

Reimpressão



Intervenção de 24 meses com formulação específica com múltiplos nutrientes em pessoas com doença de Alzheimer prodrômica (LipiDiDiet): estudo randomizado, duplo-cego e controlado

Hilkka Soininen, Alina Solomon, Pieter Jelle Visser, Suzanne B Hendrix, Kaj Blennow, Miia Kivipelto, Tobias Hartmann, em nome do grupo do estudo clínico LipiDiDiet

Lancet Neurol 2017; 16: 965–75

Key Account Manager
Fabiola Roio
T: +55 (11) 5105 8579
f.roio@elsevier.com

The *Lancet Neurology* is a
monthly subscription journal.
For further information on
how to subscribe please
contact our
Subscription Department
T: +44 (0) 1865 843077
F: +44 (0) 1865 843970
custserv@lancet.com
(North America)
T: +1 (800) 462 6198
F: +1 (800) 327 9021
USLancetCS@elsevier.com

Printed by
Elsevier Editora Ltda.
(A member of Elsevier)
Rua Quintana, 753, 9º andar
Brooklin, São Paulo/SP - Brazil
CEP: 04569-011
Tel. +55 11 5105-8555
PHAxxxxxx

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved. This journal and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier Ltd, and the following terms and conditions apply to their use. *The Lancet* is a trade mark of Elsevier Limited.

Publication information *The Lancet Neurology* (ISSN 1474-4422) is published monthly by Elsevier (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK). Periodicals postage paid at Rahway, NJ, USA. POSTMASTER: send address corrections to *The Lancet Neurology* c/o Mercury International, 365 Blair Road, Avenel, NJ 07001, USA.

Photocopying Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission of the Publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

Permissions may be sought directly from Elsevier Global Rights Department, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK, tel: +1 215 239 3804 or +44 (0)1865 843830, fax: +44 (0)1865 853333, email healthpermissions@elsevier.com

In the USA, users may clear permissions and make payments through the Copyright Clearance Center Inc, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA; tel: +1 (978) 7508400, fax: +1 (978) 646-8600.

Other countries may have a local reprographic rights agency for payments.

Derivative works Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution.

Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations.

Electronic storage or usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this journal, including any article or part of an article.

Except as outlined above, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Address permissions requests to: Elsevier Health Sciences Rights Department, at the mail, fax, and email addresses noted above.

Notice Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor, the International Advisory Board, or Elsevier Ltd.

Intervenção de 24 meses com formulação específica com múltiplos nutrientes em pessoas com doença de Alzheimer prodrômica (LipiDiDiet): estudo randomizado, duplo-cego e controlado



Hilkka Soininen, Alina Solomon, Pieter Jelle Visser, Suzanne B Hendrix, Kaj Blennow, Miia Kivipelto, Tobias Hartmann, em nome do grupo do estudo clínico LipiDiDiet*

Sumário

Introdução A nutrição é um importante fator de risco modificável na doença de Alzheimer. Estudos prévios sobre a formulação com múltiplos nutrientes Fortasyn Connect mostraram benefícios na demência leve pela doença de Alzheimer. O estudo LipiDiDiet investigou os efeitos do Fortasyn Connect sobre a cognição e medidas relacionadas na doença de Alzheimer prodrômica. Reportamos, aqui, os resultados de 24 meses do estudo.

Métodos O estudo LipiDiDiet foi um ensaio randomizado, controlado, duplo-cego, com grupos paralelos e multicêntrico de 24 meses (11 centros na Finlândia, Alemanha, Holanda e Suécia), com extensões opcionais de tratamento duplo-cego por 12 meses. O estudo incluiu indivíduos com doença de Alzheimer prodrômica, definida de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho, na sua primeira versão (IWG-1). Os participantes foram randomizados (na proporção de 1:1) para o produto ativo (125 mL uma vez ao dia de bebida com Fortasyn Connect) ou o produto de controle. A randomização foi gerada por computador em procedimento centralizado e blocos de quatro, estratificados por centro do estudo. Nenhum dos membros da equipe do estudo ou dos participantes teve acesso aos dados da randomização. O desfecho primário foi a alteração no escore de uma bateria de testes neuropsicológicos (NTB). A análise considerou a população definida por intenção de tratamento modificada. As análises de segurança incluíram todos os participantes que consumiram pelo menos uma dose do produto do estudo. Este estudo foi registrado no Registro Holandês de Estudos Clínicos, sob o número NTR1705.

Achados Entre 20 de abril de 2009 e 3 de julho de 2013, 311 de 382 participantes selecionados foram randomizados para o grupo ativo ($n = 153$) ou para o grupo-controle ($n = 158$). A alteração média no NTB, desfecho primário do estudo, foi de $-0,028$ ($DP = 0,453$) no grupo ativo e $-0,108$ ($0,528$) no grupo-controle; a diferença média estimada entre os tratamentos foi de $0,098$ (IC de $95\% = -0,041$ a $0,237$; $p = 0,166$). O declínio no grupo-controle foi menor que a estimativa feita antes do estudo, de $-0,4$ durante 24 meses. Descontinuaram a participação do estudo 66 (21%) participantes. Ocorreram eventos adversos graves em 34 (22%) participantes do grupo ativo e 30 (19%) do grupo-controle ($p = 0,487$); nenhum dos quais foi considerado relacionado à intervenção do estudo.

Interpretação A intervenção não teve efeito significativo sobre o desfecho primário de NTB em 2 anos na doença de Alzheimer prodrômica. Contudo, o declínio cognitivo nessa população foi muito menor que o esperado, tornando o desfecho primário inadequadamente dimensionado. Observaram-se diferenças entre os grupos nos desfechos secundários de progressão da doença com medidas cognitivas e funcionais e na atrofia do hipocampo. São necessários novos estudos de abordagens nutricionais com amostras maiores, duração mais prolongada ou um desfecho primário mais sensível nessa população pré-demência.

Fonte financiadora 7º Programa Estruturado da Comissão Europeia.

Copyright © dos autores. Publicado pela Elsevier Ltd. Este é um artigo de acesso livre, nos termos da licença CC BY 4.0.

Introdução

A evolução da doença de Alzheimer é caracterizada por uma neuropatologia progressiva cumulativa ao longo de décadas. À fase assintomática inicial se segue uma fase prodrômica com comprometimento cognitivo e funcional leve, mas perceptível,¹ e, eventualmente a progressão para a demência. Essa progressão gradual cria uma janela de oportunidade para intervenções nos estágios iniciais da

doença.² Critérios específicos para definir a fase prodrômica da doença de Alzheimer foram propostos com o uso de biomarcadores e critérios clínicos,³⁻⁵ mas não há tratamento farmacológico atualmente disponível para indivíduos com doença de Alzheimer prodrômica. O desenvolvimento de intervenções seguras e efetivas nos estágios iniciais da doença de Alzheimer continua imperioso. Estudos de prevenção nos últimos 2 anos mostraram resulta-

Lancet Neurol 2017; 16: 965-75

Publicado online em
30 de outubro de 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30332-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30332-0)

Ver **Comentários** na página 946

*Os membros do grupo do estudo estão listados no apêndice

Departamento de Neurologia, Instituto de Medicina Clínica, Universidade do Leste da Finlândia, Kuopio, Finlândia (Prof. H Soininen PhD, A Solomon PhD, Prof. M Kivipelto PhD); Neurocentro, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de Kuopio, Finlândia (Prof. H Soininen); Departamento de Geriatria Clínica, Departamento de Neurobiologia, Ciências da Saúde e Sociedade, Instituto Karolinska, Huddinge, Suécia (A Solomon, Prof. M Kivipelto); Unidade de Estudos Clínicos, Departamento de Medicina Geriátrica, Hospital Universitário Karolinska, Huddinge, Suécia (A Solomon, Prof. M Kivipelto); Departamento de Psiquiatria e Neuropsicologia, Centro de Alzheimer Limburg, Universidade de Maastricht, Holanda (P J Visser PhD); Departamento de Neurologia, Centro de Alzheimer, Amsterdam Neuroscience, Centro Médico Universitário VU, Amsterdã, Holanda (P J Visser); Pentara Corporation, Salt Lake City, UT, EUA (S B Hendrix PhD); Departamento de Psiquiatria e Neuroquímica, Instituto de Neurociências e Fisiologia, Academia Sahlgrenska da Universidade de Gotemburgo, Mölndal, Suécia (K Blennow PhD); Laboratório de Neuroquímica Clínica, Hospital Universitário Sahlgrenska, Mölndal, Suécia

(K Blennow); e Instituto Alemão de Prevenção da Demência (DIDP), Faculdade Médica e Departamento de Neurologia Experimental, Universidade Saarland, Hamburgo, Alemanha (Prof. T Hartmann PhD)

Correspondência: Prof Hilikka Soininen, Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland hilikka.soininen@uef.fi

Veja o apêndice [online](#)

Contextualização da pesquisa

Evidências disponíveis antes deste estudo

Conduzimos uma busca no *website* ClinicalTrials.gov, na Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos da OMS e no PubMed (entre 1º de janeiro de 1950 e 20 de dezembro de 2016), utilizando os termos de busca “Alzheimer’s disease” e “Fortasyn” ou “Souvenaid”. Não houve restrições de idioma na pesquisa. Somente os artigos que reportavam estudos clínicos sobre o Souvenaid ou o Fortasyn Connect em pacientes com doença de Alzheimer foram incluídos. Identificamos três estudos controlados e randomizados de 12 a 24 semanas: Souvenir I (225 pacientes virgens de tratamento medicamentoso com demência leve da doença de Alzheimer), Souvenir II (259 pacientes virgens de tratamento medicamentoso com demência leve da doença de Alzheimer) e S-Connect (527 pacientes com demência leve a moderada da doença de Alzheimer tratados com medicações). Reportou-se melhora da memória na doença de Alzheimer leve, mas não na moderada. Os três estudos controlados e randomizados reportaram que a intervenção foi bem tolerada e apresentou bom perfil de segurança, tanto isoladamente como em combinação com medicações para a doença de Alzheimer. O estudo LipiDiDiet difere dos estudos prévios sobre essa combinação de múltiplos nutrientes porque focaliza a doença de Alzheimer prodrômica e avalia uma duração mais prolongada da intervenção.

Contribuição deste estudo

O estudo LipiDiDiet é o primeiro estudo controlado e randomizado de longo prazo concluído que focaliza a doença de Alzheimer prodrômica, definida de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho (IWG-1). Observou-se benefício em relevantes medidas secundárias de parâmetros cognitivo-funcionais, mas não no desfecho primário da bateria de testes neuropsicológicos ou em outras medidas secundárias, inclusive no diagnóstico de demência. Nossos achados reforçam a hipótese de que a intervenção precoce no processo contínuo da doença pode proporcionar benefícios mais prontamente que a intervenção tardia.

Implicações de todas as evidências disponíveis

Nossos resultados enfatizam a dificuldade na definição de medidas de desfecho sensíveis para estudos clínicos sobre a doença de Alzheimer prodrômica. O possível impacto na progressão da doença, combinado a aspectos da viabilidade, como a adesão ao tratamento observada em longo prazo, os custos moderados da intervenção e a possível facilidade relativa da sua implantação na prática clínica, bem como a evidente necessidade de tratamento, justifica novas pesquisas sobre intervenções com múltiplos nutrientes na doença de Alzheimer inicial.

dos promissores de abordagens multimodais não farmacológicas, inclusive de intervenções dietéticas.^{6,7}

A dieta é um importante fator de risco modificável da demência,⁸ e uma intervenção nutricional no comprometimento cognitivo leve mostrou efeitos sobre a atrofia cerebral.⁹ O LipiDiDiet é um consórcio de pesquisa que estuda o impacto pré-clínico e clínico da nutrição na doença de Alzheimer. Essa pesquisa resultou em intervenções dietéticas experimentais, que contribuíram para o desenvolvimento do alimento médico Souvenaid (da Nutricia; Zoetermeer, Holanda), cujo componente ativo é uma combinação de múltiplos nutrientes (Fortasyn Connect), a qual contém ácido docosa-hexanoico (DHA); ácido eicosapentaenoico (EPA); monofosfato de uridina; colina; vitaminas B12, B6, C, E e ácido fólico; fosfolípidios e selênio.¹⁰ Esses nutrientes foram selecionados com base nas suas propriedades biológicas e neuroprotetoras previamente estabelecidas e combinados especificamente para aumentar a eficácia em comparação com os nutrientes isolados. O objetivo foi proporcionar uma neuroproteção, por meio da atuação em processos patológicos, na doença de Alzheimer inicial – ou seja, fornecer compostos limitantes da velocidade para a síntese de fosfolípidios cerebrais e atuar em múltiplos processos patológicos relacionados à doença de Alzheimer

in vivo.¹¹⁻¹⁷ Os resultados de estudos animais mostraram que essa combinação de múltiplos nutrientes melhorou a composição da membrana neuronal; aumentou a formação de sinapses, a neurotransmissão colinérgica, o fluxo sanguíneo e a perfusão cerebrais; preservou a integridade neuronal; restaurou a neurogênese do hipocampo; reduziu a patologia beta-amiloide; melhorou a cognição.¹⁵⁻²¹ Já se observou também que as concentrações desses nutrientes estão mais baixas no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer.²² Para uso clínico, o Fortasyn Connect foi adaptado para atender às necessidades nutricionais na presença da patologia da doença de Alzheimer. Dois estudos clínicos randomizados prévios envolvendo pacientes com doença de Alzheimer leve reportaram que a ingestão diária de Fortasyn Connect por 3 a 6 meses melhorou o desempenho da memória,^{23,24} aumentou medidas neurofisiológicas da atividade sináptica e aumentou a conectividade funcional do cérebro.^{24,25} Um terceiro estudo clínico randomizado²⁶ envolvendo pacientes com demência leve a moderada da doença de Alzheimer não reportou benefícios. Portanto, há uma heterogeneidade nos benefícios proporcionados pelo Fortasyn Connect nos estudos prévios. Todos os estudos reportaram um perfil de segurança positivo,^{23,24,27} e o tratamento

foi bem tolerado em combinação com medicações para a doença de Alzheimer.²⁶ Uma análise desses estudos indicou que o Fortasyn Connect pode induzir efeitos clinicamente detectáveis em pacientes com demência leve da doença de Alzheimer,²⁸ mas não tornou mais lento o declínio cognitivo da demência na doença de Alzheimer leve a moderada.²⁶ Considerando-se a hipótese de que a intervenção mais precoce poderia ser mais benéfica, o estudo LipiDiDiet foi delineado para investigar os efeitos do Fortasyn Connect sobre a cognição e medidas relacionadas na doença de Alzheimer prodrômica.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

O estudo LipiDiDiet foi um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico de 24 meses, conduzido em 11 centros na Finlândia, Alemanha, Holanda e Suécia (veja o apêndice) com um a quatro períodos de extensão opcionais, com tratamento duplo-cego de 12 meses. Os participantes foram primariamente recrutados em clínicas de problemas de memória e submetidos a avaliações de rotina no ano prévio à triagem. O estudo foi concluído conforme o planejado. Reportamos, aqui, os achados de 24 meses; os estudos de extensão estão atualmente em andamento e serão reportados futuramente. **Incluimos participantes de 55 a 85 anos de idade** com escore no Miniexame do Estado Mental (MMSE) de 24 pontos ou mais (≥ 20 se o nível educacional fosse ≤ 6 anos) que preenchiam os critérios para doença de Alzheimer prodrômica,³ definida por transtorno episódico de memória [desempenho abaixo de um desvio-padrão em dois entre oito testes cognitivos (dos quais pelo menos um da memória)] e evidências de patologia subjacente da doença de Alzheimer, com base em achados positivos em pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos: LCR, ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de prótons (PET) com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG) (veja a lista completa dos critérios de inclusão no apêndice). Foram excluídos os participantes com demência segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV); histórico de uso de donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina, uso de formulações com ômega 3, abuso de álcool ou drogas, transtornos depressivos maiores (DSM-IV) ou outras condições concomitantes graves, ingestão de mais de 200% das doses diárias recomendadas de vitamina B6, B12, ácido fólico, vitamina C ou vitamina E, aqueles que tivessem participado de outro estudo clínico nos últimos 30 dias e aqueles com RM ou tomografia computadorizada (TC) compatível com o diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC), sangramento intracraniano, lesão tumoral ou hidrocefalia de pressão normal (mínimas alterações

na substância branca e até dois infartos lacunares considerados clinicamente insignificantes foram permitidos). Os participantes que evoluíram para demência durante o estudo puderam continuar no ensaio e iniciar uma medicação aprovada para a doença de Alzheimer, a critério do clínico. O protocolo foi alterado para permitir que os participantes que evoluíssem para demência passassem a receber o produto ativo depois que este se tornasse geralmente disponível (veja o apêndice). O protocolo do estudo e os formulários de consentimento foram aprovados pelos comitês de ética locais de todos os centros participantes, e todos os participantes forneceram um consentimento esclarecido por escrito antes da sua participação no estudo. O estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização.

Randomização e mascaramento

Os participantes elegíveis foram randomizados (na proporção de 1:1) para receber o produto ativo ou o produto de controle uma vez ao dia, de acordo com uma lista de randomização gerada por computador pela Nutricia Research, com estratificação por centro participante, em blocos de quatro. Os participantes receberam envelopes selados opacos. Após a aceitação de um participante no estudo, o envelope com o menor número não usado foi aberto no centro, contendo o código para aquele participante. Os produtos ativo e de controle eram isocalóricos e similares em aparência e sabores (baunilha e morango). Nenhum membro da equipe do estudo e nenhum participante, inclusive os pesquisadores e as equipes de cada centro, tiveram acesso aos dados da randomização. Somente o estatístico independente do estudo e o comitê independente de monitoramento de dados, que revisou os dados preliminares para fins de segurança e eficácia, tiveram acesso parcial aos dados da randomização.

Procedimentos

Incluimos os participantes elegíveis em uma visita de triagem e avaliação basal combinadas ou durante uma visita basal separada. As avaliações de eficácia foram feitas no período basal e após 6, 12 e 24 meses (veja o apêndice). Os centros participantes do estudo receberam treinamento nas técnicas de avaliação dos desfechos. As visitas ao enfermeiro ou médico do estudo foram agendadas a cada 3 meses durante o primeiro ano e, subsequentemente, a cada 6 meses. Para manter a motivação, verificar a adesão ao protocolo e monitorar a segurança, os participantes foram contatados por telefone ao longo de todo o estudo (uma vez por mês nos primeiros 6 meses e, subsequentemente, a cada 2 meses). Os produtos do estudo foram entregues aos participantes a cada 3 meses. Os partici-

pantes do grupo ativo receberam o alimento médico Souvenaid, uma bebida para uso de 125 mL uma vez ao dia que contém a combinação específica de nutrientes

Fortasyn Connect (veja o apêndice). Os participantes do grupo-controle receberam uma bebida de controle para uso de 125 mL uma vez ao dia. O produto do estudo foi produzido pela Nutricia (Zoetermeer, Holanda).

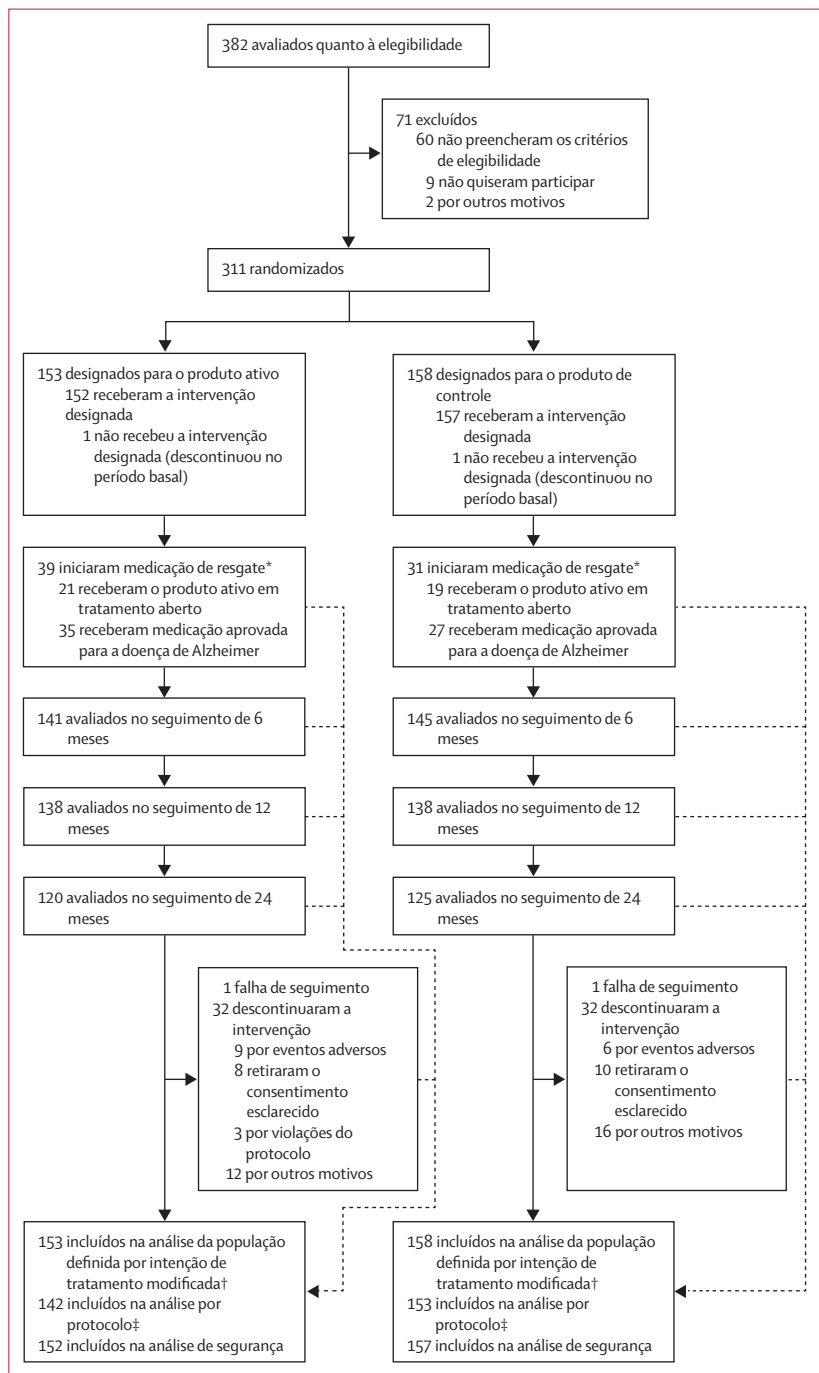


Figura 1: Perfil do estudo

*A medicação de resgate foi definida pelo uso do produto ativo ou de medicação aprovada para a doença de Alzheimer após a progressão para demência. †Todos os participantes randomizados, excluindo-se os dados de visitas ocorridas após o início de medicação de resgate. ‡As visitas respectivas dos participantes também foram excluídas em casos de grandes violações do protocolo; número baseado nos participantes com pelo menos uma visita de seguimento na população definida por protocolo.

Desfechos

O desfecho primário de eficácia foi a alteração em 24 meses de um escore composto do desempenho cognitivo, baseado em uma bateria de testes neuropsicológicos (NTB; veja o apêndice)²⁹ e avaliado por neuropsicólogos do estudo em cada centro participante, no início do estudo e após 6, 12 e 24 meses. Com base nos avanços das pesquisas sobre a doença de Alzheimer e nos resultados de um estudo clínico com o produto ativo,²⁴ adenos ao protocolo foram feitos depois do início do estudo e antes do bloqueio do banco de dados, para especificar os escores compostos da NTB e limitar o uso de desfechos secundários (veja o apêndice). O desfecho primário da NTB foi um escore Z composto, baseado no Consórcio para Implantação de um Registro da Doença de Alzheimer (CERAD), com evocação imediata de lista aprendida de 10 palavras, evocação tardia de 10 palavras do CERAD, reconhecimento de 10 palavras do CERAD, fluência por categoria e teste de substituição de dígitos por letras (LDST, na sigla original em inglês). Foram desfechos secundários o domínio de memória da NTB (escore Z composto baseado na evocação imediata, evocação tardia e reconhecimento da lista de 10 palavras do CERAD), domínio da função executiva da NTB [escore Z composto baseado na fluência por categoria, no escore total revisado da sequência de dígitos da Escala de Memória de Wechsler, condição C do teste de comutação de conceito (corrigida em relação aos valores zero) e LDST] e escore total na NTB (escore Z composto baseado em todos os 16 itens da NTB). Os escores compostos foram calculados na forma de escores Z padronizados em relação à média basal e ao DP, de tal forma que escores mais altos sugerem melhor desempenho. Outros desfechos secundários, avaliados no início do estudo e após 12 e 24 meses, a menos que haja indicação em contrário, foram a alteração entre os valores basal e após 24 meses da escala de Classificação Clínica da Demência – Soma de Quadros (CDR-SB, na sigla original em inglês), os volumes cerebrais baseados em exame de RM (imagens anatômicas tridimensionais ponderadas em T1 dos volumes totais do hipocampo, de todo o cérebro e dos ventrículos; detalhes da aquisição da imagem de RM e da análise centralizada podem ser encontrados no apêndice), progressão para demência (de acordo com os critérios definidos pelo DSM-IV, pelo Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e da Comunicação e AVC e com os critérios de doença de Alzheimer da Associação de Doença de Alzheimer de Transtornos

Relacionados), concentrações séricas de colesterol HDL e LDL, níveis plasmáticos de ácidos graxos (DHA e EPA, avaliados no início do estudo e após 3, 6, 12 e 24 meses; veja detalhes das análises laboratoriais no apêndice) e nível de DHA no LCR (a análise do LCR ainda não foi concluída). As avaliações de segurança incluíram os eventos adversos, o uso de medicações concomitantes, o consumo de suplementos nutricionais, a adesão ao uso do produto do estudo, os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica) e testes laboratoriais de segurança clínica. Para monitorar a adesão ao uso do produto do estudo, pedimos aos participantes que registrassem a quantidade do produto do estudo consumida em um diário, coletado a cada visita do estudo. A adesão ao uso do produto do estudo foi definida pela porcentagem desse produto usado ao longo de todo o período do estudo, em relação à dosagem prescrita. O cálculo da adesão incluiu somente os participantes que preencheram o diário sobre o produto do estudo em pelo menos 75% do tempo em que permaneceram de fato no estudo. Um cálculo adicional de sensibilidade foi conduzido para incluir todos os dados disponíveis até a introdução de medicação de resgate (definida pelo uso do produto ativo ou de medicação aprovada para a doença de Alzheimer após a progressão para demência). Nos dois cálculos, atribuiu-se valor 0 aos dados faltantes no diário de consumo do produto do estudo. Codificamos os eventos adversos de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (versão 18.0).

Análises estatísticas

Com base em um teste *t* e um nível de significância de 5%, calculamos que uma amostra de 300 participantes randomizados seria suficiente para conferir poder estatístico de 90% para detecção de uma diferença de 40% na alteração do escore da NTB entre os grupos ao final do estudo. Com base nos resultados de um estudo envolvendo pacientes com demência leve da doença de Alzheimer,²⁹ estimamos que o escore *Z* da NTB no grupo-controle seria reduzido em -0,4 (DP = 0,4) ao longo dos 24 meses. O tamanho da amostra admitiria uma taxa de abandono de 20%. Realizamos uma reestimativa cega pré-especificada do DP para avaliar a adequação do tamanho da amostra calculado. Representantes do Consórcio LipiDiDiet revisaram os DPs calculados com o conjunto de dados preliminares e concluíram que os valores eram compatíveis com os DPs estimados no protocolo. Além disso, fizemos um adendo ao protocolo para incluir uma análise preliminar de segurança (ocorrência de eventos adversos) e eficácia depois que aproximadamente um terço dos participantes tivesse concluído o estudo. Análises entre grupos com os dados da randomização parcialmente revelados foram

	Controle (n = 158)	Ativo (n = 153)
Idade (anos)		
Média (DP)	70,7 (6,2)	71,3 (7,0)
Mediana (variação)	71 (52–84)	72 (50–86)
Sexo		
Homens	73 (46%)	81 (53%)
Mulheres	85 (54%)	72 (47%)
Origem étnica		
Branços	157 (99%)	152 (99%)
Negros	0 (0)	1 (1%)
Outros	1 (1%)	0 (0)
Educação (anos)	10,7 (3,6)	10,6 (3,9)
Miniexame do Estado Mental	26,9 (1,9)	26,4 (2,1)
Genótipo APOE ε4*		
Portadores	90/143 (63%)	83/138 (60%)
Não portadores	53/143 (37%)	55/138 (40%)
Medidas cognitivas (escore <i>Z</i> composto)		
NTB – desfecho primário	0,00 (0,68)	-0,00 (0,70)
NTB – domínio da memória	0,03 (0,82)	-0,02 (0,87)
NTB – domínio da função executiva	-0,01 (0,71)	0,01 (0,71)
NTB total	-0,02 (0,56)	0,02 (0,57)
CDR-SB	1,75 (1,14)	1,87 (1,17)
Volumes cerebrais no exame de RM (cm ³)†		
Volume total do hipocampo	5,70 (1,25)	5,62 (1,10)
Volume de todo o cérebro	1.377,30 (84,08)	1.370,56 (81,64)
Volume ventricular	53,95 (25,31)	58,35 (26,66)
LCR†		
Aβ ₄₂ (pg/mL)	401,1 (196,1)	426,9 (292,7)
(Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀) × 10	0,62 (0,25)	0,65 (0,29)
Tau total (pg/mL)	634,8 (287,7)	591,9 (260,9)
Tau fosforilada (pg/mL)	80,3 (30,6)	74,2 (25,8)

Os dados indicam as médias (DP), *n* (%), *n*/*N* (%) ou a mediana (variação). NTB = bateria de testes neuropsicológicos. CDR-SB = escala de Classificação Clínica da Demência – Soma de Quadros. Aβ = amiloide β. *Os dados disponíveis não incluem todos os participantes randomizados. As porcentagens foram calculadas com base no número de participantes com dados disponíveis. †Dados de análise centralizada do LCR disponíveis de *n* = 107 e dados de RM de *n* = 279 (apêndice).

Tabela 1: Características basais

conduzidas pelo estatístico independente do estudo, e os resultados foram revisados pelo comitê independente de monitoramento de dados, que recomendou a continuidade do estudo sem modificações.

Para obtenção dos escores *Z* compostos da NTB, calculamos a média dos escores *Z* de itens individuais da NTB, que foram ponderadas de acordo com o número de itens disponíveis da NTB. Os números mínimos de itens da NTB exigidos foram quatro em cinco para o desfecho primário da NTB, três em três para o domínio de memória da NTB, três em quatro para o domínio de função executiva da NTB e 12 de 16 para o total da NTB. As análises consideraram a população definida por intenção de tratamento modificada (mITT), com todos os participan-

	Controle (n = 158)		Ativo (n = 153)		Diferença Estimativa (IC de 95%)¶	Modelo misto*, valor de p	Análise de sensibilidade†, valor de p	Magnitude do efeito‡, d de Cohen
	Média (DP) §	n	Média (DP) §	n				
Desfecho primário								
Desfecho primário da NTB (escore Z)								
População ITT modificada	-0,108 (0,528)	141	-0,028 (0,453)	134	0,098 (-0,041 a 0,237)	0,166	0,214	0,17
População definida por protocolo	-0,122 (0,570)	123	0,045 (0,414)	116	0,140 (-0,017 a 0,296)	0,080	0,043	0,24
Desfechos secundários								
Domínio de memória da NTB (escore Z)								
População ITT modificada	-0,130 (0,619)	140	0,003 (0,569)	134	0,138 (-0,027 a 0,303)	0,101	0,112	0,17
População definida por protocolo	-0,151 (0,663)	122	0,083 (0,532)	116	0,181 (-0,005 a 0,367)	0,057	0,026	0,25
Domínio de função executiva da NTB (escore Z)								
População ITT modificada	-0,039 (0,506)	141	-0,145 (0,445)	133	-0,043 (-0,180 a 0,095)	0,541	0,281	-0,08
População definida por protocolo	-0,045 (0,546)	123	-0,090 (0,381)	115	0,009 (-0,137 a 0,155)	0,906	0,854	0,01
Escore NTB total (escore Z)								
População ITT modificada	-0,059 (0,400)	140	-0,047 (0,347)	134	0,027 (-0,078 a 0,132)	0,612	0,729	0,07
População definida por protocolo	-0,061 (0,419)	122	-0,006 (0,317)	116	0,058 (-0,056 a 0,172)	0,316	0,352	0,15
CDR-SB								
População ITT modificada	1,12 (1,72)	119	0,56 (1,32)	111	-0,60 (-1,01 a -0,19)	0,005	0,004	0,33
População definida por protocolo	1,07 (1,82)	98	0,40 (1,13)	94	-0,72 (-1,16 a -0,28)	0,002	0,002	0,43
Volume total do hipocampo na RM (cm³)								
População ITT modificada	-0,43 (0,33)	104	-0,30 (0,27)	96	0,12 (0,04 a 0,21)	0,005	0,005	0,22
População definida por protocolo	-0,42 (0,32)	90	-0,28 (0,28)	86	0,12 (0,03 a 0,21)	0,010	0,008	0,20
Volume de todo o cérebro na RM (cm³)								
População ITT modificada	-24,24 (20,93)	90	-20,27 (17,79)	83	3,66 (-2,81 a 10,14)	0,265	0,284	0,21
População definida por protocolo	-23,88 (19,90)	77	-17,89 (16,88)	73	5,04 (-2,02 a 12,10)	0,160	0,137	0,29
Volume ventricular na RM (cm³)								
População ITT modificada	7,80 (5,53)	106	5,96 (4,66)	94	-1,36 (-2,70 a -0,03)	0,046	0,042	0,22
População definida por protocolo	7,40 (4,79)	92	5,39 (4,50)	83	-1,40 (-2,79 a -0,02)	0,046	0,042	0,20

n = número de participantes com pelo menos um valor subsequente ao valor basal no modelo misto. Os valores de p referem-se ao efeito da intervenção em 24 meses. NTB = bateria de testes neuropsicológicos. CDR-SB = escala de Classificação Clínica da Demência – Soma de Quadros. MMSE = Miniexame do Estado Mental. *Modelo misto: modelo linear misto para os dados longitudinais que tomou a variação em relação ao valor inicial como desfecho, o escore basal e o escore MMSE basal como covariáveis e a medida do tempo real como variável contínua. †Análise de sensibilidade: modelo misto de medidas repetidas que tomou a variação em relação ao valor inicial como desfecho, o escore basal e o escore MMSE basal como covariáveis, e o momento da visita planejada como variável categórica. ‡O coeficiente d de Cohen da magnitude padronizada do efeito foi calculado com base na diferença média entre os tratamentos em 24 meses, como estimado no modelo misto e com DP agrupado; os resultados são apresentados de forma que um tamanho do efeito positivo indica melhora no desempenho do grupo ativo, em comparação com o grupo-controle, e vice-versa. §Os dados dos grupos ativo e de controle são apresentados na forma de alteração média observada entre o valor basal e após 24 meses (DP). ¶A diferença (grupo ativo menos grupo-controle) foi calculada com base nas médias dos mínimos quadrados da alteração entre o valor inicial e após 24 meses, conforme estimado no modelo misto. ||Escore mais altos indicam pior desempenho; em todos os outros desfechos, escores mais altos indicam melhor desempenho.

Tabela 2: Desfecho primário e principais desfechos secundários

tes randomizados, excluindo-se os dados obtidos após a introdução de medicação de resgate. Realizamos análises por protocolo, considerando todos os participantes da população mITT, exceto as visitas respectivas aos participantes com grandes violações do protocolo, definidas durante uma revisão dos dados dos dados mascarados. O motivo mais comum para a exclusão da análise por protocolo foi uma irregularidade substancial na ingestão do produto do estudo (veja o apêndice). Todos os participantes randomizados que consumiram pelo menos uma dose do produto do estudo foram incluídos nas análises de segurança. Para permitir uma avaliação separada dos dados coletados antes e depois da mudança para o produto ativo do estudo após a progressão para demência, realizaram-se análises de segurança em duas fases:

a fase de tratamento duplo-cego e a fase de tratamento ativo. Analisamos o desfecho primário e todos os desfechos secundários do tipo contínuo conforme as especificações prévias do plano de análise estatística, utilizando um modelo linear misto para os dados longitudinais, tomando-se a alteração em relação ao valor basal como variável de resposta e o tempo linear (dias a contar do período basal do estudo), o escore basal, o tratamento randomizado e o tempo x tratamento como efeitos fixos. O modelo adotado tem três níveis: medidas, participantes e centros do estudo. Usamos um intercepto randômico com componentes de variância e estrutura de covariância dentro de cada centro participante (centros pequenos foram agrupados por país) e um intercepto randômico com coeficiente de inclinação da curva do tempo, com

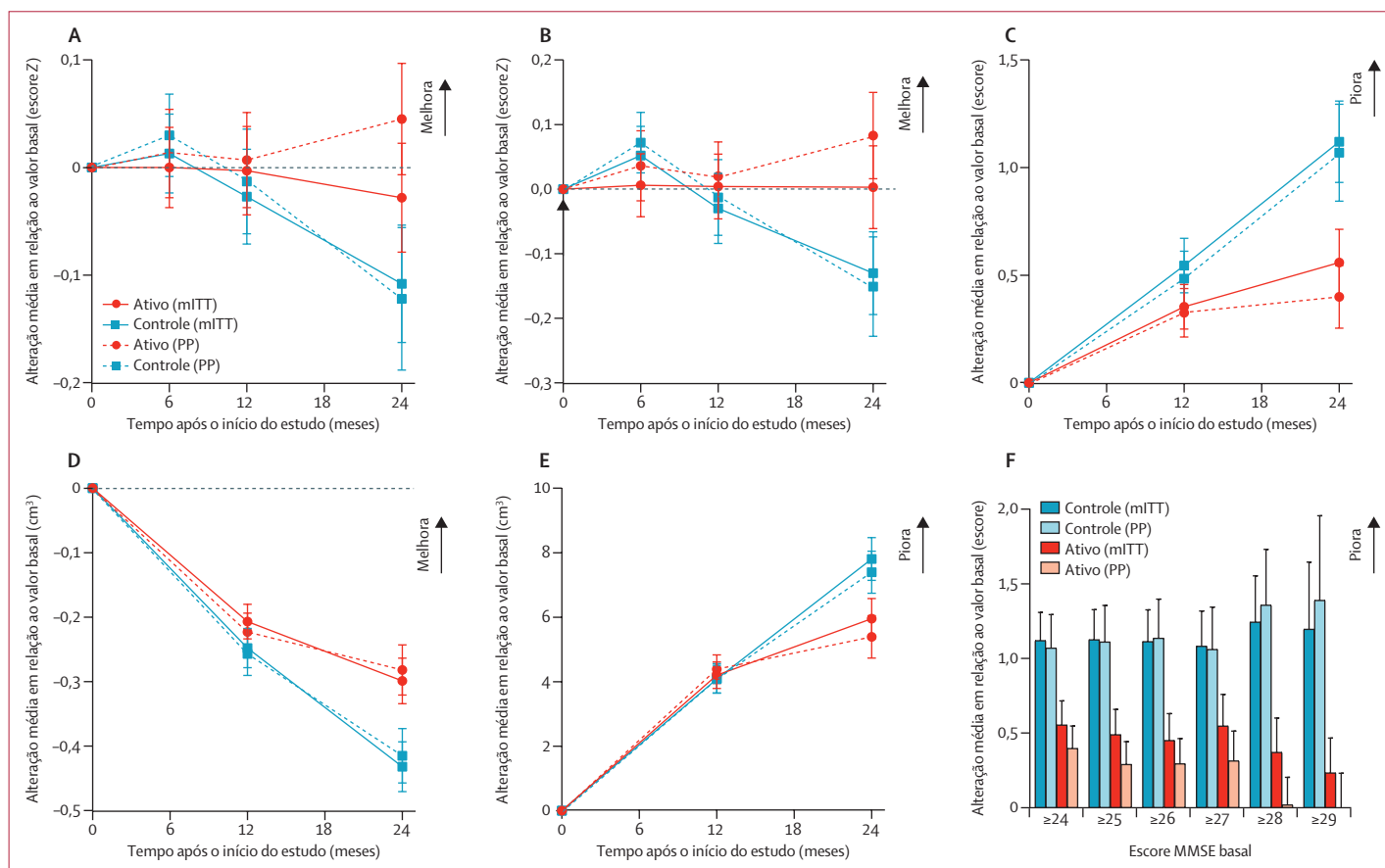


Figura 2: Alterações nos principais desfechos do estudo durante a intervenção de 24 meses

(A) Desfecho primário da NTB. (B) Domínio de memória da NTB. (C) CDR-SB. (D) Volume total do hipocampo na RM. (E) Volume ventricular na RM. (F) CDR-SB em subgrupos definidos de acordo com o escore MMSE basal. Os dados representam a alteração média observada em relação ao valor basal; as barras de erro indicam o EP. Tamanhos das amostras nos subgrupos de escores MMSE basais (controle/ativo): ≥ 24 : mITT 117/106 (PP 96/89), ≥ 25 : 104/91 (86/75), ≥ 26 : 95/79 (78/66), ≥ 27 : 77/63 (66/53), ≥ 28 : 55/43 (48/37), ≥ 29 : 29/21 (24/19). CDR-SB = escala de Classificação Clínica da Demência – Soma de Quadros. mITT = análise da população definida por intenção de tratamento modificada. MMSE = Miniexame do Estado Mental. NTB = bateria de testes neuropsicológicos. PP = análise da população definida por protocolo.

estrutura de covariância não estruturada entre os participantes. Outras estruturas de covariância puderam ser aplicadas em caso de questões convergentes. A diferença estimada por esse modelo entre os grupos ativo e de controle em termos de alteração média entre a medida basal e após 24 meses foi usada como indicação primária do efeito terapêutico durante o período de intervenção de 24 meses. Uma medida ou característica basal que mostrasse desequilíbrio entre os grupos e fosse considerada fator preditivo significativo de parâmetros dos desfechos foi considerada um fator prognóstico e incluída nos modelos estatísticos. Conduzimos uma análise de sensibilidade planejada utilizando um modelo misto de medidas repetidas, tomando a alteração em relação ao valor basal como variável da resposta, e o tempo como variável categórica (visita planejada), o escore basal, o tratamento randomizado e o tempo x tratamento como efeitos fixos. Nesta análise, os efeitos terapêuticos foram avaliados

em cada momento, separadamente, sem presumir um efeito terapêutico que aumentasse linearmente com o tempo. Realizamos uma análise adicional de sensibilidade envolvendo os participantes que concluíram os 24 meses da intervenção do estudo, usando uma análise de covariância desses participantes, tomando-se a alteração em relação ao valor basal como desfecho, o tratamento como fator fixo e o escore basal como covariável. Conduzimos uma análise adicional de sensibilidade levando em conta os dados faltantes por abandono, utilizando um modelo conjunto. O modelo conjunto combinou um modelo misto comparável ao nosso modelo original (modelo misto) e um modelo de riscos proporcionais de Cox do tempo até a descontinuação (apêndice). Realizamos, ainda, uma análise predefinida de subgrupos envolvendo os participantes com escore basal de 26 ou mais no MMSE, utilizando o mesmo modelo estatístico dos desfechos primários e secundários. Alinhamos as

	Controle (n = 157)	Ativo (n = 152)
Todos os eventos		
Pelo menos um evento adverso	138 (88%)	132 (87%)
Pelo menos um evento adverso grave	30 (19%)	34 (22%)
Eventos adversos graves mais comuns*		
Infarto do miocárdio	2 (1%)	0 (0)
Queda	1 (1%)	2 (1%)
Protrusão de disco intervertebral	2 (1%)	0 (0)
Osteoartrite	3 (2%)	0 (0)
Síncope	0 (0)	3 (2%)
Depressão (maior)	3 (2%)	1 (1%)
Cirurgia cardíaca	2 (1%)	0 (0)
Hospitalização	0 (0)	2 (1%)
Colapso circulatório	0 (0)	2 (1%)
Eventos adversos mais comuns†		
Vertigem	12 (8%)	6 (4%)
Diarreia	14 (9%)	7 (5%)
Cistite	9 (6%)	4 (3%)
Nasofaringite	16 (10%)	7 (5%)
Infecção do trato respiratório	9 (6%)	7 (5%)
Infecção do trato urinário	9 (6%)	7 (5%)
Queda	8 (5%)	11 (7%)
Artralgia	9 (6%)	4 (3%)
Dorsalgia	5 (3%)	10 (7%)
Cefaleia	12 (8%)	9 (6%)
Tosse	10 (6%)	2 (1%)

Os dados indicam o valor de n (%). Os eventos adversos são apresentados de acordo com os termos preferenciais do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias. *São apresentados somente aqueles reportados por, no mínimo, dois participantes em qualquer um dos grupos. †São apresentados somente aqueles reportados por pelo menos 5% dos participantes de qualquer um dos grupos.

Tabela 3: Sumário dos eventos adversos em todos os participantes randomizados que receberam tratamento duplo-cego

regras dos períodos de visitas aos modelos estatísticos para permitir uma janela de 3 meses para cada visita (antes e depois da data agendada para a visita) para todas as visitas.

Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos nas comparações dos dados de eficácia e segurança. As análises estatísticas foram realizadas com o programa SAS (versão 9.4). O estudo foi registrado no Registro Holandês de Estudos Clínicos, sob o número NTR1705.

Papel da fonte financiadora

O patrocinador do estudo não participou do delineamento deste, nem da coleta, análise e interpretação dos dados ou da redação do artigo. HS, AS, PJV, SBH, KB, MK e TH tiveram pleno acesso a todos os dados do estudo. O autor para correspondência assume a responsabilidade final pela decisão de submeter o artigo à publicação.

Resultados

Entre 20 de abril de 2009 e 3 de julho de 2013, 311 participantes dos 382 previamente selecionados foram randomizados para o grupo ativo (*n* = 153) ou o grupo-controle (*n* = 158; figura 1). A taxa de abandono foi de 22% no grupo ativo e 21% no grupo-controle (*p* = 0,891 no teste exato de Fisher), sem diferença significativa quanto ao momento da descontinuação entre os grupos. Os principais motivos para a descontinuação foram eventos adversos (*n* = 15; apêndice), a retirada do consentimento esclarecido (*n* = 18) ou outros motivos (*n* = 28). Cinco participantes faleceram durante o estudo: quatro no grupo ativo, por falência respiratória (*n* = 2), carcinoma brônquico (*n* = 1) e infecção (*n* = 1); um no grupo-controle, que teve morte súbita sem causa aparente. Todos os óbitos foram considerados não relacionados ao produto do estudo. A média de idade foi de 71,0 anos, e 154 (50%) dos 311 participantes eram homens. Outras características basais dos participantes do estudo são mostradas na tabela 1. Os resultados e parâmetros usados na avaliação de elegibilidade por doença de Alzheimer prodromática na triagem para o estudo estão sumarizados no apêndice, inclusive as classificações de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho Internacional (IWG)-1, do IWG-2 e do Instituto Nacional de Associação entre Envelhecimento e Alzheimer (NIA-AA).^{3,5} Os grupos ativo e de controle eram similares no início do estudo (tabela 1), com exceção do escore MMSE. O escore MMSE basal também foi um fator preditivo significativo de desfechos, o que o torna um possível fator prognóstico, portanto foi incluído como covariável em todos os modelos estatísticos, exceto nas análises de subgrupos dos escores MMSE.

Os desfechos primários e secundários são reportados na tabela 2, na qual escores mais altos indicam melhor desempenho em todos os desfechos, exceto na escala CDR-SB e no volume ventricular. A alteração média entre o valor basal e após 24 meses no desfecho primário da NTB foi de -0,108 (DP = 0,528) no grupo-controle e -0,028 (DP = 0,453) no grupo ativo. O declínio no grupo-controle foi menor que a estimativa feita antes do estudo, de -0,4 durante 24 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desfecho primário (diferença média estimada entre os tratamentos de 0,098, IC de 95% = -0,41 a 0,237; *p* = 0,166). De maneira similar, não houve diferenças estatisticamente significativas quando as análises foram realizadas sem ajuste quanto ao escore MMSE basal (apêndice) e na análise de sensibilidade (tabela 2).

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos escores compostos secundários da NTB. Em relação à escala CDR-SB, a piora foi significativamente menor no grupo ativo do que no grupo-controle durante 24 meses (*p* = 0,005; tabela 2, figura 2C). Resultados similares foram obtidos sem ajuste em relação ao escore

MMSE basal (apêndice) e na análise de sensibilidade (tabela 2). A piora do score CDR-SB foi 45% menor no grupo ativo do que no grupo-controle, com base na alteração estimada entre o valor basal e após 24 meses.

Observamos uma redução significativamente menor do volume do hipocampo ($p = 0,005$) e aumento significativamente menor do volume ventricular ($p = 0,046$) durante 24 meses no grupo ativo, em comparação com o grupo-controle (tabela 2, figura 2D e 2E). As taxas de deterioração foram mais baixas no grupo ativo do que no grupo-controle, em relação tanto ao volume do hipocampo (26%) como do volume ventricular (16%). As análises de sensibilidade confirmaram essas observações a respeito do volume do hipocampo e do volume ventricular. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às alterações do volume de todo o cérebro (tabela 2).

Durante os 24 meses do estudo, 59 (37%) participantes do grupo-controle e 62 (41%) do grupo ativo receberam o diagnóstico de demência ($p = 0,642$ no teste exato de Fisher; veja o apêndice). A concentração de colesterol HDL aumentou significativamente no grupo ativo em comparação com o grupo-controle, mas as alterações absolutas foram muito pequenas ($< 5\%$) e não se observaram diferenças entre os grupos quanto ao colesterol LDL em 24 meses (veja o apêndice).

As diferenças entre os grupos em escores relacionados à cognição foram mais pronunciadas nas análises por protocolo do que nas análises da população mITT, particularmente no desfecho primário da NTB e no domínio de memória da NTB (tabela 2; veja o apêndice). Não houve diferenças nas características basais dos grupos ativo e de controle entre os participantes incluídos nas análises por protocolo (veja o apêndice). Gráficos de Forest mostrando uma visão geral dos resultados das análises da população mITT e por protocolo nos diferentes modelos estatísticos utilizados são apresentados no apêndice.

Análises predefinidas de subgrupos (participantes com escore MMSE ≥ 26) nas populações mITT e por protocolo são mostradas no apêndice. Observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao escore CDR-SB e ao volume do hipocampo na população mITT, bem como em relação ao desfecho primário da NTB ($p = 0,131$ no modelo misto, $p = 0,044$ na análise de sensibilidade) e ao domínio de memória da NTB ($p = 0,073$ no modelo misto e $p = 0,017$ na análise de sensibilidade) na população definida por protocolo. O escore MMSE basal foi um fator modificador do efeito sobre o escore CDR-SB na população definida por protocolo ($p = 0,053$ no modelo misto de interação entre o efeito do tratamento e o escore MMSE basal). Portanto, conduzimos uma análise exploratória do desempenho na escala CDR-SB ao longo do

espectro de escores MMSE (≥ 24 a ≥ 29), que sugeriu que o efeito terapêutico no escore CDR-SB aumentou com escores MMSE basais mais altos (figura 2F; veja o apêndice).

A adesão autorreferida à intervenção foi elevada, tanto quando todos os participantes foram considerados [média = 93,4% (DP = 8,8) nos dois grupos] como quando se levaram em conta todos os dados disponíveis na população mITT [excluindo-se os dados coletados após a introdução de medicação de resgate: média = 87,3% (DP = 22,9) no grupo ativo e 86,8% (23,4) no grupo-controle]. Essa adesão foi confirmada por significativas alterações bioquímicas nos níveis plasmáticos de DHA e EPA durante os 24 meses no grupo ativo, em comparação com níveis inalterados no grupo-controle ($p < 0,0001$; veja o apêndice). As incidências de eventos adversos e eventos adversos graves foram similares entre os grupos ($p = 0,864$ e $p = 0,487$; tabela 3) e entre os 66 participantes que descontinuaram a participação [grupo ativo \times grupo-controle: 24 (73%) \times 22 (67%), $p = 0,789$ e 8 (24%) \times 3 (9%), $p = 0,185$]. Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado ao produto do estudo, e a descontinuação decorrente de eventos adversos não foi significativamente diferente entre os grupos [nove (6%) no grupo ativo e seis (4%) no grupo-controle, $p = 0,437$].

Discussão

A doença de Alzheimer prodrômica é uma nova área na pesquisa da doença de Alzheimer, com práticas de pesquisa clínica ainda em desenvolvimento. O LipiDiDiet é o primeiro estudo randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico e internacional sobre uma intervenção não farmacológica na doença de Alzheimer prodrômica. Não se observou diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho primário da NTB na população mITT, nem quanto à conversão para a demência. Contudo, houve certa evidência de um efeito benéfico da intervenção com a formulação de múltiplos nutrientes em nível cognitivo-funcional (detectado pela escala CDR-SB) e de melhora em alterações cerebrais estruturais (volumes do hipocampo e dos ventrículos) em exames de RM.

O estudo LipiDiDiet foi iniciado logo após a publicação dos primeiros critérios para doença de Alzheimer prodrômica.³ Desde então, tornou-se claro que as alterações do desempenho cognitivo com os testes atualmente utilizados não são muito pronunciadas na doença de Alzheimer inicial durante intervalos próximos de 2 anos.^{30,31} O desenho do estudo baseou-se em um estudo prévio de 12 meses sobre a demência da doença de Alzheimer;²⁹ porém, em nosso estudo, o grupo-controle apresentou apenas um quarto do declínio previsto ao longo de 24 meses no desfecho primário da NTB, possivelmente por causa do estágio mais precoce da doença, pré-demencial, em comparação com os pacientes com demência da

doença de Alzheimer. O declínio menor que o esperado é coerente com observações prévias de alterações cognitivas limitadas ao longo de dois anos. O pequeno declínio cognitivo no desfecho primário da NTB observado no grupo-controle deveu-se, principalmente, ao desempenho estável durante o primeiro ano da intervenção, seguido de um declínio mais acentuado no segundo ano. Por outro lado, os escores CDR-SB já haviam declinado significativamente após 12 meses no grupo-controle. Portanto, nas análises da população mITT, o benefício significativo no escore CDR-SB foi combinado a uma ausência de efeitos evidentes em desfechos cognitivos da NTB, embora benefícios no desfecho primário da NTB e no domínio de memória da NTB tenham sido sugeridos nas análises da população definida por protocolo. Vale notar que o principal motivo para a exclusão da análise por protocolo foi a falta de consumo ou o consumo irregular do produto do estudo, o que enfatiza a importância da ingestão regular continuada, como já se observou.^{27,32}

O efeito no escore CDR-SB observado no estudo Lipi-DiDiet difere daquele observado em estudos prévios da demência na doença de Alzheimer leve, por adicionar um benefício no nível cognitivo-funcional.^{23,24} A duração mais prolongada do tratamento e a intervenção em estágio mais precoce da doença, em comparação com os estudos prévios de demência, podem ser motivos importantes para essa observação. A estabilização aparentemente mais pronunciada dos escores CDR-SB com o aumento do escore MMSE basal, observada no grupo ativo, indica que o tratamento mais precoce, em comparação com o tratamento mais tardio dentro do estágio prodrômico da doença, pode proporcionar melhores resultados nessa medida cognitivo-funcional, coerentemente com resultados prévios dos estudos com Fortasyn Connect,^{23,24,26} que mostraram que a intervenção mais precoce pode aumentar o benefício. Dentro do processo contínuo da doença, a intervenção precoce pode, também, ser um importante fator a contribuir para a similaridade na progressão para a demência nos dois grupos de tratamento, pois no início do estudo os participantes estavam a apenas dois anos ou menos de progredirem para a demência e, portanto, a eficácia do tratamento pode não ter sido suficiente para traduzir-se em menos conversão para a demência. Além disso, o diagnóstico de demência foi agrupado nas principais visitas do estudo. Esse diagnóstico é uma dicotomização do declínio contínuo, enquanto o escore CDR-SB é uma medida sensível do declínio ao longo de uma escala contínua. Portanto, o escore CDR-SB pode refletir melhor a progressão da doença em toda a nossa população prodrômica.

Nenhum teste cognitivo é geralmente aceito como padrão-ouro nos estudos sobre a doença de Alzheimer prodrômica, embora as pesquisas tenham destacado a

possível utilidade de medidas compostas.³³ Já se sugeriu que o uso de baterias compostas de testes cognitivos como a NTB, que combinam o desempenho em diferentes testes validados, pode ajudar a detectar alterações mais sutis que ocorrem em estágios pré-demência da doença.³⁴ Por ora, diretrizes preliminares de agências regulatórias enfatizam a importância de estabelecer o valor clínico do tratamento e sugerem o uso de uma medida combinada cognitivo-funcional como a escala CDR-SB, que mostrou confiabilidade e validade na doença de Alzheimer prodrômica e no comprometimento cognitivo leve decorrente da doença de Alzheimer, e propuseram a CDR-SB como desfecho primário único de eficácia.^{35,36} Contudo, essa informação não estava disponível na época do delineamento do nosso estudo.

Embora geralmente seja difícil traduzir desempenho em testes cognitivos em benefícios clínicos, o CDR-SB é formado por itens da vida cotidiana, como o manejo de emergências domésticas, de transações financeiras e o esquecimento de um evento importante, o que facilita a avaliação de benefício clínico. Na doença de Alzheimer inicial, propõe-se que uma redução de 0,5 ou 1,0 no escore CDR-SB seja capaz de captar a eficácia e a relevância clínica.¹ A ênfase atual no uso de medidas cognitivas ou funcionais mais sensíveis nos estudos em andamento sobre a doença de Alzheimer prodrômica constitui uma grande alteração em relação ao foco prévio na progressão para a demência, usada em estudos malsucedidos sobre o comprometimento cognitivo leve.³³

Além do benefício cognitivo-funcional no escore CDR-SB, observamos benefícios na progressão de alterações estruturais do cérebro. O hipocampo é afetado precocemente na doença de Alzheimer, e o ritmo de atrofia do hipocampo ao longo do tempo é considerado uma medida confiável da progressão da doença de Alzheimer.⁹ Observamos uma redução 26% menor no volume do hipocampo no grupo ativo, em comparação com o grupo-controle. O grupo ativo também apresentou um aumento 16% menor no volume ventricular, sugerindo interação entre o tratamento e o processo da doença. Pode-se considerar a hipótese dessa interação com base em estudos animais e do comprometimento cognitivo leve, que mostraram efeitos na patologia cerebral relacionada à doença de Alzheimer.^{9,10}

A doença de Alzheimer prodrômica foi definida de acordo com os critérios IWG-1.³ Atualmente, três conjuntos de critérios para pesquisa estão disponíveis para o diagnóstico de doença de Alzheimer em pessoas com comprometimento cognitivo leve: IWG-1,³ IWG-2⁴ e NIA-AA.⁵ Análises comparativas mostraram que esses três conjuntos de critérios predizem o declínio cognitivo com razoável acurácia.³⁷ As características basais no nosso estudo

foram as esperadas para uma população com doença de Alzheimer prodrômica, inclusive o perfil de biomarcadores do LCR; a porcentagem de portadores de *APOE* ϵ 4; e os critérios IWG-1, IWG-2 e NIA-AA (veja o apêndice). As principais diferenças entre os critérios IWG-1 e IWG-2 são a definição de evidências *in vivo* de patologia da doença de Alzheimer (a atrofia do lobo temporal medial na RM faz parte dos critérios IWG-1, mas não do IWG-2) e os fenótipos clínicos da doença de Alzheimer (os critérios IWG-1 focalizam um fenótipo amnésico típico, enquanto o IWG-2 também inclui fenótipos atípicos não amnésicos). Assim, não é possível fazer inferências quanto aos efeitos da intervenção na doença de Alzheimer prodrômica com fenótipos atípicos não amnésicos. Este estudo indica que há populações com doença de Alzheimer prodrômica que poderiam beneficiar-se de maneira diferente da intervenção precoce. Os escores MMSE basais e o declínio da função cognitiva contribuíram para os diferentes níveis de benefício; outros fatores atualmente desconhecidos também podem contribuir. A identificação desses indivíduos poderia ajudar no processo em andamento de refinamento da definição da doença de Alzheimer prodrômica e no delineamento de estudos clínicos sobre a doença de Alzheimer prodrômica.

Como se esperava com base em estudos prévios,^{23,24,26} a adesão ao produto do estudo foi elevada, e os eventos adversos e os eventos adversos graves foram compatíveis com a população estudada e o perfil de segurança conhecido do produto ativo.^{23,24,26} A proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave [34 (22%) no grupo ativo e 30 (19%) no grupo-controle] e a porcentagem de descontinuações decorrentes de eventos adversos [nove (6%) no grupo ativo e seis (4%) no grupo-controle] no nosso estudo estão na mesma faixa daquelas reportadas por Coric e colaboradores³⁸ para o grupo-controle [31 (23,7%) pacientes com pelo menos um evento adverso grave e 13 (9,9%) descontinuações decorrentes de eventos adversos].

Nosso estudo possui certas limitações. Primeiramente, o declínio cognitivo nessa população com doença de Alzheimer prodrômica foi muito menor que o esperado, tornando o desfecho primário inadequadamente dimensionado. Portanto, futuros estudos que pretendam adotar esse desfecho da NTB poderiam beneficiar-se de amostras maiores e de intervenções mais prolongadas que aquelas utilizadas no nosso estudo, ou um desfecho cognitivo composto delineado para essa população pré-demência. Em segundo lugar, nosso estudo de 24 meses não foi delineado com foco primário sobre a progressão para demência, limitando assim a sua capacidade de permitir conclusões sobre esse desfecho. Além disso, o uso da RM como alternativa às avaliações do amiloide por LCR ou PET pode ter resultado em um grupo algo mais heterogêneo de participantes, pois a atrofia temporal medial na

RM pode estar relacionada ou não ao amiloide.⁴ Por fim, incluímos uma população demograficamente restrita, composta amplamente de participantes brancos de países da Europa Central e da Escandinávia. Os participantes que concluíram os 24 meses de intervenção do estudo foram elegíveis para continuar nos estudos duplo-cegos de extensão, que fornecerão dados adicionais sobre a eficácia em longo prazo.

Como conclusão, a intervenção com múltiplos nutrientes não teve efeito significativo sobre o desfecho primário da NTB em 2 anos na doença de Alzheimer prodrômica, embora possíveis benefícios tenham sido observados na medida cognitivo-funcional CDR-SB e em medidas da atrofia cerebral. Novas investigações de abordagens com múltiplos nutrientes em estágios iniciais da doença de Alzheimer estão justificadas.

Colaboradores

HS, AS, PJV, KB, MK e TH contribuíram para o delineamento do estudo. HS, AS, PJV, MK e TH eram membros do Comitê Diretor do Estudo LipiDiDiet, presidido por TH. HS, AS, PJV e MK contribuíram para a coleta de dados. PJV coordenou as análises centralizadas dos exames de RM. KB coordenou as análises centralizadas dos exames de LCR. HS, AS, PJV, SBH, MK e TH contribuíram para o desenvolvimento e a implantação do plano de análises estatísticas. SBH foi responsável pelo manejo dos dados e pela análise estatística dos dados do estudo. Todos os autores participaram da interpretação dos dados e do esboço, revisão e aprovação do relato, bem como a decisão de submetê-lo à publicação.

Declaração de conflitos de interesses

HS, PJV, KB, MK e TH receberam fundo financeiro da Comissão Europeia para este estudo (FP7-211696 LipiDiDiet). HS já recebeu honorários pessoais da ACImmune (conselheiro), sem relação com o trabalho submetido, e já atuou como investigadora principal de estudos sobre fármacos (Lilly, Pfizer, Sanofi, Solvay, Wyeth e Servier), sem remuneração pessoal. PJV já recebeu fundos da Iniciativa de Inovação em Medicina (Organização Europeia de Informações Médicas, Consórcio Europeu de Prevenção da Doença de Alzheimer e Resultados na Prática Clínica ao longo do Espectro da Doença de Alzheimer por Melhores Cuidados: projetos de plataforma de acesso a dados multimodais), durante a condução do estudo; apoio não financeiro da GE Healthcare; fundos financeiros da Biogen; e atuou como consultor para a Eli Lilly e Janssen, sem relação com o trabalho submetido. SBH recebeu remuneração pelo manejo de dados e pela análise estatística do Consórcio LipiDiDiet durante a condução do estudo e é proprietária da Pentara Corporation, empresa de consultoria a grupos farmacêuticos, acadêmicos e sem fins lucrativos na área de Alzheimer. KB já atuou como consultor ou em conselhos consultivos da Fujirebio Europe, IBL International e Roche Diagnostics, sem relação com o trabalho submetido. MK recebeu um fundo da Iniciativa de Inovação em Medicina (Consórcio Europeu de Prevenção da Demência de Alzheimer), durante a condução do estudo. AS e TH declaram não possuir conflitos de interesses.

Agradecimentos

A pesquisa que levou a estes resultados foi financiada principalmente pela Comissão Europeia, por meio do 7º Programa Estruturado da União Europeia (número do fundo: 211696). Fundos adicionais foram proporcionados pelo Programa Conjunto da UE – Pesquisa em Doenças Neurodegenerativas (fundo MIND-AD); Hospital Universitário de Kuopio, Finlândia (fundo EVO/VTR); e Academia da Finlândia (fundo 287490). KB recebe a bolsa Torsten Soderberg de Docência em Medicina da Real Academia Sueca de Ciências. MK recebe o fundo beneficente Stiftelsen Stockholms Sjukhems para atividade docente e já recebeu fundos da Wallenberg Clinical Scholars, Conselho Municipal de Estocolmo e Centro de Inovação em Medicina do Instituto Karolinska, Suécia (fundos CIMED e ALF). Agradecemos a todos os participantes incluídos no estudo e aos seus

familiares; a Britta Theobald-Loeffler e Claudia Schacht (da EURICE, Saarbrücken, Alemanha) o seu apoio no manejo e coordenação do projeto LipiDiDiet; aos membros do comitê independente de monitoramento de dados (Roy W Jones, Dirk L Knol e Craig W Ritchie) a sua orientação e o seu tempo; a Nico Rozendaal, Jose de Bont e Anja Kerksiek; e a todos os pesquisadores e membros da equipe do estudo os seus esforços na condução do trabalho de campo.

Referências

- Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, et al. Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology* 2011; **76**: 280–86.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; **388**: 505–17.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 734–46.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 614–29.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; **7**: 270–79.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 2255–63.
- Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 377–89.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; **66**: 216–25.
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; **5**: e12244.
- van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis* 2014; **38**: 459–79.
- de Wilde MC, Hogyes E, Kiliaan AJ, Farkas T, Luiten PG, Farkas E. Dietary fatty acids alter blood pressure, behavior and brain membrane composition of hypertensive rats. *Brain Res* 2003; **988**: 9–19.
- Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, Watkins CJ, Wang L, Marzloff G. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res* 2006; **1088**: 83–92.
- de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, Kuipers AA, Kamphuis PJ, Broersen LM. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against Abeta42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis* 2011; **27**: 327–39.
- Savelkoul PJM, Merkes MMP, Janiekova H, et al. A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem* 2012; **120**: 631–40.
- Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, et al. A specific multi-nutrient diet reduces alzheimer-like pathology in young adult AbetaPPsw/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis* 2013; **33**: 177–90.
- Koivisto H, Grimm MO, Rothhaar TL, et al. Special lipid-based diets alleviate cognitive deficits in the APPsw/PS1dE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease independent of brain amyloid deposition. *J Nutr Biochem* 2014; **25**: 157–69.
- Zerbi V, Jansen D, Wiesmann M, et al. Multinutrient diets improve cerebral perfusion and neuroprotection in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; **35**: 600–13.
- Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J* 2008; **22**: 3938–46.
- Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, et al. Effects of specific multi-nutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in AbetaPPsw/PS1dE9 mice. *PLoS One* 2013; **8**: e75393.
- Cansev M, van Wijk N, Turkyilmaz M, Orhan F, Sijben JWC, Broersen LM. A specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats. *Neurobiol Aging* 2015; **36**: 344–51.
- Janickova H, Rudajev V, Dolejsi E, et al. Lipid-based diets improve muscarinic neurotransmission in the hippocampus of transgenic APPsw/PS1dE9 Mice. *Curr Alzheimer Res* 2015; **12**: 923–31.
- de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: results from meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017; **3**: 416–31.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FRJ, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010; **6**: 1–10.e1.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; **31**: 225–36.
- de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One* 2014; **9**: e86558.
- Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013; **5**: 59.
- Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis* 2015; **44**: 471–80.
- Cummings J, Scheltens P, McKeith I, et al. Effect size analyses of Souvenaid in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017; **55**: 1131–39.
- Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Arch Neurol* 2007; **64**: 1323–29.
- Hamel R, Kohler S, Sistermans N, et al. The trajectory of cognitive decline in the pre-dementia phase in memory clinic visitors: findings from the 4C-MCI study. *Psychol Med* 2015; **45**: 1509–19.
- Ellis KA, Szoeke C, Bush AI, et al. Rates of diagnostic transition and cognitive change at 18-month follow-up among 1.112 participants in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL). *Int Psychogeriatr* 2014; **26**: 543–54.
- Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 720–24.
- Vellas B, Bateman R, Blennow K, et al. Endpoints for pre-dementia AD trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *J Prev Alzheimers Dis* 2015; **2**: 128–35.
- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 436–50.
- US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry, Alzheimer's Disease: developing drugs for the treatment of early stage disease, draft guidance. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338287.pdf> (accessed Dec 20, 2016).
- European Medicines Agency. Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. Jan 28, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500200830.pdf (accessed Dec 20, 2016).
- Vos SJ, Verhey F, Frolich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; **138**: 1327–38.
- Coric V, Salloway S, van Dyck CH, et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 1324–33.

The Lancet Clinic

www.thelancet.com/clinic

THE LANCET | Clinic
Best evidence for better decisions

Search | Advanced Search

Diseases > Malaria

Malaria Seminar

Summary

Nicholas J White, Sasithorn Pakitayakamee, Tran Tinh Hien, M Abul Faiz, Ougbenga A Nkounkue, Ajien M Dondorp
Published online: August 12, 2013
Summary | Full-Text HTML | PDF

Although global morbidity and mortality have decreased substantially, malaria, a parasite infection of red blood cells, still kills roughly 2000 people per day, most of whom are children in Africa. Two factors largely account for these decreases; increased deployment of insecticide-treated bednets, and increased availability of highly effective artemisinin combination treatments...

Read Summary

Go to section:

- Introduction
- Epidemiology
- Etiology
- Recurrence or persistent malaria
- Genetics
- Clinical features
- Pathogenesis
- Severe falciparum malaria

Related articles in Lancet journals

Research | Reviews | Case Reports

Effect of the Ebola-virus-disease epidemic on malaria case mortality in Guinea, 2014: a cross-sectional survey of health facilities
Hafsaq B, Prichard, Timothy A, Guiswain, Sogah G, Niamah, E, Diskie, Mohamed D, Ibrahim, Ibrahim, H, Hossain, Jessica, et al
The Lancet Infectious Diseases, Vol. 15, No. 9, p1017-1023
Published online: June 23, 2015
Summary | Full-Text HTML | PDF

Malaria morbidity and mortality in Ebola-affected countries caused by decreased health-care capacity, and the potential effect of mitigation strategies: a modelling analysis
Patrick G T Walker, Michael T White, Jamie T Griffin, Alison Reynolds, Neil Compston, et al
The Lancet Infectious Diseases, Vol. 15, No. 9, p1024-1032
Published online: June 23, 2015
Summary | Full-Text HTML | PDF

Podcast

Ebola and malaria: The Lancet Infectious Diseases: June 23, 2015
(mp3, 07:21 mins, 6.72Mb)
Mateusz Plucinski of the CDC discusses how Ebola has affected malaria control in Guinea.

Browse all The Lancet Infectious Diseases audio

Video

Malaria and infancy
Jane Crawley discusses the impact of malaria during infancy (IPTi) on serological responses to measles and other vaccines.

Severe vivax malaria
Malaria in pregnancy
Diagnosis and prevention
Treatment
Resistance
Control and

Mosquito stage: Inoculation, Midgut sporozoites (5×10^4), Oocyst, Ookinete, Zygote, Meiosis, Gametes

Liver stage: Sporozoites, Hepatocyte invasion, Liver, Merzoites (10^7), Asexual cycle, Ring, Blood stage (10^8-10^{10}), Sexual stages, Gametocytes

Transmission to mosquito: Infective stages (Macrophages, Phagocytes, Nerve, Gut, Salivary Glands, Skin)

Figure: A line graph showing the percentage of people with severe malaria over age groups (0-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70, 71-75, 76-80, 81-85, 86-90, 91-95, 96-100). The graph shows a peak in severe malaria in the 11-15 age group, with a significant decrease in older age groups. The legend includes: Severe, Malaria, Anemia, Parasitemia, and Tachycardia.

Best evidence for better clinical decisions

Whether you're a practising clinician, student, or junior doctor, this new online tool will help you make informed choices on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of a wide range of diseases.

Diseases covered are selected according to Global Burden of Disease data and clinical practice needs.

Disease overviews include Seminar and Reviews, Clinical Series and Commissions, Research, Case Reports, and Clinical Pictures.

The authors of newly commissioned Seminars will post regular summaries of important new evidence, ensuring you keep abreast of an evolving evidence base.

Discover more at www.thelancet.com/clinic

