

DÉBORA DO ESPÍRITO SANTO TOBIAS DUARTE

**ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS DA
ASSOCIAÇÃO ENTRE GINKGO BILOBA E ÔMEGA-
3 NA COGNIÇÃO DE IDOSAS SAUDÁVEIS**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para a obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo
2010

DÉBORA DO ESPÍRITO SANTO TOBIAS DUARTE

**ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS DA
ASSOCIAÇÃO ENTRE GINKGO BILOBA E
ÔMEGA- 3 NA COGNIÇÃO DE IDOSAS
SAUDÁVEIS**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para a obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz

Co-orientador:

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos Galduróz

São Paulo

2010

Duarte, Débora do Espírito Santo Tobias

Estudo dos possíveis efeitos da associação da ***Ginkgo biloba*** e **ômega-3** na **cognição de idosas saudáveis** / Débora do Espírito Santo Tobias Duarte. -- São Paulo, 2010.

xiii, 52p.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia.

Título em inglês: Study of the possible effects of Ginkgo biloba and omega 3 combination on the cognition of healthy elderly women.

1. Ginkgo biloba 2. Ácidos graxos Ômega-3 4. Envelhecimento 5. Cognição

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PSICOBIOLOGIA**

Chefe do Departamento de Psicobiologia

Profa. Dra. Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia

Prof. Dr. Marco Túlio de Mello

DÉBORA DO ESPÍRITO SANTO TOBIAS DUARTE

**ESTUDO DOS POSSÍVEIS EFEITOS DA
ASSOCIAÇÃO ENTRE GINKGO BILOBA E
ÔMEGA- 3 NA COGNIÇÃO DE IDOSAS
SAUDÁVEIS**

Presidente da banca: Prof. Dr. José Carlos F. Galduróz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Florindo Stella

Prof. Dr. Roberto Andreatini

Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini

Aprovada em: 20/08/2010

Esta tese foi realizada no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com o apoio financeiro da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha avó Magali Basto (*in memoriam*), a quem sou grata pelo exemplo de coragem e força.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz, por quem serei eternamente grata. Obrigada por ter me acolhido, ter tido paciência, desenvolver meu olhar investigativo e me conduzir nesta difícil jornada.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos Galduróz, por ser exemplo de mestra e psicóloga. Obrigada me acompanhar nos testes, na divulgação, na estatística e nesta reta final.

Aos meus colegas do Departamento, em especial, Vivi, Marnão, Grazi, Lia, Cadu, Tarsi, Fúlvio, Leandro e Kátia.

À Profa. Dra. Hanna Karen M. Antunes, pelo auxílio no processo de correção das escalas.

Ao Altaí, por me apresentar à estatística de forma leve e divertida.

Aos funcionários do laboratório, em especial, Aélío e Ivan.

À UDED, por ceder o espaço. Iracema e Alice, muito obrigada.

À Rosana e Francineide. Fran obrigada pelos conselhos e coletas!

Ao Departamento e aos funcionários: Mel, Natália, Nereide, Júlio, Mara e Socorro.

Às voluntárias, por quem tenho um carinho especial e uma enorme gratidão.

Às maridas, Tati e Ju.

À minha supervisora e colega, Prof. Dra. Fernanda Gouveia Paulino, por investir em minha formação e por me ensinar a persistir na realização de meus objetivos.

À minha analista Tatiana, quem me ajudou a ver que as perdas, os limites e imperfeições são possibilidades e fazem parte de nossa vida.

À minha tia Rosana, por me transmitir serenidade e me escutar. Obrigada pelos momentos de pensar, sofrer e cuidar junto.

À minha dinha, Regina, que sempre se mostrou disposta a me ajudar incondicionalmente. Obrigada pelos “patrocínios”, ajudas e carinho. Você mora em meu coração.

Ao meu irmão, Renan, por sempre ser um exemplo de dedicação e criatividade e por quem sinto um amor profundo.

Ao meu pai, Luiz, por ter plantado a semente do amor pela profissão, pela área da saúde, plantas medicinais e preocupação com a alimentação. Vejo que tudo isso foi contemplado neste trabalho.

À minha mãe, Rúbia. Seu auxílio na divulgação foi fundamental neste trabalho. Obrigada por me segurar quando estava prester a cair e acreditar em mim quando eu mesma duvidei.

Ao meu companheiro Helio, seu amor tem me nutrido e fortalecido para uma transformação pessoal. Dez anos após o início desta união, me sinto completa e muito feliz.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	vi
AGRADECIMENTO	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Justificativa	1
1.2. Hipótese	2
1.3. Objetivo	2
1.3.1. Objetivos Específicos	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Cognição	4
2.2. O envelhecimento e declínio cognitivo	6
2.3. Ômega 3	5
2.4. <i>Ginkgo biloba</i>	11
3. MATERIAIS E MÉTODO	16
3.1. Procedimento ético	16
3.2. Recrutamento dos voluntários	16
3.3. Procedimento experimental	18
3.4. Procedimento estatístico	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO	38
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
9. ANEXOS	47
ABSTRACT	52

LISTA DE TABELAS

Tab. 1. Síntese do levantamento dos estudos sobre ômega 3 e efeitos na cognição de idosos	7
Tab. 2. Síntese do levantamento das avaliações dos estudos sobre ômega 3 e efeitos na cognição de idosos	8
Tab. 3. Síntese do levantamento dos estudos sobre <i>Ginkgo biloba</i> e efeitos na cognição de idosos	14
Tab. 4. Síntese do levantamento das avaliações dos estudos sobre <i>Ginkgo biloba</i> e efeitos na cognição de idosos	15
Tab. 5. Comparação entre os grupos quanto às variáveis idade, escolaridade e resultado do Mini Exame do Estado Mental	27
Tab. 6. Resultados dos testes Mini Exame do Estado Mental e Pares Verbais, médias e desvio-padrão, nos quatro grupos, no pré e pós tratamento	28
Tab. 7. Resultados dos testes Memória Lógica, Amplitude de Dígitos, Atenção Concentrada Toulouse-Pieron, médias e desvio-padrão, nos quatro grupos, no pré e pós tratamento	29
Tab. 8. Resultados do teste Lista de Palavras com e sem facilitação semântica, médias e desvio-padrão, nos quatro grupos, no pré e pós tratamento	30
Tab. 9. Descrição dos valores de F e p obtidos na comparação pré e pós tratamento dos resultados dos testes cognitivos e escalas utilizados	31
Tab. 10. Resultados da Escala Geriátrica de Depressão, SF-36: Qualidade de vida, IDATE Traço e IDATE Estado, médias e desvio-padrão, nos quatro grupos, no pré e pós tratamento	32
Tab. 11. Descrição dos valores de F e p obtidos na comparação pré e pós tratamento dos resultados dos exames laboratoriais	33

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1. Biossíntese dos Ácidos Graxos Poliinsaturados	6
Fig. 2. Esquema terapêutico: divisão das cápsulas conforme o grupo	19
Fig. 3. Esquema de avaliações realizadas	19
Fig. 4. Distribuição da amostra de acordo com critérios de inclusão e de exclusão e com os grupos	24
Fig. 5. Gráfico da amostra distribuída de acordo com o estado civil, em porcentagem	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE – Ácido Graxo Essencial

d - dia

FSC – Fluxo Sangüíneo Cerebral

g – grama

HDL – lipoproteína de alta densidade (sigla em inglês)

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LDL – lipoproteína de baixa densidade (sigla em inglês)

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

mg – miligrama

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

NMDA – N-metil D-Aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

PUFA – Ácido(s) Graxo(s) Poliinsaturado(s) (sigla em inglês)

T3 – Tri-iodotironina

T4 - Tiroxina

TSH - Hormônio Estimulante da Tireóide (sigla em inglês)

WAIS-R – Escala de Inteligência para Adultos Revisada

WMS-R – Escala Wechsler de Memória Revisada

RESUMO

Alguns estudos apontam para o efeito benéfico do uso isolado de *Ginkgo biloba* ou ômega 3 na cognição de idosos. Desta forma, o objetivo desta pesquisa foi verificar se o uso associado destas duas substâncias potencializa a melhora cognitiva em mulheres idosas (n=43), de 60 a 70 anos, saudáveis e com escolaridade igual ou superior a oito anos. Realizou-se um estudo duplo-cego, placebo controlado e randomizado. As substâncias foram administradas por 3 meses, de acordo com o grupo de tratamento: placebo+placebo (n=12), ginkgo+placebo (n=10), ômega3+placebo (n=11) e, ômega3+ginkgo (n=10). Os comprimidos continham 80 mg de extrato seco de *Ginkgo biloba* e as cápsulas, 1 g de óleo de peixe (rico em ômega 3). Exames laboratoriais, testes cognitivos e escalas para ansiedade, depressão e qualidade de vida foram aplicadas no início e ao final do tratamento. Não encontramos melhoras na funções cognitivas avaliadas em nenhum dos quatro grupos. A ação conjunta de uma série de fatores podem ser destacados para auxiliar a compreensão dos resultados finais, como o tempo de tratamento, doses insuficientes das substâncias, alta escolaridade das idosas e pequeno número de sujeitos em cada grupo. A comparação da literatura com nossos achados demonstrou que não há um consenso sobre os testes cognitivos a serem utilizados, as doses e tempo de uso das duas substâncias.

Palavras-chave: Ginkgo biloba, Ácidos graxos Ômega-3, Envelhecimento, Cognição

1. INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo é condição natural do envelhecimento e bem aceito na literatura especializada ⁽¹⁾. Na tentativa de compreender este fenômeno, diferentes causas são mencionadas, dentre as quais: a diminuição da velocidade de processamento, redução da capacidade da memória operacional, mudanças no funcionamento do lobo frontal, déficits sensoriais, diminuição da atenção e da neurotransmissão ⁽²⁾. O retardo deste processo ou mesmo a melhora cognitiva são possibilidades para os idosos ao considerarmos garantia de dieta adequada e os recursos oferecidos pela medicina complementar.

A Medicina Complementar, ou alternativa, constitui o diagnóstico, tratamento e/ou prevenção complementar à abordagem tradicional, contribuindo para um objetivo em comum e satisfazendo à demanda de forma não ortodoxa ⁽³⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o termo pode se referir às práticas de saúde que não fazem parte da cultura e que não integram o sistema de saúde dominante de um país, mas tornam-se disponível por meio do contato com a medicina tradicional de outro país. Dentre as seis categorias na qual a medicina alternativa está dividida, A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) se encontra na categoria medicina fitoterápica. A ***Ginkgo biloba*** é uma planta amplamente difundida na MTC, mas só há cerca de trinta anos vem sendo utilizada e pesquisada no Ocidente como suplemento para melhora cognitiva.

Por outro lado, a alimentação adequada configura-se como fator fundamental para a manutenção do bom funcionamento do organismo. As gorduras e óleos são fontes de nutrientes de extrema importância e proporcionam a fonte mais concentrada de energia que se tem conhecimento. Determinados grupos de substâncias são essenciais, pois o organismo animal não é capaz de sintetizá-las, sendo disponíveis apenas por meio da ingestão. Deste grupo, destaca-se o **ômega 3** e seu papel fundamental na membrana celular e processos metabólicos, em especial, na manutenção das funções cerebrais e a transmissão de impulsos nervosos ⁽⁴⁾.

1.1 Justificativa

Conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ⁽⁵⁾, os idosos correspondem a 8,6% da população brasileira, ou seja, existem cerca de 15 milhões de pessoas com 60 anos ou mais de idade no Brasil. A estimativa é que este número cresça mundialmente. Análises do mesmo Instituto mostram que, de acordo com projeções, existirão cerca de 1.900 milhões de pessoas idosas em todo o mundo em 2050 ⁽⁵⁾. Sendo assim, pesquisar alternativas que promovam melhora cognitiva em idosos é importante. Há uma grande procura por substâncias que possibilitem benefícios ao desempenho cognitivo durante o envelhecimento, em especial, ao associado à memória.

Evidências da literatura destacam que a suplementação da dieta com ômega 3 e o uso de extrato seco da *Ginkgo biloba*, isoladamente, são eficientes em melhorar o desempenho em uma série de funções cognitivas. Nossa pesquisa é inédita ao avaliar o efeito das duas substâncias em questão conjuntamente. Ademais, possui grande rigor científico por se tratar de estudo duplo-cego, placebo-controlado e randomizado.

1.2 Hipótese

A hipótese deste estudo consistiu na possibilidade que o uso de ômega-3, na forma de cápsulas de óleo de peixe 1g/dia, associado ao de *Ginkgo biloba*, cápsulas diárias de 80 mg, ampliasse o efeito benéfico na cognição de idosos verificados quando usados isoladamente.

1.3 Objetivo

Verificar o efeito da associação do ômega-3 e da *Ginkgo biloba* na cognição de idosos saudáveis.

1.3.1 Objetivos específicos

- 1) Identificar os efeitos do tratamento isolado e conjunto, em comparação ao placebo, em testes que avaliam memória de curto e longo prazo, na aprendizagem e atenção de idosos saudáveis.
- 2) Verificar os efeitos do tratamento isolado e conjunto, em comparação ao placebo, em escalas que medem sintomas depressivos, ansiedade (como traço de personalidade e a situacional) e percepção de qualidade de vida.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, foram descritos aspectos básicos acerca da cognição e principais mudanças durante o envelhecimento. Em seguida, foram apresentadas as duas substâncias utilizadas nesta pesquisa – o ômega 3 e a *Ginkgo biloba* – com os estudos que vem sendo realizados sobre efeitos do uso crônico de cada uma, de forma isolada, nas funções cognitivas de idosos saudáveis.

2.1 Cognição

A cognição humana engloba uma série de funções que possibilitam a sobrevivência, a identidade, maior economia energética, desenvolvimento científico e uma série de outros benefícios à espécie. O sistema funcional cognitivo envolve as fases do processamento da informação, como percepção, aprendizagem, memória, atenção, vigilância, raciocínio e solução de problemas. É importante salientar que a separação entre as funções existe para facilitar a compreensão, pois as funções cognitivas operam de forma conjunta e relacionada. Tem-se, por exemplo, que as funções atenção e memória estão intimamente correlacionadas, tendo em vista a necessidade de atender a um estímulo para poder memorizá-lo, há autores que propõem, inclusive, que essas funções são facetas de um mesmo processo e não devem ser consideradas processos diferentes ⁽⁶⁾.

A memória caracteriza-se como uma função complexa e em amplo estudo por parte da Neuropsicologia e Psicologia Cognitiva. Inicialmente, foi compreendida por meio de um conjunto de teorias denominado modelo modal. De acordo com este modelo, o armazenamento de uma informação consiste em três estágios interconectados. No primeiro deles, a informação seria armazenada em depósitos sensoriais, em seguida, em depósitos de curto prazo e, só então, em depósitos de longo prazo. A ideia central neste modelo é que para a informação atingir o último estágio, necessariamente, teria de passar pelos outros dois anteriores. De forma inversa, o caminho a ser seguido seria do último, passando pelo segundo e chegando ao primeiro. Outra característica do modelo modal, cuja origem está ligada à teoria da informação, é o entendimento de que as informações são manipuladas por meio de código. Memorizar implicaria em codificar, permitindo, assim, armazenar o material. A recordação, ou evocação, envolveria a decodificação da informação ⁽⁷⁾.

Buscando investigar a relação entre memória operacional e a de curto prazo, Baddeley e Hitch (1974) desenvolveram um segundo modelo. Inicialmente, os autores investigavam se o esgotamento da capacidade da memória de curto prazo interferia na capacidade de raciocínio. Verificaram que o prejuízo nesta função era em torno de 35% e que a taxa de erros permanecia igual. Por este motivo, concluíram que o processo envolve diferentes sistemas e a manipulação da informação não é sequencial. O caso H.M. e os estudos de Warrington e Shallice (1969 e 1970) corroboraram este modelo, pois se observou

que pacientes com déficit da memória de curto prazo apresentavam memória de longo prazo preservada.

De forma geral, a memória é entendida como a capacidade de adquirir, formar, armazenar e evocar informações. A descrição dos modelos permite compreender uma diferença quanto ao tempo e capacidade da memória, ou seja, sua natureza. Esta pode ser classificada como de curto ou longo prazo, esta distinção já é clássica e foi descrita por William James, em 1890. A primeira caracteriza-se como uma memória de capacidade limitada, que pode ser recuperada apenas imediatamente após sua aquisição. Nela, a informação permanece brevemente, pois é logo substituída por uma mais nova, na sequência. A memória de longo prazo possui capacidade muito ampla e sua recuperação é feita após um intervalo de tempo. Em suma, refere-se a tudo que não é memória de curto prazo ⁽⁷⁾. A memória também pode ser classificada quanto à sua natureza, podendo ser declarativa, quando pode ser, conscientemente, evocada por forma verbal ou por meio de imagens, ou não declarativa que envolve habilidades, hábitos e priming^{1*}. A definição de aprendizagem está implícita no conceito de memória, pois pode ser compreendida como o momento inicial deste processo, onde há aquisição da informação. Faz parte do conceito de inteligência, juntamente com a habilidade de adaptação ao meio e possibilidade de pensar de forma abstrata ⁽⁸⁾.

As funções executivas englobam quatro componentes: a volição, o planejamento e o propósito de ação e a efetividade do desempenho ⁽⁹⁾. São as capacidades relacionadas às estratégias de aproximação, julgamento, planejamento ou execução de tarefas cognitivas, abstração e solução de problemas, organização sequencial baseada em estratégias lógicas, mudanças mentais ou de ação com flexibilidade e monitoramento do desempenho ⁽¹⁰⁾. As funções executivas, então, dizem respeito a uma série de habilidades cognitivas, de funcionamento de alta sofisticação.

2.2 O envelhecimento e declínio cognitivo

As melhoras significativas nas condições de vida e os avanços tecnológicos na área médica culminaram na diminuição da mortalidade e no aumento da expectativa de vida. A mudança no perfil da população acarreta novos desafios. Fazem parte deste quadro, as modificações significativas no organismo humano a partir da meia-idade e início da velhice. Dentre elas, há o declínio cognitivo. Trata-se de uma condição natural do envelhecimento e bem aceito na literatura. É chamado de Declínio Cognitivo Associado com a Idade – *Age-Associated Cognitive Decline* ⁽¹⁾.

Durante o envelhecimento ocorre a redução significativa do número de neurônios, possivelmente em virtude do aumento da quantidade de agressões por radicais livres, pela diminuição da irrigação cerebral e outros fatores ainda desconhecidos ⁽¹¹⁾. Atualmente, tem-se que neste período há um desequilíbrio entre a perda neuronal e a capacidade de

¹ * Squire e Zola-Morgan, 1995; Squire e Knowlton, 1995 *apud* ⁽⁷⁾.

reparação do tecido cerebral, sendo a primeira muito superior, especialmente no córtex frontal, parietal e temporal ⁽¹¹⁾. Existem, ainda, alguns fatores que tem sido estabelecidos como de risco para aumento do prejuízo cognitivo, a saber: idade, escolaridade, gênero, histórico familiar, uso de determinadas substâncias psicoativas, estresse, características da dieta e socialização ⁽¹²⁾.

As principais mudanças observadas no envelhecimento são a redução da velocidade no processamento de informações, decréscimo de atenção, déficit sensorial, redução da capacidade de memória operacional, prejuízo na função do lobo frontal e na função neurotransmissora, além da deterioração da circulação sanguínea central e da barreira hematoencefálica ⁽²⁾. Contudo, processos que abarcam habilidades cristalizadas como, por exemplo, a compreensão e conhecimento verbal, tendem a manter-se e melhorar no idoso. O mesmo não ocorre com processos que abarcam habilidades fluidas, pois tarefas que foram aprendidas, mas pouco executadas durante a vida, tendem a ser esquecidas mais facilmente ^(12,13).

2.3 Ômega 3

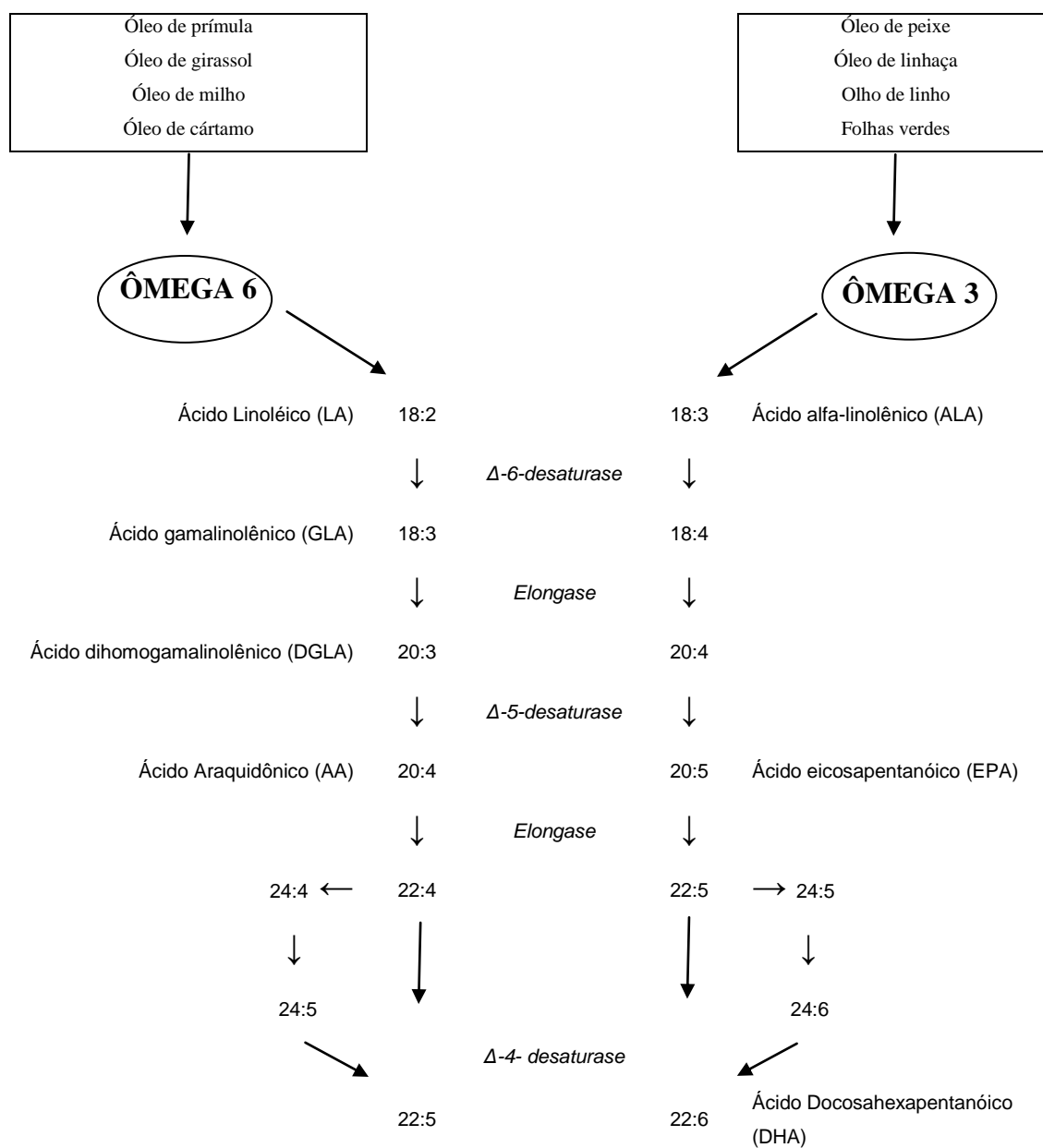
Os ácidos graxos essenciais (AGE) recebem essa denominação porque são obtidos somente pela dieta, o organismo animal não é capaz de sintetizá-los ^(14,15). São encontrados em grande parte dos óleos vegetais, nas sementes e nos peixes de água fria. O ácido linoléico (LA) ou n-6 e o ácido alfa-linolênico (ALA) ou n-3 são considerados AGE e seus metabólitos mais conhecidos são os ácidos gamalinolênico (GLA), dihomogamalinolênico (DGLA), araquidônico (AA) e ácidos eicosapentanóico (EPA), docosahexanóico (DHA), respectivamente. Devido à longa cadeia carbônica e ao número de insaturações esses ácidos graxos são classificados como ácidos graxos poliinsaturados (PUFA). As famílias de ômega 3 e 6 constituem uma parte significativa do grupo ácidos graxos poliinsaturados. Apresentam insaturações separadas apenas por um carbono metilênico e são divididas conforme a localização da primeira dupla ligação na cadeia carbônica, a contar do lado oposto à carboxila. A representação da formação das duas famílias, n-3 e n-6, e as enzimas envolvidas estão dispostas na **Fig. 1**.

Essas duas classes de PUFA são metabolicamente e funcionalmente distintas e possuem funções fisiológicas opostas; por exemplo, enquanto o n-3 suprime a síntese de citocinas IL-1 e IL-6 aumentando IL-2, n-6 produz efeito oposto promovendo a liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo aumento na produção de citocinas via AA ⁽¹⁶⁾. Além disso, são constituintes das membranas celulares determinando suas propriedades biológicas e a resposta celular a muitos estímulos ⁽¹⁷⁾.

Os PUFA podem modificar a atividade da proteína kinase C, mediar à ação de fatores de crescimento, modular a resposta imunológica, influenciarem a síntese de radicais livres e óxido nítrico, modificar a fluidez da membrana neuronal, modificar enzimas ligadas à atividade da membrana e seu funcionamento e de canais iônicos, o número e afinidade de receptores ^(16,17). Além disso, podem reduzir os níveis de colesterol e triglicérides, prevenir

doenças coronarianas, ter ação antiinflamatória, caracterizando-se como essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais ⁽¹⁷⁾.

Fig 1 – Biossíntese dos Ácidos Graxos Poliinsaturados



Fonte: traduzido e adaptado ⁽¹⁵⁾.

Dietas geralmente contêm uma quantidade adequada de ALA, porém a biossíntese de DHA nem sempre é suficiente para o bom funcionamento do sistema nervoso ^(18,19). Muitos estudos sugerem que os PUFA, especialmente o DHA da família n-3, promoveriam a maturação neuronal e sensorial em crianças ⁽¹⁷⁾; no entanto, os indivíduos podem variar em sua habilidade para sintetizá-los ou incorporá-los no cérebro e em outros tecidos ^(20,21).

Os PUFA da série ômega 6 estão relacionados à homeostase, à dor, à inflamação e às gêneses dos tumores, sendo todas elas alterações verificadas a partir das prostaglandinas. Por outro lado, a alteração da série ômega 3 relaciona-se a modificações em alguns neurotransmissores: (a) no sistema dopaminérgico, pois a deficiência do ômega 3 pode ocasionar hipofuncionamento das vias mesocortical e mesolímbica; (b) no sistema serotoninérgico, o aumento da dieta de ômega 3 aumenta a atividade central da 5HT (área córtex pré-frontal) com conseqüente diminuição da agressividade e da impulsividade e (c) no sistema glutamatérgico: onde exerce um efeito neuroprotetor contra a exocitotoxicidade induzida pelo NMDA ^(16,17).

Uma revisão minuciosa da literatura foi realizada e encontrou-se um número limitado de trabalhos investigando o tema ácidos graxos poliinsaturados na população idosa e funcionamento cognitivo. Um resumo dos estudos selecionados para nossa revisão foi organizado na forma de tabelas (**Tab. 1** e **Tab. 2**). Nosso levantamento englobou pesquisas com idosos, de ambos os gêneros. Os estudos encontrados visavam investigar a correlação entre o consumo de peixe, ou a concentração de ômega 3 no sangue, e funcionamento cognitivo. A grande maioria dos autores realizou estudos prospectivos, apenas dois estudos encontrados eram de caráter duplo-cego, placebo controlado e randomizado ^(22,23).

TAB. 1 - SÍNTESE DO LEVANTAMENTO DOS ESTUDOS SOBRE ÔMEGA 3 E EFEITOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS

Autor	Ano	Estudo	Amostra	Duração	Intervenção	Resultados
Requejo et al	2003	Longitudinal	n = 168 65-90 anos	-	-	Sujeitos com função intelectual satisfatória consumiam mais peixe. Não avaliou declínio cognitivo
Kalmijn et al	2004	Longitudinal	n = 1.613 45-70 anos	5 anos	-	Consumo de peixe e ômega 3 está associado a menor risco de déficits cognitivos
Morris et al	2005	Longitudinal	n = 3.718 ≥ 65 anos	4 anos	-	Consumo de peixe pode estar associado a lentificação no declínio cognitivo
Beydoun et al	2007	Longitudinal	n = 2.251 50-60 anos	4 anos	-	Alta concentração de n-3 reduz risco de declínio na fluência verbal em pacientes não saudáveis
Dullemeijer et al	2007	Longitudinal e Transversal	n = 87 50-70 anos	3 anos	-	Maior índice de PUFA no plasma está relacionado a menor declínio cognitivo (velocidade sensório-motora e Rapidez complexa)
van Gelder et al	2007	Longitudinal	n = 210 70-89 anos	5 anos	-	Ingestão de EPA+DHA pode retardar o declínio cognitivo em homens idosos
Eskelinen et al	2008	Longitudinal	n = 1.449 45-80 anos	21 anos	-	O aumento de PUFA está correlacionado a uma melhor memória semântica
Johnson et al	2008	Duplo-cego, placebo controlado	n = 49 mulheres 60-80 anos	4 meses	G1:DHA 800 mg/d, G2:luteína 12 mg/d, G3: DHA+luteína, G4: placebo	Suplementação de DHA e luteína pode ter benefícios em idosos
van de Rest et al	2008	Duplo-cego, placebo controlado	n = 302 ≥ 65 anos	26 semanas	EPA-DHA / GR1: 1.800 mg/d, GR2: 400 mg/d, GR3: placebo	Suplementação com ômega 3 não altera a função cognitiva
Velho et al	2008	Longitudinal	n = 110 > 65 anos	8,5+/-3,5 meses	-	É necessário investigar o efeito exato dos ômega 3 na função cognitiva

Legenda: n=tamanho da amostra. d – dias. FFQ – Questionário de Frequência de Alimentos. G – Grupo. PUFA – Ácido(s) Graxo(s) Poliinsaturado(s)

TAB. 2 - SÍNTESE DO LEVANTAMENTO DAS AVALIAÇÕES DOS ESTUDOS SOBRE ÔMEGA 3 E EFEITOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS

Autor	Ano	Avaliação	
		Física e outras variáveis	Cognitiva
Requejo et al	2003	DIETA: monitoramento, do almoço (5d), gravações do relato de consumo (7d) e questionário sobre hábitos alimentares.	MEEM
Kalmijn et al	2004	DIETA: Questionário autoaplicável.	Teste de Aprendizagem Verbal, Teste de Stroop, <i>Concept Shifting Task</i> , <i>Letter Digit Substitution Test</i> e <i>Category Fluency Test</i>
Morris et al	2005	DIETA: <i>Harvard Food Frequency Questionnaire</i> (FFQ). OUTROS: Anamnese	MEEM, Teste de Boston, <i>Symbol Digit Modalities Test</i> .
Beydoun et al	2007	Concentração de PUFA e colesterol no plasma. OUTROS: Medida de atividade física, Escala de depressão, IMC, FFQ e relato de hábitos e dados sociodemográficos	Teste de recuperação tardia de palavras, Procurar símbolos e Teste de Fluência Verbal
Dullemeijer et al	2007	Medição de PUFA, presença de APOE. OUTROS: Medida de atividade física para idosos, questionário, FFQ, IMC	MEEM, <i>Concept Shifting Test</i> , Teste de Fluência Verbal, Teste de Stroop, <i>Letter Digit Substitution Test</i>
van Gelder et al	2007	DIETA: Questionário fechado de histórico de dieta.	MEEM
Eskelinen et al	2008	DIETA: FFQ e entrevista. OUTROS: Pressão Arterial, IMC e colesterol	<i>Category Fluency Test</i> , <i>Purdue Peg Board task</i> , <i>Letter Digit Substitution Test</i> , MEEM, Teste de Stroop e teste de memória (Einstein, 1997)
Johnson et al	2008	DIETA: FFQ, <i>100-item Health Habits and History</i> FFQ. OUTROS: Histórico de saúde, exame físico e hemograma. Escalas para humor. Medição de DHA e Luteína no plasma.	Teste de Lista de palavras, Amplitude de Dígitos, Teste de Stroop, Teste de Fluência Verbal, <i>Shopping List Task</i> , <i>Memory in Reality (MIR) Apartment Test</i> , <i>NES2 Pattern Comparison Test</i>
van de Rest et al	2008	Medição de PUFA, presença do APOE. OUTROS: escala para depressão, IMC, questionário	MEEM, Teste de Aprendizagem Verbal, Amplitude de Dígitos, Teste de Trilhas versões A e B, Teste de Stroop e de Fluência Verbal
Velho et al	2008	DIETA: diário sobre a alimentação (3d) Questionário, IMC	MEEM

Legenda: d – dias. IMC – Índice de Massa Corpórea. FFQ – Questionário de Frequência de Alimentos. MEEM – Mini Exame do Estado Mental. PUFA – Ácido(s) Graxo(s) Poliinsaturado(s)

Grande parte dos estudos utilizou a análise da dieta como fonte de informação acerca da quantidade de ômega 3^(22,24-28). Quatro estudos encontrados mediram a quantidade desta substância no plasma^(23,29-31). Duas pesquisas propuseram intervenções, introduzindo de forma artificial ômega 3 na dieta e mediram a quantidade destas substâncias no sangue^(23,31).

A maioria das pesquisas utilizou amostras de tamanho considerável, na maior delas, o n foi de 3.718 idosos⁽²⁶⁾. As pesquisas avaliaram amostras mistas quanto ao sexo, exceto uma em que a amostra era constituída de participantes do sexo feminino⁽³¹⁾. Três pesquisas incluíram, além de idosos, sujeitos adultos e de meia idade^(22,25,29). As demais pesquisas selecionadas tiveram apenas idosos como sujeitos^(23,24,26-28,30,31).

Quanto à duração, as pesquisas variaram bastante. Os estudos que não modificaram a dieta dos participantes duraram de 3 a 5 anos^(25-27,29,30). Um estudo forneceu EPA e DHA aos participantes, na forma de cápsulas, durante 26 semanas⁽²³⁾ e outro estudo forneceu uma combinação de DHA e Luteína e teve a duração de 4 meses⁽³¹⁾. A pesquisa mais longa teve 21 anos de duração⁽²²⁾.

A maior parte das pesquisas avaliou o consumo de alimentos. O instrumento padronizado mais utilizado foi o *Food Frequency Questionnaire*^(22,26,29-31). O relato dos sujeitos, gravações sobre consumo de alimentos e outros questionários sobre consumo também foram utilizados⁽²²⁻³⁰⁾.

Sobre a avaliação cognitiva, observou-se que grande parte dos estudos optou por utilizar o Mini Exame do Estado Mental^(22-24,26-28,30). Três destas pesquisas utilizaram o MEEM como único teste para avaliação do funcionamento cognitivo^(24,27,28). Trata-se de uma ferramenta bastante confiável e de fácil aplicação, contudo, é recomendada para rastreio e não permite avaliar mudanças sutis ou dentre os diferentes domínios cognitivos. O Teste de Cores e Palavras de Stroop tem sido um dos mais utilizados nas avaliações^(22,23,25,30,31), bem como o teste de Fluência Verbal^(23, 29-31).

Quanto às dosagens de ômega 3 utilizadas nas pesquisas, um estudo utilizou 1.800 mg de EPA-DHA e 400 mg de EPA-DHA diários⁽²³⁾ e outro interviu fornecendo 800 mg/dia de DHA, 12 mg/dia de luteína e a combinação de DHA e luteína⁽³¹⁾. Foi relatada boa tolerância a tratamento e a queixa mais frequente foi desconforto gastrointestinal⁽²³⁾.

Quanto aos resultados, oito pesquisas identificaram uma correlação positiva entre menor declínio cognitivo e maior consumo de peixe e/ou altas concentrações de ômega 3^(22, 24-27, 29-31). Alguns resultados apontaram que o menor de declínio cognitivo se deu somente na memória semântica⁽²²⁾, velocidade sensório-motora^(22,30), velocidade de processamento⁽³⁰⁾, função executiva⁽²²⁾, fluência verbal de saudáveis⁽³¹⁾ e de hipertensos e dislipidêmicos⁽²⁹⁾. Houve relato de melhora da memória pela ação do ômega 3 combinada à da luteína⁽³¹⁾. Por ter sido realizada apenas com participantes do sexo masculino, uma pesquisa concluiu que a ingestão de ômega 3 (EPA+DHA) pode retardar o declínio cognitivo em homens idosos⁽²⁷⁾.

É importante salientar um dos estudos duplo-cegos, placebo-controlados e randomizados também chegou a uma conclusão diferente dos demais: a de que a intervenção com ômega 3 não altera a função cognitiva ⁽²³⁾. Os resultados obtidos, favoráveis a ingestão dessa substância, coincidem apenas ao se tratar de portadores de determinado gene (APOE) e nos participantes do sexo masculino, no domínio atenção. O estudo mais significativo desta seleção foi exigente em sua metodologia, pois teve como característica ser um estudo duplo-cego, placebo controlado e randomizado, e encontrou resultados condizentes com a literatura, concluindo que a suplementação de ômega 3 como benéfica à cognição de idosos saudáveis ⁽³¹⁾.

A análise dos artigos encontrados permite identificar a necessidade de mais estudos duplo-cegos, placebo-controlados, com a utilização de avaliações neuropsicológicas completas e escalas de qualidade de vida. Além disso, o uso de questionários torna imprecisa a quantificação de ômega 3, o que torna os estudos que fornecem as substâncias aos voluntários mais interessantes metodologicamente.

2.4 *Ginkgo biloba*

A árvore da *Ginkgo biloba* é uma das espécies vivas mais antigas do planeta, sendo considerada um “fóssil vivo”. Quando adulta, pode atingir cerca de 30 metros de comprimento e 7 metros de diâmetro. Pertence à família Ginkgoaceae e à classe Ginkgoatae. Seu nome foi cunhado em 1771, a partir da coloração de seus frutos: o significado literal da palavra em chinês, *Ginkgo biloba*, é fruto prateado. O uso desta planta é extremamente antigo, data do ano 1280 a.C., na dinastia do imperador chinês, Yuan ⁽³²⁾.

O extrato seco, EGb761, é feito a partir das folhas da planta. Os principais grupos de compostos presentes são flavonóides (24%) e terpenos (8%) ⁽³³⁾. Os flavonóides da ginkgo são conhecidos por sua ação antioxidante, de combate aos radicais livres e favorecimento da ação de enzimas que os degradam. Pesquisadores estabeleceram que o tempo de uso mínimo do extrato deve ser de oito semanas ⁽³⁴⁾, contudo, não há estudos suficientes determinando a dose necessária para efeitos benéficos ⁽³²⁾.

Os benefícios do extrato seco, relatados até o presente, abarcam sintomas da Doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, câncer, estresse, perda de memória, zumbido, manchas de idade e doenças psiquiátricas, como a esquizofrenia ⁽³⁵⁾. No que se refere à ação do extrato que possibilita melhora nas funções cognitivas, podem ser destacados quatro mecanismos: (a) ação antioxidante; (b) anti-plaquetária; (c) inibição da proteína beta-amilóide e (d) diminuição da expressão dos receptores benzodiazepínicos periféricos e conseqüente alívio do estresse ⁽³²⁾.

O extrato seco de *Ginkgo biloba* tem dupla ação ao combater radicais livres e inibir sua síntese ⁽³⁶⁾. Estudos indicam ação de combate às espécies de óxido radical hidroxila, peróxido, o superóxido, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio e íons de ferro e do favorecimento das enzimas que as degradam, a saber: superóxido dismutase, catalase e

peroxidase glutationa ⁽³⁷⁾. Outros autores afirmam, ainda, que a ginkgo estimula secreção de norepinefrina o que proporciona melhora na circulação sanguínea ⁽³⁸⁾.

Efeitos adversos foram relatados quando do uso de doses muito altas do extrato, os principais sintomas foram distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, sangramento excessivo e reações alérgicas ⁽³⁹⁾. Apenas em doses cem vezes maiores do que as mais altas recomendadas (120 e 240 mg/dia), foram observados graves sintomas de hemorragia ⁽⁴⁰⁾. Estudos apontam a possibilidade de interação medicamentosa e alertam para o uso associado com medicamentos anticoagulantes, antiepiléticos, antidepressivos, antiinflamatórios e fitoterápicos ⁽⁴¹⁾.

Estudo, conduzido por pesquisadores de nosso grupo, mostrou que o tratamento crônico com extrato seco de *Ginkgo biloba* contribuiu para melhora cognitiva, aumentando o desempenho em tarefas de habilidade numérica, construção visuo-espacial, discriminação de estímulos, linguagem, memória e funções executivas centrais (capacidade de abstração, integração de informações e flexibilidade mental) em idosos ⁽⁴²⁾.

O EGb761 também favoreceu a redução significativa na Viscosidade do Sangue e aumento da Perfusão Cerebral nas áreas como: núcleos da base, frontal esquerda e occipital esquerda. Essa redução na diferença entre as medidas de Perfusão nas áreas citadas e no cerebelo pode indicar um aumento no Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) nessas regiões, que poderiam contribuir para a melhora de funções cognitivas. A melhora da motricidade/praxia no idoso tratado com Ginkgo biloba poderia estar associada a melhora no FSC nos Núcleos da Base. Foram observadas, ainda, redução dos prejuízos das Funções Executivas Superiores e aumento do Fluxo Sangüíneo Cerebral em área do Lobo Frontal esquerdo ⁽⁴²⁾.

A melhora cognitiva pode ser explicada a partir da melhora no Fluxo Sangüíneo proporcionado pelo uso crônico de EGb761, que por sua vez, age diminuindo a Viscosidade do Sangue ^(43,44) e aumentando o suprimento de oxigênio e de glicose para os neurônios ⁽⁴⁵⁾. Outra hipótese pertinente, que explicaria a melhora cognitiva trazida pela planta, baseia-se em estudos recentes com a *Ginkgo biloba* que especificam sua ação antioxidante sobre o hipocampo ⁽⁴⁶⁾. O organismo parece possuir um sistema antioxidativo endógeno que, com o envelhecimento, tende a funcionar de forma menos eficiente, tornando-se difícil reduzir a ação oxidativa dos radicais livres. O uso do extrato seco funcionaria como um reforço adicional, favorecendo as enzimas e contendo o ritmo desse processo, o que representa melhora na capacidade do organismo se restabelecer (homeostase).

Mais uma hipótese, pelo menos no que se refere à melhora em funções de execução refletidas pela agilidade na realização da tarefa, poderia ser atribuída ao poder da Ginkgo biloba de inibição da MAO (monoamina oxidase) ⁽⁴⁷⁾, aumentando dessa forma os níveis de neurotransmissores, como a dopamina, por reduzir sua degradação. Ação semelhante, por inibição da degradação, poderia ocorrer sobre os níveis de serotonina, podendo, dessa forma, contribuir para a vasodilatação cerebral (receptores 5HT₂), sobretudo sobre os vasos com maior calibre ⁽⁴⁸⁾.

A *Ginkgo biloba* também tem atuação sobre o fator de agregação plaquetária ⁽⁴⁰⁾, inibindo-o, podendo advir daí sua ação sobre a viscosidade do sangue, reduzindo-a ⁽⁴⁹⁾. A

própria ação antioxidativa ^(50,51,52,53) poderia contribuir para uma melhora vascular, uma vez que estaria reduzindo o ritmo degenerativo das agressões pelos radicais livres.

Um grupo de estudos verificou associação positiva entre uso crônico de extrato seco de *Ginkgo biloba* e melhora no desempenho cognitivo de idosos ^(42, 54-56). Como dito anteriormente, o efeito benéfico desta substância no organismo parece estar relacionada a diversos mecanismos: melhora do fluxo sanguíneo cerebral, diminuição da viscosidade sanguínea, ação antioxidante e na neurotransmissão.

Estudos indicam uma possível ação da *Ginkgo biloba* sobre alterações cognitivas decorrentes do envelhecimento normal e na Doença de Alzheimer ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Contudo, alguns estudos não encontraram associação entre melhor desempenho cognitivo e uso crônico de ginkgo ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Uma síntese dos estudos mais relevantes de nossa revisão da literatura sobre a *Ginkgo biloba* foi organizada em forma de tabelas (**Tab. 3 e Tab. 4**).

Tendo em vista os possíveis benefícios na cognição do uso da ginkgo e do ômega 3, isoladamente, o presente estudo objetivou investigar se o desempenho cognitivo de mulheres idosas, investigado por meio de testes que avaliam funções cognitivas, apresenta melhora após ingestão diária de extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb761 80 mg/dia) e Ômega-3 (1 g de óleo de peixe) associados por três meses consecutivos, quando comparado ao desempenho de grupos placebo e de uso isolado destas substâncias.

TAB. 3 - SÍNTESE DO LEVANTAMENTO DOS ESTUDOS SOBRE GINKGO BILOBA E EFEITOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS

Autoria	Ano	Estudo	Amostra	Duração	Intervenção	Resultados e Conclusão
Mix e Crews (J Altern Complement Med.)	2000	PC, DC, Rand	n = 40 55-86 anos	6 semanas	180 mg/dia	O extrato pode melhorar certas funções cognitivas em adultos mais velhos e idosos saudáveis
Solomon et al. (JAMA)	2002	PC, DC, Rand	n = 230 60 anos ou mais	6 semanas	120 mg/d (3x40 mg)	Não houve melhoras na cognição no grupo ginkgo
Mix e Crews (Hum Psychopharmacol.)	2002	PC, DC, Rand	n = 240 60 anos e mais	6 semanas	180 mg/dia	No grupo ginkgo houve melhora na memória de longo prazo, flexibilidade mental e habilidade fluída.
Santos-Galduróz et al. (Pharmacopsychiatry)	2003	PC, DC, Rand	n = 48 homens 60-70 anos	8 meses	80 mg/d	Grupo ginkgo houve redução na viscosidade, aumento da perfusão cerebral, melhora da cognição
Cieza et al. (Arch Med Res)	2003	PC, DC, Rand	n = 66 50-65 anos	4 semanas	240 mg/dia	Melhora do grupo ginkgo na performance motora e estado de humor
Dodge et al. (Neurology)	2008	PC, DC, Rand	n = 118 85 anos ou mais	42 meses (3 anos e meio)	240 mg/dia (3x80 mg)	Não houve diferença nos grupos. Mais casos de AVC (6) e Ataque Isquêmico Transitório no grupo ginkgo
GEM Study Snitz et al. (JAMA)	2009	PC, DC, Rand, multicêntrico	n = 3069 75 anos ou mais	6,1 anos	240 mg/dia (2x120 mg)	Não foi efetivo em reduzir o declínio cognitivo. Maior número de casos de AVC no grupo ginkgo

Legenda: n=tamanho da amostra. AVC – Acidente Vascular Cerebral. DC – Duplo-cego. PC – Placebo-controlado. Rand – Randomizado.

TAB. 4 - SÍNTESE DO LEVANTAMENTO DAS AVALIAÇÕES DOS ESTUDOS SOBRE GINKGO BILOBA E EFEITOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS

Autoria	Ano	Avaliação	
		Outras medidas	Cognitiva
Mix e Crews (J Altern Complement Med.)	2000	MEEM. Acompanhamento por meio de questionário	Subtestes Cubos (WAIS-III BD) e Procurar Símbolos (WAIS-III DS) e Faces I e II (WMS-III FI) e <i>Selective Reminding Test</i>
Solomon et al. (JAMA)	2002	Questionário (memória). Escala da Impressão Global de Mudança pelo cuidador	<i>California Verbal Learning Test</i> , Memória Lógica (WMS-R), <i>Visual Reproduction Subscale</i> . Procurar Símbolos (WAIS-R), Teste de Stroop, Amplitude de Dígitos, <i>Mental Control</i> (WMS-R). <i>Controlled Category Fluency Test</i> , Teste de Nomeação de Boston
Mix e Crews (Hum Psychopharmacol.)	2002	MEEM. Acompanhamento por meio de questionário	Subtestes Cubos (WAIS-III) e Procurar Símbolos (WAIS-III) e Faces I e II (WMS-III FI) e <i>Selective Reminding Test</i>
Santos-Galduróz et al. (Pharmacopsychiatry)	2003	SPECT, viscosidade, exames de sangue	Blocos de Corsi, <i>Atenção Concentrada de Toulouse-Pieron</i> , <i>Verbal Free Recall</i> , WAIS-R, WMS-R, <i>Rey-Osterrieth Figure</i> , <i>Wisconsin Card Sort Test</i> .
Cieza et al. (Arch Med Res)	2003	Escalas visuais de auto avaliação do sujeito acerca da qualidade de vida e saúde geral	Escalas visuais de auto avaliação do sujeito acerca do funcionamento mental
Dodge et al. (Neurology)	2008	MEEM, sint depressivos. Entrevistas, história médica, hemograma, MRI.	Pontuação Clínica de Demência (CDR) e declínio em memória episódica (AD-10 <i>Word List Delayed Recall Test</i>).
GEM Study Snitz et al. (JAMA)	2009	Exames de sangue, histórico, medicamentos. Acompanhamentos semestrais e anuais	3MEEM,, ADAS, <i>National Adult Reading Test</i> , <i>Raven's Coloured Progressive Matrices</i> , <i>California Verbal Learning Test</i> , <i>Delayed Recall Rey-Osterrieth Modified Figure</i> WAIS-R, <i>Block Design</i> , <i>Rey-Osterrieth Modified Figure</i> , Teste de Nomeação de Boston, Geração de Palavras, Testes de Trilhas A e B, Span de Dígitos (WAIS-R), Teste de Stroop

Legenda: ADAS – Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer. MEEM – Mini Exame do Estado Mental. MRI – Ressonância Magnética por Imagem. SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único. WAIS - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos. WMS - Escala Wechsler de Memória. GEM – Estudo Ginkgo Avaliação de Memória.

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1 Procedimento ético

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (CEP 1405/07), conforme consta anexo (**Anexo 1**).

Os voluntários do estudo receberam, por escrito e verbalmente, todos os esclarecimentos pertinentes à pesquisa, inclusive os aspectos relativos à segurança e aos riscos da substância já comercializada no Brasil.

As informações quanto aos possíveis efeitos colaterais e risco do uso da *Ginkgo biloba* e do ômega 3 foram descritos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo 2**) e informados verbalmente, de acordo com o dispositivo das Resoluções 196/96 e 251/97, do Conselho Nacional de Saúde. Neste documento foi assegurado o acesso dos voluntários aos profissionais da pesquisa e ao Comitê de Ética da UNIFESP em qualquer momento da participação, bem como o direito de desistência e garantia de sigilo das informações. Uma via do documento foi entregue ao voluntário e outra ficou em posse dos pesquisadores.

3.2 Recrutamento dos voluntários

A divulgação ocorreu na forma de anúncio na mídia da cidade de São Paulo (rádio e imprensa). As interessadas contatavam os pesquisadores por telefone. Uma triagem inicial era realizada neste contato, pela enfermeira da AFIP. Os seguintes dados eram coletados: nome completo, data de nascimento, telefone, endereço, escolaridade, uso de medicamentos e doenças. Caso o sujeito preenchesse os critérios de inclusão e nenhum dos de exclusão, era agendada uma entrevista com a psicóloga (D.T.D.). Nesta, a voluntária recebia informações sobre o estudo, assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo 2**) e dados pessoais e de saúde eram coletados.

Critérios de inclusão:

Voluntárias saudáveis. Mulheres, de idades entre 60 e 70 anos, com 8 anos de escolaridade ou mais e que tivessem português como primeira língua.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos a partir de pesquisas acerca do funcionamento cognitivo nas diferentes idades, gêneros e anos de estudo. Autores afirmam que, após os 55 anos, ocorrem declínios de várias funções cognitivas, especialmente

atenção, velocidade de processamento da informação e memória ⁽⁶³⁾. Limitar a faixa etária a ser estudada permite controlar a o efeito da idade nos resultados dos testes cognitivos. Um estudo verificou que homens idosos, entre 60 e 70 anos, apresentam déficits na memória de longo prazo e nas funções superiores, este último verificado pelo aumento de perseverações e maior dificuldade em de integração das informações ⁽¹³⁾.

A cognição também pode variar de acordo com a escolaridade. Maior número de anos de estudo está associado ao melhor desempenho em testes que avaliam cognição ^(64,65). Sendo assim, procuramos estabelecer uma nota de corte (idade e anos de estudo) e selecionamos um gênero, o feminino, de forma a (1) evitar que se tornassem variáveis intervenientes, inclusive na análise estatística ⁽⁶⁵⁾, (2) possibilitar a comparação de nossa amostra com as de outras pesquisas desenvolvidas em nosso grupo e (3) investigar uma população relevante de acordo com as projeções para distribuição etária e de gênero do Brasil.

Critérios de exclusão:

- Antecedentes de processos alérgicos;
- Antecedentes patológicos de origem hepática, cardiovascular, renal, pulmonar, endócrina, neurológica e outros;
- Transtornos psiquiátricos;
- Uso de medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central;
- Uso de bebidas alcoólicas mais que 4 doses/semana e uso de tabaco;
- Alterações importantes nos exames laboratoriais;
- Escolaridade inferior a 8 anos;
- Resultado inferior a 24 pontos no Mini Exame do Estado Mental-MEEM ^(66,67)

Critério de exclusão durante o estudo:

- Qualquer alteração nos exames clínicos e laboratoriais.
- Efeitos adversos relevantes

3.3. Procedimento experimental

Foi realizado estudo duplo-cego, placebo controlado e randomizado. Por meio de sorteio, os participantes foram alocados em um dos quatro grupos: Placebo-placebo, Ginkgo-placebo, Ômega3-placebo e Ginkgo-Ômega3.

Estudo clínico anterior, com tratamento crônico de ginkgo, estabeleceu que o tempo mínimo de uso é de dois meses ⁽³⁴⁾. Quanto ao ômega 3 (EPA e DHA), foram encontradas pesquisas clínicas cuja duração do tratamento foi de 3 meses ^(68,69). Tendo em vista estudo anterior realizado no departamento ⁽⁴²⁾, as recomendações do fabricante e dados da literatura mencionados, foram estabelecidos o tempo de uso, 3 meses, e as doses de cada substância a serem tomadas. As cápsulas de *Ginkgo biloba* fornecidas continham 80 mg de extrato seco - EGb761, padrão na maioria dos extratos comercializados. O ômega-3 era administrado na forma de óleo de peixe, cada cápsula continha 0,2 g de ômega-3 EPA (ácido eicosa-pentaenóico) e 0,1 g de ômega-3 DHA (ácido docosahexaenóico). Ambas foram adquiridas no Herbarium Laboratório Botânico LTDA. As cápsulas de placebo de ômega eram constituídas de parafina líquida e os comprimidos placebos de ginkgo continham talco/amido. A parafina líquida não causa inconvenientes ao paciente e simula o aspecto exterior das cápsulas contendo óleo. A coloração amarelada semelhante a do óleo foi obtida pelo acréscimo do corante amarelo #2. O sorteio foi realizado pelo investigador principal (J.C.G.). Este entregava recipientes numerados à outra pesquisadora responsável pelas entrevistas, escalas e avaliações cognitivas (D.T.D.).

Após a entrevista inicial, era agendada em sessão para avaliação cognitiva e aplicação de escalas e a voluntária, encaminhada a realizar os exames laboratoriais. Caso não fossem preenchidos os critérios de exclusão, referentes ao resultado dos exames de laboratório, do Mini Mental e das escalas, as cápsulas eram entregues à participante. Cada uma delas foi orientada a ingerir uma cápsulas de cada, à noite, antes do jantar, durante três meses e fazer o controle da ingesta em uma tabela. Antes do término de um mês de tratamento, a participante comparecia ao centro de pesquisa para retirar mais cápsulas, relatar possíveis efeitos adversos e informar mudanças significativas na rotina, estado de saúde e/ou medicações. Ademais, as voluntárias eram orientadas a não realizar mudanças na dieta e atividade física. A distribuição das cápsulas, conforme a divisão de grupos foi organizada na forma de figura (**Fig. 2**).

Fig. 2 – Esquema terapêutico: divisão das cápsulas conforme o grupo

Grupos experimentais	Esquema posológico	
Grupo I – Placebo + Placebo	1 cápsula de Placebo	1 cápsulas de parafina líquida
Grupo II – Ginkgo + Placebo	1 cápsula de <i>Ginkgo biloba</i>	1 cápsula de parafina líquida
Grupo III – Placebo + Ômega 3	1 cápsula de Placebo	1 cápsula de óleo de peixe
Grupo IV – Ginkgo + Ômega 3	1 cápsula de <i>Ginkgo biloba</i>	1 cápsula de óleo de peixe

Os exames laboratoriais, avaliações cognitivas e escalas foram realizados no início e após três meses. Os mesmos instrumentos foram utilizados para todos os quatro grupos. A **Fig. 3** descreve o esquema de avaliações utilizado, sendo o mesmo para todos os grupos.

Fig. 3 – Esquema de avaliações realizadas

AVALIAÇÕES/ESCALAS/TESTES			
Tempo 0	1º Mês	2º Mês	3º Mês
Avaliações Clínica e Cognitiva	Avaliação Clínica	Avaliação Clínica	Avaliações Clínica e Cognitiva
Escalas			Escalas
Exames laboratoriais			Exames laboratoriais

Os locais utilizados foram as instalações da AFIP e da Unidade de Dependência de Drogas (UDED). As salas de aplicação da bateria cognitiva continham uma mesa, duas cadeiras, uma maca, uma pia e um telefone. A temperatura e a iluminação eram adequadas.

A ordem dos testes foi mesclada quanto à função avaliada visando minimizar o efeito fadiga. A bateria incluiu testes padronizados de atenção, aprendizagem, memória e linguagem. Os testes foram escolhidos a partir de outros estudos, realizados por pesquisadores de nosso grupo, que permitiram verificar quais medidas eram mais sensíveis a possíveis mudanças na cognição ^(42,70,71). Descrições detalhadas sobre os testes podem

ser encontradas em outros trabalhos ^(9,72,73). A seguir são mencionados os testes utilizados, seguidos da descrição:

1) Mini Exame do Estado Mental: Trata-se de um teste de rastreio, amplamente utilizado na área clínica. É dividido em cinco tarefas distintas que contemplam: orientação espacial e temporal, memória declarativa episódica, executivo central (manipulação mental de informação), além de habilidade visuo-espacial. A pontuação máxima é de 30 pontos e corresponde ao bom funcionamento cognitivo, a nota de corte utilizada foi de 24 pontos, pois abaixo deste valor há indicativo de processo demencial ^(66,67).

2) Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Revisada – WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale) ⁽⁷⁴⁾. Foi utilizado o subteste Amplitude de dígitos (ordem direta e inversa). Consiste em o examinador ler uma série de números, distribuídos de forma aleatória, para o sujeito que deve repeti-los em seguida. O grau de dificuldade da tarefa aumenta, pois a quantidade de números apresentada torna-se maior à medida que o sujeito acerta as sequências. O término ocorre após dois erros consecutivos em sequências de mesma quantidade de dígitos. Na segunda parte, o examinador lê a série de números e o sujeito deve recordá-las e repeti-las na ordem inversa de apresentação. Na correção, para fins de pesquisa, optou-se por marcar o número correspondente à quantidade de dígitos da última série que foi repetida sem erros. Este subteste avalia a memória de curto prazo e, na segunda parte (ordem inversa), a habilidade de manipular a informação, englobada pelas funções executivas ⁽⁷¹⁾.

3) Escala Wechsler de Memória - Revisada / WMS-R - (Wechsler Memory Scale- Revised): foi utilizado o sub-teste Pares Verbais Associados e Memória Lógica (versões A e B). No primeiro, são apresentados oito pares de palavras, metade deles com facilitação semântica, como por exemplo, “rosa” e “flor”. O sujeito é convidado a evocá-los em seguida, à medida que são ditas as primeiras palavras de cada par. São realizadas três tentativas seguidas e uma quarta, após trinta minutos. O teste permite avaliar a memória de curto prazo, a de longo prazo (recuperação tardia dos pares), a aprendizagem (melhora nas respostas ao longo das tentativas).

No teste Memória Lógica são apresentadas pequenas histórias (versões A e B), uma de cada vez, e o sujeito deve recontá-las ao examinador logo em seguida, procurando lembrar o maior número de detalhes possível. Após trinta minutos, solicita-se que o sujeito conte novamente. Os testes avaliam a capacidade de aprendizagem para conteúdos verbais, capacidade de integrar informação e memória declarativa episódica ^(9,72). Optou-se por apresentar as duas versões do teste Memória Lógica, tendo em vista o fato de caso houvesse efeito da aprendizagem, este poderia ser medido pelos resultados do grupo controle.

4) **Recordação Livre de Palavras:** avalia a memória declarativa, fornecendo indícios de memória de curto prazo e de longo prazo, além de memória auditiva. É composto de 12 listas contendo 15 palavras cada. Nas posições 7, 8 e 9 de metade das listas, as pares, existem palavras relacionadas semanticamente como, por exemplo, “fogo”, “bombeiro” e “incêndio”. Após a leitura pausada realizada pelo examinador, o sujeito deverá escrever quantas palavras puder recordar.

A ordem de apresentação das palavras-estímulo interfere na recordação, podendo aumentar ou diminuir a possibilidade da recordação de acordo com o posicionamento da palavra na lista. Dessa forma, é esperada uma curva de posição serial em "U", sendo que a primeira das extremidades reflete o chamado efeito de primazia, que juntamente com a parte intermediária reflete a memória de longo prazo, e na outra extremidade, o efeito de recência relacionado à memória de curto prazo. A utilização de relacionamento semântico nas posições centrais das listas pares altera o formato da Curva de Posição serial, ocorrendo um aumento no número de recordações nas posições centrais (teste adaptado para o Português no Departamento de Psicobiologia da UNIFESP/EPM).

5) **Atenção Concentrada - Toulouse-Pieron:** é composto por uma folha de resposta, contendo 4 figuras-estímulo (não verbais) que servem de modelo para a busca em meio a outras figuras semelhantes dispostas de forma ordenada na folha (linhas), devendo o indivíduo procurar as figuras-estímulo, seguindo o sentido de leitura e realizar os cancelamentos daquelas que for idêntica às figuras-estímulo. Esse teste tem por objetivo verificar a atenção concentrada, a rapidez de reação e a exatidão ao executar uma tarefa simples, bem como a capacidade de discriminação e localização de figuras-estímulo ⁽⁷³⁾.

Escalas

1. **Escala Geriátrica de Depressão:** Consiste de 30 questões, nesta escala o examinador lê para o voluntário e pede que ele responda sim ou não, de acordo com a avaliação de seus sentimentos. As questões verificam o quanto o indivíduo está satisfeito em relação à vida e possibilita verificar a presença autopercebida de pensamentos e comportamentos de caráter depressivos no idoso ^(75,76).

2. **IDATE (Traço-Estado):** é uma das escalas de auto-avaliação mais utilizadas para avaliação da ansiedade nos estudos clínicos. É preenchida pelo próprio sujeito, sendo composta de duas partes distintas elaboradas para medir dois conceitos: ansiedade-estado e ansiedade-traço. A ansiedade-estado seria transitória, caracterizada por sentimentos desagradáveis, conscientemente percebidos. A ansiedade traço seria a propensão à ansiedade. Cada escala consiste de 20 afirmações, às quais o sujeito indica a intensidade naquele momento (estado) ou a frequência com que ocorre (traço) através de uma escala de

quatro pontos (1 a 4). O escore total de cada escala varia de 20 a 80, com os escores mais altos indicando maiores níveis de ansiedade ^(77,78).

3. SF-36: Pesquisa em Saúde. Este questionário consiste em avaliar a qualidade de vida do indivíduo. Contém 10 questões no qual cada uma delas contém uma ou mais alternativas, o indivíduo irá assinalar uma resposta para cada alternativa. Este questionário avalia o indivíduo sobre sua saúde, as alternativas assinaladas pelo indivíduo nos mostrarão o quanto ele está capaz para fazer suas atividades da vida diária ^(79,80).

Exames laboratoriais

As voluntárias foram submetidas aos seguintes exames laboratoriais (pré-tratamento e após o término): Ácido Úrico; Bilirrubinas totais e frações; Cálcio; Fósforo; Colesterol total, HDL e LDL; Creatinina; Fosfatase Alcalina; Glicemia; Hemograma completo; T3, T4 e TSH; TGO/TGP; Triglicérides; Uréia e Urina Tipo I. O material foi coletado na Instituição, sob responsabilidade da enfermeira contrada da AFIP. Os resultados eram analisados pelo médico, pesquisador de nossa equipe (J.F.G.). Caso houvesse orientações às voluntárias, a psicóloga (D.T.D) era a responsável de informá-las por telefone, em casos de urgência, ou durante o retorno, na avaliação clínica mensal.

3.4 Procedimento Estatístico

A estatística descritiva englobou o cálculo da média, desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75 para as variáveis: idade, escolaridade e resultado no Mini Exame do Estado Mental. Para estado civil, aposentadoria e atividade profissional, variáveis categóricas e binárias, foi calculada a porcentagem.

A variável independente foi o grupo de tratamento e as dependentes foram os resultados nos testes cognitivos e os exames laboratoriais. A normalidade foi analisada por meio de Teste Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene.

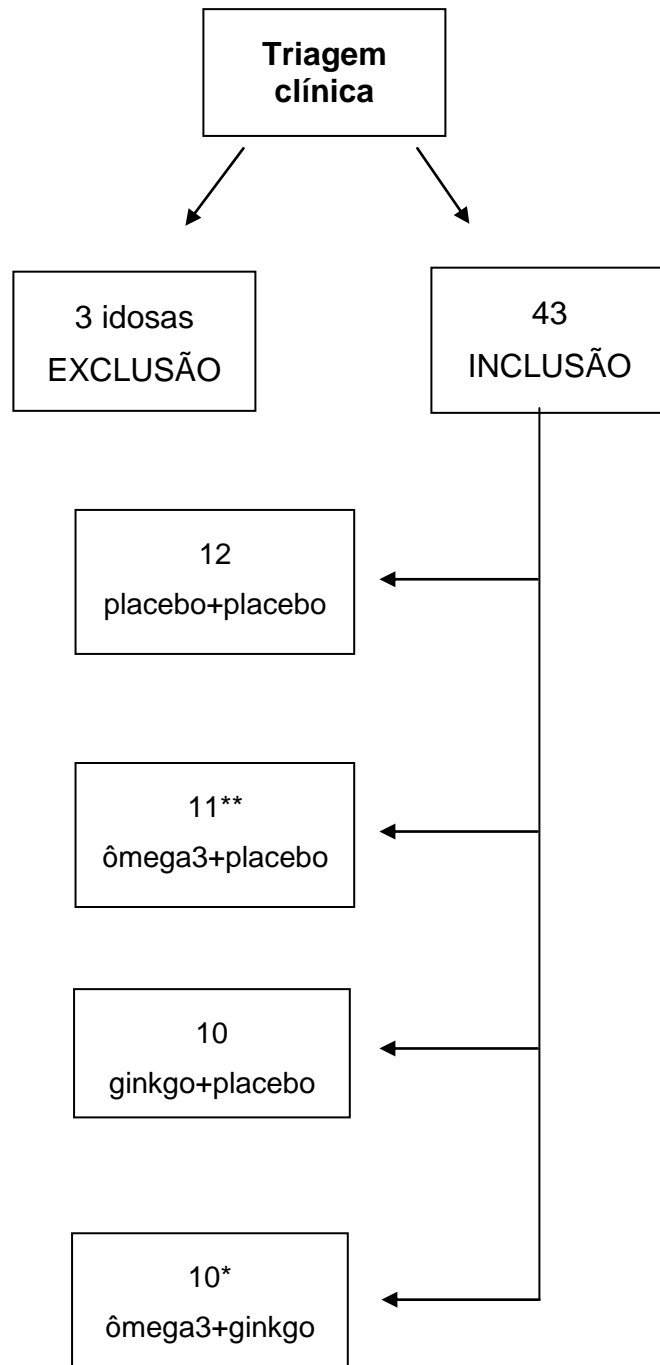
No caso de resultados obtidos dos grupos significativamente diferentes no pré-tratamento, as análises das variáveis correspondentes seriam por Delta (Fórmula: pós-tratamento – pré-tratamento), caso contrário seriam analisados por ANOVA medidas independentes. Para verificar a diferença no desempenho dos grupos, no pré e pós tratamento, utilizou-se ANOVA medidas repetidas (1, 2 e 3 vias). O nível de significância adotado foi de 5%. O programa Statistica versão 5 (©Statsoft, 1997) foi utilizado para as análises.

4. RESULTADOS

Após a divulgação, as idosas entraram em contato com a equipe. As voluntárias não incluídas na amostra, triadas pelo telefone, apresentavam quadro de doença grave, utilizavam medicamentos com ação no SNC, anticoagulante ou antiplaquetária, não tinham português como primeira língua, sua escolaridade era inferior a oito anos ou já faziam uso das substâncias a serem testadas. Três idosas, que passaram por entrevista clínica, não ingressaram no estudo por terem sido detectados sintomas depressivos significativos durante a entrevista inicial. Foram incluídas na amostra 43 voluntárias, idosas, mulheres, de idades entre 60 e 70 anos. Pacientes com quadro de hipertensão, hipercolesterolemia e osteoporose com sintomas controlados foram incluídas na amostra. De acordo com a randomização, as participantes foram divididas em 4 grupos: placebo+placebo (n=12), ginkgo+placebo (n=10), ômega3+placebo (n=11), ômega3+ginkgo (n=10). Três desistências ocorreram, uma no grupo ginkgo+ômega3 e duas no grupo ômega3+placebo (**Fig. 4**).

Outras quatro idosas completaram a fase inicial, mas não compareceram à segunda avaliação cognitiva. Uma participante do grupo ginkgo+ômega3 apresentou baixa adesão a tratamento (uso descontínuo das cápsulas e inferior a dois meses) e não realizou a segunda etapa de avaliação. Uma voluntária, do grupo ômega3+placebo, interrompeu o tratamento por relatar efeitos adversos (dor-de-cabeça) e realizou a segunda avaliação cognitiva, bem como os exames laboratoriais, após três meses do início do uso das cápsulas. Ao final do tratamento, quatro voluntárias não realizaram a coleta de sangue. Todas essas voluntárias foram mantidas na amostra e o número de sujeitos nos grupos foi o mesmo relatado anteriormente.

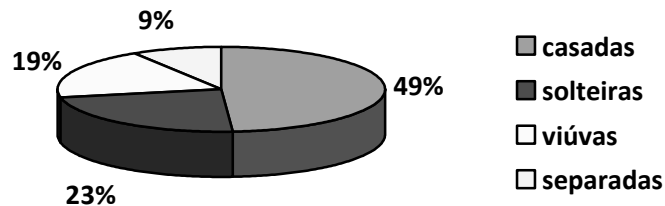
Fig. 4 – Distribuição da amostra de acordo com critérios de inclusão e de exclusão e com os grupos



Legenda: * desistências

Acerca dos dados sócio-demográficos, 49% das voluntárias eram casadas e 23%, solteiras. As viúvas perfaziam 19% e as separadas, 9% da amostra (**Fig. 5**). Quanto à atividade profissional, a maioria das voluntárias era de professoras (43%) e vendedoras (9%); 77% do total eram aposentadas e 74% não trabalhavam fora de casa.

Fig. 5 – Gráfico da amostra distribuída de acordo com o estado civil, em porcentagem



A Análise de Variância mostrou que não houve diferença entre o desempenho cognitivo dos quatro grupos, no pré-tratamento, em função da idade e escolaridade, o que permite afirmar que os grupos eram homogêneos quanto à idade e anos de estudo. As idades das participantes variaram entre 60 e 70 anos, a média encontrada foi de 64,8 anos (± 4). A média de escolaridade foi 13,0 anos (± 3), variando de 8 a 22 anos. Os resultados encontrados para cada grupo, quanto à idade e à escolaridade encontram-se na forma de tabela (**Tab. 5**). Outras variáveis também não se mostraram ser intervenientes, a saber: aposentadoria, prática de exercício físico e queixa de memória.

De forma geral, constatou-se que os grupos não diferiram entre si no pré-tratamento. Por meio da ANOVA, encontrou-se diferença significativa entre os grupos quanto ao resultado no Mini Exame do Estado Mental - MEEM ($F(1,39)=3,09$; $p=0,04$). Os resultados desta variável, de acordo com a divisão dos grupos, encontram-se na **Tab. 5**. O grupo placebo+placebo apresentou resultado superior ao grupo ginkgo+placebo. Optou-se, desta forma, analisar os dados referentes a esta variável por delta (fórmula: pós-tratamento – pré-tratamento). É importante ressaltar que esta diferença não foi observada na análise estatística do desempenho dos grupos nos subtestes do MEEM e de todos os outros instrumentos de avaliação. Os resultados obtidos nos exames laboratoriais foram dentro da normalidade.

Resultados do pré e pós-tratamento, médias e desvios-padrão obtidos em cada grupo nos testes cognitivos foram dispostos na forma de tabelas. Os resultados dos Pares Verbais

Associados encontram-se na **Tab. 6**. Os subtestes Amplitude de Dígitos da Escala Wechsler Memória lógica versão A e B (recuperação imediata e tardia) de Memória-Revisada e o teste de Atenção Concentrada Toulouse-Pieron tiveram seus resultados dispostos na **Tab. 7**. A **Tab. 8** descreve os resultados encontrados no teste de Recordação Livre de Palavras.

Os valores de F e p referentes às análises dos testes e escalas utilizadas foram dispostos em tabela (**Tab. 9**). Os resultados dos testes MEEM, Pares Verbais Associados e Dígitos da Escala Wechsler de Memória-Revisada, Memória lógica versão A e B (recuperação imediata e tardia), Atenção Concentrada Toulouse-Pieron e Recordação Livre de Palavras foram comparados por meio de ANOVA medidas repetidas. O valor de p encontrado foi $>0,05$, indicando não haver diferenças significativas nos desempenhos dos grupos ao considerar os resultados das avaliações cognitivas pós-tratamento.

TAB. 5 - COMPARAÇÃO INICIAL ENTRE OS GRUPOS QUANTO ÀS VARIÁVEIS: IDADE, ESCOLARIDADE E RESULTADO DO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Variáveis	Placebo+Placebo (n=12)	Ômega3+Placebo (n=11)	Ginkgo+Placebo (n=10)	Ômega3+Ginkgo (n=10)	F	p
Idade (anos)	65,5 (± 3,1) 65 (62-68,3)	63,8 (± 2,7) 62,5 (62,3-65,5)	64,6 (± 2,3) 64 (63,3-66,8)	65,6 (± 3,02) 65,5 (65-65,75)	0,831	0,484
Escolaridade (anos)	11,8 (± 3,4) 11 (10-12,5)	14,6 (± 4,1) 15 (13,3-17,5)	12,6 (± 4,0) 11 (11-15)	13,4 (± 4,2) 14 (11-15)	0,868	0,466
MEEM	28,6 (± 1,2) 29 (27,8-29,3)	27,4 (± 1,8) 28 (26,3-28,5)	26,6 (± 1,9) 26,5 (25-28,4)	28 (± 1,7) 28,5 (27-29)	3,092	0,038*

Legenda: MEEM - Mini Exame do Estado Mental

Dados representados em: média (± desvio-padrão) e mediana (percentil 25 – percentil 75)

* p<0,05

TAB. 6 - RESULTADOS DOS TESTES MINI EXAME DO ESTADO MENTAL E PARES VERBAIS, MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO, NOS QUATRO GRUPOS, NO PRÉ E PÓS TRATAMENTO

Testes Cognitivos		Placebo+Placebo		Ômega3+Placebo		Ginkgo+Placebo		Ômega3+Ginkgo	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Pares Verbais com facilitação	1ª tentativa	3,6 ±1,2	3,6 ±0,5	2,64 ±1,0	3,3 ±1,1	3,3 ±0,9	3,7 ±0,5	2,6 ±0,8	3,0 ±1,0
	2ª tentativa	3,7 ±0,4	3,9 ±0,3	3,55 ±0,5	4,0 ±0,0	3,5 ±1,0	3,9 ±0,3	3,7 ±0,7	4,0 ±0,0
	3ª tentativa	4,0 ±0,0	3,9 ±0,3	3,91 ±0,3	4,0 ±0,0	3,9 ±0,3	3,8 ±0,4	3,8 ±0,4	4,0 ±0,0
	4ª tentativa	4,0 ±0,0	3,9 ±0,3	3,82 ±0,6	4,0 ±0,0	3,9 ±0,3	3,9 ±0,3	3,7 ±0,5	4,0 ±0,0
Pares Verbais sem facilitação	1ª tentativa	1,2 ±1,0	1,2 ±0,9	0,55 ±0,7	1,6 ±0,5	1,2 ±1,2	1,2 ±1,0	1,0 ±0,8	0,9 ±1,2
	2ª tentativa	2,3 ±1,5	2,2 ±1,5	1,45 ±0,9	2,0 ±1,2	2,0 ±1,6	2,0 ±1,3	1,9 ±1,3	2,3 ±1,3
	3ª tentativa	3,2 ±1,1	3,0 ±1,2	2,00 ±1,4	2,6 ±1,5	2,2 ±1,6	2,8 ±1,2	2,8 ±1,3	2,7 ±1,1
	4ª tentativa	2,6 ±1,3	2,8 ±1,2	1,45 ±1,4	2,9 ±1,3	2,1 ±1,6	2,6 ±1,1	2,0 ±1,4	2,0 ±1,5

Legenda: Dados representados em média e desvio-padrão.

TAB. 7 - RESULTADOS DOS TESTES MEMÓRIA LÓGICA, AMPLITUDE DE DÍGITOS, ATENÇÃO CONCENTRADA TOULOUSE-PIERON, MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO, NOS QUATRO GRUPOS, NO PRÉ E PÓS TRATAMENTO

Testes Cognitivos		Placebo+Placebo		Ômega3+Placebo		Ginkgo+Placebo		Ômega3+Ginkgo	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Memória Lógica	Recuperação Imediata	28,1 ±7,6	28,8 ±6,1	24,00 ±6,6	29,5 ±5,3	26,4 ±5,7	27,8 ±5,6	26,3 ±7,2	25,4 5,3
(Soma Versões A e B)	Recuperação Tardia	24,2 ±7,3	26,3 ±8,1	18,00 ±7,9	26,7 ±4,6	23,1 ±7,5	24,7 ±5,5	23,8 ±8,2	23,4 6,3
Amplitude de dígitos	Ordem direta	5,5 ±1,0	5,3 ±1,0	5,18 ±1,4	6,0 ±0,8	4,5 ±1,4	5,0 ±1,1	4,8 ±0,8	5,4 1,1
	Ordem Inversa	4,0 ±1,0	4,0 ±1,4	4,18 ±1,1	5,3 ±1,0	4,0 ±0,8	3,8 ±0,8	4,1 ±1,1	4,3 1,0
	Respostas	90,4 ±24,0	97,0 ±23,5	102,45 ±23,2	136,3 ±23,3	85,1 ±27,8	100,8 ±20,8	87,7 ±20,4	108,4 17,8
Atenção Concentrada Toulouse-Pieron	Comissões	0,2 ±0,9	0,1 ±0,3	0,18 ±0,4	0,0 ±0,0	0,4 ±1,0	0,1 ±0,3	0,3 ±0,7	0,7 0,8
	Omissões	11,8 ±19,5	11,5 ±14,4	7,1 ±3,6	5,4 ±3,0	12,7 ±16,6	7,4 ±7,0	15,0 ±25,0	5,7 6,8

Legenda: Dados representados em média e desvio-padrão.

TAB. 8 - RESULTADOS DO TESTE LISTA DE PALAVRAS COM E SEM FACILITAÇÃO SEMÂNTICA, MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO, NOS QUATRO GRUPOS, NO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO

Testes Cognitivos	Placebo+Placebo		Ômega3+Placebo		Ginkgo+Placebo		Ômega3+Ginkgo		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
Lista de Palavras Sem facilitação	SP 1,2 e 3	4,4 ±1,8	4,9 ±2,9	5,2 ±1,5	5,3 ±2,7	4,9 ±1,9	4,1 ±1,7	4,7 ±1,8	3,4 ±2,2
	SP 4,5 e 6	1,1 ±1,0	1,0 ±1,1	1,2 ±1,8	0,9 ±0,9	1,2 ±0,6	1,2 ±1,2	1,1 ±0,8	1,6 ±1,4
	SP 7,8 e 9	1,4 ±0,7	1,9 ±1,5	2,0 ±1,2	1,9 ±2,4	1,7 ±1,3	1,9 ±1,7	1,1 ±1,6	1,4 ±1,0
	SP 10,11 e 12	4,2 ±2,0	5,5 ±2,4	4,5 ±2,3	6,3 ±1,9	4,8 ±2,2	4,4 ±1,4	5,4 ±2,5	3,7 ±2,3
	SP 13,14 e 15	12,3 ±4,1	12,9 ±4,5	12,9 ±3,4	14,6 ±1,9	12,8 ±2,2	12,8 ±4,1	14,0 ±3,8	14,0 ±5,0
Soma dos erros	4,8 ±2,8	3,9 ±2,4	4,7 ±1,9	4,4 ±2,4	4,7 ±3,3	5,3 ±3,2	4,6 ±3,3	4,4 ±2,5	
Lista de Palavras Com facilitação	SP 1,2 e 3	4,2 ±2,1	3,4 ±1,8	3,4 ±2,8	4,4 ±2,4	2,3 ±1,6	1,2 ±1,2	3,3 ±3,1	1,6 ±1,1
	SP 4,5 e 6	1,2 ±1,4	1,7 ±1,6	0,9 ±0,9	0,6 ±0,8	1,3 ±1,0	1,3 ±1,7	1,1 ±0,9	1,3 ±1,1
	SP 7,8 e 9	8,3 ±3,2	8,9 ±2,7	8,1 ±3,3	8,7 ±1,5	8,5 ±3,5	7,7 ±3,6	6,0 ±3,6	8,3 ±2,3
	SP 10,11 e 12	4,2 ±2,6	4,5 ±2,3	3,4 ±2,8	5,7 ±3,3	4,3 ±1,8	4,5 ±1,4	3,6 ±2,5	3,6 ±2,2
	SP 13,14 e 15	11,3 ±4,1	11,6 ±4,6	12,0 ±2,3	13,9 ±2,5	10,5 ±3,3	12,0 ±4,6	12,3 ±4,1	13,9 ±4,9
Soma dos erros	5,3 ±3,8	3,1 ±3,0	5,09 ±3,0	3,0 ±1,3	4,3 ±2,8	3,9 ±3,2	5,4 ±2,7	4,0 ±3,4	

Legenda: SP – Soma das Posições. Dados representados em média e desvio-padrão.

TAB. 9 - DESCRIÇÃO DOS VALORES DE F E P OBTIDOS NA COMPARAÇÃO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO DOS RESULTADOS DOS TESTES COGNITIVOS E ESCALAS UTILIZADOS

Testes Cognitivos/Escalas		Valor de F	Valor de p
Mini Exame Estado Mental		0,324	0,323
Pares Verbais		0,926	0,506
Memória Lógica (Soma Versões A e B)	Tardia	0,763	0,525
	Imediata	0,548	0,653
Amplitude de dígitos		0,825	0,490
Atenção Concentrada Toulouse-Pieron		1,183	0,332
Lista de Palavras	Total	0,516	0,901
	Erros	0,230	0,874
Escala Geriátrica de Depressão		1,507	0,232
IDATE Traço		0,478	0,849
IDATE Estado		0,503	0,683
SF-36: Pesquisa em Saúde	Média dos domínios	0,920	0,443

Resultados do pré e pós-tratamento, médias e desvios-padrão obtidos em cada grupo nas escalas aplicadas foram dispostos na forma de tabela (**Tab. 10**). Também não foram encontradas mudanças significativas nos resultados das escalas utilizadas: GDS (depressão), IDATE E e IDATE T (ansiedade) e SF-36 (qualidade de vida). Os valores de F e p foram descritos para cada variável em tabela (**Tab. 9**). Não foram encontradas diferenças significativas nos grupos quanto aos exames laboratoriais (**Tab. 11**).

TAB. 10 - RESULTADOS DA ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO, SF-36: QUALIDADE DE VIDA, IDATE TRAÇO E IDATE ESTADO, MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO, NOS QUATRO GRUPOS, NO PRÉ E PÓS TRATAMENTO

Escala	Placebo+Placebo		Ômega3+Placebo		Ginkgo+Placebo		Ômega3+Ginkgo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Escala Geriátrica de Depressão	6,5 ±6,2	4,7 ±3,7	5,1 ±2,7	6,0 ±3,1	4,1 ±2,5	4,2 3,6	4,70 2,4	4,3 2,9
SF 36: Qualidade de Vida	78,2 ±17,7	77,6 ±22,6	81,9 ±8,4	73,6 ±18,2	81,9 ±7,4	87,0 6,4	80,6 9,1	84,1 11,4
IDATE Traço	36,7 ±11,1	32,5 ±8,9	36,6 ±3,5	36,9 ±7,0	32,7 ±6,1	28,8 5,8	32,9 6,3	33,3 6,9
IDATE Estado	31,5 ±3,2	32,0 ±8,0	34,0 ±7,0	33,9 ±6,0	33,4 ±3,5	29,2 3,4	30,2 5,0	33,0 7,7

Legenda: Dados representados em média e desvio-padrão.

TAB. 11 - DESCRIÇÃO DOS VALORES DE F E P OBTIDOS NA COMPARAÇÃO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO DOS RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS

Exames Laboratoriais	Valor de F	Valor de p
Eritrócitos	0,410	0,747
Hemoglobina	0,861	0,474
Hematócrito	0,182	0,908
VCM	0,427	0,735
HCM	0,655	0,587
CHCM	0,846	0,481
RDW	0,773	0,520
Plaquetas	1,529	0,230
Leucócitos totais	0,861	0,474
Neutrófilos	0,211	0,888
Bastonetes	0,642	0,595
Basófilos	1,471	0,245
Linfócitos típicos	0,831	0,489
Linfócitos atípicos	0,821	0,494
Monócitos	1,014	0,402
Glicemia	1,930	0,149

continua

conclusão

Exames Laboratoriais	Valor de F	Valor de p
Creatinina	1,095	0,371
Colesterol total	1,141	0,351
Colesterol Hdl	0,969	0,422
Colesterol Ldl	0,523	0,671
Colesterol Vldl	1,308	0,294
Triglicérides	1,376	0,273
Ácido úrico	2,489	0,086
Bilirrubinas total	0,323	0,809
Bilirrubinas direta	0,352	0,788
Bilirrubinas indireta	0,328	0,805
TGO (transaminase glutâmico oxalacética)	0,335	0,800
TGP (transaminase glutâmico pirúvica)	0,926	0,444
GGT (gama glutamil transferase)	0,200	0,896
T3 (triiodotironina)	0,856	0,478
T4 (tiroxina)	0,070	0,975
TSH (hormônio tireoestimulante)	2,132	0,121

5. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados foi dividida em partes. Inicialmente, nossos achados foram comparados aos estudos sobre o uso isolado de ginkgo e com pesquisas que envolveram uso isolado de ômega 3. Foram selecionadas pesquisas que investigaram a mesma faixa etária. Buscou-se comparar, além dos resultados, o tipo de delineamento escolhido, a dosagem utilizada, tempo de uso e funções cognitivas avaliadas. Por fim, foram discutidos os resultados de uso combinado das substâncias.

De acordo com os resultados de nosso estudo, não houve efeito benéfico, isolado, do uso de **ômega 3**, por três meses, na cognição de idosas. Foram encontrados outros dois estudos duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados que tiveram como foco investigar o efeito do uso crônico de ômega 3 na cognição de idosos saudáveis. Um deles investigou os efeitos de dois tipos de suplementação com EPA e DHA (1800 mg/dia de EPA-DHA e 400 mg de EPA-DHA), após 26 semanas, na cognição de 302 idosos ⁽²³⁾. Apesar da maior duração, esta pesquisa, assim como em nosso estudo, não encontrou diferenças significativas entre os resultados dos grupos tratamento e placebo em quaisquer das funções cognitivas. Em suma, nossa pesquisa utilizou uma dose diária de 0,2 g de EPA e 0,1 g de ômega-3 DHA, semelhante à dose utilizada por um dos estudos encontrados ⁽²³⁾, durante um menor período de tempo, e obteve resultados semelhantes.

A outra pesquisa encontrada, de caráter duplo-cego, placebo controlado testou os benefícios de uma suplementação de DHA e luteína, durante quatro meses, em 46 mulheres idosas ⁽³¹⁾. Identificaram-se melhoras na fluência verbal das participantes dos grupos tratamento (DHA, Luteína, DHA+luteína), mas não na velocidade de processamento, na acurácia e no humor. No grupo tratamento combinado, a memória e a taxa de aprendizagem melhoraram significativamente ⁽³¹⁾. A dosagem de DHA fornecida por nós foi 800 mg/d, inferior à maior dose utilizada nesta outra pesquisa.

Outras pesquisas encontradas, de caráter longitudinal, avaliaram a dieta dos participantes ou mediram a concentração de PUFA já existentes no plasma. Assim como no presente estudo, um estudo de Portugal ⁽²⁸⁾ não encontrou efeito dos ômegas na função cognitiva de idosos acima de 65 anos. Em contrapartida, redução do declínio cognitivo associado a uma dieta rica em ômega 3 foi relatada em outras quatro pesquisas diferentes ^(26,27,29,30).

Dois estudos verificaram a correlação positiva entre melhor desempenho cognitivo e consumo de peixe adequado ^(24,25). Dentro do grupo de pesquisas que verificaram menor declínio cognitivo relacionado aos usuários de PUFA, há autores que afirmaram que este se deu somente na memória semântica ⁽²²⁾, velocidade sensório-motora ^(22,30), velocidade de processamento ⁽³⁰⁾, função executiva ⁽²²⁾ e fluência verbal ⁽³¹⁾. Nossa pesquisa avaliou memória de curto e longo prazo (declarativa), atenção e aprendizagem, mas não encontrou efeitos de melhora em nenhuma dessas funções.

Em suma, dois estudos obtiveram resultados semelhantes aos encontrados por nossa equipe ^(28,23). Um deles, também duplo-cego, placebo controlado e randomizado, não encontrou efeito do ômega 3, DHA e EPA, na cognição de idosos ⁽²³⁾. Não há consenso sobre quais funções cognitivas são beneficiadas pelo uso crônico de ômega 3. Doses e períodos de tempo diferentes tem sido utilizados.

Além disso, nossa pesquisa não encontrou benefício do uso isolado de extrato seco de ***Ginkgo biloba***, durante três meses, na dose de 80 mg/dia, na cognição de idosos. Outros estudos também não encontraram relação entre uso crônico de ginkgo e melhora nas funções cognitivas ^(60-62, 81-85).

Estudo publicado em 2002 investigou voluntários com idade acima de 60 anos e não encontrou efeitos benéficos de doses diárias de EGb (120 mg), utilizadas durante seis semanas, quando comparados aos de placebo ⁽⁶⁰⁾. Outra pesquisa, utilizando a mesma faixa etária e mesma dose, também não encontrou efeitos positivos na cognição ⁽⁸¹⁾. Um terceiro estudo, de coorte, foi realizado com sujeitos que faziam uso de suplementos (ginkgo e/ou ginseng), por dois anos ou mais, em comparação com sujeitos que não faziam uso destas substâncias. Os resultados não encontraram benefícios na cognição daqueles que faziam suplementação ⁽⁸³⁾.

Outra pesquisa publicada em 2006 avaliou o efeito de um tratamento de três meses, com doses diárias de 120 mg de EGb contra as de placebo. Verificou melhora em apenas um dos 11 testes cognitivos utilizados, favorecendo o grupo ginkgo ⁽⁸⁴⁾. Estudo recente realizado com amostra considerável (n=3.069) investigou o uso crônico de EGb761 240 mg/dia. Os autores concluíram que o extrato não foi efetivo em reduzir a incidência de demência e/ou diminuir o declínio cognitivo, reportando, inclusive maior número de casos de acidentes vasculares cerebrais (AVC) no grupo ginkgo ^(62, 86). Utilizando mesma dosagem, outro estudo encontrou resultado semelhante ⁽⁶¹⁾. Em suma, os estudos relatados administraram uma dose maior de ginkgo que a utilizada por nós, durante um tempo maior, e também não encontraram benefícios na cognição de idosos.

Por outro lado, alguns estudos apresentam resultados divergentes dos encontrados por nós, pois referem efeitos benéficos do uso crônico de ginkgo na cognição de sujeitos mais de 55 anos de idade ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Utilizando uma dose maior de extrato, 240 mg/dia, por um mês, pesquisadores realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado com pessoas de 50 a 60 anos e encontraram efeitos benéficos da ginkgo na função mental e qualidade de vida auto-estimadas, bem como na performance motora. Não foram avaliadas as funções memória, atenção e orientação temporal ⁽⁵⁴⁾. Trabalho semelhante comparou efeitos do uso crônico, seis semanas, de 180 mg de EGB 761 e de placebo em idosos saudáveis e verificou melhoras no grupo tratado com ginkgo em várias medidas de cognição ⁽⁵⁵⁾. A mesma dupla de pesquisadores, utilizando a metodologia anterior, verificou melhoras na cognição, associadas ao uso da substância ⁽⁵⁶⁾. Os benefícios ocorreram na memória, na recuperação tardia das áreas de reconhecimento e recordação de estímulos visuais e cognitivos e no teste denominado *Selective Reminding Test*. Não foram encontradas melhoras nos subtestes Cubos e Procurar Símbolos do WAIS-R ou Reconhecimento de Faces do WMS-III. O auto-relato de melhora foi maior nos pacientes do grupo ginkgo quando comparado aos relatos do grupo placebo.

Pesquisa realizada anteriormente pelo nosso grupo de pesquisadores ⁽⁴²⁾ encontrou resultados benéficos do uso crônico de *Ginkgo biloba*, 80 mg/dia, durante 8 meses. Foram realizadas avaliações cognitivas, teste de viscosidade do sangue e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) em 48 homens idosos. As melhoras ocorreram na inteligência – observada, por exemplo, nos testes Vocabulário, Compreensão e Semelhanças do WAIS-R – nas habilidades visuo-espaciais (testes Procurar Símbolos e Armar objetos do WAIS-R e Blocos de Corsi) e processamento da informação, avaliado pelo tempo de execução dos testes. Houve aumento da viscosidade sanguínea e diminuição da perfusão cerebral em áreas específicas, verificada pela análise dos resultados das SPECT.

Embora haja um número significativo de estudos que apontam que a *Ginkgo biloba* atua melhorando a cognição de adultos e idosos, o delineamento destas pesquisas envolveu um longo período de tratamento ou utilizaram doses maiores da substância, 180 g ou 240 g. A presente pesquisa não encontrou resultados benéficos da ginkgo. Como hipótese para este resultados aventou-se o uso de uma dose pequena de *Ginkgo biloba*, apesar deste ser o padrão comercializado, conjuntamente com um tratamento que pareceu ser pouco prolongado.

Resultados de estudo recente multicêntrico ^(62,86) com uso crônico de extrato seco de ginkgo, com uma dose maior (240mg/dia), em uma amostra de idosos significativa, colocam em questão os benefícios da ginkgo em relação a melhora cognitiva. Outra hipótese é que a ginkgo pode beneficiar o funcionamento cognitivo de idosos, mas esta melhora tende a ter um efeito teto e não persistir a ponto de favorecer uma diminuição do declínio cognitivo.

Finalmente, nossa pesquisa investigou o efeito do uso combinado de ginkgo e ômega 3 em diversas esferas das funções cognitivas. Não encontrou efeitos do uso associado e até mesmo do uso isolado. Apenas um único trabalho, publicado em 2007, verificou a ação conjunta de ômega-3 e ginkgo na cognição e qualidade de vida. Uma amostra de 90 sujeitos foi randomizada nos grupos placebo e suplementação (160 mg de ginkgo, 68 mg de *Gotu kola* e 180 mg DHA) que ingeriram cápsulas durante quatro meses ⁽⁸⁵⁾. Os resultados desta pesquisa são semelhantes aos encontrados por nossa equipe, pois os autores não encontraram melhora no grupo tratamento.

No que diz respeito ao resultado de ausência de benefícios na cognição associada ao uso das duas substâncias utilizadas, é importante considerar que os sujeitos desta pesquisa tinham alta escolaridade. Estudos com brasileiros, utilizando o teste MEEM, apontam que a variável anos de estudo está intimamente relacionada com melhor desempenho e menor impacto no declínio cognitivo ⁽⁶⁷⁾. Assim, a escolaridade pode ter se constituído como complicador na detecção da melhora na cognição por meio das substâncias. Por fim, ao considerarmos o final de cada grupo, é possível considerar que este fator também dificultou comprovar nossa hipótese inicial.

6. CONCLUSÃO

Concluimos que o uso associado do extrato seco de *Ginkgo biloba* e ômega 3, durante três meses, não propiciou melhora cognitiva em idosas de 60 a 70 anos.

- 1) Não foram encontrados efeitos do uso das substâncias, isolado e conjunto, em comparação ao placebo, após três meses, nos testes de memória, aprendizagem, atenção e raciocínio em idosas de 60 a 70 anos com escolaridade igual ou superior a 8 anos.
- 2) Não houve mudanças após tratamento, isolado e conjunto, em comparação ao placebo, nos resultados de escalas que medem sintomas depressivos, ansiedade (como traço de personalidade e a momentânea) e percepção de qualidade de vida.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante destacar que a realização de estudos de caráter duplo-cego, placebo-controlados e randomizados são muito importantes para o desenvolvimento científico e para a investigação dos efeitos de suplementação de dieta e do efeito do uso de fitoterápicos. Ademais, a realização de pesquisas que possibilitem novas formas de melhorar a vida da população idosa e sua qualidade de vida são de grande relevância, tendo em vista a fragilidade deste público, bem como a provável inversão da pirâmide etária brasileira.

Nosso grupo de pesquisadores foi confrontado com desafios no decorrer do estudo. A principal dificuldade foi encontrar participantes que preenchessem os critérios de inclusão. Muitas idosas interessadas nos contataram, mas não apresentavam condições de saúde adequada ou tinham menos de oito anos de escolaridade. O cegamento configurou-se como um fator desencorajador para as voluntárias ingressarem na pesquisa. Outro complicador surgiu durante o processo de divulgação da pesquisa, pois foram publicados, concomitantemente, na mídia brasileira de grande impacto, resultados de pesquisa internacional que não encontrou benefícios do extrato de ginkgo no retardo de declínio cognitivo. Esta notícia retardou o ingresso de voluntárias. Todos os fatores acima mencionados inviabilizaram a proposta inicial de incluir 20 sujeitos em cada grupo da pesquisa, o que fez com que nosso n final fosse reduzido.

Sendo assim, como limitações da presente pesquisa, é possível destacar o número reduzido de sujeitos por grupo. Apesar do uso de tabela para controle de ingestão das cápsulas, não foi possível ter acesso a uma medida real de adesão a tratamento, a tabela caracterizou-se como medida pouco confiável. Além disso, seria importante medir a incorporação das substâncias testadas por meio de exames laboratoriais. É importante desenvolver estudos com homens e mulheres, de maior duração.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riedel, W.J., Jolles, J., 1996. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs Aging*. 8 (4), 245-274.
2. Kramer, A.F., Willis, S.L., 2002. Enhancing the cognitive vitality of older adults. *Curr Dir Psychol Sci*. 5, 173–177.
3. Ernst, E. 2000. The role of complementary and alternative medicine. *Br Med J*. 321,1133-1135.
4. Fornazzari, I.M., Santos, G.R., Olegario, T.G., Santos, J.T., Bortolozo, E.Q. 2007. Ácido Graxo ômega 3 e a Saúde Humana. V Semana de Tecnologia em Alimentos. 2 (1) , 21 a 25 de maio de 2007.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/25072002pidoso.shtm>>. Acesso em: Agosto de 2009.
6. Nahas, T.R., Xavier, G.F., 2004. Atenção, in: Andrade, V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (Org.), *Neuropsicologia hoje*. Artes Médicas, São Paulo, pp. 78-99.
7. Bueno, O.F.A., Oliveira, M.G.M., 2004. Memória e Amnésia, in: Andrade, V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (Org.), *Neuropsicologia hoje*. Artes Médicas, São Paulo, pp. 389-402.
8. Mäder, M.J, Thais, M.E.R.O., Ferreira, M.G.R., 2004. Inteligência: um conceito amplo, in: Andrade, V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (Org.), *Neuropsicologia hoje*. Artes Médicas, São Paulo, pp. 78-99.
9. Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological Assessment*, 3rd Ed. Oxford University Press, New York.
10. Gazzaniga, M. S., Ivry , R. B., Mangun, G. R. 2002. *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. Norton & Company, New York.
11. Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Raz, N., Webb, A.G., Cohen, N.J., McAuley, E. et al. 2003. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 58, 176-180.
12. Antunes, H.K.M., Santos, R.F., Cassilhas, R., Santos, R.V.T., Bueno, O.F.A., Mello, M.T. 2006. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*. 12 (2), 108-14.
13. Santos-Galduróz, R. F. 1999. Alterações cognitivas e de Fluxo Sanguíneo Cerebral decorrentes do envelhecimento normal: estudo dos efeitos do extrato seco de Ginkgo biloba. [Tese de Doutorado] São Paulo: Universidade Federal de São Paulo.
14. Spector, A.A., 1999. Essentiality of fatty acids. *Lipids*. 34, S1-3.

15. Haag, M., 2003. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*. 48 (3), 195-203.
16. Yehuda, S., 2003. Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet*. 92, 37-56.
17. Das, U.N., 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of brain and memory. *Nutrition*. 19, 62-65.
18. Freeman, M.P. 2000. Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry*. 12, 159-165.
19. Uauy, R., Mena, P., Wegher, B., Nieto, S., Salem, N., 2000. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonatos: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr res*. 47, 127-135.
20. Horrobin, D.F., Bennett, C.N. 1999. New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 60 (3), 141-167.
21. Youdim, A.K., Martin, A., Joseph, A.J., 2000. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int. J. Devl Neuroscience*. 18, 383-399.
22. Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Helkala, E.L., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Soininen, H., Kivipelto, M., 2008. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 23 (7), 741-747.
23. van de Rest, O., Geleijnse, J.M., Kok, F.J., van Staveren, W.A., Dullemeijer, C., Olderikkert, M.G., Beekman, A.T., de Groot, C.P., 2008. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 71 (6), 430-438.
24. Requejo, A.M., Ortega, R.M., Robles, F., Navia, B., Faci, M., Aparicio, A., 2003. Influence of nutrition on cognitive function in a group of elderly, independently living people. *Eur Clin Nutr*. 57 (1), S54-S57.
25. Kalmijn, S., van Boxtel, M.P., Ocke, M., Verschuren, W.M., Kromhout, D., Launer, L.J., 2004. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*. 62 (2), 275-280.
26. Morris, M.C., Evans, D.A., Tangney C.C., Bienias, J.L., Wilson, R.S., 2005. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community. *Arch Neurology*. 62, 1-5.
27. van Gelder, B.M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Kromhout, D., 2007. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 85 (4), 1142-1147.

28. Velho, S., Marques-Vidal, P., Baptista, F., Camilo, M.E., 2008. Dietary intake adequacy and cognitive function in free-living active elderly: a cross-sectional and short-term prospective study. *Clin Nutr.* 27 (1), 77-86.
29. Beydoun, M.A., Kaufman, J.S., Satia, J.A., Rosamond, W., Folsom, A.R., 2007. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 85, 1103-1111.
30. Dullemeijer, C., Durga, J., Brouwer, I.A., van de Rest, O., Kok, F.J., Brummer, R.-J.M., van Boxtel, M.P., Verhoef, P., 2007. n-3 Fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr.* 86, 1479-1485.
31. Johnson, E., McDonald, K., Caldarella, S.M., Chung, H., Snodderly, D., 2008. Cognitive Findings of an Exploratory Trial of Docosahexaenoic Acid and Lutein in Older Women. *Nutr Neurosci.* 11, 75-83.
32. Mahadevan S., Park, E. 2008. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci.* 73 (1), R14-19.
33. Smith, J.V., Luo, Y. 2004. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol.* 64, 465-472.
34. McKenna, D.J., Jones, K., Hughes, K. 2001. Efficacy, safety, and use of Ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med.* 7 (5), 70-86, 88-90.
35. Ramassamy, C., Longpre, F., Christen, Y. 2007. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res.* 4, 253-262.
36. Mahady, G.B. 2002. Ginkgo biloba for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs.* 16, 21-32.
37. DeFeudis, F.V., Papadopoulos, V., Drieu, K. 2003. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol.* 17, 405-17.
38. Yang, Y.L., Su, Y.W., Ng, M.C., Chang, C.L., Lu, K.T. 2005. Extract of Ginkgo biloba EGb 761 facilitates fear conditioning measured by fear-potentiated startle. *Neurosci Lett.* 383, 145-150.
39. De Smet, P.A. 2002. Herbal remedies. *N Engl J Med.* 347, 2046-2056.
40. Koch, E., 2005. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine.* 12 (1-2), 10-16.
41. Tang, J., Sun, J., Zhang, Y., Li, L., Cui, F., He, Z. 2007. Herb-drug interactions: effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem Toxicol.* 45, 2441-2445.

42. Santos-Galduróz, R.F., Galduróz, J.C.F., Barbieri, A., Castiglioni, M.L.V., Ytaya, L.Y., Bueno, O.F.A., 2003. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry*. 36, 127-133.
43. Krieglstein, J., Weber, J., 1986. Calcium entry blockers protect brain energy metabolism against ischemic damage. *Adv Exper Med & Biology*. 200, 243-251.
44. Chung, T.W., Ho, C.P., 1999. Changes in viscosity of low shear rates and viscoelastic properties of oxidative erythrocyte suspensions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 21, 99-103.
45. Guyton, A.C. 1997. *Tratado de Fisiologia Médica*. Ed. Interamericana Ltda, Rio de Janeiro.
46. Bridi, R., Crossetti, F., Steffen, V., Henriques, A.T., 1998. Estudo da atividade antioxidante do extrato padronizado de Ginkgo biloba (EGB 761) em hipocampo de ratos. XV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Águas de Lindóia, São Paulo, Brasil.
47. White, H.L., Scates, P.W., Cooper, B.R., 1996. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sciences*. 58, 1315-1321.
48. Mizumoto, N., 1996. Regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral. In: Bases da terapia intensiva neurológica. Stávale, M.C. Livraria Editora Santos.
49. Galduróz, J.C.F., Antunes, H.K., Santos, R.F., 2007. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: A study of the effects of extract of *Allium sativum* and Ginkgo biloba. *Phytomedicine*. 14, 447–451.
50. Stein, D.G., 1994. Brain damage and recovery. *Progr Brain Res*. 100, 203-11.
51. Dumont, E., Arbigny, P.D., Nouvelot, A., 1995. Protection of polyunsaturated fatty acids against iron-dependent lipid peroxidation by a Ginkgo biloba Extrat (EGB 761). *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 17, 83-88.
52. Maitra, I., Marcocci, L., Droy-Lefaix, M.T., Packer, L., 1995. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGB 761. *Biochem Pharmacol*. 49 (11), 1649-1655.
53. Oyama, Y., Chikahisa, L., Ueha, T., Kanemaru, K., Noda, K., 1996. Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res*, 712 (2), 349-352.
54. Cieza, A., Maier, P., Poppel, E., 2003. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers. *Arch Med Res*. 34 (5), 373-381.
55. Mix, J.A., Crews Jr., W.D. 2000. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med*. 6 (3), 219-229.

56. Mix, J.A.; Crews Jr., W.D., 2002. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol.* 17 (6), 267-277.
57. Le Bars, P.L., Katz, M.M., Berman, N., Itil, T.M., Freedman A.M., Schatzberg, A.F., 1997. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA.* 278 (16), 1327-1332.
58. Curtis-Prior, P., Vere, D., Fray, P., 1999. Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function. *J Pharmacy & Pharmacol.* 51 (5), 535-541.
59. Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P.J., Perry, N.S., 1999. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol,* 51 (5), 527-534.
60. Solomon, P.R., Adams, F., Silver A., Zimmer, J., DeVeaux, R., 2002. Ginkgo biloba for memory enhancement; a randomized controlled trial. *JAMA.* 288, 835-840.
61. Dodge, H.H., Zitzelberger, T., Oken, B.S., Howieson, D., Kaye, J., 2008. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology.* 70 (19 pt 2), 1809-1817.
62. Snitz, B.E., O'Meara, E.S., Carlson, M.C., Arnold, A.M., Ives, D.G., Rapp, S.R., Saxton, J., Lopez, O.L., Dunn, L.O., Sink, K.M., DeKosky, S.T., 2009. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA.* 302 (24), 2663-70.
63. Park, D.C., Schwarz, N. (Eds.). 2000. *Cognitive aging: A primer.* Philadelphia: Psychology Press, Taylor & Francis Group, 75-92.
64. Brucki, S.M.D., 2004. Envelhecimento e Memória, in: Andrade, V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (Org.), *Neuropsicologia hoje.* Artes Médicas, São Paulo, pp. 389-402.
65. Proust-Lima C, Amieva H, Letenneur L, Orgogozo JM, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. 2008. Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychol Aging.* 23 (3), 608-620.
66. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12 (3), 189-198.
67. Brucki, S.M.D., Nitrini, R., Caramelli P., Bertolucci, P.H.F., Okamoto I.H., 2003. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 61, 777-781.
68. Marchioli R., Barzi, F., Bomba, E., Chieffo, C., Di Gregorio, D., Di Mascio, R., Franzosi, M.G., Geraci, E. et al., 2002. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. *Circulation.* 105 (16), 1897-1903.

69. Buydens-Branchey L., Branchey M. 2006. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Decrease Anxiety Feelings in a Population of Substance Abusers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 26 (6), 661-665.
70. Antunes, H.K.M., Santos, R.F., Heredia, R.A.G., Bueno, O.F.A., Mello, M.T. 2001. Alterações Cognitivas em Idosas Decorrentes do Exercício Físico Sistematizado. *Revista da Sociedade Brasileira de Atividade Motora Adaptada*. 6, 27-33.
71. Tanaka, K., Quadros, A.C.d., Santos, R.F., Stella, F., Gobbi, L.T.B., Gobbi, S. 2009. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 69 (2), 435-441.
72. Spreen O., Strauss, E.A., 1991. *Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford University Press, New York.
73. Centro Editor de Psicologia Aplicada CEPA, 1992. *Bateria CEPA: Testes de aptidões específicas*. Rio de Janeiro, RJ.
74. Wechsler, D., 1981. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, New York, Psychological Corporation, San Antonio.
75. Yessavage, J.A., 1988. Geriatric depression scale. *Psychopharmacology Bulletin*. 24, 709.
76. Gorenstein, C., Andrade, L. 1996. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29, 453–457.
77. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. D., 1970. *STAI: manual for the State – Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
78. Andreatini, R e Leite, J R. 1994. IDATE traço: adaptação para avaliação da ansiedade durante sete dias. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 43 (5), 259-265.
79. Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., Gandek, B., 1993. *SF-36® Health Survey Manual and Interpretation Guide*. New England Medical Center, The Health Institute, Boston.
80. Ciconelli, R.M., Ferraz, M.B., Santos, W., Meinão, I., Quaresma, M.R., 1999. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida da SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 39 (3), 143-150.
81. Nathan, P.J., Ricketts, E., Wesnes, K., Mrazek, L., Greville, W., Stough, C. 2002. The acute nootropic effects of ginkgo biloba in healthy older human subjects: a preliminary investigation. *Hum Psychopharmacol*. 17, 45-49.
82. Nathan, P.J., Tanner, S., Lloyd, J., Harrison, B., Curran, L., Oliver, C., Stough, C., 2004. Effects of a combined extract of ginkgo biloba and bacopa monniera on cognitive function in healthy humans. *Hum Psychopharmacol*. 19, 91-96.

83. Persson, J., Bringlov, E., Nilsson, L.G., Nyberg, L. (2004). The memory-enhancing effects of ginseng and ginkgo biloba in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)*. 172, 430-434.
84. Burns, N.R., Bryan, J., Nettelbeck, T., 2006. Ginkgo biloba: No robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. *Hum Psychopharmacol*. 21, 27-37.
85. Carlson, J.J., Farquhar, J.W., DiNucci, E., Ausserer, L., Zehnder, J., Miller, D., Berra, K., Hagerty, L., Haskell, W.L., 2007. Safety and efficacy of a ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life, and platelet function in healthy, cognitively intact older adults. *J Am Diet Assoc*. 107 (3), 422-432.
86. DeKosky, S.T., Fitzpatrick, A., Ives, D.G. Saxton, J., Williamson, J., Lopez, O.L., Burke, G., Fried, L., Kuller, L.H., Robbins, J., Tracy, R., Woolard, N., Dunn, L., Kronmal, R., Nahin, R., Furberg, C., 2006. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials*. 27 (3), 238-253.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 1 de novembro de 2007.
CEP 1405/07

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) JOSÉ CARLOS FERNANDES GALDURÓZ
Co-Investigadores: Debora Tobias
Disciplina/Departamento: Psicobiologia/DIMESAD da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: CNPq.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Estudo dos possíveis efeitos da associação da Ginkgo biloba e ômega3 na cognição de voluntários idosos".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional e de intervenção terapêutica randomizado com controle da intervenção.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: .

OBJETIVOS: Verificar os efeitos da associação entre Ginkgo biloba e ômega-3 em idosos saudáveis.

RESUMO: Serão selecionados 80 voluntários saudáveis com idade entre 60 e 70 anos, de ambos os sexos para inicialmente participarem de uma consulta clínica com exames laboratoriais para serem incluídos ou não no estudo. Estudo placebo, duplo-cego, randomizado, em que será administrado, a 80 pacientes idosos normais, o placebo ou uma das três substâncias, via oral, em doses diárias, de cápsulas idênticas com o placebo ou Ginkgo biloba 80mg/dia e os PUFAS, durante 90 dias. Antes do uso das substâncias serão aplicadas escalas e testes neuropsicológicos para avaliação cognitiva (fase zero) Três meses após serão reaplicados os mesmos testes e escalas, que serão as escalas; Geriátrica de Depressão, IDATE; SF-36; Escala de Wechsler de memória, recordação Livre de Palavras, atenção concentrada e mini-exame do estado mental. Os indivíduos serão avaliados de 1 a 2 sessões, com 1 hora e meia de duração. As avaliações serão realizadas dentro da mesma semana da avaliação da viscosidade do sangue. Os resultados serão analisados estatisticamente, utilizando-se Manova para comparação dos efeitos dos tratamentos nos grupos. O nível de significância será corrigido de acordo com o número de comparações. Na análise da magnitude das diferenças entre as amostras será utilizado o cálculo do efeito do tamanho da amostra Effect Size e utilizada ANCOVA para comparação dos desempenhos dos grupos. Para correlacionar a medida de viscosidade do sangue aos escores obtidos nos testes neuropsicológicos, será utilizado o teste de correlação de Pearson.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo buscará uma possível melhora cognitiva em idosos saudáveis.

MATERIAL E MÉTODO: descritos os procedimentos que serão realizados.

TCLE: Foram atendidas as pendências emitidas pelos relatores, encontrando-se adequado, em acordo com a resolução 196/96.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

DETALHAMENTO FINANCEIRO: CNPq.
CRONOGRAMA: 24 meses.
OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.
ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 31/10/2008 e 31/10/2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

CEP 1405/07

ANEXO 2: Termo de consentimento Livre e Esclarecido de Participação em Pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a eficácia da administração de PUFA's na melhora cognitiva (memória, atenção, raciocínio) em pessoas com mais de 60 anos de idade.

Procedimentos

Estou ciente que deverei ingerir, por via oral, duas cápsulas à noite, por 3 meses.

Estou ciente que realizarei cinco visitas regulamentares, onde na primeira visita serão realizados exames clínicos e laboratoriais e então, se respeitados os critérios de inclusão/exclusão do estudo, receberei as cápsulas do estudo suficientes para 1 mês de uso quando retornarei a este Centro de Pesquisas para levar nova quantidade. Estou ciente que serei alocado em um dos quatro grupos experimentais: Grupo Placebo (substância sem efeitos farmacológicos); Grupo Ômega3 (ácido graxo poliinsaturado, comercializados como Proepa®, utilizados como complemento alimentar); Grupo *Ginkgo biloba* ou Grupo Ômega3 + *Ginkgo biloba*.

Através de sorteio entrarei em um dos quatro grupos e somente saberei de qual Grupo participei após o término do estudo. Informarei a ocorrência de eventos adversos. Na última visita após ter terminado o tratamento com a medicação, serei submetido a exames clínicos, laboratoriais e aplicação de escalas.

Declaro ter recebido as instruções necessárias referentes à necessidade de coleta de urina e sangue por via venosa e que serão realizados os seguintes exames clínicos: Urina Tipo I, Hemograma (série branca e vermelha), TGO (Transaminase, glutâmico-oxalacético), TGP (Transaminase glutâmico-pirúvico), Gama GT, Bilirrubinas (total e frações), Creatinina, Uréia, Ácido úrico, Glicose, Triglicérides, Colesterol (total e frações): LDL, HDL, VLDL e T3, T4, TSH, além da verificação da viscosidade sanguínea, sendo o volume de sangue retirado por coleta de 45 ml, perfazendo o total de 90 ml ao final do estudo. Além da realização de exames laboratoriais farei uma bateria de testes psicológicos para avaliar meu desempenho cognitivo.

Estou ciente que o uso de Ômega 3 pode provocar diarreia. O uso de *Ginkgo biloba* pode provocar sonolência nos primeiros dias de uso. De qualquer forma, no caso de ocorrer algum efeito colateral, serei atendido (a) pelo responsável pelo estudo (Dr. José Carlos F. Galduróz, telefone 2149-0168 ou BIP 40038200 código 4015849). Se necessário, este atendimento também será realizado pelo serviço de Pronto-Socorro do Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo.

Terei garantida assistência médica e hospitalar necessária ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento médico de qualquer evento adverso ou danos físicos relacionados à administração

das drogas em estudo e que todas as providências serão tomadas pela Instituição onde será realizado o estudo.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Carlos F. Galduróz, telefone 2149-0168 ou BIP 40038200 código 4015849i, que pode ser encontrado no endereço: Rua Botucatu 862 – 1º andar – São Paulo. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br.

Todas as informações obtidas relativas à minha participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da minha participação.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

É compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Fica assegurada a minha desistência de continuar participando do estudo em qualquer etapa do projeto, e caberá também ao médico pesquisador responsável, a qualquer momento, proceder a minha exclusão se for para o meu bem-estar.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Estudo dos possíveis efeitos da associação da *Ginkgo biloba* e Ômega3 na cognição de voluntários idosos”.

Eu discuti com o Dr. José Carlos F. Galduróz sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

----- Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

----- Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

ABSTRACT

Several studies point to the beneficial effect of *Ginkgo biloba* and omega 3 on cognition in the elderly. The objective of this research was to verify whether the combined use of these substances enhances the cognitive functioning. The study was conceived as a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Altogether, 43 subjects between 60 and 70 years old, female, healthy, with more than 8 years of formal education, have ingested substances on a daily basis, for three months, according to the assigned treatment group: placebo+placebo (n=12), ginkgo+placebo (n=10), ômega3+placebo (n=11), ômega3+ginkgo (n=10), in the form of capsules that could contain 80 mg of ginkgo, 1 gram of fish oil (rich in omega 3) or placebo. Unlike other studies, we found no improvement in cognition of/in any of the four groups. The hypotheses suggested are: time of treatment or insufficient doses of substances.

Key-words: Ginkgo biloba, Fatty acids omega 3, Aging, Cognition