

Suplementação de fontes de oleuropeína em doenças neurodegenerativas: revisão sistemática

Supplementation of sources of oleuropein in neurodegenerative diseases: systematic review

Suplementación de fuentes de oleuropeína en enfermedades neurodegenerativas: revisión sistemática

Giovana Pinheiro Faleiro¹, Matheus Büttner Borges², Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza³, Simone Morelo Dal Bosco⁴

1. Graduanda em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

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

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

4. 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 extravirgem (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. **Resultados.** Um total de quatro estudos foram incluídos. As condições neurológicas incluem Doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Leve. **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. **Results.** A total of four studies were included. Neurological conditions include Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. **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. **Resultados.** Se incluyeron un total de cuatro estudios. Las condiciones neurológicas incluyen la Enfermedad de Alzheimer y el Deterioro Cognitivo Leve. **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.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 16/07/2023

Aceito em: 21/09/2023

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 extravirgem se consistia em 98% de glicerídeos principalmente ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e os 2% restantes compostos fenólicos incluídos, como secoiridoides 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 duas 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 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 anos⁶. Portanto, o objetivo desta revisão é verificar se a suplementação de azeite de oliva e outras fontes de OLE 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 CRD42023434918.

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

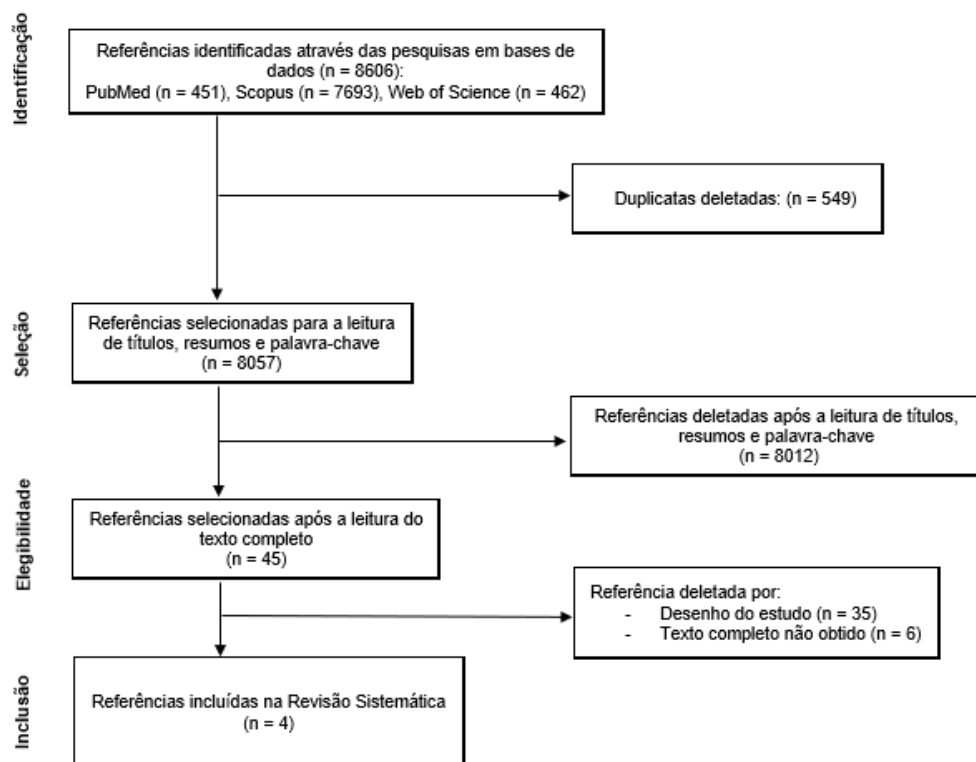
Os artigos foram triados em três fases. Primeiro, os artigos duplicados e triplicados foram removidos. Na segunda fase, dois revisores analisaram independentemente títulos, resumos e palavra-chave no banco de dados eletrônico e selecionaram artigos para identificar os que fossem potencialmente elegíveis. 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 independentemente 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, quatro 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 DA^{10,11,13} e DA leve¹². O modo de intervenção foi a suplementação com azeite de oliva extravirgem isoladamente^{10,11,13} ou o composto fenólico OLE 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}.

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 ¹⁰ Grécia | 50 adultos com CCL com idade média de 69 anos (35 mulheres e 15 homens) | (Grupo 1) Azeite de Oliva Extravirgem 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 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 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), <i>Digit Span</i> (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 ¹¹ 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. |

Tabela 1 (cont.). 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 |
|---|---|--|---|--------------------------|---|--|---|
| Marianetti 2022 ¹² 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, glutatona 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 glutatona biodisponível pode ser útil para pacientes diagnosticados com DA leve |
| Tzekaki 2020 ¹³ 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. |

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.

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 2020 ¹⁰ | Desempenho cognitivo Desempenho cognitivo indivíduos com gene APOE4 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Kaddoumi 2022 ¹¹ | 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 2022 ¹² | Desempenho cognitivo | ⊕⊕○○ Baixa ^{1,2} |
| Tzekaki 2020 ¹³ | 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 Extravirgem Grego de Alto Fenólico de Colheita Precoce (AOEV-AF-CP) versus Fenólico Moderado (AOEV-MF) e DM em pessoas com 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 extravirgem 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 CCL e predisposição genética para DA. 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 β 42/A β 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. 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 80mg/cps de oleuropeína associado com vitamina B6 1mg/cps, vitamina B12 3mcg/cps, vitamina E 15UI/cps, vitamina D3 4mcg/cps, piperina 3mg/cps, extrato seco de bacopa 100mg/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 melhoria 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 analisou 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 DA. 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 mostraram melhor desempenho em testes cognitivos em pacientes recebendo a

suplementação de azeite de oliva extravirgem e fórmula nutracêutica contendo oleuropeína^{10,12}. 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 ($p=0,001$) 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. O AOEV parece exercer um efeito benéfico na redução de muitas patologias, incluindo, doenças neurodegenerativas¹⁸.

Kaddoumi 2022¹¹ analisou 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 β 1 - 42/A β 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 CCL para DA e demências relacionadas.

Como esperado, em outro estudo presente na revisão, os pacientes com DA exibiram os níveis mais baixos de A β 1-42, seguidos pelos pacientes com CCL que não consumiram AOEV¹³. Já no soro do grupo de pacientes com CCL que consumiram AOEV foi observada uma concentração maior de A β 1-42 do que contrapartes de controle CCL. Além disso, as formas agregadas de beta-amiloide (A β) 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.

A inclusão de AOEV ao tratamento de camundongos com estresse oxidativo induzido devido ao seu alto potencial neuroprotetor, inclusive contra o declínio cognitivo, foi realizada para fortalecer o efeito terapêutico de uma nanodroga criada¹⁹. Além disso, a adição de AOEV à dieta de modelos animais com DA melhorou a função Barreira Hematoencefálica, aumentou a depuração de beta-amiloide, 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 OLE, 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 aos achados, 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 neuroinflamação²⁰. 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 controle²³.

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 OLE em indivíduos com doenças neurodegenerativas.

Mecanismo protetor da oleuropeína nas doenças neurodegenerativas

Estudos realizados ao longo do tempo 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 inflamatórios²⁴. 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 a células normais) foi projetada e sintetizada como inibidores multifuncionais de PARP-1 (e colinesterase) atuando como neuroprotetores. O tratamento com OLE é uma redução induzida da ativação de PARP-1, neutralizando o dano neuronal por meio da modulação da interação PARP1-SIRT1. A OLE exibe um papel neuroprotetor mediando a redução nos níveis de expressão de sintase induzível do óxido nítrico (iNOS). Além disso, AOEV rico em OLE exerce efeito anti-inflamatório, graças à oleuropeína, mediada pela inibição de iNOS.

No estudo 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 OLE e do listrosídeo como inibidores de PARP-1, e que a oleuropeína aglicona e o listrosídeo secundário têm atividade de inibição de iNOS²⁴.

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

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

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 benéficamente 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. *J Food Biochem* 2021;45:e13967. <http://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. *Inter J Mol Sci* 2018;19:686. <http://doi.org/10.3390/ijms19030686>
3. Hadrach F, Chamkha M, Sayadi S. Protective effect of olive leaves phenolic compounds against neurodegenerative disorders: promising alternative for alzheimer and parkinson diseases modulation. *Food Chem Toxicol* 2022;159:112752. <http://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? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:3033-40. <http://doi.org/10.2147/ndt.s218238>
5. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dem* 2023;19:1598-695. <http://doi.org/10.1002/alz.13016>
6. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace M, Hrelia S. Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *Inter J Mol Sci* 2017;18:2230. <http://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 Med* 2009;6:e1-34. <http://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;366:l4898. <http://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;336:924-6. <http://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. *J Alzheimers Dis* 2020;78:801-17. <http://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://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. *Alzheimers Dem Translat Res Clin Interv* 2022;8:e12278. <http://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. *Exp Gerontol* 2021;144:111178. <http://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. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:137-43. <http://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. *Nutr Healthy Aging* 2023;8:1-14. <http://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. *Mult Scler J* 2022;29:248-60. <http://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;20:4655-80. <http://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. *Rev Neurologiq* 2019;175:705-23. <http://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;8:525-39. <http://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://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://doi.org/10.3390/nu15071767>
22. Abidah A, Machin A. The Effects of Olive Oil in Neurovascular Disease: a literature review. *Inter J Res Publicat* 2023;117:207-10. <http://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://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. *Exp Gerontol* 2021;156:111621. <http://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111621>

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

| Estudo | Financiamento | Conflito de interesse |
|-------------------------------|--|---|
| Tsolakia 2020 ¹⁰ | O estudo foi apoiado pela Greek Association of Alzheimer's Disease and Related Disorders (GAARD), 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 2022 ¹¹ | 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 2022 ¹² | 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 2020 ¹³ | 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. |