



## ***Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas***

Associação Ampla entre a  
Universidade Estadual do Centro-Oeste e a  
Universidade Estadual de Ponta Grossa



**Relação entre a Doença de Alzheimer e os níveis séricos de leptina  
e interleucinas: um estudo caso-controle**

**Mestranda: Daniela dos Santos**

Guarapuava

2019

**Daniela dos Santos**

**Relação entre a Doença de Alzheimer e os níveis séricos de leptina e interleucinas: um estudo caso-controle**

Dissertação final apresentada à banca examinadora, como requisito para obtenção do título de Mestrado.

Orientadora: Dra. Juliana Sartori Bonini

Co-Orientador: Dr. Weber Claudio Francisco Nunes da Silva

Guarapuava

2019

Catálogo na Publicação  
Biblioteca Central da Unicentro, Campus Cedeteg

S237r Santos, Daniela dos  
Relação entre a Doença de Alzheimer e os níveis séricos de leptina e interleucinas: um estudo caso-controle / Daniela dos Santos. -- Guarapuava, 2020.  
xii, 81 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, em Associação Ampla com a Universidade Estadual de Ponta Grossa, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração em Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, 2020.

Orientadora: Juliana Sartori Bonini  
Coorientador: Weber Claudio Francisco Nunes da Silva  
Banca examinadora: Juliana Sartori Bonini, David Livingstone Alves Figueiredo, Cláudia Sirlene de Oliveira

Bibliografia

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Doença de Alzheimer. 3. Interleucinas. 4. Leptina. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

| CDD 615

---

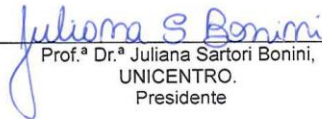
## TERMO DE APROVAÇÃO


Daniela dos Santos

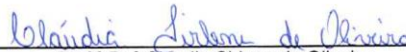
***Relação entre a Doença de Alzheimer e os níveis séricos de leptina e interleucinas: um estudo caso-controle.***

Dissertação aprovada em 20/12/2019 como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas, associação ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO e Universidade Estadual de Ponta Grossa, UEPG, área de concentração em Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, pela seguinte Banca Examinadora:

Impressão com recursos eletrônicos por: Mestr@UNICENTRO

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Sartori Bonini,  
UNICENTRO.  
Presidente

  
Prof. Dr. David Livingstone Alves Figueiredo  
UNICENTRO  
Membro Titular

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cláudia Sirlene de Oliveira,  
Instituto de Pesquisa Pelé  
Pequeno Príncipe.  
Membro Titular

Guarapuava - PR  
2019

---

Dedico essa dissertação à minha mãe Vera Lucia, ao meu pai João Batista e meu irmão Renato, pelo apoio incondicional e constante incentivo. Sem vocês, nenhuma conquista valeria a pena.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, por todas as coisas boas que tem me proporcionado, por estar sempre comigo, me guiando, iluminando e abençoando cada passo meu.

A minha família que eu tanto amo. Minha mãe Vera Lucia, uma mãe amorosa e dedicada, que está sempre ao meu lado. Meu pai, João Batista, homem forte, que luta diariamente pelo o bem estar da família. Meu irmão Renato, pela nossa amizade e por todo incentivo. Toda as minhas conquistas até o momento é por vocês e para vocês.

Agradeço imensamente meu namorado João Frederico pelo apoio, incentivo, paciência e carinho. Com certeza sua parceria e todo o suporte dado foi fundamental para que eu chegasse até aqui. Te amo.

A minha querida sogra Dinacir, meu cunhado Wanderley, minha cunhada Aline e minha amada sobrinha Helena. Vocês moram em meu coração.

As minhas irmãs do coração, Ana Cláudia, Kaoanna e Liriane. Obrigada por tornar essa jornada leve, com seus conselhos, abraços e risos.

Um agradecimento especial a minha amiga Nilane, por ser minha inspiração.

A minha orientadora Dra Juliana Bonini pela profissional que é. Sou grata a oportunidade dada e por não desistir de mim.

A banca avaliadora, pelas críticas construtivas fundamentais para o aprimoramento do meu trabalho.

As novas amigas que o mestrado me proporcionou, em especial Amanda Bortoluzzi. Enfrentamos cada batalha juntas, sempre incentivando uma a outra.

Aos colegas do Laboratório Góes. Sobretudo a Lucia, Simara, Maicon e Karina. Obrigada pela força e auxílio durante esse período.

A todos meus amigos e familiares que ficaram na torcida.

Aos colegas do Laboratório de Neurociências e Comportamento.

Agradeço a Família AEPAPA pelo belíssimo trabalho.

A CAPES, CNPq, Fundação Araucária e a Rede Nacional de Educação e Ciência.

Por fim, a Universidade Estadual do Centro-Oeste pela oportunidade.

“Você ganha força, coragem e confiança através de cada experiência em que você realmente para e encara o medo de frente.”

**Eleanor Roosevelt.**

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento é um processo natural em que ocorrem alterações biológicas, favorecendo o surgimento das demências; que são caracterizadas como síndromes que prejudicam a memória, pensamento, comportamento e alteram a realização de atividades cotidianas. A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se como uma doença de dano progressivo, degenerativo e irreversível, que afeta áreas do córtex e hipocampo. A cascata  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e a modificação pós-tradução da proteína tau são consideradas as hipóteses mais importantes das causas de DA. Em resposta à deposição de  $A\beta$ , a micróglia e os astrócitos liberam citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ ) com o objetivo de regular a intensidade e duração da neuroinflamação. A leptina está relacionada com uma diminuição dos níveis de  $A\beta$  por atenuar sua produção e aumentar a sua depuração como também na atenuação da fosforilação da proteína tau. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi verificar o processo inflamatório sérico em pacientes com DA e idosos não-demenciados. **Metodologia:** Este é um estudo do tipo caso-controle, composto por idosos com DA e sem demência. Para dosagem de IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IF- $\gamma$ , foi utilizado kit comercial ELISA Proteintech® e para dosagem sérica de leptina foi utilizado kit comercial ELISA Raybio®. Foi empregado a Mini-Avaliação Nutricional (MAN) e o Índice de Massa Corporal (IMC) para avaliar o estado nutricional em ambos os grupos. **Resultados:** Os resultados apontaram que idosos com DA apresentaram pior estado nutricional ( $p < 0,001$ ) e estado mental ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos participantes do grupo controle. Além disso, os níveis séricos de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  foram estatisticamente maiores nos grupos de pacientes com DA, enquanto que níveis séricos de IL-10 e leptina foram estatisticamente menores nos grupos de pacientes com DA. Foi observada correlação negativa entre IMC e leptina ( $R^2: 0,6425$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo com DA. **Conclusão:** Diante dos resultados obtidos, sugere-se que pode ocorrer uma resposta sistêmica inflamatória em idosos com DA, através do aumento nos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , além da alteração na composição corporal e nos níveis de leptina.

**Palavras-Chave:** Doença de Alzheimer; Interleucinas; Leptina.



## ABSTRACT

**Introduction:** Aging is a natural process in which biological changes favoring the onset of dementia; which are characterized as syndromes that impair memory, thinking, behavior and alteration of daily activities. Alzheimer's disease (AD) is characterized as a disease of progressive, degenerative and irreversible damage that affects areas of the cortex and hippocampus. The  $\beta$ -amyloid cascade ( $A\beta$ ) and post-translational modification of tau protein are considered the most important hypotheses of the causes of AD. In response to  $A\beta$  deposition, microglia and astrocytes release inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ ) in order to regulate the intensity and duration of neuroinflammation. Leptin is related to a decrease in  $A\beta$  levels by attenuating its production and increasing its clearance as well as attenuating tau protein phosphorylation. **Objective:** The aim of this study was to verify the serum inflammatory process in AD patients and non-demented elderly. **Methodology:** This is a case-control study composed of elderly with AD without dementia. For IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IF- $\gamma$  dosing, a commercial Proteintech® ELISA kit was used and for serum leptin dosing a Raybio® commercial ELISA kit was used. Nutrition Mini-Assessment (NMA) and Body Mass Index (BMI) were used to assess nutritional status in both groups. **Results:** The results showed that elderly with AD had worse nutritional status ( $p < 0.001$ ) and mental status ( $p < 0.001$ ) when compared to participants in the control group. In addition, serum IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  levels were statistically higher in the AD patient groups, while serum IL-10 and Leptin levels were statistically lower in the AD patient groups. A negative correlation was observed between BMI and leptin ( $R^2$ : 0.6425;  $p < 0.05$ ) in the AD group. **Conclusion:** Given the results obtained, it is suggested that a systemic inflammatory response may occur in elderly with AD, by increasing the levels of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ; in addition to changes in body composition and leptin levels.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Interleukins; Leptin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Processo de neuroinflamação a partir da ativação da micróglia e astrócitos.....	22
Figura 2. Comparação entre os grupos Alzheimer e controle dos níveis séricos de IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ e leptina.....	36
Figura 3. Tamanho do efeito (Hedges'g) com intervalo de confiança (IC).....	37
Figura 4. Associação entre os níveis séricos de leptina e IMC.....	38
Figura 5. Matriz de correlação das diferenças pareadas entre o grupo controle e Alzheimer.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre as pontuações de IMC, MEEM e MAN.....	35
--	----

## **LISTRA DE ABREVIATURAS**

AEPAPA – Associação de Estudos, Pesquisa e Apoio aos Portadores de Alzheimer

AJ – Altura do Joelho

ALT/TGP – Alanina-aminotransferase

ApoE – Apolipoproteína E

APP – Proteína Precursora Beta-amilóide

AST/TGO- Aspartato-aminotransferase

A $\beta$  –  $\beta$ -amilóide

CB – Circunferência do Braço

CD – Células dendríticas

CDR – *Clinical Dementia Rating*

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CIA – Centro Integrado de Atendimento

cm – Centímetro

CP – Circunferência da Panturrilha

DA – Doença de Alzheimer

ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

ESF – Estratégia Saúde da Família

FAD – *Familial Alzheimer's Diseases*

HIPERDIA – Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos

IL-1 – Interleucina 1

IL-10 – Interleucina 10

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

INF- $\gamma$  – Interferon gama

kg – Quilograma

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LOAD – *Late Onset Alzheimer's Diseases*

MAN – Mini Avaliação Nutricional

MCI – *Mild Cognitive Impairment*

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

mL – Mililitro

ng – Nanograma

NK – Célula Natural Killer

NTF – *Neurofibrillary Tangles*

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCSe – Prega Cutânea Subescapular

pg – Picograma

PSEN – Presenilina

RM – Ressonância Magnética

SISVAN – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TE – Tamanho de Efeito

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

## SUMÁRIO

RESUMO.....	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	9
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTRA DE ABREVIATURAS .....	11
1 REVISÃO DE LITERATURA .....	15
1.1 Demência.....	15
1.2 Doença de Alzheimer.....	16
1.2.1 Hipóteses $\beta$ -amilóide e Proteína Tau.....	16
1.2.2 Sintomatologia .....	17
1.2.3 Fatores de Risco.....	18
1.2.4 Diagnóstico .....	19
1.3 Neuroinflamação e imunosenescência .....	20
1.4 Neuroinflamação na Doença de Alzheimer .....	21
1.5 Leptina na DA .....	24
1.6 Justificativa .....	25
2 OBJETIVOS .....	26
2.1 Objetivo Geral .....	26
2.2 Objetivos Específicos.....	26
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
3.1 População .....	27
3.2 Coleta de sangue .....	27
3.3 Grupo controle .....	28
3.4 Grupo Alzheimer .....	28
3.5 Critérios de inclusão.....	29
3.6 Fator de exclusão.....	29
3.7 Comitê de Ética.....	29
3.8 Estágio da doença .....	29
3.9 Avaliação antropométrica.....	30
3.10 Mini-Avaliação Nutricional (MAN).....	31
3.11 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) .....	31
3.12 Dosagem de interleucinas.....	31

3.13 Dosagem de leptina .....	32
3.14 Análise Estatística .....	32
4 RESULTADOS .....	34
5 DISCUSSÃO .....	41
6 CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS .....	48
<i>APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</i>	<i>62</i>
<i>APÊNDICE II - Protocolo Geral.....</i>	<i>65</i>
ANEXOS .....	70
<i>ANEXO I – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....</i>	<i>70</i>
<i>ANEXO II – Mini Avaliação Nutricional (MAN).....</i>	<i>75</i>
<i>ANEXO III - Escala CDR.....</i>	<i>79</i>
<i>ANEXO IV – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....</i>	<i>81</i>

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Demência

Devido ao crescimento contínuo da expectativa de vida da população através do avanço da medicina e melhores condições de saúde, ocorre o envelhecimento da população. O envelhecimento é um processo natural em que ocorrem alterações biológicas, favorecendo o surgimento das demências (GOULART; FREITAS; FERNANDEZ, 2017).

Calcula-se que no ano de 2018, 50 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam algum tipo de demência, sendo dois terços casos de Doença de Alzheimer (DA). Até o ano de 2050, estima-se que esses números aumentarão para aproximadamente 152 milhões de casos (PATTERSON, 2018). De acordo com Prince (2015) o número de casos deve aumentar consideravelmente em países de baixa e média rendas, devido ao crescente número de pessoas idosas nesses países.

As demências são síndromes que prejudicam a capacidade mental, afetando a memória, o aprendizado, a linguagem e outras funções cerebrais, alterando assim, a realização de atividades cotidianas (LEWIS; SPILLANE, 2018; PRINCE, 2015). Dentre as demências, destacam-se a Doença de Alzheimer e a demência vascular, enquanto que em menor número estão doença de Parkinson, doença dos corpos de Lewy e demência frontotemporal. A demência mista ocorre quando há associação entre mais de um tipo de demência, como a DA e a demência vascular (DENING; SANDILYAN, 2015). As causas metabólicas, genéticas e o envelhecimento cerebral são fatores etiopatogênicos para demências (SANTOS et al., 2017).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer (2017) relata que a população de idosos no Brasil era composta de aproximadamente 15 milhões de pessoas no ano de 2015. Dentre esses, 1,1 milhão eram acometidos por algum tipo de demência, sendo a DA a causa mais comum. Na América Latina a DA é considerada a



etiologia em 49,9% a 84,5% dos casos de demência (BOFF; SEKYIA; BOTTINO, 2015; AMADO et al., 2018).

A ocorrência de demências trazem custos econômicos estrondosos aos sistemas de saúde no Brasil (AMADO; BRUCKI, 2018; HANDELS; WIMO, 2017; SOARES et al., 2017; WIMO et al., 2013). De acordo com o estudo de Ferretti; Nitrini e Brucki (2015), estimam-se que sejam gastos por paciente com demência anualmente de US\$ 13.468,80, US\$ 18.106,80 e US\$ 19.736,40, estratificados em demência leve, moderada e grave, respectivamente. Isso representa de 69% a 169% da renda familiar, resultando em um grande impacto de gastos indiretos com demência no Brasil.

Além disso, a falta de tratamento adequado caracteriza-se como um dos principais problemas relacionados aos cuidados às demências, já que as atuais terapias farmacológicas possuem benefícios limitados (DOURADO et al., 2018; KING et al., 2017; SANTANA et al., 2015).

## 1.2 Doença de Alzheimer

O declínio cognitivo com o envelhecimento possui caráter multifatorial e está associado a mudanças na estrutura e plasticidade sináptica (KHAN; SINGER; VAUGHAN, 2017). A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se como uma doença de dano progressivo, degenerativo e irreversível, que afeta áreas do córtex e hipocampo. As primeiras alterações são encontradas no tecido cerebral que envolve os lobos frontal e temporal e posteriormente avançam lentamente de acordo com cada indivíduo para outras áreas do neocórtex (MASTERS et al., 2015).

### 1.2.1 Hipóteses $\beta$ -amilóide e Proteína Tau

A cascata  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e a modificação pós-tradução da proteína tau são consideradas as hipóteses mais importantes das causas de DA (MASTERS et al., 2015). O lobo temporal medial, o córtex temporal lateral e o núcleo basal de Meynert são os locais de degeneração precocemente afetados (HAUSER; JOSEPHSON, 2015).

A partir do processamento da APP (Proteína precursora Beta-amiloide) pela enzima  $\beta$ -secretase, ocorre a formação de peptídeos amiloides A $\beta$ 42 e A $\beta$ 40, os quais são monômeros que a partir da sua oligomerização levam a neurotoxicidade e conseqüentemente a neurodegeneração uma vez que formam placas ou agregados. Todo o processo neurodegenerativo possui fatores que são desencadeados, justamente pela presença das placas de A $\beta$ , os quais podemos destacar como o estresse oxidativo e o processo inflamatório. O primeiro ocorre pela disfunção mitocondrial, excitotoxicidade induzida por Ca<sup>2+</sup>, ativação de receptores NMDA e produção de espécies reativas de oxigênio. O segundo pela ativação de enzimas, expressão de proteínas inflamatórias, tais como as citocinas, diminuição da neuroplasticidade e neurogênese, hiperfosforilação da proteína TAU e apoptose neuronal (HAUSER; JOSEPHSON, 2015; VIEIRA, 2017).

A hiperfosforilação da proteína TAU, especificamente, compromete o fluxo de substâncias necessárias à manutenção da homeostase cerebral, diminuindo a atividade encefálica (HAUSER; JOSEPHSON, 2015).

Placas  $\beta$ -amilóide podem interferir na comunicação entre neurônios nas sinapses, enquanto os emaranhados de tau bloqueiam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais, contribuindo assim para a morte celular (GAUGLER et al., 2019).

### 1.2.2 Sintomatologia

Os sintomas da DA variam de acordo com o nível de progressão da doença. Dentre eles, destacam-se os sintomas fisiológicos, psicológicos, cognitivos e comportamentais. Primeiramente, ocorrem alterações fisiológicas que induzem a dificuldades cognitivas, que por sua vez provocam mudanças psicológicas e comportamentais percebidas no paciente (ALBERDI; AZTIRIA; BASARAB, 2016).

A maioria dos pacientes com DA desenvolve a forma esporádica da doença ou LOAD (*Late Onset Alzheimer's Diseases*), caracterizada pelo início tardio, geralmente após os 60 anos, resultante da falha da remoção do A $\beta$  do parênquima cerebral. Por outro lado, em menores proporções, alguns

indivíduos desenvolvem a doença de maneira precoce, na faixa etária dos 45 anos, denominada a forma familiar da doença ou FAD (*Familial Alzheimer's Diseases*), decorrente de mutações herdadas em genes que afetam o processamento do A $\beta$  (MASTERS et al., 2015; MURATORE et al., 2017).

A DA é definida como uma doença multifatorial. Idade, mutação APOE  $\epsilon$ 4, dieta e estilo de vida, gênero, atividade mental, traumatismos crânio-encefálicos e falta de engajamento social, têm sido associados ao início e/ou progressão da DA (ETTCHETO et al., 2019).

A forma familiar de início precoce da DA é causada por mutações dominantes tanto em presenilina (PSEN), bem como na proteína precursora de amilóide (APP). Clinicamente, ambas as manifestações da DA são semelhantes, incluindo a taxa de progressão da doença e perfil de biomarcadores (MASTERS et al., 2015; MURATORE et al., 2017). Dessa forma, a predisposição genética pode ser caracterizada como fator de risco para DA.

### 1.2.3 Fatores de Risco

Os fatores de risco para a DA podem ser classificados em não modificáveis e modificáveis. A idade é um fator de risco não modificável, pois quanto maior a idade, maior o risco de a pessoa ser acometida pela doença. Outros fatores de risco não modificáveis são gênero, histórico de doenças cerebrovasculares, fatores genéticos (alelo  $\epsilon$ 4 da apolipoproteína E – ApoE), histórico familiar (mutações genéticas nos genes da APP, Presinilina 1 e Presinilina 2) e a Síndrome de Down. Diabetes, hipertensão, fumo, consumo de álcool, dislipidemia e obesidade são alguns dos fatores de risco modificáveis (BRASIL, 2014; CITRON, 2010; CONGDON; SIGURDSSON, 2018).

Independentemente dos fatores de risco associados à doença, os indivíduos que desenvolvem DA passam por três fases. No primeiro estágio, chamado de pré-clínico, começam a ocorrer alterações no cérebro, no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR), embora o indivíduo não apresente sintomas. O segundo estágio é chamado Comprometimento Cognitivo Leve (MCI), onde o paciente apresenta déficit na capacidade de raciocínio

(envolvendo a memória, a linguagem, e a capacidade de decisão). Nesta fase, os sintomas passam a ser perceptíveis pelos familiares e os próprios doentes. O terceiro estágio, denominado estágio final, remete à demência por DA, onde a memória, pensamento e mudanças comportamentais são evidentes e afetam a realização de atividades diárias do doente. Esses sintomas ocorrem de forma gradual, podendo variar num período entre 2 e 20 anos (ALBERDI; AZTIRIA; BASARAB, 2016), o que dificulta o diagnóstico da DA.

#### 1.2.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico da DA são utilizados quatro critérios: a presença da síndrome de transtornos neurocognitivos; o surgimento lento, porém gradual, de falhas nas funções cognitivas; a classificação em possível ou provável; e a ausência de doença cerebrovascular ou neurodegenerativa e ausência de algum tipo de transtorno, seja neurológico, sistêmico ou mental (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Contudo, apesar destes critérios, o diagnóstico definitivo de DA só pode ser confirmado por necropsia (ou biópsia) cerebral com a identificação precisa do número de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro. Entretanto, devido aos riscos associados, na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico (BRASIL, 2017).

Os diagnósticos diferenciais também podem ser utilizados para confirmação da DA. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer (2017), podem ser realizados: rastreabilidade da depressão; avaliação clínica; rastreio cognitivo (Mini-Exame do Estado Mental); genotipagem da Apolipoproteína E (ApoE); eletroencefalograma; marcadores genéticos para DA; marcadores biológicos no líquido; mutações da proteína Tau e mutações gênicas da DA.

Ainda, exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são utilizados para excluir lesões estruturais que podem contribuir para outros tipos de demência além de DA. Testes laboratoriais também são solicitados para acompanhamento, tais como: hemograma completo, dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio ionizado),

glicose, ureia, creatinina, TSH, alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), vitamina B12, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (BRASIL, 2017).

### 1.3 Neuroinflamação e imunosenescência

A expectativa de vida humana aumentou no último século e conseqüentemente, o número de pessoas idosas. O processo de envelhecimento é influenciado por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (COSTANTINI; D'ANGELO; REALE; 2018).

A imunosenescência é um estado alterado do sistema imune em pessoas idosas (PAWLEC, 2017). A remodelação senescente do sistema imunológico tem relação entre o envelhecimento e distúrbios crônicos, tais como aterosclerose, demência, neurodegeneração entre outros (COSTANTINI; D'ANGELO; REALE; 2018).

O sistema imunológico é responsável por defender o organismo contra patógenos, como bactérias, vírus e fungos; bem como eliminar células senescentes e substâncias tóxicas ou alergênicas. O sistema imunológico possui dois tipos de resposta: uma resposta inata, consistindo de neutrófilos, monócitos/macrófagos, células natural killer (NK) e células dendríticas (CD); e uma resposta adaptativa, constituído por linfócitos B e T (PAWLEC, 2017).

O acúmulo de células T altamente diferenciadas contribui para o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à idade, contribuindo também para a morbidade e mortalidade relacionadas à idade (DI BENEDETTO et al., 2017).

Com o envelhecimento, os sistemas imunológicos inato e adaptativo sofrem declínio funcional, embora a imunidade inata pareça melhor preservada. Durante o envelhecimento do sistema imune, há uma predisposição de expansão clonal e malignidade hematológica. A medula óssea sofre perda de massa, resultando em uma carência de reservas funcionais, conseqüentemente, reduz a hematopoese e aumenta a incidência de anemia e doenças mielóides. Os níveis plaquetários aumentam, bem como os de fator de coagulação (KHAN; SINGER; VAUGHAN, 2017).

A imunosenescência periférica e a inflamação podem estimular a neuroinflamação pela modulação das células gliais, levando à perda da função neuroprotetora, à disfunção neuronal e ao acúmulo de danos no tecido cerebral. Desse modo, a inflamação sistêmica pode aumentar o risco de desenvolver comprometimento cognitivo, distúrbios neurológicos e neurodegeneração (DI BENEDETTO et al., 2017). Apesar dos progressos na pesquisa, o impacto da imunosenescência no início e na progressão da neurodegeneração não é bem esclarecido (COSTANTINI; D'ANGELO; REALE; 2018).

#### 1.4 Neuroinflamação na Doença de Alzheimer

A neuroinflamação é definida como a ativação do sistema imune inato e tem como função proteger o sistema nervoso central (SNC) contra danos, lesões ou doenças infecciosas. Este processo envolve uma série de alterações celulares e moleculares, recrutamento de células imunes periféricas, indução de algumas vias de sinalização intracelulares e liberação de mediadores inflamatórios no cérebro. Esses fatores podem contribuir para a ocorrência de distúrbios neurológicos, como a DA (DANSOKHO; HENEKA, 2018).

A micróglia e os astrócitos são os principais tipos celulares na resposta inflamatória no SNC (CAL SOLARO; EDISON, 2016). Essas células quando são ativadas produzem níveis elevados de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, fatores de coagulação, radicais livres como espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, fatores do complemento, proteases e inibidores de protease e proteína C-reativa (Figura 1) (STEPHENSON et al., 2018).

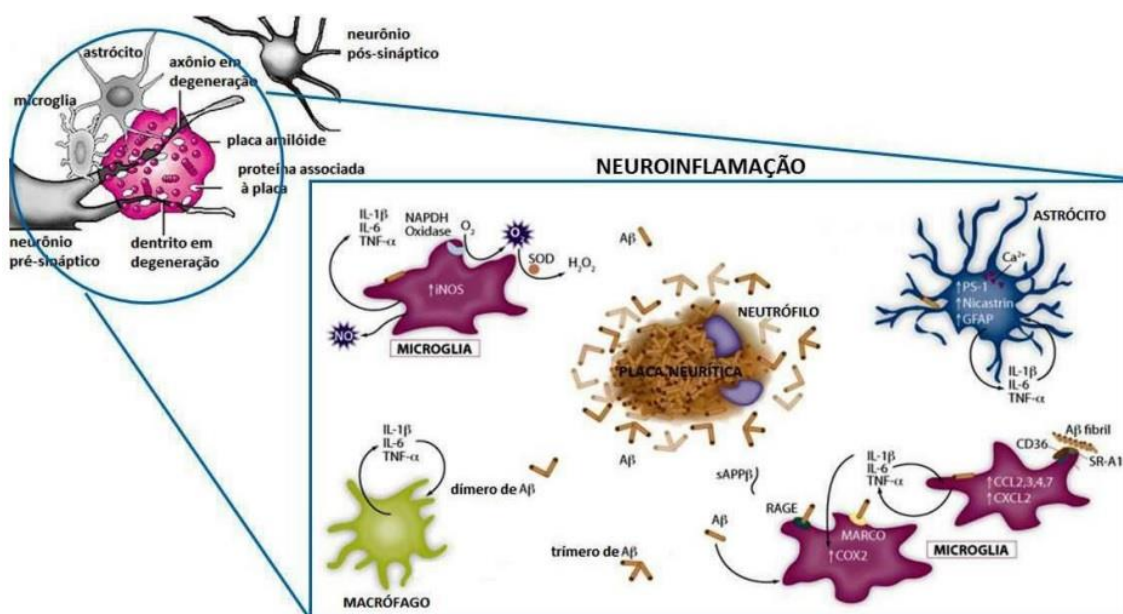
Em resposta à deposição de A $\beta$ , a micróglia e os astrócitos liberam citocinas inflamatórias com o objetivo de regular a intensidade e duração da neuroinflamação (D'ANNA et al., 2017). Contudo, a ativação prolongada da micróglia estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para danos e perdas neuronais (DANSOKHO; HENEKA, 2018; YANG, 2019).

Várias citocinas apresentam relação com a fisiopatologia da DA. Achados como esse, levaram a comunidade científica a muitos estudos, dentre

os quais, concentrações de citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou soro estão relacionadas com o comprometimento cognitivo (DARWEESH et al., 2018; MAGALHÃES et al., 2017a; ZHENG; ZHOU; WANG, 2016).

Em contrapartida, as quimioquinas são citocinas especializadas de baixo peso molecular. São importantes mediadores da imunidade inata; pois aumentam a inflamação local na DA, a partir do recrutamento de astrócitos e migração da micróglia. Diversas quimioquinas e receptores de quimioquinas são observados em cérebros com DA e são importantes no recrutamento de microglia e astroglia (MARTINS, 2018).

**Figura 1.** Processo de neuroinflamação a partir da ativação da micróglia e astrócitos.



Fonte: Adaptado de VIEGAS et al., 2011.

O LCR é o fluido corporal ideal para dosagem de potenciais biomarcadores devido a sua troca direta de moléculas com o tecido cerebral (MAGALHÃES, 2017b). De acordo com o estudo desenvolvido por Craig-Schapiro; Fagan e Holtzman (2009) a dosagem das proteínas Aβ e Tau no LCR resultaram em um aumento da especificidade e sensibilidade na relação entre pacientes com DA e controles. Contudo, a coleta do LCR através de punção lombar é um procedimento invasivo que requer médico capacitado, além do custo elevado para análise (MAGALHÃES, 2017b).

Assim, a dosagem dos marcadores inflamatórios através do sangue (soro, plasma, plaquetas e leucócitos) tem sido a melhor opção, pois além do baixo custo, essa técnica possui fácil execução, permite repetição das análises quando necessário e diminui o desconforto para o paciente. Relatos na literatura apontam que o sangue pode acusar alterações cerebrais, apesar de ser uma matriz complexa, não estar diretamente ligado ao tecido cerebral e estar em contato com todo o sistema fisiológico (MAGALHÃES, 2017b).

De acordo com o estímulo e resposta, a micróglia é dividida em dois fenótipos: o tipo M1 (pró-inflamatória) e M2 (anti-inflamatória). No fenótipo M1 ocorre liberação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e regulação de CD16, CD32, CD64, CD86. No fenótipo M2, ocorre a liberação IL-10, IL-4, IL-13, CD206 e TREM2 (LEE; SUK, 2017; STEPHENSON et al, 2018).

Os efeitos protetores da IL-10 são mediados por seus efeitos anti-inflamatórios. A modulação dos processos inflamatórios da IL-10 pode ser um alvo para o tratamento da DA; induzindo a proliferação de células-tronco, a atenuação da disfunção cognitiva e a supressão da gliose. Sua exata função nos processos neurodegenerativos, no entanto, ainda demanda maiores esclarecimentos (MOLLAZADEH et al., 2017; TAKADA, 2017).

A superexpressão de IL-1 restringe a função dos sistemas colinérgicos e favorece a formação de placas A $\beta$  e acúmulo de NFTs no desenvolvimento de DA. Além disso, variantes localizadas nos genes de IL-1A e IL-1B foram encontradas, influenciando o risco de desenvolvimento da DA (SU; BAI; ZHANG, 2016).

A IL-6 é uma das principais citocinas no SNC. Ela é responsável por mediar respostas imunes e reações inflamatórias, mas sua superexpressão é prejudicial ao crescimento celular (KIM; LEE; KIM, 2017; ZHANG; JIANG, 2015).

O fator de necrose tumoral (TNF) é um grupo de proteínas que protegem contra alguns tumores e infecções, além de contribuir para processos de reparação no SNC (MCCAULLEY; GRUSH, 2015). O TNF- $\alpha$  é o subgrupo de proteínas TNF que desempenha um papel essencial na cascata de citocinas durante uma resposta inflamatória (CHANG; YEE; SUMBRIA, 2017).



Em adultos saudáveis, os níveis periféricos e no SNC de TNF- $\alpha$  são muito baixos, enquanto que os níveis dessa citocina estão significativamente elevados no sangue e no SNC de pacientes com DA. Fisiopatologicamente, os níveis elevados de TNF- $\alpha$  na DA podem aumentar a produção de A $\beta$ , diminuir a depuração de A $\beta$ , aumentar a perda neuronal e a morte celular, consequentemente ocasionando declínio cognitivo na DA (CHANG; YEE; SUMBRIA, 2017).

O IFN- $\gamma$  não só contribui para a manutenção e iniciação da resposta imune no cérebro pós-isquêmico, bem como exerce um efeito significativo na diferenciação de células-tronco. Sob diferentes condições, as concentrações séricas de IFN- $\gamma$  aumentam significativamente (ZHANG et al., 2018).

### 1.5 Leptina na DA

A leptina é um hormônio peptídico produzido principalmente por adipócitos relacionados ao tecido adiposo branco. A mesma apresenta um peso molecular de 16kDA e funções diversas tais como a manutenção da taxa de gordura corporal e associação com o SNC. Mutações no gene e resistência dos receptores de leptina estão amplamente relacionados com obesidade mórbida. Estudos tem fundamentado esse hormônio como um melhor marcador para adequar os estudos epidemiológico e explanatórios na correlação entre obesidade e DA (ALFORD et al., 2018).

Segundo Marwarha e Ghribi (2012) níveis maiores de leptina estão relacionados com uma diminuição dos níveis de A $\beta$  por atenuar sua produção e aumentar a sua depuração como também na atenuação da fosforilação da proteína tau.

Diversos estudos epidemiológicos e experimentais demonstram a relação entre as concentrações de leptina e a DA. Níveis circulantes de leptina foram relatados como sendo significativamente menores em pacientes com DA quando comparados aos controles (MAIOLI et al., 2015). De acordo com Lieb et al. (2009), as altas concentrações plasmáticas de leptina se correlacionam com um risco menor de DA, maiores volumes cerebrais e hipocampo. Em contrapartida, Rajagopalan et al. (2013) demonstraram que os altos níveis de

leptina plasmática estão correlacionados com a perda de volume em várias regiões cerebrais, independentemente do IMC ou diagnóstico clínico.

Um dos possíveis mecanismo pelo qual a leptina modula o declínio cognitivo envolve a regulação dos níveis de A $\beta$ . A leptina possui efeito anti-amiloidogênico *in vitro* e *in vivo*, imputável à sua capacidade de regulação transcricional e à inibição do processamento da APP através da via amiloidogênica. Assim sendo, a leptina diminui a proteína A $\beta$  extracelular *in vitro* e este efeito é dependente da ativação da AMPK. Além disso, a leptina também tem a capacidade de reduzir a fosforilação da tau nas células neuronais através da modulação da atividade da GSK-3 $\beta$ , uma proteína quinase identificada como patogênica em vários distúrbios neurodegenerativos (KING et al., 2018).

O estudo realizado por Greco et al (2010) apontou que o tratamento com leptina em modelos murinos resultou em reduções consideráveis de A $\beta$ , Tau fosforilada (p-tau) e déficits cognitivos. A partir disso, tem sido propostas utilizar a leptina como terapia no tratamento da DA (MAIOLI et al., 2015).

## 1.6 Justificativa

Diante da revisão bibliográfica, esta pesquisa buscou correlacionar as concentrações de leptina e interleucinas em pacientes com Doença de Alzheimer. A resposta inflamatória induzida pelos fatores de risco associada a resposta imunológica, são os principais eventos que conduzem à neuroinflamação. Se a inflamação protege ou promove a DA, sabe-se até o momento que a neuroinflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento da DA.

A partir disso, têm-se o intuito de utilizar esses biomarcadores inflamatórios como método auxiliar no diagnóstico da DA, visto que a biópsia é um procedimento extremamente invasivo e arriscado. Além disso, são também alvos potenciais de terapia na prevenção ou no tratamento da DA.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi verificar o processo inflamatório sérico em pacientes com DA e idosos não-demenciados.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Verificar a presença de diferença estatística entre as médias dos índices MEEM, MAN e IMC em pacientes com doença de Alzheimer e grupo controle.
- Verificar a presença de diferença estatística entre as médias dos níveis sorológicos de citocinas (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ ) e o hormônio leptina em pacientes com doença de Alzheimer e grupo controle.
- Correlacionar os valores de leptina e o IMC no grupo de pacientes com doença de Alzheimer e grupo controle.
- Estabelecer uma matriz de correlação entre as diferenças pareadas de pacientes com doenças de Alzheimer versus pacientes do grupo controle para os seguintes parâmetros: MEEM, MAN, IMC, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e leptina.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 População

Para realização deste estudo, foram analisados 32 pacientes. Destes, 16 eram portadores da Doença de Alzheimer, diagnosticados previamente por um médico especialista. Para isso, foram convidados os pacientes com a Doença de Alzheimer cadastrados na Associação de Estudos, Pesquisa e Apoio aos Portadores de Alzheimer (AEPAPA), localizada na Rua Capitão Rocha, 131, Guarapuava, Paraná.

Todos os pacientes membros da AEPAPA, foram convidados a participar deste estudo; Para isso, foi fornecido ao cuidador um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice I), devendo ser preenchido e assinado. O anonimato foi mantido.

#### 3.2 Coleta de sangue

A coleta do material biológico foi realizada no período de julho de 2018 à setembro de 2018. A flebotomia foi realizada por um profissional biomédico habilitado, que se deslocou à residência do paciente, agendando a coleta previamente. Foi indispensável à presença do cuidador.

O paciente foi orientado a estar em jejum, à exceção da água, durante 12 a 14 horas. Não pôde ingerir álcool no período de 72 horas que antecederam a coleta de sangue (FLEURY, 2019).

A punção sanguínea foi realizada com seringa e agulha. Foi realizada assepsia das mãos antes da coleta e utilização de luvas de procedimento em látex. Preferencialmente a coleta de sangue venoso foi a partir da punção das veias do antebraço: cefálica, ulnar mediana ou basílica. Após escolha da veia a ser puncionada, foi realizada assepsia local com álcool a 70%, e então garroteamento, o qual não ultrapassou 1 minuto e logo após a entrada do sangue no bisel da agulha ele foi liberado. Logo após completa aspiração do sangue este foi transferido da seringa para o tubo. Posteriormente, o local da

punção foi pressionado até que o sangramento cessasse e uma bandagem adesiva foi aplicada (FLEURY, 2019).

Após coleta, as amostras foram encaminhadas para um laboratório particular da cidade de Guarapuava, Paraná. O laboratório escolhido possui certificações, além de controles internos e externos de qualidade, garantindo assim a confiabilidade nas análises.

Por se tratar de um procedimento invasivo, os riscos durante o processo foram comunicados e minimizados, através de procedimentos de prevenção. Durante a venopunção, o paciente poderá ter medo ou ansiedade, tontura, reação vaso-vagal, dor e lesão nos nervos, sangramento persistente, hematoma e alergia (ANDRIOLO et al., 2014; WHO et al., 2010).

### 3.3 Grupo controle

Para compor o grupo controle, foram convidados idosos atendidos pelas unidade da Estratégia Saúde da Família (ESF) e Centro Integrado de Atendimento (CIA), cadastrados no Programa Hipertensão (Programa de Hipertensos e Diabéticos), de acordo com a Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007) do Ministério da Saúde. Todos os indivíduos residem em Guarapuava, Paraná e foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes que aceitaram participar no estudo realizaram o Mini Exame de Estado Mental (MEEM).

### 3.4 Grupo Alzheimer

Para realização do estudo, participaram todos pacientes com DA cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), portaria GM/MS no. 1554/2013, usuários do sistema público de saúde. Além disso, também compôs o grupo Alzheimer pacientes que recebem medicação para o tratamento (rivastigmina, cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina) através da 5ª Regional de Saúde do município de Guarapuava, Paraná.

### 3.5 Critérios de inclusão

Para compor o grupo controle, os participantes foram convidados a realizar uma avaliação cognitiva através MEEM (Anexo IV). Todos os participantes assinaram o TCLE concordando participar do estudo.

Os critérios de inclusão para o grupo Alzheimer foram aqueles indivíduos que possuíam diagnóstico clínico através de um médico geriatra ou por um neurologista, seguindo as recomendações do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (TAMAOKA, 2011).

### 3.6 Fator de exclusão

Foram excluídos do grupo controle todos aqueles participantes que ficaram abaixo da pontuação mínima exigida pelo MEEM (abaixo de 20 pontos). Para o grupo Alzheimer, foram critérios de exclusão aqueles o qual o cuidador não autorizou participação no estudo e os pacientes que foram a óbito durante o estudo.

### 3.7 Comitê de Ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná - UNICENTRO, Brasil (Parecer: 857.652) (Anexo I); de acordo com os critérios éticos propostos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução nº 466/2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

### 3.8 Estágio da doença

De acordo com a classificação proposta por Morris (1993), o estágio da doença nos pacientes com DA foi realizada através da escala CDR (Anexo III), onde foram avaliados quanto a memória, orientação, julgamento e solução de

problemas, assuntos na comunidade, lar e hobbies e cuidados pessoais. Estes critérios determinarão, um escore: saudável (CDR 0), demência questionável (CDR 0,5), demência leve (CDR 1), demência moderada (CDR 2) ou demência grave (CDR 3).

### 3.9 Avaliação antropométrica

Seguindo os métodos preconizados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (2011), foram aferidos peso e estatura. Para aferir o peso, foi utilizada balança digital, em que os participantes do estudo receberam as orientações para que se posicionem em pé no centro da balança, descalços e se possível com roupas leves. Participantes com alguma limitação física que o impeça em ficar em pé, foi aplicada a fórmula proposta por Chumlea; Roche e Steinbaugh (1985), em que se utiliza valores da circunferência do braço (CB), circunferência da panturrilha (CP), prega cutânea subescapular (PCSe), e altura do joelho (AJ). Posteriormente, estes dados serão aplicados na fórmula a seguir de acordo com gênero: a) Homens =  $[(0,98 \times CP) + (1,16 \times AJ) + (1,73 \times CB) + (0,37 \times PCSe) - 81,69]$ ; b) Mulheres =  $[(1,27 \times CP) + (0,87 \times AJ) + (0,98 \times CB) + (0,4 \times PCSe) - 62,35]$ .

Para aferir a estatura, foi utilizado estadiômetro. Os participantes foram orientados a ficar em pé, descalço e com os calcanhares juntos, costas e cabeça eretas e os braços estendidos ao lado do corpo. Caso o participantes possua alguma limitação para ficar em pé, foram utilizados valores estimados através da fórmula proposta por Chumlea; Roche e Steinbaugh, (1985). a) Homens:  $Altura (cm) = 64,19 - (0,04 \times idade \text{ em anos}) + (2,02 \times altura \text{ do joelho em cm})$ ; b) Mulheres:  $Altura (cm) = 84,88 - (0,24 \times idade \text{ em anos}) + (1,83 \times altura \text{ do joelho em cm})$ .

Além dessas medidas, também foi avaliado o estado nutricional por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), para o qual serão mensurados a estatura e o peso, com base nas técnicas propostas por Lipschitz (1994). Para análise do IMC ( $kg/m^2$ ), foi utilizada a classificação sugerida pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)(2002):baixo peso ( $< 23$ ), eutrofia ( $\geq 23$  e  $< 28$ ), sobrepeso ( $\geq 28$  e  $< 30$ ) e obesidade ( $\geq 30$ ).

### 3.10 Mini-Avaliação Nutricional (MAN)

Para avaliar o estado nutricional na visita inicial, foi aplicada a Mini-Avaliação Nutricional (MAN) (Anexo II). A MAN é uma escala utilizada para avaliação da população geriátrica, abordando aspectos complementares à avaliação antropométrica; tais como cuidados gerais, dieta e autonomia para comer e visão pessoal (GALEGO et al., 2015). A sensibilidade desta escala é 96%, a especificidade 98% e o valor prognóstico para desnutrição 97%, levando em consideração o estado clínico do paciente como referência. Quando triados, a pontuação máxima atingida é de 14 pontos; onde 12 pontos ou mais considera o idoso como normal, em que a aplicação de todo o questionário é suspensa; para aqueles que atingem 11 pontos ou menos, o questionário deve ser realizado até o final por haverá possibilidade de desnutrição (NAJAS; YAMATTO, 2008).

### 3.11 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) possui duas etapas, uma abordando orientação, memória e atenção, com pontuação máxima de 21 pontos e, outra que abrange habilidades específicas como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Foi utilizado a nota de corte proposta por Brucki et al. (2003), em que foram dispostos 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para os participantes com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 pontos para os que obtiverem escolaridade de 5 a 8 anos; 28 pontos para aqueles com escolaridade de 9 a 11 anos e 29 pontos para mais de 11 anos.

### 3.12 Dosagem de interleucinas

As análises das concentrações de IL-1, IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  foram determinadas por ensaio imunoenzimático de captura – ELISA (*Enzyme Linked*



*Immuno Sorbent Assay*) nos soros obtidos dos idosos com DA. Para as determinações, foram utilizados kits comerciais de Proteintech®.

Os valores de referência são respectivamente:

- IL-1: inferior a 5 pg/mL
- IL-10: 9,1 pg/mL
- IL-6: inferior a 3,4 pg/mL
- TNF- $\alpha$ : inferior a 8,1 pg/mL

### 3.13 Dosagem de leptina

As concentrações de leptina foram determinadas através da técnica de imunoenensaioenzimático, utilizando teste comercial RayBio® de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). Os valores de referência para mulheres são de 3,70 ng/mL a 11,10 ng/mL, enquanto que para homens, os valores de referência é de 2,00 a 5,60 ng/mL (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2018).

Para as dosagens de leptina, os poços foram previamente revestidos com um anticorpo de captura humano e com sítios de ligação não específicos bloqueados. A proteína da amostra ou da solução padrão ligou-se ao anticorpo de captura nos poços. Após os procedimentos de lavagem, o biotilado (conjugado com biotina, uma vitamina com alta afinidade por estreptavidina) foi adicionado. Após nova lavagem a estreptavidina-HRP (peroxidase de rábano conjugado com estreptavidina) catalisará o substrato. A reação enzima-substrato foi interrompida por meio da adição da solução de interrupção. A leitura do resultado foi de acordo com a intensidade da cor, que foi diretamente proporcional à quantidade do peptídeo da amostra ou da solução padrão (CUNHA et al., 2016).

### 3.14 Análise Estatística

Os resultados foram analisados com o auxílio do programa estatístico GraphPad Prism6.0. Inicialmente os dados foram tabulados e resumidamente descritos quanto as medidas de tendência e dispersão a fim de detectar

possíveis *Outliers*. Para estabelecimento dos pressupostos de normalidade foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Uma vez estabelecido os parâmetros, foi realizado as comparações entre os grupos estabelecidos com seus respectivos controles através do teste *t* independente e o tamanho do efeito de Hedges (*g*) foi calculado. Para analisar as associações entre as variáveis dependentes foi aplicado o teste de correlação de Pearson, evidenciando o coeficiente correspondente. Para verificar a existência de uma relação funcional entre as variáveis, foi utilizado o teste de regressão linear simples. Todas as análises obedeceram ao critério de significância de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

Para compor a pesquisa, 32 idosos fizeram parte do estudo, dos quais 16 pertencem ao grupo controle e 16 pertencem ao grupo de idosos diagnosticados com Doença de Alzheimer. Para ambos os grupos, participaram do estudo 9 (56,25%) mulheres e 7 (43,50%) homens, com idade média de 75,70 ( $\pm 8,57$ ) anos para o grupo Alzheimer e 75,56 ( $\pm 8,32$ ) anos para o grupo controle. Os idosos com DA apresentaram pior estado nutricional ( $p < 0,001$ ) e estado mental ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos participantes do grupo controle (Tabela 1). Em relação ao tempo de escolaridade o grupo controle apresentou cerca de 4,18 anos ( $\pm 3,44$ ), já o grupo DA, o período de escolaridade foi um pouco menor, 2,16 ( $\pm 1,43$ ) anos.

Quando se considerou o uso da escolaridade para definir pontos de corte no teste de MEEM, observou-se que cerca de 75% ( $n=12$ ) dos pacientes que responderam ao teste de rastreio cognitivo apresentaram demência. Ajustando-se os pontos de corte sugestivos de déficit cognitivo com base na educação formal o grupo de analfabetos se manteve com uma média de 15 pontos (score=15), o grupo com 1-3 anos de escolaridade com uma média de pontos de 18,8 (score=23) e o grupo com 4-7 anos uma média de 13,2 pontos (score=24). Em contrapartida, não foi constatado nenhum idoso nos casos com uma escolaridade superior a 7 anos.

Em relação ao diagnóstico nutricional avaliado por meio do Índice de Massa Corpórea (IMC), 37,5% dos indivíduos ( $n=6$ ) da amostra do grupo controle apresentaram eutrofia o mesmo foi observado nos indivíduos com DA, com 35,29% ( $n=6$ ). 2 indivíduos (12,5%) do grupo controle foram classificados em baixo peso ( $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ ), da mesma forma o grupo com casos de DA com 11,76% ( $n=2$ ). 25% ( $n=4$ ) dos idosos do grupo controle obtiveram resultados de sobrepeso em comparação a 23,53% ( $n=4$ ) dos pacientes com DA avaliados. Quanto a obesidade, 25% ( $n=4$ ) dos indivíduos do grupo controle se encontravam neste estado em comparação a 29,41% ( $n=5$ ) dos pacientes de DA.

O MAN, demonstrou risco de desnutrição entre os indivíduos do grupo controle em 12,50% (n=2) dos casos, sendo que 87,50% apresentaram estado nutricional adequado. No grupo dos pacientes com DA o risco de desnutrição se refletiu em 43,75% (n=7) dos casos.

Quanto as comorbidades mais frequentes destaca-se neste estudo a hipertensão, referida em 70,56% dos pacientes com DA, e 50% dos controles, seguida por Diabetes Mellitus, presente em 35,29% dos casos e 18,75% do grupo controle. Sendo que 33,0% do grupo DA declararam ser tabagistas.

**Tabela 1.** Comparação entre as pontuações de IMC, MEEM e MAN

	CONTROLE		ALZHEIMER		<i>p</i> *
	M	DP	M	DP	
<b>IMC</b>	28,39	4,22	28,90	4,47	0,702
<b>MAN</b>	26,80	2,14	23,19	2,56	<0,001
<b>MEEM</b>	26,31	2,75	17,75	7,03	<0,001

DP = Desvio padrão; M = Média; IMC = Índice de massa corporal, MAN = Mini avaliação nutricional; MEEM = Mini exame do estado mental

**Figura 2.** Comparação entre os grupos Alzheimer e controle dos níveis séricos de IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e leptina.

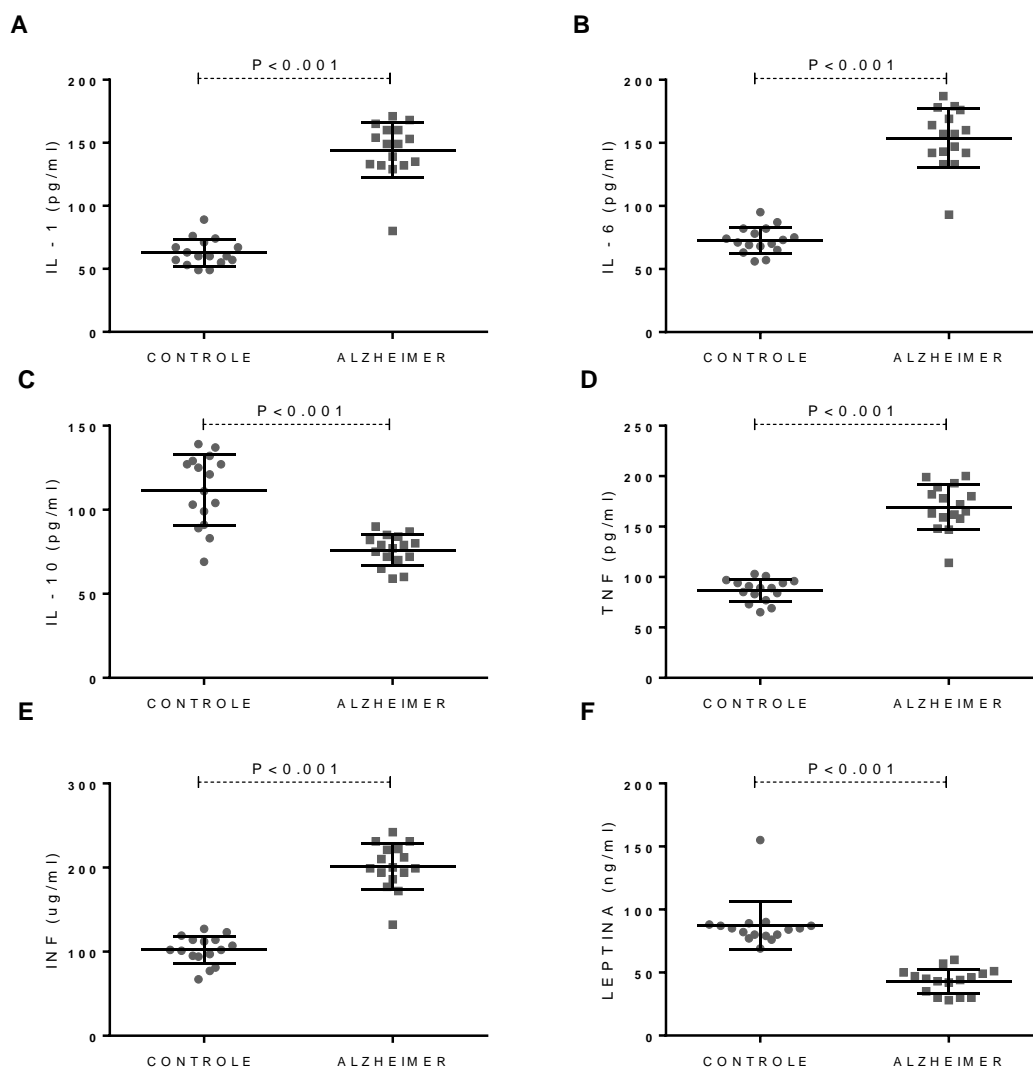


Figura 2. Resultados da comparação entre os grupos Alzheimer e controle dos níveis séricos de IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e leptina. Teste T pareado de amostra independente ( $p < 0.001$ ). A: IL-1: interleucina 1; B: IL-6: interleucina 6; C: IL-10: interleucina-10; D: TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; E: INF- $\gamma$ : interferon gama; F: leptina.

**Figura 3.** Tamanho do efeito (Hedges'g) com intervalo de confiança (IC)

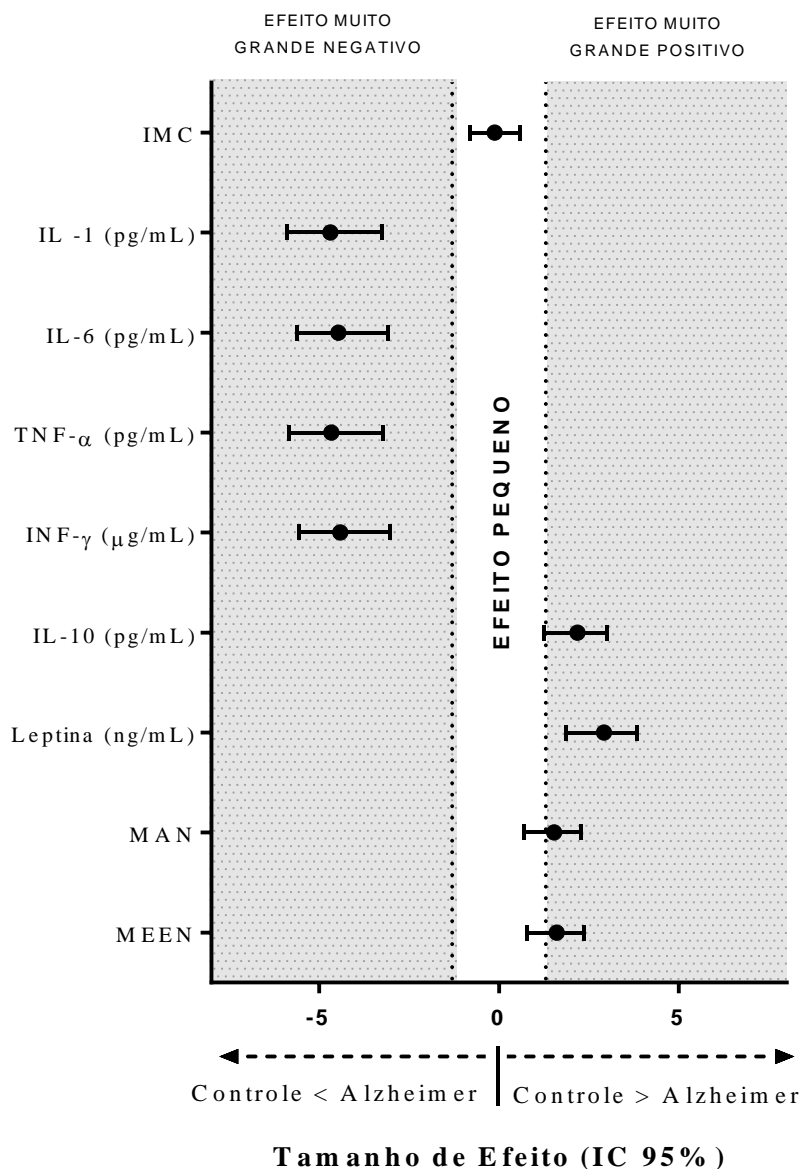


Figura 3. Tamanho do efeito (Hedges'g) com intervalo de confiança (IC) de 95% para as diferenças em relação ao IMC, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10, leptina, MAN e MEEM entre os grupos Alzheimer e controle. IMC = índice de massa corporal; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; INF- $\gamma$ : interferon gama; IL-10: interleucina-10; MAN = Mini avaliação nutricional; MEEM = Mini exame do estado mental.

Considerando os valores de IMC, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) quando comparados o grupo controle contra idosos com Alzheimer. Em relação às citocinas avaliadas, os participantes do grupo Alzheimer apresentaram níveis séricos significativamente maiores de IL-1, IL-6,

TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  quando comparados ao grupo controle ( $p < 0,001$ ), com grande tamanho de efeito ( $TE > 1,3$ ), como mostrado nas Figuras 2 e 3, respectivamente. No entanto, os níveis séricos de IL-10 e leptina foram significativamente menores no grupo Alzheimer ( $p < 0,001$ ), com grande tamanho de efeito ( $TE > 1,3$ ).

A partir das análises de regressão linear entre leptina e IMC (Figura 4) realizadas tanto para o grupo de Alzheimer quanto para o grupo controle, pode-se observar uma relação inversa entre IMC e leptina para o grupo Alzheimer. A análise indicou que a variável IMC explicou 64% da variação da leptina nesse grupo ( $R^2 = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ) no entanto, para o grupo controle, não foi encontrada associação entre as variáveis.

**Figura 4.** Associação entre os níveis séricos de leptina e IMC.

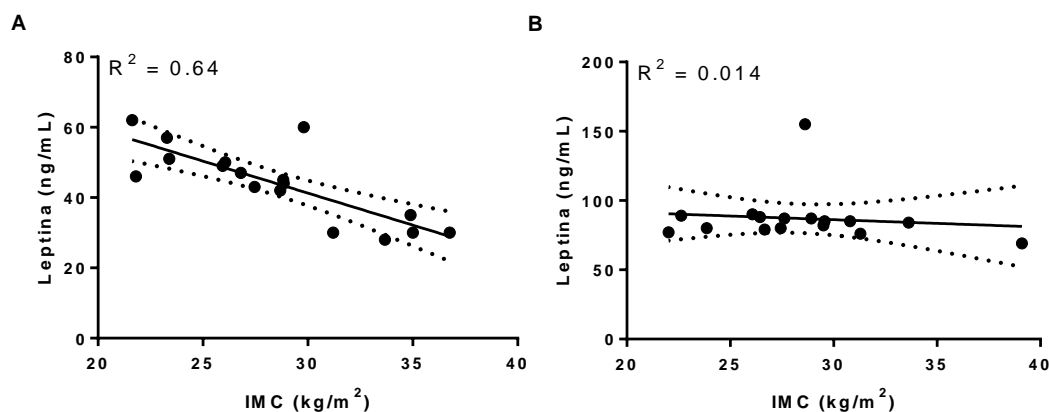


Figura 4. Associação entre os níveis séricos de leptina e IMC. A: Correlação entre os níveis séricos de leptina e IMC do grupo Alzheimer ( $R^2$ : 0,6425;  $p < 0,05$ ). B: Correlação entre os níveis séricos de leptina e IMC do grupo controle ( $R^2$ : 0,014;  $p > 0,05$ ). IMC = Índice de massa corporal.

**Figura 5.** Matriz de correlação das diferenças pareadas entre o grupo controle e Alzheimer

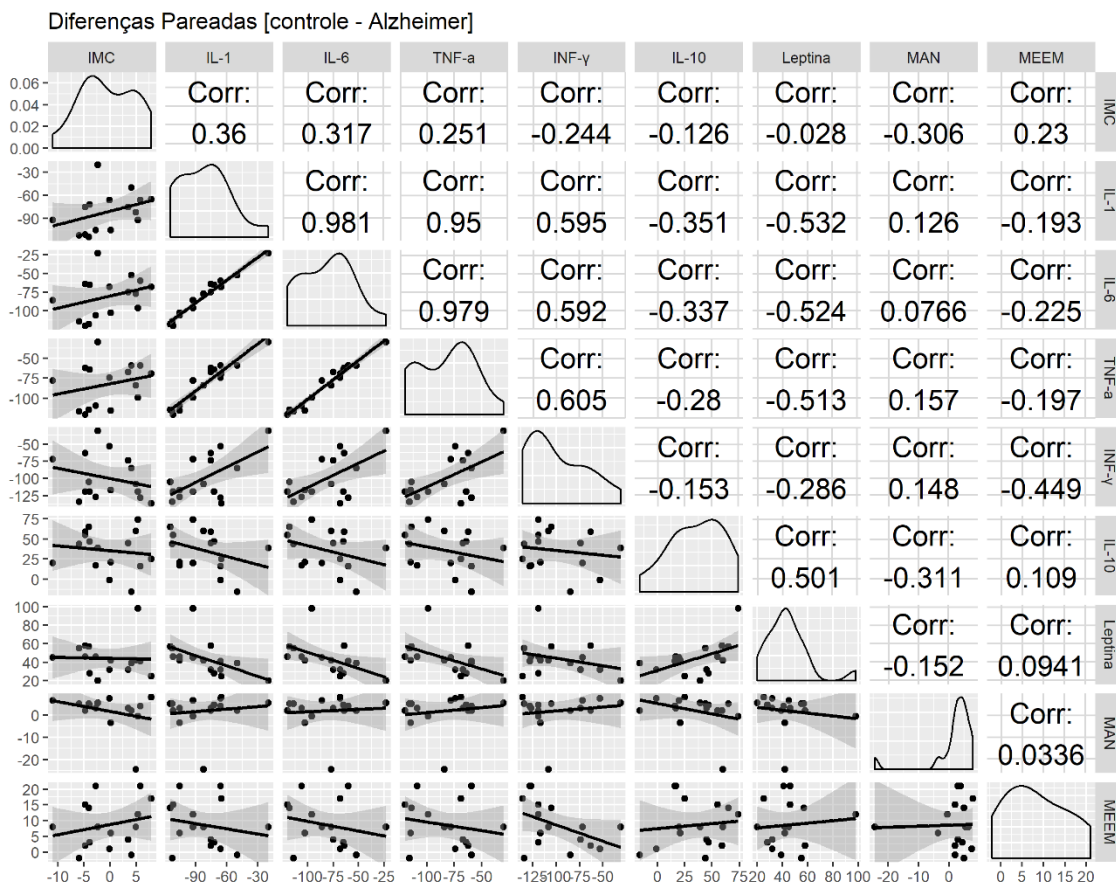


Figura 5. IMC = índice de massa corporal; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; INF- $\gamma$ : interferon gama; IL-10: interleucina-10; MAN = Mini avaliação nutricional; MEEM = Mini exame do estado mental.

A Figura 5 apresenta a matriz de correlação das diferenças pareadas (Grupo Controle - Grupo Alzheimer) para os níveis de citocinas, estado mental e estado nutricional. Verificou-se correlações positivas entre as diferenças verificadas para os níveis de IL-1 com as diferenças de IL-6 ( $r= 0,981$ ,  $p<0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $r= 0,950$ ,  $p<0,01$ ) e INF- $\gamma$  ( $r=0,595$ ,  $p<0,05$ ), indicando que quanto maiores as diferenças de IL-1 maiores eram as diferenças dessas variáveis entre o grupo controle e o Alzheimer. Porém, correlações inversas foram verificadas entre a IL-1 e IL-10 ( $r= -0,351$ ,  $p<0,05$ ) e IL-1 e leptina ( $r= -0,532$ ,  $p<0,05$ ), indicando uma redução nos valores de diferenças entre grupo controle e Alzheimer com ou aumento dos valores de diferença de IL-1. Nenhuma associação foi verificada entre os valores das diferenças pareadas de IL-1 com as diferenças de MAN e MEEM.



Com relação a IL-6, verificou-se correlações positivas entre essa citocina e as diferenças pareadas dos níveis de TNF- $\alpha$  ( $r= 0,979$ ,  $p<0,01$ ) e INF- $\gamma$  ( $r= 0,592$ ,  $p<0,05$ ) indicando que o aumento das diferenças de IL-6 relacionava-se com o aumento das diferenças de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  entre o grupo controle e Alzheimer. Por outro lado, correlações inversas foram verificadas entre as diferenças de IL-6 e as diferenças de IL-10 ( $r= -0,337$ ,  $p<0,05$ ) e de Leptina ( $r= -0,524$ ,  $p<0,05$ ) indicando uma diminuição entre as diferenças de IL-10 e Leptina com o aumento das diferenças de IL-6 entre o grupo controle e Alzheimer. Nenhuma associação foi verificada entre os valores das diferenças pareadas de IL-6 com as diferenças de MAN e MEEM.

Foi verificado que o aumento das diferenças pareadas do TNF- $\alpha$  esteve associado ao um aumento nas diferenças pareadas de INF- $\gamma$  ( $r= 0,605$ ,  $p<0,05$ ). Por outro lado, houve diminuição entre as diferenças leptina com o aumento das diferenças de TNF- $\alpha$  ( $r=-0,513$ ,  $p<0,05$ ). Nenhuma associação foi verificada entre os valores das diferenças pareadas de TNF- $\alpha$  com as diferenças IL-10, MAN e MEEM.

Quando analisadas as associações das diferenças entre os níveis de INF- $\gamma$  com as diferenças nos níveis de leptina, IL-10 e MAN, nenhuma correlação apresentou significância estatística, porém, verificou-se que, conforme aumentavam as diferenças entre os níveis de INF- $\gamma$ , houve diminuição entre as diferenças de MEEM ( $r= -0,449$ ,  $p<0,05$ ). Verificou-se também que quando aumentavam as diferenças entre os níveis de IL-10, aumentavam as diferenças dos níveis de leptina entre o grupo controle e o Alzheimer ( $r= 0,501$ ,  $p<0,05$ ) no entanto, verificou-se que quando aumentavam as diferenças dos níveis de IL-10 diminuía as diferenças dos níveis de MAN ( $-0,311$ ,  $p<0,05$ ). Nenhuma associação foi verificada entre os valores das diferenças pareadas de IL-10 com as diferenças MEEM e nenhuma associação foi verificada entre os valores das diferenças pareadas de MAN com as diferenças MEEM.

## 5 DISCUSSÃO

O estado nutricional configura uma importante função na qualidade de vida e de saúde da população. Além disso, a literatura atual tem destacado que no grupo etário de idosos esse fator é de extrema relevância, pois diversas morbidades podem estar relacionadas, principalmente em estados associados a desnutrição. Estudos corroboram que quadros relacionados a essa condição estão associados ao aumento da incapacidade funcional, redução da qualidade de vida, aumento do número de internações e maior propensão a adquirir infecções, que por consequência, aumenta os índices de mortalidade (ALMEIDA et al., 2013; PEREIRA et al., 2016).

Na Doença de Alzheimer, um dos fatores já estabelecidos, é a perda de peso, bem como estados de desnutrição. Segundo Droogsma et al. (2015), diversos trabalhos no decorrer dos anos têm destacado esse fator. Casos de baixo peso em populações estudadas variam entre 14 e 80%, enquanto que pacientes desnutridos o percentual pode variar entre 0 a 9%. De acordo com Bonini et al. (2014) quando as necessidades nutricionais não são supridas adequadamente e estas são relacionadas ao gasto energético, várias alterações podem levar um declínio rápido, indesejável e evidente no estado nutricional em pacientes com DA.

Em recente estudo publicado por Ivanski et al. (2018), dos 35 idosos com DA, 71,42% apresentaram risco de desnutrição, 14,28% estavam desnutridos e 14,25% apresentavam estado nutricional normal. Os autores avaliaram o MAN como uma importante ferramenta para avaliar o estado nutricional. No presente estudo, ficou demonstrado que quando comparado com grupos controles e utilizando a Mini-Avaliação Nutricional (MAN), pacientes com Alzheimer demonstram um pior estado nutricional (Tabela 1).

No estudo descrito por Saragat et al. (2012), pacientes com Alzheimer (n=83) e pacientes controle (n=91) foram avaliados quanto ao estado nutricional e psicofuncional e considerando a avaliação nutricional pacientes com Alzheimer apresentaram pior estado nutricional quando comparado com o grupo controle, dados como esse corroboram nossos achados.

O MEEM é um instrumento de triagem para avaliação neuropsicológica, sendo influenciado por variáveis como anos de escolaridade e avaliação do declínio no desempenho cognitivo decorrente da idade (MAZZI et al., 2019). Além disso é caracterizado como um dos métodos utilizados para o diagnóstico da doença de Alzheimer e no Brasil a técnica foi padronizada por Bertolucci et al. (1994) nos anos 90.

No presente estudo, a população controle quando comparada com os pacientes com DA, obteve melhor desempenho no MEEM, com as médias apresentando diferença estatística significativa. A fim de caracterização de amostra, o panorama está fundamentado como preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer, descrito pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Considerando os parâmetros correlacionados, índices como MAN, MEEM e IMC não demonstraram correlação significativa, porém há na literatura trabalhos que divergem de nosso resultado. Kim; Choi e Lyu (2018), realizaram um estudo com 5126 idosos koreanos com 60 anos ou mais, avaliando MEEM e IMC. Os resultados obtidos apontaram que conforme o avanço da idade, maior a taxa de declínio cognitivo. Além disso, idosos abaixo do peso (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) apresentaram declínios cognitivos mais acentuados quando comparados aos que possuíam peso saudável (18,5 - 22,9 kg/m<sup>2</sup>). Tal resultado pode ser caracterizado pelo tamanho pequeno de nossa amostra, visto que nos índices de MAN, MEEM e IMC os tamanhos de efeito esperados foram pequenos e próximo do limite. Estudos futuros podem corroborar tal comportamento.

Pesquisas observacionais mostram que índices elevados de IMC aumentam o risco de DA, mas não está completamente elucidado. Mukherjee et al. (2015) realizaram uma randomização mendeliana onde não foram encontradas evidências da associação causal de IMC com a DA.

A inflamação cerebral ocorre no SNC e acontece como forma de defesa contra infecções, toxinas e lesões. Na DA, ocorre quebra no equilíbrio da sinalização anti-inflamatória e pró-inflamatória, resultando em neuroinflamação. Células da micróglia são ativadas, liberando citocinas (KINNEY et al., 2018).

As citocinas tem importante papel nos processos de sinalização intercelular e intracelular nas micróglia e astrócitos, como nas células mononucleares periféricas sugerindo que o processo inflamatório periférico é diretamente afetado pela DA (BELKHELFA et al., 2014).

Indivíduos com DA, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada pela ativação e secreção de citocinas pró-inflamatórias TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  e de células microgliais. As citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, podem gerar danos ao cérebro com DA, tais como a resistência neuronal à insulina, estresse do retículo endoplasmático e neurodegeneração (FORNY-GERMANO et al., 2018).

A IL-1 é considerada uma citocina pró-inflamatória, sendo secretada por monócitos ou macrófagos. Além disso, a IL-1 é um importante intermediador da neuroinflamação e é uma das moléculas mais amplamente estudadas no sangue de pacientes com DA (DRAKE, 2012).

Os níveis sorológicos de IL-1 foram maiores quando comparados com os controles. Nossos resultados são corroborados quando comparados com os estudos de Italiani et al. (2018), onde os níveis de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  estavam aumentados da DA. No trabalho comparativo de Spitzer et al. (2019) onde foram considerados 20 pacientes com DA e 17 pacientes controles, os níveis de IL-1 contidos no líquido cefalorraquidiano também estavam aumentados.

Em uma metanálise realizada por NG et al. (2018), foram revistos 6 estudos que compararam os níveis periféricos de IL-1 $\beta$  entre idosos com DA e os controles. Os idosos com DA tiveram níveis periféricos de IL-1 $\beta$  significativamente mais altos do que os do grupo controle.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e níveis aumentados têm sido associados à patogênese da demência (BEZUCH et al., 2019). A IL-6 melhora a expressão da APP; induz a fosforilação da proteína tau, além de poder contribuir para a formação de emaranhados na DA (BARROETA-ESPAR, 2019). Níveis significativamente elevados de IL-6 foram encontrados no cérebro, no LCR, no plasma e ao redor de placas amilóides em pacientes com DA e em modelos animais (WANG et al., 2015).

Nosso estudo apontou que o grupo com DA apresentou níveis elevados de IL-6 quando comparados com o grupo controle, sendo corroborados com

uma recente metanálise sobre coortes prospectivas de envelhecimento. Os pesquisadores Bradburn et al. (2018) buscaram estudos de coortes independentes de envelhecimento para revisão. Níveis elevados de IL-6 no sangue foram associados a um risco 1,42 vezes maior de declínio cognitivo futuro, em comparação com aqueles com baixos níveis de IL-6 (OR 1,42, IC 95% 1,18-1,70;  $p < 0,001$ ).

Através dos resultados obtidos, fica evidenciado a associação entre alta inflamação periférica, medida pela IL-6 no sangue e declínio cognitivo. Com isso, dosar a IL-6 circulante pode ser uma indicação útil para a saúde cognitiva (BRADBURN et al., 2018).

As pesquisas de Uslu et al. (2012) apontam que elevações observadas nos níveis periféricos de IL-6 precederam o início da doença de Alzheimer, mas não durante o curso da DA.

Em outra metanálise, foram analisados 8 estudos que compararam os níveis periféricos de IL-6 entre idosos com DA e controle. Os idosos com DA apresentaram apenas níveis periféricos maiores de IL-1 $\beta$  ( $p = 0,047$ ), mas não de IL-6 ( $p = 0,138$ ) e TNF- $\alpha$  ( $p = 0,735$ ). Porém, os níveis de IL-6 não foram significativamente maiores em idosos com DA quando comparados aos controles (NG et al., 2018), divergindo de nossos resultados.

O TNF- $\alpha$  é produzido por macrófagos, adipócitos e astrócitos (USLU et al., 2012). De acordo com a literatura, há relatos de aumento da TNF- $\alpha$  para prever a progressão cognitiva na DA (HOLMES et al., 2009). Segundo Van Exel et al. (2003), as respostas periféricas ao TNF- $\alpha$  estavam associadas ao pior estado cognitivo, enquanto que as respostas predominantes da IL-10 foram associadas a melhor status cognitivo. Ou seja, estas informações consolidam os resultados encontrados no presente estudo, visto que, foram encontrados níveis elevados de TNF- $\alpha$  em pacientes com DA, porém os níveis de IL-10 estavam diminuídas no grupo DA.

Estudos experimentais anteriores revelaram que IL-1 $\beta$ , IL-6 e TGF- $\beta$  ficam acumuladas ao redor das placas amilóides no cérebro de pacientes com DA. Embora haja necessidade de mais estudos conclusivos, parece haver uma propensão de que citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) sejam elevadas no LCR e no plasma de pacientes com DA (ZHENG; ZHOU; WANG,

2016). Tais informações, consolidam os resultados encontrados em nosso estudo.

A produção de IL-10 tem por função combater os danos causados pela inflamação exacerbada; desempenhado um papel crítico na prevenção de patologias inflamatórias e autoimunes, limitando a resposta imune a patógenos e flora microbiana (LOBO-SILVA et al., 2016).

Um estudo realizado por Swardfager et al. (2017) avaliou 16 indivíduos com DA e 38 indivíduos controle. Foram testadas as citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  que foram associadas à DA e a citocina anti-inflamatória IL-10. De acordo com os pesquisadores, a IL-10 parece possuir função neuroprotetora.

O INF- $\gamma$  é uma citocina pleiotrópica que atua semelhantemente a IL-4, porém de maneira mais atenuada, na regulação positiva de MHC classe II em células da micróglia (MASTRANGELO et al., 2009; ZHENG; ZHOU; WANG, 2016). Essa característica confere uma função imunossupressora à citocina. Quando verificamos relação de INF- $\gamma$  com DA, alguns trabalhos definem que a superexpressão de INF- $\gamma$  resulta em uma diminuição significativa dos depósitos de A $\beta$  e na infiltração de monócitos periféricos, que por consequência, está evidenciado em observações de que essa citocina aumenta a captação de A $\beta$  pelas células da micróglia (BUTOVSKY et al., 2005; CHAKRABARTY et al., 2010; ZHENG; ZHOU; WANG, 2016).

Em nosso estudo pacientes com DA, apresentaram maiores níveis de INF- $\gamma$  quando comparado com o grupo controle, tal característica corrobora a finalidade inflamatória do organismo em captar maiores depósitos de A $\beta$ , porém não estava claro o grau de impacto bem como a correlação do aumento dos níveis com o comprometimento cognitivo. Quando analisamos, a partir da matriz correlativa, as diferenças pareadas dos níveis de INF- $\gamma$  com as diferenças pareadas do MEEM, o resultado demonstrou que conforme aumentam as diferença entre os níveis de INF- $\gamma$ , mais próximos eram os níveis de MEEM, ou seja, quanto maiores os níveis de INF- $\gamma$  nos pacientes, melhor era o desempenho cognitivo. Estatisticamente esses resultados foram significativos, apesar de uma correlação mediana.

Além das citocinas, a leptina também desempenha importante papel na resposta inflamatória. A leptina é um hormônio produzido por adipócitos e que é absorvido pelo cérebro através da barreira hematoencefálica. No hipocampo, atua na promoção da plasticidade sináptica, melhora da morfologia neuronal, aumenta a neurogênese e a transmissão sináptica (MAGALHÃES et al., 2015).

Bigalke et al. (2011) em seus estudos, relataram que pacientes com DA tinham níveis significativamente baixos de leptina no plasma em comparação com controles saudáveis. Esse dado corrobora com nossos resultados.

De acordo com a literatura, estudos apontam diminuição dos níveis de leptina no plasma e no LCR de idosos com DA. Porém, também existem relatos de níveis elevados de leptina no LCR e no tecido cerebral. Tais evidências controversas, podem ser justificadas pelas variações no escore de demência, tamanho de amostra, idade e sexo dos idosos, entre outros fatores (FORNY-GERMANO et al., 2018).

Em nosso estudo, o principal achado foi uma correlação negativa entre IMC e níveis séricos leptina em idosos com DA. Em recente estudo observacional, também com tamanho de amostra pequeno, não foi possível encontrar correlação entre níveis de leptina e IMC (ÜLKER; KENANGIL, 2018).

A DA é uma patogênese multifatorial, portanto, se faz necessária a descoberta do possível risco de demência no estágio pré-clínico, com alta sensibilidade e especificidade. Com isso, há possibilidade de se dar início a tratamentos eficazes nos estágios iniciais da doença ou mesmo nos estágios pré-clínicos (BELKHELFA et al., 2014).

NG et al. (2018) sugere que estudos longitudinais sobre a expressão das citocinas são necessários para avaliar o papel de cada citocina pró-inflamatória correlacionada com a clínica do paciente, exames de neuroimagem e a presença de emaranhados A $\beta$  e neurofibrilares.

## 6 CONCLUSÃO

Neste estudo foi investigado os parâmetros de IMC, MAN, MEEM e os níveis séricos de IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e Leptina entre pacientes controles e pacientes com DA. Conforme os resultados podemos concluir que:

- Os valores de IMC não apresentaram tamanho de efeito significativo, nem demonstraram diferença significativa quando comparado aos demais parâmetros analisados;
- Os níveis séricos de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  foram estatisticamente maiores nos grupos de pacientes com Doença de Alzheimer comparado com o grupo controle;
- Os níveis séricos de IL-10 e Leptina foram estatisticamente menores nos grupos de pacientes com Doença de Alzheimer comparado com o grupo controle;
- As diferenças pareadas de INF-  $\gamma$  obtiveram correlação negativa significativa, quando comparado com o parâmetro de MEEM, significando que conforme aumentavam as diferenças pareadas entre os pacientes com Doença de Alzheimer e grupo controle, diminuía as diferenças da avaliação do MEEM;
- Níveis de leptina demonstraram correlação negativa significativa quando comparado aos valores de IMC em pacientes com Doença de Alzheimer;
- Considerando as correlações entre as diferenças pareadas dos pacientes com Doença de Alzheimer e grupo controle houve positividade significativa entre os grupos de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , demonstrando que, os valores aumentaram conjuntamente quando verificada as diferenças;
- Os níveis de IL-10 e Leptina, obtiveram correlação negativa quando comparado com a IL-1, indicando que conforme aumentavam as diferenças de IL-1 entre os pacientes com Doença de Alzheimer e grupo controle, diminuía as diferenças de IL-10 e Leptina.

Diante do exposto, sugere-se que pode ocorrer uma resposta sistêmica inflamatória em idosos com DA, através do aumento nos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , além da alteração na composição corporal e nos níveis de leptina.



## REFERÊNCIAS

ALBERDI, A.; AZTIRIA, A.; BASARAB, A. On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 71, p. 1-29, 2016.

ALFORD, S. et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 269-280, 2018.

ALMEIDA, M. F. et al. Anthropometric changes in the Brazilian cohort of older adults: SABE survey (health, well-being, and aging). **Journal of Obesity**, v. 2013, 2013.

AMADO, D. K.; BRUCKI, S. M. D. Knowledge about Alzheimer's disease in the Brazilian population. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 11, p. 775-782, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

ANDRIOLO, A. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e preparo da amostra biológica. 2014.

ANSTEY, K. J. et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 5, 2011.

BARROETA-ESPAR, I. et al. Distinct cytokine profiles in human brains resilient to Alzheimer's pathology. **Neurobiology of Disease**, v. 121, p. 327-337, 2019.

BELKHELFA, M. et al. IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  are involved during Alzheimer disease progression and correlate with nitric oxide production: a study in Algerian

patients. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 34, n. 11, p. 839-847, 2014.

BERTOLUCCI, P. H.F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 01-07, mar. 1994 .

BEZUCH, N. E. et al. Association of interleukin-6 rs1800796 polymorphism with reduced cognitive performance in healthy older adults. **Meta Gene**, v. 19, p. 51-55, 2019.

BIGALKE, B. et al. Adipocytokines and CD34+ progenitor cells in Alzheimer's disease. **PloS One**, v. 6, n. 5, p. e20286, 2011.

BONINI, J. S. et al. Psychophysiological, cognitive and behavioral aspects of malnutrition in Alzheimer's disease: a review. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 11, n. 3, 2014.

BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; DE CAMPOS BOTTINO, C. M. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 3, p. 154-161, 2015.

BRADBURN, S. et al. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: A meta-analysis of prospective studies. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 438, 2018.

Brasil, "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Alzheimer" Portaria nº 13, de 28 de novembro de 2017, 2017.

BRASIL, Portaria GM. 2.583, de 10 de outubro de 2007—. **Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus.**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Souvenaid para melhora de memória em pacientes com doença de Alzheimer na fase leve. Brasília (DF): **Ministério da Saúde**; 2014.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2003.

BUTOVSKY, O. et al. Activation of microglia by aggregated  $\beta$ -amyloid or lipopolysaccharide impairs MHC-II expression and renders them cytotoxic whereas IFN- $\gamma$  and IL-4 render them protective. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 29, n. 3, p. 381-393, 2005.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 12, n. 6, p. 719-732, 2016.

CHAKRABARTY, P. et al. IFN- $\gamma$  promotes complement expression and attenuates amyloid plaque deposition in amyloid  $\beta$  precursor protein transgenic mice. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 9, p. 5333-5343, 2010.

CHANG, R.; YEE, K. L.; SUMBRIA, R. K. Tumor necrosis factor  $\alpha$  Inhibition for Alzheimer's Disease. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 9, p. 1179573517709278, 2017.

CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 33, n. 2, p. 116-120, 1985.

CITRON, M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 5, p. 387, 2010.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Memantina para doença de Alzheimer. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2017.

CONGDON, E. E.; SIGURDSSON, E. M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 7, p. 399, 2018.

CORREIA, A. et al. Nutrição e doença de Alzheimer. **Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável Nutrição e Doença de Alzheimer**, 2015.

COSTANTINI, E.; D'ANGELO, C.; REALE, M. The Role of Immunosenescence in Neurodegenerative Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, 2018.

CRAIG-SCHAPIRO, R.; FAGAN, A. M.; HOLTZMAN, D. M. Biomarkers of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 35, n. 2, p. 128-140, 2009.

CUNHA, C. L. P. et al. **Receptor solúvel de leptina e índice de leptina livre em trabalhadores em turnos**. 2016. Tese de Mestrado.

D'ANNA, L. et al. Serum Interleukin-10 Levels Correlate with Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Deposition in Alzheimer Disease Patients. **Neurodegenerative Diseases**, v. 17, n. 4-5, p. 227-234, 2017.

DANSOKHO, C.; HENEKA, M. T. Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 125, n. 5, p. 771-779, 2018.

DARWEESH, S. K.L. et al. Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 11, p. 1450-1459, 2018.

DENING, T.; SANDILYAN, M.B. Dementia: definitions and types. **Nursing Standard**, v.29, n. 37, p. 37-42, 2015.

DI BENEDETTO, S. et al. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 75, p. 114-128, 2017.

DOURADO, M. C. N. et al. Young-onset Alzheimer dementia: a comparison of Brazilian and Norwegian carers' experiences and needs for assistance. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 33, n. 6, p. 824-831, 2018.

DRAKE, C. V. **Systemic inflammation and its impact on the brain**. 2012. Tese de Doutorado. The University of Manchester (United Kingdom).

DROOGSMA, E. et al. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia. **Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie**, v. 48, n. 4, p. 318-324, 2015.

ETTCHETO, M. et al. A metabolic perspective of late onset Alzheimer's disease. **Pharmacological Research**, p. 104255, 2019.

FERRETTI, C. E. L.; NITRINI, R.; BRUCKI, S. M. D. Indirect cost with dementia: a Brazilian study. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 42-50, 2015.

FLEURY, M. K. **Manual de coleta em laboratório clínico**. 3. Ed. Petrópolis: no prelo, 2019, 64 p.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FORNY-GERMANO, L. et al. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, 2018.

GALEGO, B. V. et al. Mini Avaliação Nutricional (MAN) e Índice de Massa Corporal (IMC) e Sua Associação Com Hipertensão Arterial em Idosos Fisicamente Ativos. **Uniciências**, v. 17, n. 1, 2015.

GAUGLER, J. et al. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers & Dementia**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019.

GOTTESMAN, R. F. et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. **Jama**, v. 317, n. 14, p. 1443-1450, 2017.

GOULART, L. S. et al. Avaliação do estado nutricional associado ao estágio de comprometimento cognitivo em pacientes com demências de um ambulatório de neurologia. **PAJAR-Pan American Journal of Aging Research**, v. 5, n. 1, p. 7-15, 2017.

GRECO, S. J. et al. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 19, n. 4, p. 1155-1167, 2010.

HANDELS, R.; WIMO, A. Challenges and recommendations for the health-economic evaluation of primary prevention programmes for dementia. **Aging & Mental Health**, p. 1-7, 2017.

HAUSER, S.; JOSEPHSON, S. Neurologia Clínica de Harrison. 3ª ed. Porto Alegre: **AMGH Editora**, cap. 29, p. 247-251, 2015.

HOLMES, C. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 73, n. 10, p. 768-774, 2009.

HRUBY, A.; HU, F. B. The epidemiology of obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, 2015.

INSTITUTO HERMES PARDINI. Leptina. Última atualização 02/05/2018. Disponível em: <  
<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&A pp=HELPE&EXAME=S%7C%7CLEPTI>>.

ITALIANI, P. et al. Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression? **Journal of neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 342, 2018.

IVANSKI, F. et al. Nutritional evaluation of geriatric patients with Alzheimer's disease in Southern Brazil: case-control study. **Nutricion Hospitalaria**, v. 35, n. 3, p. 564-569, 2018.

KHAN, S. S.; SINGER, B. D.; VAUGHAN, D. E. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. **Aging Cell**, v. 16, n. 4, p. 624-633, 2017.

KIM, G.; CHOI, S.; LYU, J. Body mass index and trajectories of cognitive decline among older Korean adults. **Aging & Mental Health**, p. 1-7, 2018.

KIM, Y. S.; LEE, K. J.; KIM, H. Serum tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psychogeriatrics**, v. 17, n. 4, p. 224-230, 2017.

KING, A. et al. Disruption of leptin signalling in a mouse model of Alzheimer's disease. **Metabolic Brain Disease**, p. 1-14, 2018.

KING, E. et al. Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, p. jnnp-2017-317134, 2017.

KINNEY, J. W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 575-590, 2018.

LEE, S. H.; SUK, K. Emerging roles of protein kinases in microglia-mediated neuroinflammation. **Biochemical Pharmacology**, 2017.

LEWIS, P. A.; SPILLANE, J. E. The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease. **Academic Press**, 2018.

LIEB, W. et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. **Jama**, v. 302, n. 23, p. 2565-2572, 2009.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Journal of Primary Care**, v. 21, n. 1, p.55-67, 1994.

LOBO-SILVA, D. et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. **Journal of neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 297, 2016.

MAGALHÃES, C. A. et al. Leptin in Alzheimer's disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 450, p. 162-168, 2015.

MAGALHÃES, C. A. et al. Alzheimer's disease and cytokine IL-10 gene polymorphisms: is there an association?. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 9, p. 649-656, 2017a.

MAGALHÃES, T. N. C. **Inflamação sistêmica e os principais biomarcadores da Doença de Alzheimer**= Systemic inflammation and Alzheimer's disease biomarkers. 2017b. Dissertação de Mestrado.

MAIOLI, S. et al. Alterations in brain leptin signalling in spite of unchanged CSF leptin levels in Alzheimer's disease. **Aging Cell**, v. 14, n. 1, p. 122-129, 2015.



MARTINS, A. T. R. **A Resposta Imunológica Inata na Doença de Alzheimer**. 2018. Dissertação de Mestrado.

MARTORANA, A. et al. Immunosenescence, inflammation and Alzheimer's disease. **Longevity & Healthspan**, v. 1, n. 1, p. 8, 2012.

MARWARHA, G.; GHRIBI, O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. **American Journal of Neurodegenerative Disease**, v. 1, n. 3, p. 245, 2012.

MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v.1, p. 1019–1031, 2015.

MASTRANGELO, M. A. et al. Interferon- $\gamma$  differentially affects Alzheimer's disease pathologies and induces neurogenesis in triple transgenic-AD mice. **The American Journal of Pathology**, v. 175, n. 5, p. 2076-2088, 2009.

MAZZI, M. C. et al. Mini-Mental State Examination: new normative values on subjects in Southern Italy. **Aging Clinical and Experimental Research**, p. 1-4, 2019.

MCCAULLEY, M. E.; GRUSH, K. A. Alzheimer's disease: exploring the role of inflammation and implications for treatment. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2015, 2015.

MENDES, L. P. et al. Avaliação do estado nutricional e consumo alimentar em pacientes com Doença de Alzheimer. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 502-515, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Orientações para a coleta e análise

de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional-SISVAN. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR); CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, v. 150, n. 112, 2013.

MOLLAZADEH, H. et al. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-13, 2017.

MORRIS, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology**, 1993.

MUKHERJEE, S. et al. Genetically predicted body mass index and Alzheimer's disease-related phenotypes in three large samples: Mendelian randomization analyses. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 12, p. 1439-1451, 2015.

MURATORE, C. R. et al. Cell-type Dependent Alzheimer's Disease Phenotypes: Probing the Biology of Selective Neuronal Vulnerability. **Stem Cell Reports**, v. 9, n. 6, p. 1868-1884, 2017.

NAJAS, M.; YAMATTO, T. H. Avaliação do estado nutricional de idosos. **Nestlé Nutrition**, 2008.

NG, A. et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 12050, 2018.

OPAS, WHO. XXXVI Reunióndel Comité Asesor de InvestigacionesenSalud. **Encuesta Multicentrica: Salud, Bien Estar y Envejecimiento (SABE) em America Latina y El Caribe**. Washington, 2002.

PATTERSON, C. World Alzheimer Report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers. **Alzheimer's Disease International (ADI)**: London, UK, 2018.

PAWELEC, G. Immunosenescence and cancer. **Biogerontology**, v. 18, n. 4, p. 717-721, 2017.

PEREIRA, I. F. S. et al. Estado nutricional de idosos no Brasil: uma abordagem multinível. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00178814, 2016.

PRINCE, M. J. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. **Alzheimer's Disease International**, 2015.

QIZILBASH, N. et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 6, p. 431-436, 2015.

RAJAGOPALAN, P. et al. Fat-mass-related hormone, plasma leptin, predicts brain volumes in the elderly. **Neuro Report**, v. 24, n. 2, p. 58, 2013.

RIKKERT, O. et al. Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 41, n. 1, p. 261-271, 2014.

SANTANA, I. et al. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 2, p. 182-188, 2015.

SANTOS, J. I. et al. Avaliação de parâmetros hemodinâmicos e vasculares na doença de Alzheimer, demência vascular e alterações cognitivas leves: um estudo piloto. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 5, p. 671-680, 2017.

SARAGAT, B. et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 16, n. 3, p. 231-236, 2012.

SILVA, M. J. B.; PALORO, M.; HAMASAKI, M. Y. Estado Nutricional e Risco de Doença de Alzheimer. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n. 4, p. 24-27, 2016.

SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y.; ALVES, H. B. **Hematologia Laboratorial**. Rio de Janeiro: REVINTER, 2009. 466 p.

SOARES, N. M. et al. Impacto econômico e prevalência da doença de Alzheimer em uma capital Brasileira. **Ciência & Saúde**. Porto Alegre: PUCRS, 2008-. Vol. 10, n. 3 (jul./set. 2017), p. 133-138, 2017.

SPITZER, P. et al. Analysis of Surface Levels of IL-1 Receptors and Macrophage Scavenger Receptor I in Peripheral Immune Cells of Patients With Alzheimer Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 32, n. 4, p. 211-220, 2019.

STEPHENSON, J. et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. **Immunology**, v. 154, n. 2, p. 204-219, 2018.

SU, F.; BAI, F.; ZHANG, Z. Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease: a review from the perspective of genetic polymorphisms. **Neuroscience Bulletin**, v. 32, n. 5, p. 469-480, 2016.

SWARDFAGER, W. et al. Peripheral inflammatory markers indicate microstructural damage within periventricular white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: A preliminary report. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 7, p. 56-60, 2017.

TAKADA, L. T. Innate immunity and inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 9, p. 607-608, 2017.

TAMAOKA, A. Alzheimer's disease: definition and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). **Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine**, v. 69, p. 240-245, 2011.

TEZAPSIDIS, N. et al. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 16, n. 4, p. 731-740, 2009.

ÜLKER, M.; KENANGIL, G. The relation of circulating levels of leptin with cognition in patients with Alzheimer's disease. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 55, n. 3, p. 211, 2018.

USLU, S. et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. **Neurochemical Research**, v. 37, n. 7, p. 1554-1559, 2012.

VAN EXEL, E. et al. Interaction of atherosclerosis and inflammation in elderly subjects with poor cognitive function. **Neurology**, v. 61, n. 12, p. 1695-1701, 2003.

VIEGAS, F. P.D. et al. Doença de Alzheimer: caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 286-306, 2011.

VIEIRA, J. S. B. **A atenção dividida na fase inicial da doença de Alzheimer**. 2017. Tese de Doutorado.

WANG, W. Y. et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. **Annals of Translational Medicine**, v. 3, n. 10, 2015.

WIMO, A. et al. The worldwide economic impact of dementia 2010. **Alzheimer's & dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010.

YANG, S-H. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in Alzheimer disease. **International Neurology Journal**, v. 23, n. Suppl 2, p. S54-62, 2019.

ZHANG, F.; JIANG, L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v.11, p. 243, 2015.

ZHANG, G. et al. Interferon- $\gamma$  promotes neuronal repair by transplanted neural stem cells in ischemic rats. **Stem Cells and Development**, v. 27, n. 5, p. 355-366, 2018.

ZHENG, C.; ZHOU, X.; WANG, J. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$ . **Translational Neurodegeneration**, v. 5, n. 1, p. 7, 2016.

## **APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE ALZHEIMER E OS NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E INTERLEUCINAS. UM ESTUDO CASO-CONTROLE**, sob a responsabilidade de JULIANA SARTORI BONINI e da mestranda DANIELA DOS SANTOS, que irá investigar a relação entre componentes nutricionais do sangue, medidas antropométricas (peso, altura, circunferências) e memória em pacientes com Doença de Alzheimer, quando comparados a idosos sem a doença.

**1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:** Ao participar desta pesquisa você estará disponibilizando amostras de sangue para realização de exames, deverá permitir a aferição de medidas antropométricas, bem como responder a questionários sobre alimentação e hábitos diários. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) exames, avaliações e entrevistas, sem nenhum prejuízo para você.

**2. RISCOS E DESCONFORTOS:** Riscos associados à coleta de sangue incluem um leve desconforto no local da coleta, devido à picada de agulha, após a coleta poderá haver a formação de um pequeno hematoma no local da punção, devido extravasamento do sangue. Há relatos de que alguns pacientes podem apresentar leve tontura. No entanto após a coleta realiza-se uma compressão por aproximadamente 3 minutos a fim de minimizar o risco de hematoma e evita-se flexionar o braço. No caso de aparecimento de hematoma, orienta-se compressas de gelo no local. Devido à possibilidade de tontura, orientamos que após a coleta permaneça sentado de forma confortável por um tempo aproximado de 15 minutos e possa quebrar o jejum.

Se você precisar de alguma orientação por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou sofrer algum dano decorrente da pesquisa, o pesquisador se responsabiliza pela assistência integral, imediata e gratuita, o qual tomará as medidas necessárias descritas no parágrafo à cima, a fim de garantir o seu bem estar.

**3. BENEFÍCIOS:** Espera-se que esse estudo traga benefícios, como o conhecimento das condições nutricionais e de saúde dos idosos com e sem Doença de Alzheimer. Com isso pretende-se realizar orientações nutricionais aos pacientes que apresentarem problemas nutricionais, sugerindo o encaminhamento dos idosos para atendimento nutricional no ambulatório de nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO.

**4. CONFIDENCIALIDADE:** Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames, avaliações ou questionários serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus(Suas) respostas, dados pessoais, dados de exames laboratoriais, avaliações físicas e mentais, ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum dos(as) instrumentos utilizados para coleta de dados nem quando os resultados forem apresentados.

**5. ESCLARECIMENTOS:** Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento os pesquisadores responsáveis.

Nome do pesquisador responsável: Juliana Sartori Bonini  
Endereço: Laboratório de Neurociências, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli (Campus Cedeteg), Guarapuava, Paraná  
Telefone para contato: (42) 999895666 – (42) 3629 – 8162 – (42) 3629 8149  
Horário de atendimento: segunda a sexta-feira (08h00 às 12h00 – 13h00 às 17h00)

Nome do pesquisador responsável: Daniela dos Santos  
Endereço: Laboratório de Neurociências, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli (Campus Cedeteg), Guarapuava, Paraná  
Telefone para contato: (42) 999864712 – (42) 36234882  
Horário de atendimento: segunda a sexta-feira (08h00 às 12h00 – 13h00 às 17h00)

**6. RESSARCIMENTO DAS DESPESAS:** Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

**7. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO:** Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, em duas vias, sendo que uma via ficará com você.

=====  
=====



## **CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) \_\_\_\_\_, portador(a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Guarapuava, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante / Ou Representante legal

\_\_\_\_\_  
Juliana Sartori Bonini

Pesquisadora

\_\_\_\_\_  
Daniela dos Santos

Pesquisadora

## APÊNDICE II - Protocolo Geral

Esta é uma pesquisa que pretende avaliar se há correlação entre as concentrações de leptina e interleucinas em pacientes com Doença de Alzheimer. Serão realizadas algumas perguntas a respeito da sua vida que são importantes para o estudo. Os dados obtidos neste questionário serão mantidos em segredo absoluto.

Identificação	
Quest _____	
Cartão Nacional de Saúde -----	
CID _____	
Data entrevista ___/___/_____ Data do diagnóstico ___/___/_____	
1. Nome:	
2. Data de nascimento: ___/___/_____	
3. Telefone para contato: _____	
4. Endereço: _____	
5. Endereço de familiar: _____	
6. Telefone de familiar: _____	
7. Sexo: (1) feminino (2) masculino	Sexo _
8. Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3)viúvo (4) união consensual (“amasiado”)	Ec___
9. Com quem reside: (1) sozinho (2) companheiro(a) (3) filho(a) (4) amigo	Resid_
10. O (A) Sr.(a) <b>consumia</b> bebidas alcoólicas? (1) sim	Alco__

<p>(2) não (pule para a questão 11)</p> <p>(3) não sabe (pule para a questão 11)</p> <p>Qual bebida alcoólica?</p> <p>Quantidade: (1) &lt; 1 drink    (2) 1 a 2 drinks    (3) 3 a 4 drinks    (4) 5 ou mais drinks</p> <p>Tempo de exposição em anos _____</p>	<p>Qbeb _</p> <p>Alcoq_</p>
<p>11. O(A) Sr.(a) <b>consome</b> bebidas alcoólicas?</p> <p>(1) sim</p> <p>(2) não (pule para a questão 12)</p> <p>(3) não sabe (pule para a questão 12)</p> <p>Qual bebida alcoólica?</p> <p>Se sim: Quantidade: (1) &lt; 1 drink    (2) 1 a 2 drinks    (3) 3 a 4 drinks (4) 5 ou mais drinks</p>	<p>Alcoh_</p> <p>Qba _</p> <p>Alcqa_</p>
<p>12. O Sr.(a) <b>fumava</b>?</p> <p>(1) sim</p> <p>(2) não (pule para a questão 13)</p> <p>(3) não sabe (pule para a questão 13)</p> <p>Quantidade: (1) &lt; 1 maço p/ semana    (2) 1 a 2 maços p/ semana (3) 3 a 4 maços p/ semana    (4) 5 ou mais maços p/ semana tempo de exposição em anos _____</p>	<p>Fum__</p> <p>Fuqn_</p>
<p>13. O Sr. (a) <b>fuma</b>?</p> <p>(1) sim</p> <p>(2) não (pule para a questão 14)</p> <p>(3) não sabe (pule para a questão 14)</p> <p>Quantidade: (1) &lt; 1 maço p/ semana    (2) 1 a 2 maços p/ semana (3) 3 a 4 maços p/ semana    (4) 5 ou mais maços p/ semana</p>	<p>Fuv__</p> <p>Fuvq__</p>
<p>14. O Sr.(a) realiza atividade física?    (0) acamado    (1) sedentário</p>	<p>Af__</p>

(mas não acamado)      (2) atividade física	
15. O(A) sr(a) estudou?    (1) sim    (2) não    (3) não sabe (pule para a questão 18) (4) só assina	Estu _
16. SE SIM: até que ano o sr(a) completou? (1) Primário incompleto (não concluiu até a 4 série)    (2) Primário completo (concluiu até 4 série)  (3) Ginásio incompleto (não concluiu até a 8 série)    (4) Ginásio completo (concluiu até 8 série)  (5) Segundo grau incompleto (não concluiu o 2 grau)    (6) Segundo grau completo  (7) Universidade e pós-graduação	Grau _
17. Quantos anos o sr (a) estudou? (1) 1 ano    (2) 2 anos    (3) 3 anos    (4) 4 anos  (5) 5 anos    (6) 6 anos    (7) 7 anos    (8) 8 anos  (9) 9 anos ou mais → se mais do que 9 anos pedir quantos anos e anotar ao lado _____	AEst__
18. Você tem em casa? Empregada mensalista ?    (0)    (1)    (2)    (3)    (4) ou mais Banheiro ?    (0)    (1)    (2)    (3)    (4) ou mais Televisão colorida?    (0)    (1)    (2)    (3)    (4) ou mais Rádio?    (0)    (1)    (2)    (3)    (4) ou mais Automóvel (carro)?    (0)    (1)    (2)    (3)    (4) ou mais Geladeira?    (0)    (1) ou mais Freezer?    (0)    (1) ou mais Vídeo cassete e DVD?    (0)    (1) ou mais Lavadora de roupa?    (0)    (1) ou mais	Empr_ Ban __ TVcor_ Rad __ Aut __ Gel __ Free__ Vid __ Lavr __
Problemas de saúde encontrados no prontuário do paciente?  a) Colesterol alto    (0) Não (1) Sim (2) Não sei    data do diagnostico aproximada: __/__/__  b) Diabetes    (0) Não (1) Sim (2) Não sei    data do diagnostico aproximada: __/__/__	Col __  Diab __

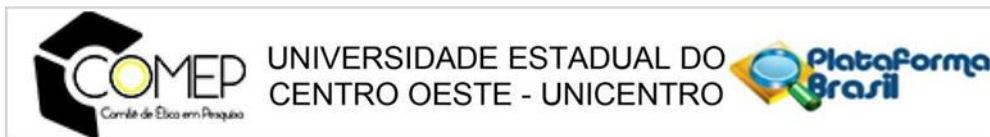
c) Doença de Parkinson (0) Não (1) Sim (2) Não sei diagnostico aproximada: __/__/__	data do	DPark__
d) Pressão alta (0) Não (1) Sim (2) Não sei diagnostico aproximada: __/__/__	data do	Pres__
e) Derrame cerebral (0) Não (1) Sim (2) Não sei diagnostico aproximada: __/__/__	data do	DerC__
f) Câncer (0) Não (1) Sim (2) Não sei Qual? _____		Canc__
<b>19. Medicamentos em uso</b>		
Medicamento	Dose diária	
20. Quanto ao hábito intestinal, o Sr.(a) vai ao banheiro (0) diariamente (1vez ou mais por dia) (1) 1 vez por semana (2) 2 - 3vezes por semana (3) 4 – 5 vezes por semana	Intest_ _	
21. Consistência: (1) impactadas (2) pastosas (3) líquidas	Cons_ _	
22. Quanto à mastigação, há dificuldades para realizá-la (0) Não (1) Sim	Mast_ _	
23. Quanto a dentição (0) possui todos os dentes (1) Ausência total de dentes e não utiliza prótese (2) Ausência total de dentes e utiliza prótese (3) Possui alguns dentes e não utiliza prótese (4) Possui	Dent_ _	

alguns dentes e utiliza prótese		
24. A alimentação está sendo realizada via	(0) Oral (1) Enteral	Alimv_ —
25. Qual a consistência da alimentação líquidos (2) Pastosa (batida) líquidos espessados	(0) Normal (1) Somente (3) Semi-sólida (amassada c/	Cons_ —
26. Quantas refeições são realizadas por dia Duas (3) Três (4) Quatro (5) Cinco (6) Seis (7) Sete ou mais	(0) Nenhuma (1) Uma (2)	Nrefe_ —
27. Recordatório de 24 horas		
<b>Horário/Refeição</b>	<b>Descrição da alimentação (o mais detalhado possível)</b>	
Obs: _____		
_____		

<hr/> <hr/>					
<p>28. História de perda de peso    Peso mínimo atingido e idade:  Peso máximo atingido e idade:</p>					
<p>Avaliação antropométrica</p>					
Peso (Kg)	Estatura (m)	CP(cm)	CB(cm)	AJ (cm)	PCSE (mm)
<p>CP: circunferência da panturrilha; CB: circunferência do braço; AJ: altura do Joelho; PCSE: prega cutânea subescapular</p>					

## ANEXOS

### **ANEXO I – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA, HEMATOLÓGICA E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.

**Pesquisador:** JÉSSICA DUARTE VERBANECK

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 37355214.2.0000.0106

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO

**Patrocinador Principal:** Fundação Araucária

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 968.931

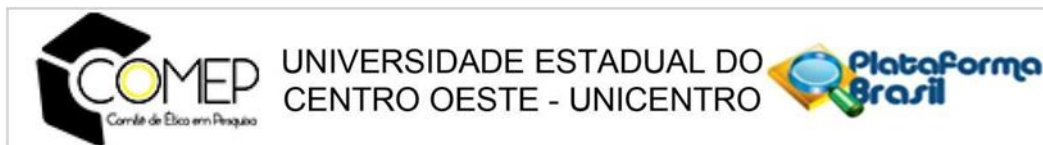
**Data da Relatoria:** 02/03/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se da apreciação do Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA, HEMATOLÓGICA E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER", de interesse e responsabilidade da mestrandia Jéssica Duarte Verbaneck, do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UNICENTRO e Universidade Estadual de Ponta Grossa – EPG. Esta pesquisa será caracterizada como observacional analítica, com uma abordagem quantitativa, em um período de tempo caracterizado como transversal. Para realização deste estudo, utilizar-se-á uma amostra de 45 pacientes com Doença de Alzheimer, com diagnóstico prévio realizado por médico especialista, e contará com 45 pacientes sadios que corresponderão ao grupo controle pareado. Os pacientes serão convidados a participar da pesquisa, por intermédio da AEPAPA (Associação de estudos pesquisas e apoio aos portadores de Alzheimer), localizada em Guarapuava, Paraná. Para participação do paciente na pesquisa, será fornecido ao cuidador um TCLE, o qual deverá ser assinado, como autorização para a coleta de dados. A presença do cuidador é indispensável em todas as visitas, visto que algumas perguntas relacionadas ao idoso serão direcionadas ao cuidador. O grupo controle será composto por idosos sadios pertencentes a comunidade, não consanguíneos de pacientes, os quais serão pareados ao grupo com DA obedecendo as seguintes características: Diabetes Mellitus,

**Endereço:** Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 - Campus CEDETEG - (ao lado do Departamento de Nutrição)  
**Bairro:** Vila Carli **CEP:** 85.040-080  
**UF:** PR **Município:** GUARAPUAVA  
**Telefone:** (42)3629-8177 **Fax:** (42)3629-8100 **E-mail:** comep\_unicentro@yahoo.com.br





Continuação do Parecer: 968.931

hipertensão e tabagismo. As coletas de dados serão realizadas nas casas dos participantes. Para coleta de amostra de sangue, será agendada uma data para visita à residência do paciente. No decorrer das visitas serão obtidas amostras de sangue para determinação de elementos bioquímicos do sangue e hemograma. O profissional de saúde/pesquisador realizará a higienização adequada das mãos e colocará luvas descartáveis. Será feita a assepsia da pele no local da punção e serão usadas seringas e agulhas descartáveis. Todo material utilizado na coleta será descartado em descarpac, o qual será recolhido juntamente com os resíduos infectantes de atividades realizadas na farmácia escola da Unicentro. A classificação do estágio da doença será realizada por meio da escala CDR, onde os pacientes são avaliados quanto a memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e hobbies e cuidados pessoais, com determinação de um score: saudável, demência questionável, demência leve, demência moderada, ou demência grave. A avaliação cognitiva compreenderá a aplicação do Mini-Exame de Estado Mental – MEEM, composto de 30 questões categóricas. A avaliação bioquímica compreenderá medições séricas de albumina, transferrina, colesterol total e frações, colesterol HDL, triglicerídeos, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), adiponectina, leptina, insulina, proteína transportadora de retinol, vitamina C, selênio, ferro, cobre, zinco, manganês, mercúrio, e glicose. A avaliação nutricional será composta pela aferição de dados antropométricos (peso, altura, circunferência do braço e da panturrilha), da aplicação da Mini Avaliação Nutricional (MAN) e cálculo do IMC.

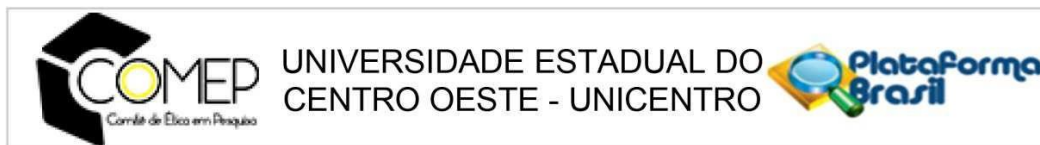
#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a interrelação entre cognição, parâmetros bioquímicos, nutricionais e hematológicos de pacientes portadores da Doença de Alzheimer; Correlacionar o perfil sócio - demográfico dos pacientes com os estágios da DA; Investigar e correlacionar os parâmetros antropométricos e as alterações cognitivas apresentadas pelos pacientes com DA; Avaliar parâmetros bioquímicos e sua relação com o desempenho cognitivo em pacientes com DA e comparar com pacientes controles; Analisar os parâmetros hematológicos nos diferentes estágios da DA e nos pacientes controles; Avaliar a concentração de íons metálicos em relação ao estágio da doença e nos controles.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos descritos pelas pesquisadoras (no projeto e no TCLE) estão principalmente associados a coleta de sangue, que inclui um leve desconforto no local da coleta, devido a picada de agulha. As

**Endereço:** Rua Simeão Camargo Varella de Sá, 03 - Campus CEDETEG - (ao lado do Departamento de Nutrição)  
**Bairro:** Vila Carlí **CEP:** 85.040-080  
**UF:** PR **Município:** GUARAPUAVA  
**Telefone:** (42)3629-8177 **Fax:** (42)3629-8100 **E-mail:** comep\_unicentro@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 968.931

pesquisadoras informam que após a coleta poderá haver a formação de um pequeno hematoma no local da punção, devido extravasamento do sangue e que há relatos de que após a coleta alguns pacientes podem apresentar leve tontura. As pesquisadoras informam que é de sua inteira responsabilidade quaisquer danos ocasionados ao paciente, oriundos da participação na pesquisa.

Com relação aos benefícios, as pesquisadoras reportam que após o término da pesquisa, será fornecido aos pacientes e controles os resultados das análises realizadas, sem nenhum custo. Além disso, os pacientes que apresentarem algum problema nutricional identificado durante a pesquisa, serão orientados quanto à existência do Ambulatório de Nutrição da UNICENTRO, Campus Cedeteg, e caso tenham interesse, poderão ser encaminhados para atendimento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está detalhadamente apresentada; apresenta relevância científica e os resultados contribuirão para a compreensão dos fatores que se interrelacionam na DA.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

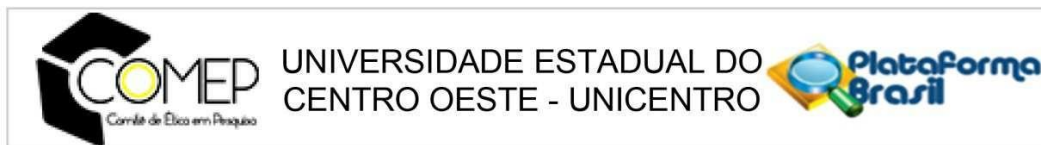
Os documentos de apresentação obrigatória estão corretamente apresentados: folha de rosto, com assinaturas e carimbo da Diretora do Setor da Saúde; carta de anuência da AEPAPA (Associação de estudos pesquisas e apoio aos portadores de Alzheimer), autorizando o acesso ao banco de dados e da Associação e da Farmácia Escola do Campus Cedeteg, autorizando a realização dos exames no DIACLIN (Laboratório de análises Clínicas), ambas redigidas em papel timbrado; TCLE direcionado ao participante, com campo para assinatura do cuidador; cronograma completo e adequado; instrumentos utilizados na coleta dos dados anexos à Plataforma Brasil; orçamento detalhado, com apoio financeiro da Fundação Araucária (tipo Institucional Secundário), sendo a mentora da verba a professora Juliana Sartori Bonini, orientadora da mestranda e docente no Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste.

**Recomendações:**

Ressalta-se que segundo a Resolução 466/2012, deve-se atender ao item:

XI – DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL - f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Endereço:** Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 - Campus CEDETEG - (ao lado do Departamento de Nutrição)  
**Bairro:** Vila Carli **CEP:** 85.040-080  
**UF:** PR **Município:** GUARAPUAVA  
**Telefone:** (42)3629-8177 **Fax:** (42)3629-8100 **E-mail:** comep\_unicentro@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 968.931

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

GUARAPUAVA, 02 de Março de 2015

---

**Assinado por:**  
**Tatiane Baratieri**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Simeão Camargo Varella de Sá, 03 - Campus CEDETEG - (ao lado do Departamento de Nutrição)  
**Bairro:** Vila Carli **CEP:** 85.040-080  
**UF:** PR **Município:** GUARAPUAVA  
**Telefone:** (42)3629-8177 **Fax:** (42)3629-8100 **E-mail:** comep\_unicentro@yahoo.com.br

**ANEXO II – Mini Avaliação Nutricional (MAN)**

Responda à secção “triagem”, preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção “triagem”. Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter o escore indicador de desnutrição.

<b>Triagem</b>	
<p>29. Nos últimos três meses houve diminuição da ingesta alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?</p> <p>0 = diminuição severa da ingesta</p> <p>1 = diminuição moderada da ingesta</p> <p>2 = sem diminuição da ingesta</p>	Diap__
<p>30. Perda de peso nos últimos 3 meses</p> <p>0 = superior a três quilos</p> <p>1 = não sabe informar</p> <p>2 = entre um e três quilos</p> <p>3 = sem perda de peso</p>	Perp__
<p>31. Mobilidade</p> <p>0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas</p> <p>1 = deambula mas não é capaz de sair de casa</p> <p>2 = normal</p>	Mo__
<p>33. Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?</p> <p>0 = sim 2 = não</p>	Est__
<p>34. Problemas neuropsicológicos</p>	Prne__

<p>0 = demência ou depressão graves</p> <p>1 = demência leve</p> <p>2 = sem problemas psicológicos</p>	
<p>35. Índice de Massa Corporal (IMC = peso[kg] / estatura [m<sup>2</sup>] )</p> <p>0 = IMC &lt; 19</p> <p>1 = 19 ≤ IMC &lt; 21</p> <p>2 = 21 ≤ IMC &lt; 23</p> <p>3 = IMC ≥ 23</p>	IMC__
<p>Escore de Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos)</p> <p>12-14 pontos: estado nutricional normal</p> <p>8-11 pontos: sob risco de desnutrição</p> <p>0-7 pontos: desnutrido</p>	
<p><b>Para uma avaliação mais detalhada, continue com as perguntas</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Avaliação global</b></p>	
<p>36. O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)</p> <p>1 = sim 0 = não</p>	
<p>37. Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>	
<p>38. Lesões de pele ou escaras?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>	
<p>39. Quantas refeições faz por dia?</p>	

<p>0 = uma refeição</p> <p>1 = duas refeições</p> <p>2 = três refeições</p>
<p>40. O paciente consome:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pelo menos 1 porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)?(1) sim (0)não</li><li>• 2 ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? (1)sim (0) não</li><li>• carne, peixe ou aves todos os dias? ( ) sim ( ) não</li></ul> <p>0.0 = nenhuma ou uma resposta Sim</p> <p>0.5 = duas respostas Sim</p> <p>1.0 = três respostas Sim</p>
<p>41. O paciente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas?</p> <p>0 = não 1 = sim</p>
<p>42. Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?</p> <p>0.0 = menos de três copos</p> <p>0.5 = três a cinco copos</p> <p>1.0 = mais de cinco copos</p>
<p>43. Modo de se alimentar</p> <p>0 = não é capaz de se alimentar sozinho</p> <p>1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade</p> <p>2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade</p>

<p>44. O paciente acredita ter algum problema nutricional?</p> <p>0 = acredita estar desnutrido</p> <p>1 = não sabe dizer</p> <p>2 = acredita não ter um problema nutricional</p>	Papn__
<p>45. Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?</p> <p>0.0 = pior</p> <p>0.5 = não sabe</p> <p>1.0 = igual</p> <p>2.0 = melhor</p>	Pros__
<p>46. Perímetro braquial (PB) em cm</p> <p>0.0 = PB &lt; 21</p> <p>0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22</p> <p>1.0 = PB &gt; 22</p>	PB__
<p>47. Perímetro da perna (PP) em cm</p> <p>0 = PP &lt; 31</p> <p>1 = PP ≥ 31</p>	Pp __
<p>Escore da triagem</p> <p>Avaliação global (máximo 16 pontos)</p> <p>Escore total (máximo 30 pontos)</p>	<p>Triag__</p> <p>Tglo__</p> <p>Tman__</p>

**ANEXO III - Escala CDR**

	<b>Saudável</b>  <b>CDR 0</b>	<b>Demência questionável</b>  <b>CDR 0,5</b>	<b>Demência leve</b>  <b>CDR 1</b>	<b>Demência moderada</b>  <b>CRD 2</b>	<b>Demência grave</b>  <b>CDR 3</b>
<b>MEMÓRIA</b>	Nenhuma perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento 'benigno'	Moderada perda de memória, mais marcada para eventos recentes; déficit interfere com atividades diárias	Perda de memória grave; apenas material <i> muito</i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
<b>ORIENTAÇÃO</b>	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Alguma dificuldade nas relações temporais; orientado para lugar e pessoa no exame mas pode ter desorientação geográfica	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas
<b>JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</b>	Resolve bem problemas do dia-a-dia, bom julgamento em relação ao desempenho passado	Apenas comprometimento duvidoso na solução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas complexos; julgamento social em geral mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, similaridades, e diferenças; julgamento social geralmente comprometido	Incapaz de realizar julgamentos ou solução de problemas
<b>ASSUNTOS NA COMUNIDADE</b>	Função independente no nível usual no trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais	Apenas comprometimento duvidoso nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente e nestas atividades embora possa ainda engajar-se em algumas; pode ainda parecer normal à inspeção casual	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece bem o suficiente para ser levado para atividades fora da casa da família	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece muito doente para ser levado para atividades fora de casa
<b>LAR E HOBBIES</b>	Vida em casa, hobbies, interesses	Vida em casa, hobbies, interesses	Comprometimento leve mas definido em casa: tarefas	Apenas tarefas simples são preservadas;	Nenhuma função significativa em casa ou fora do



	intelectuais bem mantidos	intelectuais discretamente comprometidos	mais difíceis são abandonadas; hobbies mais complicados e interesses são abandonados	interesses muito restritos, pobremente sustentados	quarto
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência para vestir-se, na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais, em geral incontinente

Valor do CDR: \_\_\_\_\_

**ANEXO IV – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)**


Agora, gostaria de fazer algumas perguntas sobre a sua memória e capacidade de raciocínio. Não há respostas sobre a sua memória e capacidade de raciocínio. Não há respostas certas ou erradas e algumas perguntas podem parecer sem sentido. Mas eu gostaria que o Sr. (a) prestasse atenção e respondesse todas as perguntas da melhor forma possível.

**Interpretação:**

Somar um 1 ponto para cada um dos itens ( ) respondidos corretamente e registrar o total na coluna da direita.

<p>48. Qual é &lt;LEIA AS ALTERNATIVAS&gt; em que estamos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O dia da semana: _____</li> <li>• O dia do mês: _____</li> <li>• O mês: _____</li> <li>• O ano: _____</li> </ul> <p>A hora aproximada: _____: _____</p>	<p>dias __</p> <p>diam __</p> <p>mês __</p> <p>ano __</p> <p>hora __</p>
<p>49. Qual é &lt;LEIA AS ALTERNATIVAS&gt; onde estamos?</p> <p>50. A cidade ( ) Guarapuava ( ) outra ( ) não sabe</p> <p>51. O bairro: _____ ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>52. O estado ( ) PR ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>53. O país ( ) Brasil ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>54. A peça da casa/apto: _____ ( ) outra ( ) não sabe</p> <p><b>SE ESTIVER NA RUA, PERGUNTE:</b></p> <p>Em que lado da sua casa estamos? _____ ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>cidade __</p> <p>bairro __</p> <p>estado __</p> <p>país __</p> <p>peça __</p>
<p>55. Eu vou lhe dizer o nome de três objetos: CARRO, VASO, TIJOLO. O Sr(a) poderia repetir para mim?</p> <p>( ) carro ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) vaso ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) tijolo ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>carro __</p> <p>vaso __</p> <p>tijolo __</p>
<p><b>REPITA AS RESPOSTAS ATÉ O INDIVÍDUO APRENDER AS TRÊS PALAVRAS → (5 TENTATIVAS)</b></p>	<p>memi __</p>
<p>56. Agora eu vou lhe pedir para fazer algumas contas. Quanto é:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 – 7: _____</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 93 – 7: _____</li> <li>• 86 – 7: _____</li> <li>• 79 – 7: _____</li> <li>• 72 – 7: _____</li> </ul>	<p>conta __</p>
<p>57. O(A) sr(a) poderia me dizer o nome dos 3 objetos que eu lhe disse antes?</p> <p>( ) carro ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) vaso ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) tijolo ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>carro1 __</p> <p>vaso1 __</p> <p>tijolo1 __</p>
<p>58. Como é o nome destes objetos? &lt;MOSTRAR&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um lápis (padrão): ( ) lápis ( ) outro</li> <li>• Um relógio de pulso ( ) relógio ( ) outro</li> </ul>	<p>lapis __</p> <p>relo __</p>
<p>59. Eu vou dizer uma frase “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”. O sr(a) poderia repetir?</p> <p>( ) repetiu ( ) não repetiu</p>	<p>repet __</p>
<p><b>Eu gostaria que o(a) sr(a) fizesse de acordo com as seguintes instruções:</b></p>	
<p><b>PRIMEIRO LEIA AS 3 INSTRUÇÕES E SOMENTE DEPOIS O(A) ENTREVISTADO(A) DEVE REALIZÁ-LAS</b></p>	
<p>60. Pegue este papel com a mão direita ( ) cumpriu ( ) não cumpriu</p> <p>61. Dobre ao meio com as duas mãos ( ) cumpriu ( ) não cumpriu</p> <p>62. Coloque o papel no chão ( ) cumpriu ( ) não cumpriu</p>	<p>etap1 __</p> <p>etap2 __</p> <p>etap3 __</p>
<p>63. Eu vou lhe mostrar uma frase escrita. O(A) sr(a) vai olhar e sem falar nada, vai fazer o que a frase diz. Se usar óculos, por favor, coloque, pois ficará mais fácil.</p> <p style="text-align: center;">MOSTRAR A FRASE NA CARTELA “FECHE OS OLHOS”</p> <p>( ) realizou tarefa ( ) não realizou tarefa ( ) outro</p>	<p>lei __</p>
<p>64. O(A) sr(a) poderia escrever uma frase de sua escolha, qualquer frase:</p> <p style="text-align: center;">ORIENTAR O ENTREVISTADO A ESCREVER NA LINHA A SEGUIR</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>frase __</p>

ESPAÇO DESTINADO PARA A FRASE	
<p data-bbox="225 300 1252 360">65. E para terminar esta parte, eu gostaria que o sr(a) copiasse esse desenho: MOSTRAR DESENHO E ORIENTAR PARA COPIAR AO LADO</p> 	praxia _
HORA DE TÉRMINO: ___ : ___	TOTAL ___