fatores de inflamação, conforme indicado pela regulação negativa dos marcadores-chave IL-6 e TNF-alfa.

No estudo de Tzekaki 2020¹³ provavelmente os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento e os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo, por isso, a classificação de alto risco de viés no domínio desvios das intervenções pretendidas.

Figura 2. Resumo da avaliação do risco de viés



Avaliação da qualidade das evidências entre os estudos

A avaliação da qualidade dos quatro estudos incluídos foi dividida em resumo dos desfechos e avaliação da qualidade dos desfechos apresentados de acordo com a Tabela 2. Os estudos apresentaram nível de evidência alto ou baixo. Os estudos de Marianetti 2022¹² e Tzekaki 2020¹³ apresentaram algum tipo de limitação metodológica, comprometendo seu nível de evidência.

Tabela 2. Resumo da qualidade das evidências entre os estudos

Autor, ano	Desfechos	Qualidade da evidência (GRADE)
Tsolakia et al (2020)	Desempenho cognitivo Desempenho cognitivo indivíduos com gene APOE4	⊕⊕⊕⊕ Alta
Kaddoumi et al (2022)	Desempenho cognitivo Conexões funcionais Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica Biomarcadores sanguíneos (Aβ1 - 40, Aβ1 - 42, Aβ1 - 42/Aβ1 - 40, Proteína Tau, Proteína Tau-181, P-Tau/Tau, Níveis de NLF)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Marianetti et al (2022)	Desempenho cognitivo	⊕⊕○○ Baixa ^{1,2}
Tzekaki et al (2020)	Biomarcadores sanguíneos (Aβ1 - 40, Aβ1 - 42, Aβ1 - 42/Aβ1 - 40, Níveis de MDA, BMI1, p-53, IL-6, TNF- α)	⊕⊕○○ Baixa ¹

APOE4: apolipoproteína E; **NFL:** neurofilament light; **MDA:** malondialdeído;

¹ alto risco de viés no domínio "DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS" (metodologia não está clara ou faltam informações)

² alto risco de viés no domínio "MENSURAÇÃO DO DESFECHO" (faltam informações sobre os resultados)

Evidências dos efeitos da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas

Tsolakia 2020¹⁰ realizaram um estudo na Grécia para investigar pela primeira vez o efeito do Azeite Extra Virgem Grego de Alto Fenólico de Colheita Precoce (AOEV-AF-CP) versus Fenólico Moderado (AOEV-MF) e DM em pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL). Com uma amostra de 50 pacientes (35 mulheres e 15 homens, com idade média de 69 anos), o estudo durou 12 meses. Durante a duração do estudo, 34 pacientes tiveram uma ingestão diária de 50ml de AOEV alto e moderado em compostos fenólicos, 16 pacientes consumiram dieta mediterrânea. No final do

estudo, os achados mostraram melhor desempenho em testes cognitivos em pacientes recebendo a suplementação de azeite de oliva extra virgem tanto de colheita antecipada quanto de colheita comum. O grupo controle composto por pacientes realizando dieta mediterrânea piorou ou não apresentou diferença significativa em quase todos os domínios cognitivos. Em particular, o Grupo 1 e o Grupo 2 tiveram melhores resultados em relação ao ADAS-cog ($p = 0,003$), Digit Span ($p = 0,006$) e Letter Fluency ($p = 0,003$).

Ainda, no mesmo estudo, houve diferença significativa ($p = 0,001$) na presença de pacientes portadores do gene APOE4 entre os Grupos 1 ($n=12$) e 2 ($n=12$) em relação ao Grupo 3 ($n=5$). Assim, o Grupo 3 obteve melhor pontuação na medida pós intervenção na Letter Fluency ($Z = -2,032$, $p = 0,042$) em comparação com a linha de base, igualmente na comparação com pacientes não portadores do gene APOE4.

A intervenção de longo prazo com AOEV-AF-CP ou AOEV-MF foi associada a melhora significativa na função cognitiva em comparação com DM, independente da presença de APOE 4. É necessário realizar futuros estudos randomizados com amostras maiores, mais biomarcadores e avaliações cognitivas de acompanhamento longitudinal para obter evidências mais fortes sobre o papel do grego AOEV-AF-CP ou AOEV-MF na cognição.

O estudo realizado por Kaddoumi 2022¹¹ analisou efeitos da suplementação de AOEV sobre as conexões funcionais, permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (BH), desempenho cognitivo e biomarcadores sanguíneos em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve e predisposição genética para Doença de Alzheimer. Treze pacientes (5 homens, 8 mulheres, faixa

etária de 67,5 anos em média) foram randomizados para receber 30ml/dia de AOEV e doze pacientes (3 homens, 9 mulheres, 65,5 anos em média) foram randomizados para receber 30ml/dia de azeite de oliva refinado (AOR). O período de tratamento foi de 6 meses. Ao avaliar conexões funcionais, constataram que em pacientes recebendo suplementação de AOEV, a medida aumentou significativamente desde a pré-intervenção até 6 meses após o consumo, enquanto a conectividade do grupo AOR não foi alterada.

Em relação à permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, AOEV foi capaz de reduzir os valores comparados com a linha de base, AOR não teve alteração. O grupo AOEV também melhorou significativamente a Classificação de Demência Clínica (CDC), bem como AOR.

Pacientes que receberam suplementação de AOR tiveram aumento da ativação cerebral funcional para uma tarefa de memória em regiões corticais envolvidas na percepção e cognição. Além disso, AOEV e AOR reduziram significativamente as relações sanguíneas $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ e p-tau/t-tau, sugerindo que ambos alteraram o processamento. Em conclusão, AOEV e AOR melhoraram os escores comportamentais e de Classificação de Demência Clínica; apenas o AOEV melhorou a conectividade cerebral e reduziu a permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, sugerindo que os biofenóis do AOEV contribuíram para esse efeito. Para o grupo AOEV, cerca de 62% dos participantes apresentaram melhora em LM I (immediate logical memory) e LM II (delayed logical memory) , e 46% no reconhecimento de LM II, enquanto no grupo AOR, 42% dos participantes apresentaram melhora em LM I e LM II, e 50% no reconhecimento de LM II .

Um terceiro trabalho, realizado por Marianetti 2022¹², avaliou a proteção contra a deterioração neuropsicológica em pacientes com diagnóstico de DA leve aos quais foi administrada diariamente uma formulação nutracêutica contendo OLE, glutathione biodisponível e uma combinação de baixa dosagem de outros conhecidos inibidores do estresse oxidativo (vitaminas B6, B12, E e D3; piperina). Com uma amostra de 18 pacientes (10 mulheres e 8 homens, com idade média de 67 anos), tendo duração de 6 meses. Durante o estudo, 10 pacientes ingeriram a formulação nutracêutica 2x/dia (compreendendo 50 mg/cps de S-acetil glutathione e 80 mg/cps de oleuropeína associado com vitamina B6 1 mg/cps, vitamina B12 3 mcg/cps, vitamina E 15 UI/cps, vitamina D3 4 mcg/cps, piperina 3 mg/cps, extrato seco de bacopa 100 mg/cps). Os resultados foram demonstrados por sete domínios, sendo eles: Deterioração cognitiva; Melhora da memória; Habilidades espaciais e visuais; Melhora da atenção; Linguagem e fala; Melhora das funções executivas; Diminuição dos distúrbios comportamentais.

Houve forte redução da deterioração cognitiva para o grupo tratado versus controle, com melhorias no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) de 8% para o grupo de tratamento e no Teste do Desenho do Relógio de 15%. Entre os três indicadores de melhora da memória, foi apontada até 300% de melhora para o grupo de tratamento, em comparação com o grupo controle. As habilidades espaciais e visuais tiveram melhora de 14% no exame Rey Complex Figure–Copy para o grupo de tratamento. Os pacientes do grupo de tratamento apresentaram uma melhora de 3% no teste de atenção, em relação a uma redução de 8% no grupo controle. Houve melhora de 4% no teste relacionado à linguagem e fala para o grupo de

tratamento, enquanto o grupo controle não obteve alteração. As melhorias nas funções executivas para o grupo de tratamento são substanciais, apresentando melhoria de 10% no Teste de Fluência Semântica Verbal e 28% na Bateria de Avaliação Frontal, contra uma redução de, respectivamente, 6% e 15% no grupo controle. Os distúrbios comportamentais reduziram 46% no grupo de tratamento no Inventário Neuropsiquiátrico e 17% na Escala de Avaliação de Apatia, contra um aumento de, respectivamente, 4% e 7% no grupo controle. Os autores acreditam que há evidências encorajadoras de que o tratamento descrito pode ser adotado com eficiência para pacientes com CCL ou DA leve.

Por fim, o último estudo, conduzido por Tzekaki 2020¹³ analisaram a implicação da proteína neuroprotetora BMI1 na DA e a possibilidade de reverter o início da doença através da administração de AOEV no CCL. Vinte pacientes (10 homens, 10 mulheres, faixa etária de 72,3 anos em média) foram randomizados para receber 50ml/dia de AOEV. Sessenta pacientes foram randomizados em três grupos, de acordo com características, 20 pacientes com CCL que não receberam intervenção, 20 pacientes com DA e 20 pacientes saudáveis. O período de tratamento foi de 12 meses. Nesse sentido, o trabalho sugeriu que AOEV pode potencialmente atuar como uma terapia alternativa para prevenir o aparecimento da Doença de Alzheimer. A restauração da atividade da proteína neuroprotetora BMI1 pela suplementação proposta por um ano pode representar uma modalidade terapêutica para a DA. O tratamento se mostrou suficiente para regular positivamente os níveis de BMI1 no soro de pacientes com CCL, correlacionando-se com a regulação negativa de

p53 e redução dos níveis de estresse oxidativo. Além disso, o tratamento com AOEV diminui os fatores de inflamação.

Além disso, após a administração de AOEV, a regulação positiva de BMI1 se correlaciona com a redução do estresse oxidativo e das respostas inflamatórias. Em conclusão, foram fornecidas evidências de ensaios clínicos para confirmar que a restauração da atividade da proteína neuroprotetora BMI1 por meio da administração de AOEV em pacientes com CCL constitui uma abordagem terapêutica potencial contra a neurodegeneração que leva à DA.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu quatro artigos e teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas submetidos a estudos clínicos randomizados.

Os achados de artigos revisados^{10,12} mostraram melhor desempenho em testes cognitivos em pacientes recebendo a suplementação de azeite de oliva extra virgem e fórmula nutracêutica contendo oleuropeína. No estudo de Tsolakia 2020¹⁰ o resultado foi específico para a comparação de azeites com alto teor de compostos fenólicos e teor moderado. O grupo controle composto por pacientes realizando dieta mediterrânea piorou ou não apresentou diferença significativa em quase todos os domínios cognitivos. Ainda, no mesmo estudo, houve diferença significativa ($p = 0,001$) na presença de pacientes portadores do gene APOE4 entre os Grupos 1 ($n=12$) e 2 ($n=12$) em relação ao Grupo 3 ($n=5$). Assim, o Grupo 3 obteve melhor pontuação na medida pós intervenção na Letter Fluency ($Z = -2,032$, $p = 0,042$) em comparação com a linha

de base, igualmente na comparação com pacientes não portadores do gene APOE4.

A intervenção de longo prazo com AOEV-AF-CP ou AOEV-MF foi associada a melhora significativa na função cognitiva em comparação com DM, independente da presença de APOE 4.

As principais descobertas foram que os DM suplementados com AOEV foram associados a uma melhora da cognição global em comparação com a dieta de baixo teor de gordura de controle¹⁴. Ainda o alto consumo de azeite e peixe e baixo consumo de carne, pode proteger contra declínio cognitivo e atrofia cerebral em indivíduos com risco de demência da DA¹⁵.

Postula-se que o azeite de oliva seja um importante contribuinte para as associações entre a dieta mediterrânea e a cognição em adultos mais velhos¹⁶.

Os benefícios para a saúde promovidos pelo azeite não podem ser atribuídos apenas ao seu alto teor de ácidos graxos monoinsaturados, principalmente ácido oleico, mas também aos seus microconstituintes, em particular os compostos fenólicos. Existem aproximadamente 230 compostos químicos no azeite, incluindo álcoois alifáticos e triterpênicos, esteróis, hidrocarbonetos, compostos voláteis e fenólicos. Os principais antioxidantes do azeite virgem são os carotenos e os compostos fenólicos¹⁷. Na revisão de Román¹⁸, concluiu-se que o AOEV parece exercer um efeito benéfico na redução de muitas patologias, incluindo, doenças neurodegenerativas.

Kaddoumi 2022¹¹ analisaram efeitos da suplementação de AOEV sobre as conexões funcionais, permeabilidade da Barreira

Hematoencefálica, desempenho cognitivo e biomarcadores sanguíneos. Os grupos AOEV e AOR reduziram significativamente as relações sanguíneas $A\beta 1 - 42/A\beta 1 - 40$ e p-tau/t-tau, sugerindo que ambos alteraram o processamento. Em conclusão, AOEV e AOR melhoraram os escores comportamentais e de CDC; apenas o AOEV melhorou a conectividade cerebral e reduziu a permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, sugerindo que os biofenóis do AOEV contribuíram para esse efeito.

Este estudo de prova de conceito justifica mais ensaios clínicos para avaliar os efeitos protetores do azeite contra a DA e seu papel potencial na prevenção da conversão Comprometimento Cognitivo Leve para Doença de Alzheimer e demências relacionadas.

Como esperado, em outro estudo presente na revisão¹³, os pacientes com DA exibiram os níveis mais baixos de $A\beta 1-42$, seguidos pelos pacientes com CCL que não consumiram AOEV. Já no soro do grupo de pacientes com CCL que consumiram AOEV foi observada uma concentração maior de $A\beta 1-42$ do que contrapartes de controle CCL. Além disso, as formas agregadas de beta-amilóide ($A\beta$) criam um ambiente favorável aos radicais na DA, acelerando o acúmulo de radicais de óxido nítrico (NO) na microglia e nos astrócitos. sugerindo que o AOEV gera um potencial antioxidante em pacientes com CCL e que pode ser profilático contra doenças neurológicas e relacionadas à idade associadas à superprodução de radicais livres.

Um estudo¹⁹ afirma a inclusão de AOEV ao tratamento de camundongos com estresse oxidativo induzido devido ao seu alto potencial neuroprotetor, inclusive contra o declínio cognitivo, para fortalecer o efeito terapêutico de uma nanodroga criada. Além disso,

a adição de AOEV à dieta de modelos animais com DA melhorou a função Barreira Hematoencefálica, aumentou a depuração de beta-amilóide, reduziu sua produção e reduziu a neuroinflamação²⁰.

No estudo de Marianetti 2022¹² todos os parâmetros neurocognitivos medidos estabilizaram ou melhoraram após o tratamento em todos os pacientes, tendo efeito significativo para todas as 14 variáveis de resultado. Entre as medidas avaliadas estavam: deterioração cognitiva, memória, habilidades espaciais e visuais, atenção, linguagem e fala, funções executivas e distúrbios comportamentais. Sendo assim, o suplemento dietético com polifenóis de oliva e glutathione biodisponível pode ser útil para pacientes diagnosticados com DA leve. De acordo com estudos pré-clínicos, OLE é um ligante do receptor ativado por proliferador de peroxissoma α (PPAR α) que regula o citocromo P450 e controla a homeostase lipídica, cuja ativação medeia os efeitos pleiotrópicos de várias funções vitais do corpo, tornando a OLE um agente cardioprotetor e neuroprotetor. Dessa maneira a oleuropeína, um secoiridoide encontrado em AOEV e águas residuais de lagares de azeite, pode ser considerada um potencial medicamento antienvhecimento, devido aos seus efeitos benéficos demonstrados, podendo prevenir ou retardar várias doenças neurodegenerativas e neurológicas relacionadas à idade²¹. Também, OLE foi considerada como agente antioxidante em um estudo a respeito das doenças neurovasculares por exercer atividade neuroprotetora reduzindo o volume do infarto cerebral e melhorando a função neurocomportamental após lesão cerebral por isquemia-reperfusão em ratos²².

O estudo conduzido por Tzekaki 2020¹³ sugere que a restauração da atividade da proteína neuroprotetora BMI1 por meio da administração de AOEV em pacientes com CCL constitui uma abordagem terapêutica potencial contra a neurodegeneração que leva à DA. Além disso, o tratamento com AOEV diminui os fatores de inflamação, conforme indicado pela regulação negativa dos marcadores-chave interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa). Também, após a administração de AOEV, a regulação positiva da proteína neuroprotetora BMI1 se correlaciona com a redução do estresse oxidativo e das respostas inflamatórias.

Consoante achados de estudos realizados²⁰ a eficácia da suplementação da dieta com AOEV baixos (mas contendo outros fenóis) ou ricos em teor de Oleocanthal para prevenir e/ou tratar a DA foi comprovada, demonstrando redução efetiva de A β , mostrando, ainda, que tanto o AOEV quanto o Oleocanthal (composto fenólico também presente no azeite de oliva) reduziram a neuroinflamação. Assim como estudos incluídos em revisões da literatura²³ afirmam que o tratamento com fração de folhas de oliveira revelou propriedades anti-inflamatórias ao reduzir significativamente a secreção de TNF α , IL-6 e de outros biomarcadores além de neutralizar a citotoxicidade de A β -42 em estudos in vitro, mantendo a viabilidade celular no mesmo nível de células de controle.

Tendo em vista os resultados promissores coletados e as limitações apresentadas nos trabalhos revisados, como por exemplo, tempo de intervenção, tamanho da amostra, emergência pandêmica de COVID-19, demonstrou-se a relevância de dar continuidade às investigações sobre a suplementação de azeite de oliva e outras

fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas.

Mecanismo protetor da oleuropeína nas doenças neurodegenerativas

Estudos realizados ao longo do tempo, relatados em artigo publicado²⁴ vêm evidenciando que AOEV contém uma infinidade de compostos fenólicos, incluindo tirosol, hidroxitirosol, oleocanthal, oleuropeína e carotenos, que entrando no cérebro criam um escudo contra eventos oxidativos, apoptóticos e inflamatórios. Uma série de novos derivados de olaparibe (bloqueador de enzimas que corrige defeitos do DNA, levando à morte das células tumorais e menos efeitos nocivos à células normais) foi projetada e sintetizada como inibidores multifuncionais de PARP-1 (e colinesterase) atuando como neuroprotetores. O tratamento com oleuropeína é uma redução induzida da ativação de PARP-1, neutralizando o dano neuronal por meio da modulação da interação PARP1-SIRT1. A oleuropeína exibe um papel neuroprotetor mediando a redução nos níveis de expressão de sintase induzível do óxido nítrico (iNOS) . Além disso, AOEV rico em oleuropeína exerce efeito anti-inflamatório, graças à oleuropeína, mediada pela inibição de iNOS.

Neste estudo²⁴ onde foi realizada suplementação de AOEV em indivíduos com CCL, concluiu-se que as previsões computacionais in silico suportam a já relatada atividade in vitro da oleuropeína e do listrosídeo como inibidores de PARP-1, e que a oleuropeína aglicona e o listrosídeo secundário têm atividade de inibição de iNOS.

Ademais, um dos trabalhos incluídos nesta revisão¹², sugere um papel potencial de polifenóis da azeitona e glutathiona biodisponível

na desaceleração da progressão de DA, neste caso a oleuropeína foi associada à glutathione. Esperava-se que a associação com uma forma biodisponível de glutathione melhorasse ainda mais a neuroproteção. O óleo por contra estresse oxidativo atuante, uma condição não aliviada diretamente por oleuropeína em camundongos em estudos anteriores.

Portanto, ainda, se faz necessária a elucidação mais aprofundada sobre as melhores formas de suplementação para obtenção dos benefícios, cada vez mais relatados na literatura, acerca do polifenol em questão presente em AOEV.

Limitações dos estudos

Os achados desta revisão são limitados pelo pequeno número de artigos incluídos. Todos os artigos selecionados tiveram limitações de tamanho de amostra e tempo de intervenção¹⁰⁻¹³, um estudo foi afetado pela emergência pandêmica de COVID-19, ao mesmo tempo que utilizou a suplementação de oleuropeína foi associada à glutathione biodisponível¹². Nesse sentido, é importante realizar novos estudos de alta qualidade metodológica que abordem diferentes quantidades de azeite de oliva utilizado na intervenção, além da comparação entre os tipos de azeite disponíveis de acordo com sua forma de cultivo ou colheita e a variação da biodisponibilidade de polifenóis encontrados, bem como diferentes fontes de oleuropeína. Dessa forma, então, poderá ser mensurada a legítima eficácia das investigações sobre a suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas.

CONCLUSÃO

A análise qualitativa dos resultados obtidos pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática mostrou, embora a variação de nível baixo ou alto, devido às suas limitações metodológicas, evidências de que o uso de suplementação de AOEV e OLE contribuem beneficemente para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Os estudos selecionados forneceram evidências de que existe uma associação positiva entre a suplementação de AOEV e OLE e melhora dos sintomas da doença sem toxicidade, o que é ainda mais importante considerando que os tratamentos são de longo prazo, o que, conseqüentemente, permite a melhoria qualidade de vida dos portadores dessas doenças. Assim, diante dos resultados favoráveis e promissores alcançados pelo uso suplementação de AOEV e OLE como ferramenta auxiliar na rota terapêutica das doenças neurodegenerativas., estudos com maior número de participantes, maior período de intervenção, bem como o uso de outros dispositivos terapêuticos que contribuem para o aumento da eficácia e biodisponibilidade dos polifenóis presentes em AOEV têm se tornado mais importantes e devem ser incentivados. Por fim, espera-se que os resultados coletados por esta revisão sistemática contribuam para o reconhecimento de AOEV e OLE como uma terapia alternativa e complementar para doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

1. Butt MS, Tariq U, Iahtisham U, Naz A, Rizwan M. Neuroprotective effects of oleuropein: recent developments and contemporary research. *Journal Of Food Biochemistry* 2021;45. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13967>
2. Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, Kuban-Jankowska A, Gammazza AM, Knap N et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *International Journal Of Molecular Sciences* 2018;19: 686 <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19030686>
3. Hadrich F, Chamkha M, Sayadi S. Protective effect of olive leaves phenolic compounds against neurodegenerative disorders: promising alternative for alzheimer and parkinson diseases modulation. *Food And Chemical Toxicology* 2022;159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112752>
4. Klimova B, Novotný M, Kuca K, Valis M. Effect Of An Extra-Virgin Olive Oil Intake On The Delay Of Cognitive Decline: role of secoiridoid oleuropein?. *Neuropsychiatric Disease And Treatment* 2019;15:3033-3040. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s218238>
5. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2023;19:1598-1695. <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13016>
6. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace M, Hrelia S. Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *International Journal Of Molecular Sciences* 2017;18:2230. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18112230>
7. Liberati, A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: explanation and elaboration. *Plos Medicine* 2009;6. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
8. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers RG, Blencowe N; Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008; 336:924-926. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>.

10. Tsolaki M, Lazarou E, Kozori M, Petridou N, Tabakis I, Lazarou I et al. A Randomized Clinical Trial of Greek High Phenolic Early Harvest Extra Virgin Olive Oil in Mild Cognitive Impairment: the micoil pilot study. *Journal Of Alzheimer'S Disease* 2020;78:801-817. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-200405>
11. Kaddoumi A, Denney TS, Deshpande G, Robinson JL, Beyers RJ, Redden DT et al. Extra-Virgin Olive Oil Enhances the Blood–Brain Barrier Function in Mild Cognitive Impairment: a randomized controlled trial. *Nutrients* 2022;14:5102. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14235102>
12. Marianetti M, Pinna S, Venuti A, Liguri G. Olive polyphenols and bioavailable glutathione: promising results in patients diagnosed with mild alzheimer's disease. *Alzheimer'S & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2022;8.<http://dx.doi.org/10.1002/trc2.12278>
13. Tzekaki E, Papaspyropoulos A, Tsolaki M, Lazarou E, Kozori M, Pantazaki AA. Restoration of BMI1 levels after the administration of early harvest extra virgin olive oil as a therapeutic strategy against Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology* 2021;144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2020.111178>
14. Hershey, M, Sotos-Prieto M, Andrieu S, Hofman A, Magiatis P, Martinez-Gonzalez M et al. Prevention of Alzheimer’s Disease and Cognitive Decline with Diet & Lifestyle: proceedings of the a. g. leventis foundation conference. *The Journal Of Prevention Of Alzheimer'S Disease* 2022. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.99>
15. Rauchmann B, Gross P, Ersoezlue E, Wagner M, Tommaso B, Kurz C et al. A 6-items Questionnaire (6-QMD) captures a Mediterranean like dietary pattern and is associated with memory performance and hippocampal volume in elderly and persons at risk for Alzheimer’s disease. *Nutrition And Healthy Aging* 2023; 1-14. <http://dx.doi.org/10.3233/nha-220190>
16. Sand IK, Levy S, Fitzgerald K, Sorets T, Sumowski J. Mediterranean diet is linked to less objective disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022;29: 248-260. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585221127414>
17. Rodríguez-Morató J, Xicota L, Fitó M, Farré M, Dierssen M, La Torre R. Potential Role of Olive Oil Phenolic Compounds in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Molecules*

- 2015; 20:4655-4680.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules20034655>
18. Román G, Jackson R, Reis J, Román A, Toledo J, Toledo E. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Revue Neurologique* 2019;175:705-723.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.017>
 19. Malekzadeh D, Asadi A, Abdolmaleki A, Dehghan G. Neuroprotection of fullerene in improving cognitive-behavioral disruptions and neurobiochemical enzymes activities. *Nanomedicine* 2023;8:525-539
<http://dx.doi.org/10.2217/nnm-2023-0007>
 20. Abdallah I, Al-Shami K, Alkhalifa A, Al-Ghraiyyah N, Guillaume C, Kaddoumi A. Comparison of Oleocanthal-Low EVOO and Oleocanthal against Amyloid- β and Related Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecules* 2023;28:1249. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28031249>
 21. Micheli L, Bertini L, Bonato A, Villanova N, Caruso C, Caruso M et al. Role of Hydroxytyrosol and Oleuropein in the Prevention of Aging and Related Disorders: focus on neurodegeneration, skeletal muscle dysfunction and gut microbiota. *Nutrients* 2023;15:1767.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu15071767>
 22. Abidah A, Machin A. The Effects of Olive Oil in Neurovascular Disease: a literature review. *International Journal Of Research Publications* 2023;117.
<http://dx.doi.org/10.47119/ijrp1001171120234460>
 23. Angeloni C, Malaguti M, Prata C, Freschi M, Barbalace MC, Hrelia S. Mechanisms Underlying Neurodegenerative Disorders and Potential Neuroprotective Activity of Agrifood By-Products. *Antioxidants* 2022;12:94
<http://dx.doi.org/10.3390/antiox12010094>
 24. Tzekaki E, , Tsolaki M, Geromichalos GD, Pantazaki AA. Extra Virgin Olive Oil consumption from Mild Cognitive Impairment patients attenuates oxidative and nitrative stress reflecting on the reduction of the PARP levels and DNA damage. *Experimental Gerontology* 2021; 156.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2021.111621>

SUPLEMENTO

Tabela Suplementar 1. Financiamento e potencial conflito de interesses dos estudos incluídos.

Estudo	Financiamento	Conflito de interesse
Tsolakia et al (2020)	O estudo foi apoiado pela Greek Association of Alzheimer's Disease and Related Disorders (GAADR), World Olive Centre for Health (WOCH) e Yanni's Olive Grove, que doou o AOEV.	Não há declaração a respeito do conflito de interesses.
Kaddoumi et al (2022)	O estudo foi financiado pelo Auburn University Presidential Awards for Interdisciplinary Research (PAIR).	Os autores declaram não haver conflito de interesse e relatam: "O autor correspondente, Amal Kaddoumi, é cofundador e acionista da Oleolive, LLC."
Marianetti et al (2022)	Os autores declaram que não receberam apoio para o trabalho submetido nem receberam qualquer apoio.	Os autores declaram não haver conflito de interesse e relatam que: "Gianfranco Liguri esteve nos últimos 36 meses como acionista e consultor científico não remunerado da Innbiotec Pharma Srl, que desenvolveu a formulação nutracêutica e ele não tem outros relacionamentos/atividades/interesses a divulgar."
Tzekaki et al (2020)	O estudo foi financiado pela Alzheimer Hellas, Thessaloniki, Grécia e pela Yanni's Olive Grove Company, que forneceu o AOEV.	Os autores declaram não haver conflito de interesse.

2. NORMAS DA REVISTA

Revista escolhida: Revista Neurociências

Qualis: B2

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
- O texto está em espaço um e meio, fonte Verdana de 14-pontos; as figuras e tabelas estão inseridas no texto ou no final do documento. As figuras estão com autorização.
- Estão sendo enviados 2 arquivos: um com as informações dos autores e instituições (página de rosto) e um sem identificação (texto).
- O título tem até 80 caracteres .
- Foram referidos até 10 autores com nome completo. E autor correspondente com endereço completo.
- O Título e o Resumo estão nos três idiomas: português, inglês e espanhol
- A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição e seu número estão referidos no texto. Artigos de Revisão e Revisão Sistemática não necessitam de aprovação do CEP.
- As referências estão no estilo Vancouver, artigos com número doi e textos publicados na internet com o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Diretrizes para Autores

A Revista Neurociências é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, realizados por profissionais dessas áreas, resultantes de estudos clínicos ou

com ênfase em temas de cunho prático, específicos ou interdisciplinares. Serão aceitos artigos em inglês, português ou espanhol. Seus volumes anuais com publicação em fluxo contínuo. A linha editorial da revista publica, preferencialmente, artigos Originais de pesquisa (incluindo Revisões Sistemáticas). Contudo, também serão aceitos para publicação os artigos de Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor, desde que aprovados pelo Corpo Editorial. Trabalhos apresentados em Congressos ou Reuniões Científicas de áreas afins poderão constituir-se de anais em números ou suplementos especiais da Revista Neurociências.

Os artigos deverão ser inéditos, isto é, não publicados em outros periódicos, exceto na forma de Resumos em Congressos e não deverão ser submetidos a outros periódicos simultaneamente, com o quê se comprometem seus autores.

Os artigos devem ser submetidos seguindo o modelo de template <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/libraryFiles/downloadPublic/12> e submetidos eletronicamente, via portal <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/>.

Qualquer dúvida, entre em contato com: revistaneurociencias.rnc@gmail.com

Recebido o manuscrito, o Corpo Editorial verifica se o mesmo encontra-se dentro dos propósitos do periódico e de acordo com as Normas de Publicação, recusando-se aqueles que não cumprirem essas condições. O Corpo Editorial enviará, então, o artigo para, pelo menos, dois revisores dentro da área do tema do artigo, no sistema de arbitragem por pares. O Corpo Editorial analisará os pareceres e encaminhará as sugestões para os autores, para aprimoramento do conteúdo, da estrutura, da redação e da clareza do texto. Os autores terão 15 dias para revisar o texto, incluir as modificações sugeridas, cabendo-lhes direito de resposta. O Corpo Editorial, quando os revisores sugerirem a adição de novos dados, e a depender do estudo, poderá prover tempo extra a inadequado. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos e distribuição regional. Os artigos aceitos estarão sujeitos a adequações de gramática, clareza do texto e estilo da Revista Neurociências sem prejuízo ao seu conteúdo. Os artigos são de responsabilidade de seus autores.

Não há cobrança de valores para submissão e publicação dos artigos.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

O manuscrito deve ser enviado em DOIS arquivos: 1. Página de Rosto - com as informações dos autores (graduação, título mais alto, instituição, email), instituição e autor correspondente; 2. Texto - título (portugues, ingles e espanhol), resumo e descritores (portugues, ingles e espanhol), artigo completo, figuras e tabelas ao final.

Os arquivos deverão ser enviados no formato do Microsoft Office Word, com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210 × 297 mm) e margens de 2 cm em todos os lados, fonte Verdana tamanho 14 e espaçamento de 1,5 pt entre linhas.

Título e Autoria:

O título deve estar em inglês, português e espanhol e ser conciso e informativo, com até 80 caracteres.

Devem ser listados no máximo dez (10) autores e seus nomes completos bem como as responsabilidades de cada um devem seguir os critérios de autoria do ICMJE (informações abaixo). A afiliação de cada autor deve conter as informações: universidade, departamento, cidade, país e ORCID (todos os autores devem ter o identificador ORCID – Open Researcher and Contributor ID – <https://orcid.org/signin>).

O autor correspondente deve ser o professor/orientador responsável institucional pelo trabalho, e fornecer endereço completo e email.

Responsabilidade dos Autores: é obrigatório que cada autor ateste ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade por uma parcela significativa do conteúdo do manuscrito. Cada um dos autores deve especificar suas contribuições para o trabalho. O autor correspondente ou autor que encaminhou o trabalho indicará, durante o processo de submissão, a garantia e a exatidão da integridade de todos os dados relatados no manuscrito.

A Revista Neurociências recomenda que a autoria se baseie nos quatro critérios descritos a seguir: Contribuições substanciais para concepção ou desenho da obra; ou aquisição, análise ou interpretação dos dados para o trabalho; ou elaboração do trabalho ou revisão crítica de importante conteúdo intelectual; ou aprovação final da versão a ser publicada; ou Consentimento em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou à integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas. Todos os colaboradores que não atendam aos critérios de autoria devem ser listados na seção Agradecimentos, bem como o apoio financeiro das agências de fomento.

Abreviações e Terminologia:

Unidades de Medida: valores de grandezas físicas devem ser referidos de acordo com os padrões do Sistema Internacional de Unidades.

Fomento: todas as fontes de auxílio à pesquisa (se houver), bem como o número do projeto e a instituição responsável, devem ser declaradas. O papel das agências de financiamento na concepção do estudo e coleta, análise e interpretação dos dados e na redação do manuscrito deve ser declarado em Agradecimentos.

Agradecimentos: todos os colaboradores que fizeram contribuições substanciais no manuscrito (por exemplo, coleta de dados, análise e redação ou edição de assistência), mas que não preenchem os critérios de autoria devem ser nomeados com suas contribuições específicas em Agradecimento no manuscrito.

Figuras, Gráficos e Tabelas: Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300 dpi) e em arquivo JPEG ou TIFF. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. O material recebido não será devolvido aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: as referências devem seguir as normatizadas de acordo com estilo de Vancouver, elaborada pelo ICMJE. Exemplos do estilo Vancouver estão disponíveis no site da National Library of Medicine (NLM) em Citing Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

As referências devem ser identificadas no corpo do texto com algarismos arábicos, sobrescritas, obedecendo à ordem de citação no texto. A acurácia das referências é de responsabilidade do autor. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (exemplo: 6-9). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (exemplo: 6,7,9).

Em publicações com até 6 autores, todos devem ser citados; em publicações com mais de 6 autores, citam-se os 6 primeiros, seguidos da expressão latina “et al.”.

Títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com a NLM Title Abbreviation (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

Evitar citações de teses, dissertações, livros e capítulos, jornais ou revistas não científicas (magazines) e no prelo, exceto quando se tratar de referencial teórico (exemplo: Handbook Cochrane).

A revista Neurociências incentiva o uso do DOI, pois garante um link permanente de acesso para o artigo eletrônico.

Para artigos ou textos publicados na internet que não contenham o DOI, indicar o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Exemplos de Referências:

Artigos com identificador DOI:

Mooventhan A, Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders. J Clin Neurosci 2017;43:61-7. doi: 10.1016/j.jocn.2017.05.012.

Artigos Eletrônicos

Tavares de Gois CR, D'Ávila JS, Cipolotti E, Lira AS, Leite Silva AL. Adenotonsillar hypertrophy in pre-school children with sickle cell disease and diagnostic accuracy of the sleep disturbance scale for children. Int Arch Otorrhinol [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 23];22(1):55-9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0037-1602702.pdf>

Livros:

Livros na Internet:

Higgins JP, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 4.2.6. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [cited 2018 Out 15]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>

Recomendações: não colocar nome de autores e datas no texto, apenas indicar o número da referência; não utilizar referências apud, dar preferência ao artigo original; não fazer citações em notas de rodapé; O Corpo Editorial segue a padronização da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares de 1996, utilizando o termo Acidente Vascular Cerebral – AVC.

Estrutura do Manuscrito:

Os artigos devem ser divididos de acordo com o desenho de estudo e seguir as recomendações da Equator Network – <https://www.equator-network.org/>: Editorial, Original, Revisão Sistemática, Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor. O número de palavras inclui texto e referências bibliográficas (não devem ser considerada folha de rosto com título, autores, endereço de correspondência, resumo e summary e tabelas, figuras e gráficos).

Adotar as recomendações abaixo:

I - Editorial: a convite do Editor, sob tema específico, deve conter no máximo 2000 palavras e no máximo 10 referências bibliográficas (estilo Vancouver).

II - Artigo Original e Revisão Sistemática: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (6000 palavras).

Título: em português, inglês e espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. A Revista prefere títulos informativos.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) por extenso. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir formação acadêmica, titulação máxima e vínculo profissional mais importante de cada autor, por ex.: 1- Neurologista, Livre Docente, Professor Adjunto da UNIFESP, 2- Neurologista, Pós-graduando na UNICAMP, 3- Neurologista, Residente no Hospital São Paulo - UNIFESP. Referir suporte financeiro. A ordem dos autores deve seguir orientação Vancouver: primeiro autor o que realizou o projeto, último autor o orientador. O orientador ou professor da instituição deve ser indicado como autor correspondente.

Resumo (português, inglês e espanhol): devem permitir uma visão panorâmica do trabalho. O resumo deve ser estruturado em objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 250 palavras.

Unitermos (português, inglês e espanhol): Máximo de 6 (seis). Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

Corpo do Artigo: apresentar a matéria do artigo seqüencialmente: introdução e objetivo; método (sujeitos ou relato de caso, número do protocolo do Comitê de Ética da Instituição, procedimento ou intervenção e análise estatística) com detalhes suficientes para a pesquisa poder ser duplicada, resultados (apresentados de forma clara e concisa), discussão (interpretação dos resultados comparados à literatura), conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas. As abreviações devem vir acompanhadas do seu significado na primeira vez que aparecerem no texto. Nomes comerciais e marcas registradas devem ser utilizados com parcimônia, devendo-se dar preferência aos nomes genéricos.

Agradecimentos: Devem ser feitos a pessoas ou Instituição que auxiliou diretamente a pesquisa, mas que não cabem como autores do trabalho.

Figuras, Quadros, Gráficos e Tabelas: Juntos não poderão exceder 5. Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300) e em arquivo JPEG. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda.

Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora.

3. PROJETO DE PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
CURSO DE NUTRIÇÃO

Giovana Pinheiro Faleiro

Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática

Porto Alegre

2023

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	43
2. OBJETIVOS	44
2.1. Geral:	44
2.2. Específicos:	44
3. JUSTIFICATIVA	45
4.1. Delineamento:	45
4.2. Registro de Protocolo:	45
4.3. Pergunta de Pesquisa:	45
4.4. Hipótese de pesquisa:	46
4.5. Intervenção e desfecho:	46
4.6. Participantes/População	46
4.6.1. Critérios de inclusão	46
4.6.2. Critérios de exclusão:	46
4.7. Controle:	46
4.8. Base de Dados Eletrônicos e Estratégia de Busca:	47
4.9. Coleta de dados	47
4.10. Risco de Viés e Qualidade Metodológica	47
5. QUESTÕES ÉTICAS	48
6. ORÇAMENTO	48
6.1. FINANCIAMENTO	48
7. CRONOGRAMA	48
8. RESULTADOS ESPERADOS	50
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. INTRODUÇÃO

Como indicam as tendências demográficas, há um aumento no número de população envelhecida. Em 2017, havia quase um bilhão de adultos com mais de 60 anos. Em 2050, esse número deve ser 2 vezes maior. A Europa tem a maior fatia (25%) deste grupo populacional. Este processo de envelhecimento está muitas vezes relacionado com declínio cognitivo de algumas funções, como perda de memória ou velocidade de processamento¹.

Distúrbios neurodegenerativos, tanto crônicos, como a Doença de Alzheimer (DA) e Doença de Parkinson (DP) e aguda, como Acidente Vascular Cerebral e Lesão da Medula Espinhal, estão associados com alta morbidade e mortalidade, e poucas ou nenhuma opção efetiva está disponível para seu tratamento. Dessa maneira, tais problemas de saúde se tornam uma ameaça, especialmente na população idosa pois a DA, por exemplo, é a forma mais comum de demência e afeta cerca de 27 milhões de pessoas em todo o mundo, com aumento da incidência de 1% entre 60 e 70 anos para 6-8% aos 85 anos².

Dentro dessa perspectiva de encontrar estratégias de prevenção e alívio de efeitos advindos de tais patologias, estudiosos analisaram plantas contendo polifenóis com propriedades antioxidantes e um potencial de ação sobre as atividades biológicas que manteriam a saúde do cérebro. Surgindo então a recomendação do azeite, frutas e cereais, elementos abundantes na dieta mediterrânea (MD). Em particular, foi revelado que o azeite extra virgem se consistia em 98% de glicerídeos principalmente ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e os 2% restantes compostos fenólicos incluídos, como secoiridóides na forma de oleuropeína, oleuropeína aglicona, oleochantal e seus derivados³.

A oliveira é muito especial para a humanidade porque seus benefícios à saúde têm sido repetidamente enfatizados em ditos religiosos e, historicamente, tem sido usado como um componente essencial em vários medicamentos fitoterápicos tradicionais. Os frutos e folhas da oliveira estão cheios de fitoquímicos conhecidos por seus potentes benefícios à saúde. Da mesma forma, a popularidade do azeite está aumentando não apenas devido às suas propriedades organolépticas, mas também por seus aspectos de promoção da saúde, evidenciados por descobertas científicas⁴.

Os benefícios para a saúde promovidos pelo azeite não podem ser atribuídos apenas ao seu alto teor de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), principalmente ácido oleico, mas também aos seus microconstituintes, em particular os compostos fenólicos. Existem aproximadamente 230 compostos químicos no azeite, incluindo álcoois alifáticos e triterpênicos, esteróis, hidrocarbonetos,

compostos voláteis e fenólicos. Os principais antioxidantes do azeite virgem são os carotenos e os compostos fenólicos⁵.

A oleuropeína (OLE) é o principal componente bioativo encontrado nas oliveiras e está presente em maior quantidade em suas folhas, frutos verdes e não processados. Diversos estudos realizados identificaram seu papel benéfico contra doenças humanas, como por exemplo, cardiopatias, nefropatias, bem como ações neuroprotetoras⁴.

Assim, este projeto de pesquisa visa avaliar as evidências existentes sobre os benefícios da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína na saúde de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas, através da suplementação oral, bem como buscar evidência clínica por meio de ferramentas que avaliam de forma robusta os riscos de viés e a qualidade metodológica nos estudos, e, conseqüentemente, contribuir para o desenvolvimento de maiores fundamentos que irão agregar na tomada de decisão de profissionais da área possibilitando a atuação mais eficiente e segura.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral:

Avaliar estudos que examinam benefícios da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína na saúde de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas.

2.2. Específicos:

- Identificar e avaliar as diferentes doses de suplementação de azeite de oliva e oleuropeína utilizadas nos estudos clínicos sobre tratamento de doenças neurodegenerativas;
- Analisar se tempo de colheita da azeitona ou nível de refinamento do azeite implicam em resultados divergentes;
- Verificar o desempenho em testes cognitivos após intervenção;
- Identificar alterações em ressonância magnética após intervenção.
- Identificar alterações em biomarcadores sanguíneos após intervenção.
- Avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos na revisão;
- Avaliar o grau de evidência dos desfechos observados;

- Sintetizar e comparar os resultados coletados dos estudos e as especificidades do tratamento.

3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que o aumento da população idosa mundial é um fato em processo de andamento e, conseqüentemente, o envelhecimento, que está relacionado à neurodegeneração se torna um assunto a ser observado e tratado com seriedade pelos profissionais da saúde. Bem como, o azeite de oliva vem sendo fortemente estudado e correlacionado com efeitos de diminuição do risco de demência devido às suas propriedades naturais, também ligado ao padrão dos componentes da dieta mediterrânea. Devido ao limitado acervo referente a estudos randomizados desenvolvidos em seres humanos, este trabalho justifica-se por agregar à literatura atual a reunião de evidências clínicas sobre o impacto na saúde seja como tratamento ou prevenção de danos neurológicos por meio da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína. Além disso, esta revisão fomentará mais estudos acerca da temática, para que possam ser definidos e validados os parâmetros de suplementação segura e seus efeitos à medida que se informa sobre os riscos e os benefícios das intervenções.

4. METODOLOGIA

4.1. Delineamento:

Revisão sistemática de ensaios clínicos.

4.2. Registro de Protocolo:

O protocolo foi registrado no banco de dados do Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) com o número de registro 434918. Foi registrado na Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) sobre número de protocolo 555/2023.

4.3. Pergunta de Pesquisa:

Quais os benefícios da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína na saúde de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas?

4.4. Hipótese de pesquisa:

A suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína tem efeito benéfico na saúde de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas, tais como Doença de Alzheimer, por exemplo.

4.5. Intervenção e desfecho:

Esta revisão sistemática analisará estudos clínicos que avaliaram os efeitos da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína, em pacientes com diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Como desfecho, resultados que apresentem benefícios relevantes, ou não, no tratamento e melhora dos sinais e sintomas de doenças neurodegenerativas, bem como na qualidade de vida dos pacientes afetados, desempenho em testes cognitivos, alterações em ressonância magnética e biomarcadores sanguíneos.

4.6. Participantes/População

Serão selecionados para a revisão sistemática, conforme os critérios a seguir:

4.6.1. Critérios de inclusão

Estudos clínicos randomizados em indivíduos com diagnóstico de doenças neurodegenerativas, sem restrição quanto ao gênero ou faixa etária; publicações ocorridas até janeiro de 2023.

4.6.2. Critérios de exclusão:

Estudos em modelo animal, estudos in vitro, estudos in silico, meta-análises, editoriais, narração, revisões sistemáticas, capítulos de livro

4.7. Controle:

Estudos que avaliaram como grupo controle o uso de placebo, dieta mediterrânea, azeite de oliva refinado, pacientes diagnosticados com doenças neurodegenerativas sem receber o tratamento, indivíduos saudáveis

4.8. Base de Dados Eletrônicos e Estratégia de Busca:

Será realizada uma revisão sistemática que examina os efeitos da cúrcuma no tratamento de doenças neurodegenerativas, com ênfase em estudos clínicos em humanos. A estratégia de busca envolverá as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e Web of Science, no período compreendido entre desde o início da indexação até janeiro de 2023. Serão realizadas buscas utilizando-se os descritores, DeCS e MeSH: doenças neurodegenerativas, doença neurodegenerativa hereditária, demência senil confusa aguda, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, , esclerose lateral amiotrófica com demência, distrofia muscular, atrofia muscular espinhal, demência, demência vascular, demência por corpos de Lewy, demência frontotemporal, doença de Huntington, demência alcoólica e doença de Creutzfeldt-Jakob. A estratégia de busca a ser utilizada:

```
(((((oleuropein) OR (Olea europaea L.)) OR ("green olive")) OR (olive[MeSH Terms])) OR ("olive oil")) OR ("olive tree")) AND (((((((((((((((("neurodegenerative diseases") OR (disease, hereditary neurodegenerative[MeSH Terms])) OR (acute confusional senile dementia[MeSH Terms])) OR ("Parkinson's disease")) OR ("Multiple sclerosis")) OR (amyotrophic lateral sclerosis[MeSH Terms])) OR (amyotrophic lateral sclerosis with dementia[MeSH Terms])) OR ("Amyotrophic lateral sclerosis")) OR ("Muscular dystrophy")) OR ("spinal muscular atrophy")) OR ("Neurodegenerative Disorders")) OR (dementia)) OR ("Vascular Dementia")) OR ("Lewy Body Dementia")) OR ("Frontotemporal dementia")) OR ("Huntington's dementia")) OR ("Alcoholic Dementia")) OR ("Creutzfeldt-Jakob dementia"))
```

4.9. Coleta de dados

Os artigos serão selecionados a partir da elegibilidade conferida por dois avaliadores, de modo independente, podendo haver a necessidade de desempate por um terceiro avaliador. Os estudos que não atenderem aos critérios de inclusão serão excluídos da revisão. Após a seleção dos estudos, será realizada a extração de dados, por meio de ferramentas específicas (Planilha do Microsoft Excel®), seguida pela avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos.

4.10. Risco de Viés e Qualidade Metodológica

Para avaliação dos artigos a serem incluídos na revisão sistemática serão utilizadas as seguintes ferramentas:

- Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS), para análise do risco de viés;e

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), para análise da qualidade da evidência dos desfechos a serem observados.

5. QUESTÕES ÉTICAS

O presente projeto não envolve experimentos em animais ou em seres humanos, dispensando aprovação por comitê de ética. Assim, segundo a Ordem de Serviço 001/2013-PROPPG da UFCSPA, este projeto está sendo submetido à Comissão de pesquisa (Compesq) desta Universidade para fins de registro.

6. ORÇAMENTO

Gastos previstos com a pesquisa:

Item	Quantidade	Fonte	Custo (R\$)
Computador	1	Próprio	-
Materiais de escritório (papel A4, canetas, calculadora)	-	Próprio	50,00
TOTAL (R\$)			50,00

6.1. FINANCIAMENTO

Este trabalho terá como fonte financiadora recursos próprios.

7. CRONOGRAMA

Etapas do projeto e período para execução:

2023						
Atividades	Meses					
	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN
Estratégia de Identificação de Artigos Primários	.	•				
Busca de Artigos em Bancos de Dados Eletrônicos		•	•			
Seleção dos Artigos (1ª fase)		•	•			
Seleção dos Artigos (2ª fase)		•	•			
Submissão ao PROSPERO				•		
Extração de Dados dos Artigos			•	•		
Avaliação da Qualidade Metodológica			•	•	•	

Análise e Apresentação dos Resultados			•	•	•	
Interpretação dos Resultados				•	•	
Aperfeiçoamento e Atualização dos Bancos de Dados				.	•	
Redação do Artigo			.	.	•	
Submissão do Artigo à Revista					•	•
Período para Defesa do TCC						•

8. RESULTADOS ESPERADOS

Ao final das análises dos estudos e da produção do artigo desta revisão, espera-se evidenciar os benefícios da suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína, em pacientes com diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Conseqüentemente, espera-se que este estudo venha a contribuir com esclarecimentos para a comunidade científica e fomentar o interesse na busca de mais evidências para que dessa maneira, futuramente os profissionais da área possam atuar de modo mais eficiente e seguro na tomada de decisão em suas intervenções baseadas em evidências científicas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klimova B, Novotný M, Kuca K, Valis M. Effect Of An Extra-Virgin Olive Oil Intake On The Delay Of Cognitive Decline: role of secoiridoid oleuropein?. *Neuropsychiatric Disease And Treatment* 2019;15:3033-3040. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s218238>
2. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace M, Hrelia S. Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *International Journal Of Molecular Sciences* 2017;18:2230. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18112230>
3. Hadrich F, Chamkha M, Sayadi S. Protective effect of olive leaves phenolic compounds against neurodegenerative disorders: promising alternative for alzheimer and parkinson diseases modulation. *Food And Chemical Toxicology* 2022;159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112752>
4. Butt MS, Tariq U, Iahtisham U, Naz A, Rizwan M. Neuroprotective effects of oleuropein: recent developments and contemporary research. *Journal Of Food Biochemistry* 2021;45. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13967>
5. Rodríguez-Morató J, Xicota L, Fitó M, Farré M, Dierssen M, La Torre R. Potential Role of Olive Oil Phenolic Compounds in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 2015; 20:4655-4680. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20034655>

4. CARTA DE APROVAÇÃO COMPESQ



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Projeto de Pesquisa

Número do projeto: 555/2023

Título: Suplementação de azeite de oliva e outras fontes de oleuropeína em indivíduos com doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática

Pesquisador(a) Responsável: Simone Morelo Dal Bosco

Situação do Projeto: EM ANÁLISE PELA COMPESQ

Vigência: 22/01/2022 a 25/08/2023

Fomento aprovado: NÃO

Área de conhecimento: Ciências da Saúde

Vinculação do Projeto:

- Curso de Nutrição

Instituições Parceiras:

Nome Instituição	Origem
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Nacional



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Declarações:

Declaro que o referido projeto não se enquadra nos termos da Resolução 466/12 do CONEP e Resolução 510/16 sobre ética na pesquisa na área de Ciências Humanas e Sociais, que regulam CEP e CONEP (obrigatório sim ou anexo do comprovante de aprovação).*	SIM
Declaro que o desenvolvimento do projeto não representa risco para os pesquisadores ou para o meio ambiente.	SIM
Declaro estar ciente de que o registro deste projeto nos respectivos órgãos (CEP, CEUA OU ComPesq) não garante a concessão de recursos financeiros por parte da UFCSA ao projeto.	SIM
Comprometo-me a informar ao órgão que aprovou a pesquisa (CEP, CEUA OU ComPesq) alterações no projeto aprovado, tais como cronograma, financiamento e eventual cancelamento do projeto.	SIM
Declaro que a realização deste projeto poderá gerar registro de propriedade intelectual. Em caso afirmativo, o projeto será encaminhado para o NITE-Saúde para o devido acompanhamento.	NÃO
Declaro que o referido projeto faz uso de animais e se enquadra nos termos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, que regula a CEUA (obrigatório sim ou anexo do comprovante de aprovação).	NÃO