

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE (UNICENTRO)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

JULIANA MARIA SILVA

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO NUTRICIONAL E
COMPOSIÇÃO CORPORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

GUARAPUAVA

2021

JULIANA MARIA SILVA

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO NUTRICIONAL E
COMPOSIÇÃO CORPORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor em Ciências
Farmacêuticas, área de concentração Fármacos,
Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia,
da UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-
OESTE, UNICENTRO – PR.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Sartori Bonini

GUARAPUAVA

2021

Catálogo na Publicação
Rede de Bibliotecas da Unicentro

S586a Silva, Juliana Maria
Avaliação da densidade mineral óssea, estado nutricional e composição corporal na doença de Alzheimer / Juliana Maria Silva. -- Guarapuava, 2021. xvi, 98 f. : il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Medicamentos e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia, 2021.

Orientadora: Juliana Sartori Bonini
Banca examinadora: Michael Pereira da Silva, Marcelo Alves de Souza, David Livingstone Alves Figueiredo, Daiane Priscila Picada Simão

Bibliografia

1. Doença de Alzheimer. 2. Composição corporal. 3. Estado nutricional. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

CDD 615

TERMO DE APROVAÇÃO

JULIANA MARIA SILVA

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Tese aprovada em __28_/ 06_/ 2021 como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, da UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE, UNICENTRO – PR.

Profa. Dra. Juliana Sartori Bonini – UNICENTRO (Orientadora)

Prof. Dr. Michael Pereira da Silva – FURG

Prof. Dr. Marcelo Alves de Souza – UFPR

Prof. Dr. David Livingstone Alves Figueiredo – UNICENTRO

Profa. Dra. Daiane Priscila Picada Simão – IPEC

GUARAPUAVA

2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, onipotente e soberano, que em meio ao caos segurou-me na palma de suas mãos e fez-me acreditar que alcançaria meus objetivos. Àquele que me impulsionou a não desistir.

Ao meu esposo Álvaro, que, com sua garra e determinação, me incentivou a seguir em frente, sendo meu maior exemplo de superação e realização de sonhos. Gratidão por ser meu parceiro, meu amigo, meu companheiro e meu professor.

Aos meus filhos, queridos e adoráveis filhos, minhas meninas Isabella e Maittê, muitos foram os dias que deixei vocês chorando, que estive presente apenas em pensamento porque a condição de pesquisa e a linha de chegada naquele momento era a minha prioridade, muitos foram os abraços dados em silêncio, o pedido de perdão pela ausência e o amor dedicado a vocês. Ainda ao meu filho Cândido, chegaste em meio ao turbilhão, mudaste o rumo mais não deixaste que eu parasse de continuar a navegar, pequeno, uma luz em meio ao medo e aos desafios de terminar um projeto tão grande e ao mesmo tempo tão pequeno diante de ti. Obrigada meus amores vocês foram o que eu precisava naquele momento.

Aos meus colegas de laboratórios, companheiros de jornada, muitas foram as visitas nos pacientes, as viagens “perdidas”, conversas longas com os cuidadores, protocolos, folhas e questionários, tabelas e mais tabelas, não teria conseguido sem a ajuda e a parceria de vocês.

Aos meus queridos e adoráveis idosos, suas famílias e não menos importante a AEPAPA, e todas as pessoas que lá dedicam seu tempo e seu trabalho, obrigada

por aceitarem esse desafio tão grande e tão pequeno diante do amor que seus familiares e cuidadores tem por vocês. Meu muito obrigado.

À minha grande amiga, mestra e doutora Juliana S. Bonini, parafraseando alguém que um dia disse “alguns amigos nós conhecemos, outros Deus nos apresenta”, e assim o foi, companheira de pesquisa, de “brincadeiras”, ensinamentos valiosos que levarei daqui por diante, aquele coração grande e generoso, me acolheu como sua aluna, como sua orientanda, como sua confidente; esse meu maior presente diante do título de Doutora, uma amizade que começou na sala de aula e seguiu com muitas risadas e muita parceria por toda a vida.

À banca e aos demais colaboradores do Programa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da UNICENTRO, que não mediram esforços para atender aos requisitos necessários a realização deste momento.

Ao INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ, campus Palmas, como professora efetiva sinto imensa gratidão pela oportunidade em dispendere do tempo para me proporcionar avanço em meio ao conhecimento e aos estudos, proporcionando este afastamento de 3 anos e 8 meses para realização deste projeto.

A cada um que dificultou o meu caminho e me ensinou exatamente como eu não quero ser, em hipótese alguma, porque mais do que doutora eu aprendi que caminhando juntos nós iremos mais longe.

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”

Sócrates

VALÉRIO, J. S. AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER [tese]. Guarapuava: Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste; 2021.

RESUMO

Introdução: Além da doença de Alzheimer, outras condições relacionadas ao declínio físico e mental decorrentes do envelhecimento coexistem na população idosa como, por exemplo, a sarcopenia e a osteoporose. Embora a doença de Alzheimer, sarcopenia e osteoporose possam coexistir na população idosa por mera coincidência estatística, é difícil negar que exista uma forte relação entre elas. Se, por um lado, os mecanismos fisiopatológicos comuns a essas três patologias ainda não são totalmente claros, por outro, sabe-se que elas compartilham diversos fatores de risco em comum. **Objetivo:** Analisar a associação entre estado nutricional, composição corporal e comprometimento cognitivo de pacientes com a doença de Alzheimer. **Material e Método:** Foram avaliados 35 idosos com a doença de Alzheimer no período de janeiro de 2018 a agosto de 2019. A composição corporal desses pacientes foi obtida por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia. Analisou-se também o estado nutricional, através da mini-avaliação nutricional. **Resultados:** As mulheres apresentaram maior porcentagem total de gordura (41,5% vs. 31,9% respectivamente, $p < 0,01$) e maior porcentagem de gordura ginoide (44,1% vs. 28,8% respectivamente, $p < 0,01$) do que os homens. Os homens, por sua vez, apresentaram maior massa magra (46,8 kg vs. 33,2 kg respectivamente, $p < 0,01$), maior massa magra apendicular (9,5 kg vs. 13,4 kg respectivamente, $p < 0,01$) e maior índice de massa muscular esquelética apendicular (7,2 kg/m² vs. 5,6 kg/m² respectivamente, $p < 0,01$) do que as mulheres. Eles também apresentaram maior conteúdo mineral ósseo (2,5 kg vs. 1,7 kg respectivamente, $p < 0,01$) e maior densidade mineral óssea total (1,1 g/cm³ vs. 1,0 g/cm³ respectivamente, $p < 0,01$) do que as mulheres. Em relação ao estado nutricional, 64,7% dos homens e 44,4% das mulheres com a doença de Alzheimer estavam desnutridos ou em risco nutricional. Pacientes com a doença de Alzheimer em estágios mais avançados (moderado à grave) obtiveram pontuações mais baixas na mini-avaliação nutricional do que aqueles com a doença em estágio inicial (23,0 vs. 25,0 respectivamente, $p = 0,02$). Além disso, pacientes com a doença de Alzheimer em estágios mais avançado apresentaram porcentagem de gordura androide menor do que aqueles em estágio inicial (46,2% vs. 39,1% respectivamente, $p = 0,02$). Por fim, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com a doença de Alzheimer em estágio leve e aqueles com a doença em estágio moderado ou grave em relação à prevalência de sobrepeso/obesidade (75,0% vs. 44,0% respectivamente, $p = 0,15$), sarcopenia (50,0% vs. 52,0% respectivamente, $p = 0,9$) e osteopenia/osteoporose (58,0% vs. 48,0% respectivamente, $p = 0,15$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que tanto a composição corporal quanto o estado nutricional de homens e mulheres com a doença de Alzheimer diferem entre si. Eles também sugerem que obesidade, sarcopenia, obesidade sarcopênica e osteopenia/osteoporose sejam condições comuns em pacientes com a doença de Alzheimer. No entanto, as suas prevalências não se modificaram com a progressão da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Composição corporal; Estado nutricional.

VALÉRIO, J. S. EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY, NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION IN ALZHEIMER'S DISEASE [thesis]. Guarapuava: Post-Graduation in Pharmaceutical Sciences, Midwestern State University; 2021.

ABSTRACT

Introduction: In addition to Alzheimer's disease, other conditions related to physical and mental decline resulting from aging coexist in the elderly population, such as sarcopenia and osteoporosis. Although Alzheimer's disease, sarcopenia and osteoporosis can coexist in the elderly population by mere statistical coincidence, it is difficult to deny that there is a strong relationship between them. If, on the one hand, the pathophysiological mechanisms common to these three pathologies are still not completely clear, on the other hand, it is known that they share several risk factors in common. **Objective:** To analyze the association between nutritional status, body composition and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. **Material and Method:** 35 elderly with Alzheimer's disease, linked to the non-governmental organization Association of Studies, Research and Aid to Alzheimer's Patients were evaluated, from the period of January 2018 to August 2019. The body composition from such patients was obtained through dual-energy absorptiometry. The nutritional state was also evaluated, through a mini-nutritional analysis. **Results:** Women presented higher total percentage of body fat (41.5% vs. 31.9% respectively, $p < 0.01$) and higher percentage of gynoid fat (44.1% vs. 28.8% respectively, $p < 0.01$) than men. On the other hand, men presented higher lean mass (46.8 kg vs. 33.2 kg respectively, $p < 0.01$), higher appendicular lean mass (9.5 kg vs. 13.4 kg respectively, $p < 0.01$) and higher index of skeletal appendicular lean mass (7.2 kg/m^2 vs. 5.6 kg/m^2 respectively, $p < 0.01$) than women. Men also presented higher bone mineral content (2.5 kg vs. 1.7 kg respectively $p < 0.01$) and higher overall bone mineral density (1.1 g/cm^3 vs. 1.0 g/cm^3 respectively, $p < 0.01$) than women. Regarding the nutritional status, 64.7% of men and 44.4% of women with Alzheimer's disease were either undernourished or at nutritional risk. Patients with Alzheimer's disease at more advanced states (moderate to severe) obtained lower punctuation in the nutritional mini- evaluation than those with the disease at early states (23.0 vs. 25.0 respectively, $p = 0.02$). In addition, patients with the Alzheimer's disease at more advanced states presented lower body mass indexes than those at early stages (24.5 kg/m^2 vs. 26.5 kg/m^2 respectively, $p = 0.02$). At last, there were no statistically significant differences among the patients with Alzheimer's disease at early states and those with more advanced or severe states regarding the prevalence of overweight/obesity (75.0% vs. 44.0% respectively, $p = 0.15$), sarcopenia (50.0% vs. 52.0% respectively, $p = 0.09$) and osteopenia/osteoporosis (58.0% vs. 48.0% respectively, $p = 0.5$). **Conclusion:** The results suggest that both body composition as well as the nutritional status of men and women with Alzheimer's disease are different from each other. Results also show that obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity and osteopenia/osteoporosis are common conditions in patients with Alzheimer's disease. However, their prevalence has not been modified with the progression of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Body composition; Nutritional status.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Alterações do cérebro na Doença de Alzheimer.	29
Figura 2 – À esquerda, um músculo da coxa jovem e saudável. À direita, um músculo da coxa afetado pela sarcopenia.	34
Figura 3 – Possíveis fatores etiológicos associados à sarcopenia.	36
Figura 4 – Ilustração de ossos sem osteoporose e com osteoporose.	40
Figura 5 – Fluxograma do estudo realizado.	44
Figura 6 – Esquema representando a DXA.	52
Figura 7 – Estado nutricional e composição corporal.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas da amostra.	56
Tabela 2 – Comparação das variáveis de composição corporal entre os sexos.	57
Tabela 3 – Características de demência, comorbidades aspectos nutricionais e de composição corporal dos participantes.	58
Tabela 4 – Comparação das variáveis bioquímicas entre os sexos.	59
Tabela 5 – Comparação das variáveis de composição corporal entre participantes com demência leve e demência moderada/grave.	60
Tabela 6 – Comparação das variáveis bioquímicas entre participantes com demência leve e demência moderada/grave.	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

ADA – Associação Americana de Diabetes

ADRDA – Associação da Doença de Alzheimer e Doenças Relacionadas

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

APOE – Apolipoproteína E

APP – Precursor da proteína amiloide

BMUs – Unidades multicelulares básicas

CDR – Avaliação clínica de demência

CMO – Conteúdo mineral ósseo

DA – Doença de Alzheimer

DBP – Proteína de ligação da vitamina D

DMO – Densidade mineral óssea

DXA – Absorciometria de raios-X de dupla energia

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IC – Intervalo de confiança

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina-1

IMC – índice de massa corporal

IMMEA – Índice de massa muscular esquelética apendicular

MAN – Mini-avaliação nutricional

MEEM – Mini-exame de estado mental

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NINCDS – Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e AVC

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Razão de possibilidades

PSD – Probabilidade de superioridade de desfecho

PTH – Paratormônio

RANK – Receptor do ativador do fator nuclear Kappa β

RANKL – Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa β

RR – Risco relativo

SMD – Diferenças médias padronizadas

TSH – Hormônio estimulante da tireoide

TUG – Teste “Up & Go”

VDR – Receptor da vitamina D

UNICENTRO – Universidade Estadual do Centro-Oeste

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	23
2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER	26
2.3 NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER	30
2.4 SARCOPENIA	33
2.5 OBESIDADE SARCOPÊNICA	37
2.6 OSTEOPOROSE	39
3 OBJETIVOS	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4 MATERIAL E MÉTODOS	44
4.1 TIPO DE ESTUDO	44
4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA	45
4.2.1 Critérios de Inclusão	45
4.3 COLETA DE DADOS	45
4.3.1 Avaliação Sociodemográfica	45
4.3.2 Avaliação Cognitiva	46
4.3.3 Avaliação Bioquímica	47
4.3.3.1 Coleta de Sangue	47
4.3.3.2 Dosagem de Glicose	47
4.3.3.3 Dosagem de Albumina	47

4.3.3.4 Dosagem de Colesterol Total	47
4.3.3.5 Dosagem de HDL	48
4.3.3.6 Dosagem de Colesterol não HDL	48
4.3.3.7 Dosagem de Triglicérideo	48
4.3.3.8 Dosagem de Hormônio Estimulante da Tireoide	48
4.3.3.9 Dosagem de Cortisol	49
4.3.3.10 Dosagem de Vitamina B12	49
4.3.3.11 Dosagem de Leptina	49
4.3.3.12 Dosagem de Insulina	49
4.3.3.13 Dosagem de Cálcio	49
4.3.3.14 Dosagem de Vitamina D	50
4.3.3.15 Dosagem de Paratormônio	50
4.3.4 Avaliação Nutricional	50
4.3.5 Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia	50
4.3.5.1 Índice de Massa Corporal	52
4.3.5.2 Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular	52
4.3.5.3 Obesidade Sarcopênica	53
4.3.5.4 Tscore	53
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
4.5 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	54
5 RESULTADOS	56
6 DISCUSSÃO	63
7 CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	84

APÊNDICE

101

ANEXOS

104

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo universal caracterizado por um declínio dinâmico irreversível na função fisiológica, que é compartilhado por todos os organismos, resultando em um alto risco de doença e, eventualmente, morte. Com o rápido crescimento da população idosa em todo o mundo, particularmente nos países desenvolvidos, a prevalência de várias doenças relacionadas à idade aumentou significativamente (SI et al., 2021).

Na população idosa são comuns as doenças neurodegenerativas associadas ao comprometimento cognitivo. Devido à maior expectativa de vida e à neurodegeneração que vem com ela, aproximadamente 7% dos adultos com mais de 65 anos experimentam algum grau de demência. Esse número é ainda maior nos países desenvolvidos, podendo ultrapassar os 10% (CAI et al., 2021).

Entre as condições crônicas, a demência é um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social no século 21, com mais de 50 milhões de portadores em todo o mundo, e deve apresentar um aumento de três vezes até o ano de 2050 (BERTSIAS et al, 2020). Uma vez que não há tratamento disponível para interromper ou reverter a fisiopatologia subjacente, as repercussões econômicas e sociais da demência tornam-se indiscutíveis à medida que mais pessoas vivem até a velhice.

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, ocorrendo em cerca de 60% dos casos (LIU et al., 2018). Ela está associada ao declínio da memória episódica, diminuição da concentração ou atenção, desorientação e perda da fluência verbal. Com a progressão da doença, o déficit cognitivo-comportamental se torna mais grave e surgem alterações motoras e funcionais, que pouco a pouco impendem que atividades da vida diária sejam realizadas (STEINMAN et al, 2021).

Além da DA, outras condições relacionadas ao declínio físico e mental decorrentes do envelhecimento coexistem na população idosa como, por exemplo, a sarcopenia e a osteoporose (CONFORTIN, 2017). Atualmente, acredita-se que essas duas condições clínicas possuam a mesma etiologia (inflamação, deficiências

hormonais e nutricionais e inatividade física) e os mesmos fatores de risco para lesões musculoesqueléticas (SANTOS et al., 2018).

A sarcopenia é considerada uma desordem do sistema musculoesquelético, que resulta na diminuição da força muscular, da qualidade e da quantidade da massa muscular e, em casos mais severos, no comprometimento do desempenho funcional (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Como a densidade mineral óssea pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a quantidade de massa magra, supõe-se que com a sua redução diminuiria a sobrecarga mecânica sobre os ossos, favorecendo a perda de cálcio. Além disso, os músculos apresentam uma função endócrina, produzindo moléculas bioativas que contribuem com a regulação homeostática de ambas as massas (muscular e óssea) (SANTOS et al., 2018).

Lemes (2018), após examinar a associação entre diferentes estágios de sarcopenia, densidade mineral óssea e a prevalência de osteoporose em mulheres idosas por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), observou que a densidade mineral óssea era significativamente menor nas mulheres com sarcopenia, independentemente do estágio, quando comparadas com as do grupo controle. Ele também observou que, quanto mais grave a doença, maior era o risco de osteoporose.

Assim como a osteoporose pode passar despercebida até a ocorrência de uma fratura, a perda de massa muscular nos idosos, muitas vezes, é disfarçada pela obesidade, em um quadro conhecido como obesidade sarcopênica. Esse quadro é caracterizado pela redução da massa muscular, associada com baixa força muscular, baixo desempenho físico e excesso de gordura corporal (KHOR et al., 2020).

Segundo Oliveira Neta et al. (2018), embora a obesidade sarcopênica possua uma prevalência relativamente baixa (cerca de 5%), a combinação obesidade e sarcopenia resultaram em implicações mais severas, quando comparado com as duas condições separadamente. A sarcopenia de maneira isolada pode ser associada ao desenvolvimento de incapacidades funcionais, distúrbios de mobilidade, fraturas, dependência na realização das atividades de vida diária e aumento do risco de morte (SCHAAP et al., 2018; SCOTT et al., 2019; LOCQUET et al., 2019).

A etiologia da obesidade sarcopênica inclui as complexas interações entre os fatores causais da sarcopenia e da obesidade, entre as quais se destaca o declínio progressivo no gasto energético total resultante do decréscimo na taxa metabólica basal decorrente do envelhecimento, associado ao aumento ou estabilização da ingesta calórica. Uma redução de até 15% do gasto energético total levaria a diminuição da massa magra e da força muscular, contribuindo para a redução da atividade física, sedentarismo e aumento da massa gorda (CAMPOS et al., 2017).

A opção dos idosos por alimentos processados e, conseqüentemente, mais calóricos e menos nutritivos também pode ser uma explicação para a maior prevalência de obesidade sarcopênica em pessoas acima de 65 anos. Essa opção ocorre por diversos fatores como problemas odontológicos, perda de apetite, diminuição do paladar, dificuldade para mastigar e deglutir alimentos sólidos. Além disso, condições socioeconômicas, como baixa renda, pouca escolaridade e a falta de apoio familiar, tendem a agravar o problema (ARELHANO et al., 2019).

A própria DA pode ser considerada um fator de risco para a sarcopenia. Pacífico et al. (2020), após realizarem uma revisão sistemática e meta-análise, verificaram que a prevalência de sarcopenia em indivíduos com a DA era cerca de três vezes (26,4%, IC 95% 13,6%-44,8%) maior em comparação ao grupo controle (8,3%, IC 95% 2,8%-21,9%). Para Murata et al. (2021), o índice de massa muscular esquelética e o desempenho físico tendem a diminuir nos idosos com a DA, portanto os médicos deveriam ficar atentos a esses parâmetros, intervindo o mais precocemente possível.

Vários mecanismos possíveis podem explicar a associação entre DA e sarcopenia. Em primeiro lugar, o comprometimento cognitivo leva à redução da atividade física e da ingestão alimentar, o que pode desencadear a perda muscular excessiva em adultos mais velhos e acelerar a sarcopenia. Em segundo lugar, a inflamação de baixo grau é considerada associada à sarcopenia e ao comprometimento cognitivo. A interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa também foram relatados como parâmetros inflamatórios, que são os fatores importantes para levar à sarcopenia e ao desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Terceiro, o estresse oxidativo excessivo relacionado a doenças crônicas também desempenha papéis importantes na atrofia muscular relacionada à idade, interferindo no equilíbrio

entre a síntese e a degradação de proteínas, causando disfunção mitocondrial, induzindo apoptose e levando à sarcopenia (LIU et al., 2020).

Assim como a sarcopenia, a osteoporose também é mais prevalente em idosos com a DA (GUO et al., 2016; CHEN; LO, 2017). Para Liu et al. (2016), os idosos com a DA tem um risco maior de desenvolver osteoporose (RR 2,48, IC 95% 1,66-2,94) em comparação com aqueles com função cognitiva normal. De fato, Xio-Ling et al. (2018), após uma revisão e meta-análise incluindo oito estudos abordando a associação entre densidade mineral óssea, osteoporose e DA, verificaram que pacientes com a DA apresentavam menor densidade mineral óssea em comparação com os controles (SMD -1,23, IC 95% -1,93--0,54) e, portanto, maior risco de desenvolver osteoporose.

Segundo Frame et al. (2020), déficits esqueléticos surgem muito cedo na progressão clínica da DA e não podem ser explicados por fatores coincidentes como envelhecimento, sexo feminino, estado de mobilidade, quedas ou genética. Para esses autores, a perda óssea é observada na DA é resultado de alterações nos mecanismos que regulam a homeostase esquelética, provocadas pelo acúmulo da proteína β -amiloide nas células ósseas e pelos danos causados pela proteína Tau aos centros neurais que regulam a remodelação óssea.

De acordo com Chen e Lo (2017), a deposição da proteína β -amiloide, um dos principais achados histopatológicos da DA, não se limita apenas ao cérebro. Ela pode ocorrer em diversos órgãos e tecidos, inclusive no tecido ósseo. A deposição amiloide esquelética aumentaria a sinalização do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa β (RANKL). Ao se ligar ao seu receptor RANK nos precursores osteoclastos, o RANKL controla a diferenciação, proliferação e sobrevivência dos osteoclastos. Assim, sua maior expressão resultaria em uma maior atividade dessas células e, conseqüentemente, em um aumento da reabsorção óssea.

Outra explicação para a maior prevalência de osteoporose em pessoas com a DA está relacionada à vitamina D (CHEN; LO, 2017). A vitamina D, um hormônio esteroide, é crucial para a saúde esquelética e no metabolismo mineral. A sua ação direta sobre os osteoblastos e osteoclastos e a interação com os tecidos não esqueléticos ajudam a manter o equilíbrio entre a remodelação e o crescimento ósseo (YI-CHOU et al., 2018).

Shahnazari et al. (2019), após de avaliar a densidade mineral óssea e os níveis séricos de vitamina D em 400 pacientes encaminhados para a Clínica de Densidade Óssea do Hospital Kowsar em Semnan, Índia, concluíram que há uma associação significativa entre o nível de vitamina D e a densidade mineral óssea. Esses autores observaram que o nível de vitamina D em pacientes com osteoporose ($5,50 \pm 5,5$ ng/ml) era menor do que aqueles com osteopenia ($7,83 \pm 4,8$ ng/ml) e aqueles com densidade mineral óssea normal ($23,88 \pm 18,42$ ng/ml).

Segundo Sousa et al. (2019), idosos com DA ou com deficiência cognitiva apresentaram níveis séricos menores de vitamina D em comparação àqueles normais. Ouma et al. (2018) afirmam que as concentrações de vitamina D no sangue de indivíduos com a DA tendem a diminuir a medida que a doença progride. Chen e Lo (2017) acreditam que a deficiência de vitamina D em indivíduos com a DA está relacionada à menor exposição à luz solar, em virtude de alterações do ciclo circadiano impostas pela doença.

Embora DA, sarcopenia e osteoporose possam coexistir na população idosa por mera coincidência estatística, é difícil negar que exista uma forte relação entre elas. Se, por um lado, os mecanismos fisiopatológicos comuns a essas três patologias ainda não são totalmente claros, por outro, sabe-se que elas compartilham diversos fatores de risco em comum. De fato, deficiências nutricionais, menor exposição a luz solar, pouca atividade física, desordens metabólicas, diminuição da absorção intestinal do cálcio e, mais recentemente, o polimorfismo no gene da apolipoproteína E (*APOE*) são fatores de risco compartilhados por elas (PILLAT et al., 2018; YAMAZAKI et al., 2019).

Frente ao exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a composição corporal, por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), o estado nutricional e cognitivo de idosos com a DA atendidos pela Associação de Estudos, Pesquisa e Auxílio aos Portadores de Alzheimer (AEPAPA), localizada na cidade de Guarapuava-PR, no período de janeiro de 2018 a agosto de 2019. Além disso, ele se propõe avaliar também a presença de sarcopenia, obesidade sarcopênica e osteoporose nesses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

Nos países ocidentais, o número de pessoas com 65 anos ou mais está aumentando rapidamente. O percentual de pessoas com mais de 60 anos no mundo passou de 9,2% em 1990 para 11,7% em 2013 e, de acordo com várias estimativas, chegará a 21% em 2050. Prevê-se que supere o número de crianças pela primeira vez em 2047. Além disso, o número de pessoas acima de 80 anos deve aumentar dramaticamente de um total mundial de 125 milhões em 2015 para 434 milhões em 2050. Portanto, o problema da saúde dos idosos agora é uma prioridade na medicina (ACCARDI; CARUSO, 2018).

O envelhecimento normal implica em alterações sensoriais (acuidade visual, perda auditiva, tontura), enfraquecimento dos músculos, capacidade de mobilidade reduzida e alterações de gordura. Ao mesmo tempo, o corpo sucumbe cada vez mais a algumas doenças, incluindo hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes, osteoartrite, osteoporose, câncer e vários distúrbios neurológicos (DODIG et al, 2019).

Bektas et al. (2018) afirmam que o processo de envelhecimento é impulsionado por mecanismos inter-relacionados que levam ao surgimento de fenótipos característicos que incluem mudanças na composição corporal, desequilíbrio na produção e utilização de energia, desregulação homeostática e neurodegeneração e perda de neuroplasticidade. Para eles, todas as teorias convencionais do envelhecimento reconhecem que os fenótipos do envelhecimento resultam de um desequilíbrio entre os estressores e os mecanismos de proteção contra o estresse e uma perda resultante da reserva compensatória, levando ao acúmulo de danos não reparados. Isso, por sua vez, resulta em aumento da suscetibilidade a doenças, redução da reserva funcional, redução da capacidade de cura e resistência ao estresse, saúde instável e, finalmente, falha no crescimento.

Segundo Dodig et al. (2019), o complexo processo de envelhecimento biológico como característica intrínseca dos seres vivos é resultado de fatores genéticos e, em

maior medida, ambientais e do tempo. Para muitas das mudanças que ocorrem no corpo durante o envelhecimento, três fatores são importantes: inflamação, envelhecimento imunológico e senescência (envelhecimento celular, envelhecimento biológico).

O envelhecimento é caracterizado por um estado de inflamação crônica. Vários fatores contribuem para isso incluindo polimorfismos nas regiões promotoras de genes pró-inflamatórios, estimulação crônica de células imunes com vírus, como citomegalovírus, alterações no microbioma intestinal e aumento da permeabilidade do intestino. Mais recentemente, foi proposto que a senescência celular e a aquisição do fenótipo secretor associado à senescência por fibroblastos, células endoteliais e do sistema imunológico contribuem com a manutenção do processo inflamatório crônico relacionado ao envelhecimento (FRASCA et al., 2017).

A imunosenescência está ligada não apenas ao declínio funcional associado à passagem do tempo, mas também à carga de antígenos à qual um indivíduo foi exposto durante a vida. Portanto, um sistema imunológico senescente é caracterizado por contínua remodelagem e redução do repertório imunológico por desafios antigênicos persistentes. Essas mudanças levam a uma resposta pobre a antígenos microbianos recém-encontrados, incluindo vacinas, bem como a uma mudança do sistema imunológico em direção a um perfil Th2 inflamatório e autoimune. Essa desregulação imunológica fornece a base para uma maior suscetibilidade a doenças autoimunes, câncer, doenças metabólicas, osteoporose, distúrbios neurológicos, bem como inflamação alérgica e infecções (ACCARDI; CARUSO, 2018).

De acordo com Blackman et al. (2021), as mudanças na composição corporal são comuns e bastante variáveis com o envelhecimento. Para esses autores, o envelhecimento está associado a diminuições na massa magra, aumentos na massa gorda corporal total e regional e diminuições na massa óssea. Essas mudanças, por sua vez, contribuem para a sarcopenia, aumento do comprometimento funcional, quedas, fragilidade, incapacidade e mortalidade.

De fato, o processo de envelhecimento é caracterizado por um aumento da massa gorda corporal total e uma diminuição concomitante da massa magra e da densidade óssea, que são independentes das flutuações gerais e fisiológicas do peso e do IMC. A adiposidade corporal também é redistribuída com a idade, resultando em

um aumento geral da gordura do tronco (principalmente gordura abdominal) e redução da gordura apendicular (principalmente gordura subcutânea). Além disso, o acúmulo de infiltração de gordura em órgãos como fígado e músculos também aumenta em idosos, enquanto a massa de gordura subcutânea tende a diminuir (PONTI et., 2020).

Santanasto et al. (2017) avaliaram as mudanças ocorridas em um período de cinco anos na composição corporal de 869 homens e 934 mulheres com idades entre 70 e 79 anos, por meio da tomografia computadorizada e da DXA. Eles também monitoram a mortalidade por todas as causas em até 12 anos após a coleta final de dados. Homens e mulheres perderam peso, área de gordura visceral, área muscular da coxa, massa magra e massa gorda, mas ganharam área de gordura intermuscular da coxa. Houve 995 mortes. Após o ajuste para mudança de peso total, dados demográficos e doenças crônicas, a perda de área muscular da coxa foi associada a maior mortalidade em homens e mulheres, especialmente, em indivíduos com peso normal e naqueles que perderam peso. Frente a esses resultados, os autores concluíram que idosos com maior perda de músculo da coxa do que o esperado para a mudança de peso geral tiveram maior risco de mortalidade em comparação com aqueles com preservação relativa do músculo da coxa, sugerindo que a conservação da massa muscular é importante para a sobrevivência na velhice.

Westbury et al. (2021) analisaram a massa magra apendicular, a massa gorda corporal total e a densidade mineral óssea (DMO) total do quadril, além força de preensão e velocidade de marcha, de 2.689 participantes com idades entre 70 e 79 anos, relacionando com preditores de mortalidade, admissão hospitalar, fratura por baixo trauma e quedas recorrentes nos 10 a 14 anos subsequentes. Eles observaram que maiores declínios nos parâmetros musculoesqueléticos estão relacionados a resultados adversos e que, portanto, as intervenções para maximizar os níveis máximos na infância e reduzir as taxas de declínio relacionado à idade podem reduzir a carga de doenças nessa faixa etária.

Segundo Ponti et al. (2020), as mudanças na composição corporal que ocorrem durante a vida estão estritamente relacionadas ao estado de saúde. De fato, o aumento da massa gorda e a diminuição da massa magra típica do idoso têm sido associados ao aumento de patologias relacionadas à idade e declínio funcional. A mobilidade reduzida, o aparecimento de incapacidades e quedas está entre as

principais causas da redução da qualidade de vida entre os idosos. Além disso, o aumento específico da gordura visceral no abdômen e do armazenamento de gordura ectópica em outros órgãos e tecidos e a diminuição da massa muscular esquelética foram associados a um aumento do estado pró-inflamatório e resistência à insulina que pode aumentar o risco de patologias, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, sarcopenia e osteoporose.

A DA, tipo mais comum de demência em pessoas com mais de 65 anos, também parece estar associada à mudanças na composição corporal. Cui et al. (2020) avaliaram em 1994-1995 a composição corporal de 344 participantes cognitivamente normais do Cardiovascular Health Study and Cognition Study, com auxílio do DXA. Eles também avaliaram anualmente, entre 1998-1999 e 2013, possíveis casos de demência. Entre os participantes, a composição corporal foi significativamente diferente entre homens e mulheres, apesar dos IMC semelhantes. O aumento do risco de demência foi significativamente associado com menor massa magra em homens e com baixa massa magra apendicular em mulheres. Com base nessas informações, os autores concluíram que a diminuição da massa magra pode ser um importante indicador de risco aumentado de demência em adultos mais velhos.

2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a causa mais comum de comprometimento cognitivo ou demência em indivíduos com mais de 65 anos (LIVINGSTON et al., 2017). Alguns relatos indicam que 1% dos indivíduos com idade entre 65 e 69 anos, 3% entre 70 e 74 anos, 6% entre 75 e 79 anos, 12% entre 80 e 84 anos e 25% com idade acima dos 85 anos desenvolveram a doença. Como a expectativa de vida tem aumentado, acredita-se que até 2050, a DA atingirá 40 milhões de pessoas (HASKEL et al., 2018), tornando-se, portanto, um problema de saúde pública (FERNANDES et al., 2018).

A prevalência global da demência é relatada como sendo de até 24 milhões e está previsto que aumente 4 vezes até o ano de 2050. O custo estimado da DA é de US \$ 172 bilhões por ano apenas nos Estados Unidos. Em 2011, os Estados Unidos tinham uma estimativa de 4,5 milhões de pessoas com 65 anos ou mais, vivendo com a doença. A incidência da DA dobra a cada 5 anos, após os 65 anos. A incidência

específica por idade aumenta significativamente de menos de 1% ao ano antes dos 65 anos para 6% ao ano após os 85 anos. As taxas de prevalência aumentam de 10% após os 65 anos para 40% após os 85 anos. As taxas de incidência da DA são ligeiramente maiores para as mulheres, especialmente após os 85 anos (KUMAR et al., 2018).

A DA caracteriza-se como um tipo de demência senil, de declínio cognitivo crescente e irreversível, com múltiplos déficits cognitivos suficientemente intensos para causar impacto nas atividades de vida diária nos quais, obrigatoriamente, a memória é afetada. Ela é uma doença neurodegenerativa gradual e progressiva causada pela morte de células neuronais, começando normalmente no córtex entorrinal e no hipocampo (HASKEL et al., 2018).

Vários fatores de risco foram associados à DA. O aumento da idade é o fator de risco mais importante para a DA. Depressão, idade parental mais elevada, tabagismo, história familiar de demência, níveis aumentados de homocisteína e presença do alelo *APOE-E4* são conhecidos por aumentar o risco de DA. Ter um parente de primeiro grau com DA aumenta o risco de desenvolver DA em 10% a 30%. Indivíduos com 2 ou mais irmãos com DA de início tardio tem o risco de desenvolver a DA aumentado em três vezes em comparação com a população em geral (NICOLAS et al., 2018).

Alguns dos primeiros sintomas do DA se manifestam anos antes de receber um diagnóstico clínico de demência, incluindo mudanças no humor, ansiedade e sono. Ansiedade aumentada, sintomas depressivos, apatia e abstinência são altamente prevalentes nos estágios pré-clínicos ou iniciais da DA. A progressão para sintomas de estágio avançado, como julgamento prejudicado, desorientação e confusão, grandes mudanças comportamentais, como agressão e agitação, e os sintomas neuropsiquiátricos, como delírios e alucinações, podem passar despercebidos e subtratados até o diagnóstico (ATRI, 2019).

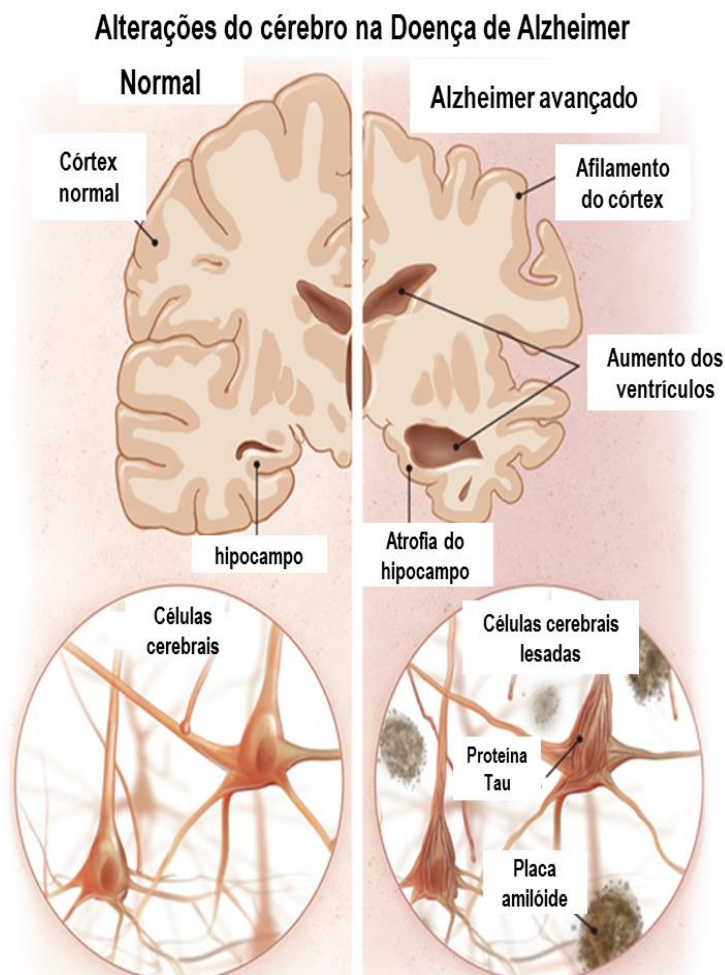
Segundo Calabrò et al. (2020), do ponto de vista clínico, a DA apresenta quatro fases distintas: 1 – Pré-clínica: leve perda de memória com economia de memórias de longo prazo. 2 – Demência leve: perda de memória, incapacidade de lembrar novas informações, esquecimento de objetos e compromissos, prejuízo na resolução de problemas, julgamento e funcionamento executivo, mudanças de personalidade,

mudanças de humor e perda de espontaneidade, estados de confusão e desorientação. 3 – Demência moderada: aumento da gravidade dos sintomas das fases anteriores, problemas de comportamento e tendências de retraimento social, distúrbios de linguagem e comprometimento das habilidades visuoespaciais. 4 – Demência grave: severo comprometimento das habilidades cognitivas, dispraxia, disfunção olfatória, distúrbios do sono e distonia, acatisia e sintomas semelhantes à doença de Parkinson.

No campo da imagem médica, inicialmente as imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética foram usadas para distinguir entre DA e outros tipos de demência. Inicialmente, a DA passa a apresentar sinais de atrofia no lobo temporal medial, sendo o córtex entorrinal a primeira estrutura a ser afetada. Seguem rapidamente pelo hipocampo, amígdala e para-hipocampo, e estruturas como o lobo límbico, que se correlacionam com deficiências na função de memória. Essas perdas se espalham para outras estruturas, sendo as alterações vasculares mais importantes e a atrofia cortical, onde as alterações no hipocampo são consideradas um biomarcador chave. No momento em que a DA é detectada, normalmente a atrofia já está estabelecida em mais de uma região, apresentando reduções de estruturas em níveis de 20 a 30%. Sabendo que a redução normal da DA se mantém em níveis de 2 a 5% ao ano, essa informação sugere que a atrofia nessas estruturas já acontece muito cedo, tornando-se um parâmetro para detecção precoce da DA (RAMALHOSA et al., 2018).

As características histopatológicas relatadas na DA incluem agregados extracelulares de placas neuríticas de beta-amiloide e agregações intracelulares de emaranhados neurofibrilares, compostos da proteína Tau associada a microtúbulos hiperfosforilados. As placas de beta-amiloide se desenvolvem inicialmente nas regiões basal, temporal e orbitofrontal do neocórtex do cérebro e, em estágios posteriores, progridem ao longo do neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo e gânglios basais. Em casos críticos, beta-amiloide é encontrada em todo o mesencéfalo, tronco cerebral inferior e córtex cerebelar também. Essa concentração de beta-amiloide desencadeia a formação de emaranhados da proteína Tau, que é encontrado no locus coeruleus e nas áreas transentorrinal e entorrinal do cérebro. Na fase crítica, ele se espalha para o hipocampo e neocórtex (TIWARI et al., 2019) (FIGURA 1).

Figura 1 – Alterações do cérebro na DA.



Fonte: <https://www.nacientifico.com.br/farmaco-utilizado-para-hipertensao-aumenta-fluxo-sanguineo-no-hipocampo-em-pacientes-com-alzheimer/>.

Apesar de pesquisas abrangentes e um número imenso de ensaios terapêuticos, ainda não existe um tratamento curativo para a DA. Os tratamentos modificadores de doenças disponíveis hoje são projetados para retardar os sintomas e o declínio cognitivo em pacientes sintomáticos. Os inibidores da acetilcolinesterase para a DA leve a moderada e a memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato para a DA moderada e grave, visam retardar a progressão e controlar os sintomas substituindo os neurotransmissores conhecidos por serem alterados na DA. No entanto, ambos mostram apenas um efeito de curto prazo na função cognitiva (GRØNTVEDT et al., 2018).

A DA enfrenta dois grandes desafios: a demora no diagnóstico e a falta de tratamento farmacológico neuroprotetor ou curativo. Na verdade, a DA é reconhecida apenas no estágio mais avançados (moderado e grave), quando os sintomas cognitivos tornam-se mais pronunciados, e as drogas atualmente aprovadas fornecem apenas um alívio modesto e temporário para sintomas como perda de memória. Hoje, é aceito que uma fase prodrômica variando de 10 a 20 anos precede o estado sintomático. Durante esse longo período, muitas mudanças bioquímicas ocorrem no cérebro, antecipando o comprometimento cognitivo. Nessa fase pré-clínica, estratégias preventivas, como modificação da dieta e suplementação nutricional, podem reduzir a carga global da DA. A associação de gorduras dietéticas com os níveis de colesterol plasmático é altamente relevante porque o colesterol está envolvido tanto na geração quanto na deposição de beta-amiloide. Além disso, o produto proteico da *APOE-E4*, um reconhecido fator de risco genético para DA, é o principal transportador de colesterol no cérebro. Na verdade, muitos dados epidemiológicos sugerem que a ingestão nutricional pode influenciar o desenvolvimento e a progressão da DA (ABATE et al. 2017).

2.3 NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER

O envelhecimento e muitos distúrbios associados ao envelhecimento envolvem equilíbrio energético perturbado. O metabolismo, incluindo a regulação da glicose e o equilíbrio do apetite, é controlado por entradas regulatórias centrais (principalmente via hipotálamo) e sinais periféricos, como insulina, grelina, colecistocinina e adipocinas (por exemplo, leptina e adiponectina). É possível que a associação entre o aumento do risco de desenvolver DA e o excesso de peso corporal reflita o efeito potencial de uma dieta rica em açúcares simples e gorduras no desenvolvimento da DA (XIA et al., 2018).

Hoje é bem conhecido que certos nutrientes derivados da dieta, incluindo ácidos graxos poli-insaturados e compostos polifenólicos contidos em frutas e vegetais, podem afetar drasticamente o envelhecimento do cérebro, possivelmente levando a uma melhoria da cognição e das habilidades motoras. Todos esses compostos exercem potente atividade antioxidante e anti-inflamatória. No entanto, seu

potencial para melhorar a cognição não se limita às suas propriedades antioxidantes, pois também envolvem processos moleculares e celulares específicos que suportam a plasticidade cerebral (ABATE et al., 2017).

A maior ingestão de grãos inteiros, nozes, legumes e vegetais foram positivamente associadas com a função cognitiva preservada ou melhorada ao longo do tempo. Além disso, o consumo diário de frutas e vegetais frescos foi associado a uma diminuição do risco de demência por todas as causas (WALTERS et al., 2017).

Problemas nutricionais, em especial a perda de peso, são frequentemente observados em pacientes com DA. Eles estão associados a resultados adversos, como declínio cognitivo rápido, uma alta taxa de institucionalização e aumento da mortalidade. Alguns estudos relataram recentemente que problemas nutricionais, incluindo alterações de apetite, perda de peso e sarcopenia, começam com comprometimento cognitivo leve e DA em estágio inicial. Além disso, o baixo IMC prediz a progressão do comprometimento cognitivo leve para demência (IVANSKI et al, 2018; KIMURA et al., 2019; PELAZZA et al., 2020).

Não é incomum os idosos optarem por consumir alimentos processados e, conseqüentemente, menos nutritivos devido à sua maior praticidade. Essa opção ocorre por diversos fatores como problemas odontológicos, perda de apetite, diminuição do paladar, dificuldade para mastigar e deglutir alimentos sólidos, além das condições socioeconômicas, como baixa renda, pouca escolaridade e a falta de apoio familiar (CAMPOS et al. 2020).

Segundo Bloom et al. (2017), os muito idosos correm maior risco de desnutrição por várias razões, incluindo multimorbidade, polifarmácia, aumento da hospitalização, restrições financeiras, mobilidade reduzida, isolamento social e perda de independência. Esses fatores de saúde e sociais estão associados a mudanças na composição corporal (ou seja, perda de massa magra, aumento da massa gorda, perda de densidade óssea e desregulação de fluidos e eletrólitos), diminuição da sensibilidade gustativa, saúde bucal precária e má absorção. Ainda de acordo com os autores, os muito idosos também correm maior risco de deficiência de vitamina D devido aos estoques cutâneos reduzidos de 7-desidrocolesterol (provitamina D), que, em combinação com a exposição solar reduzida, leva a uma menor síntese dérmica

de vitamina D, insuficiência renal e redução da conversão renal da forma biologicamente inerte para a forma ativa, imobilidade, desnutrição e fatores ambientais.

Revisões sistemáticas e meta-análises têm mostrado que os pacientes com a DA apresentam níveis séricos de vitamina D mais baixos do que controles saudáveis e que níveis baixos de vitamina D sérica estão associados a piores desfechos cognitivos. Uma meta-análise recente de cinco estudos de coorte mostrou que a vitamina D adequada foi associada a um menor risco de demência e DA (JAYEDI et al., 2019). Outra meta-análise de 18.974 adultos relatou que a deficiência grave de vitamina D (<10 ng/ml) aumentou o risco de demência em 54% (SOMMER et al., 2017). Estudos longitudinais com períodos médios de acompanhamento de mais de 4 anos descobriram que o nível mais baixo de vitamina D também foi associado com o declínio das pontuações dos mini-exames do estado mental e declínio cognitivo acelerado (MOORE et al., 2018).

Chai et al. (2019) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre deficiência de vitamina D, demência e DA. Os autores levaram em consideração artigos publicados no PubMed, Cochrane Library e Embase, desde o início do banco de dados até janeiro de 2019. Doze estudos de coorte prospectivos e quatro estudos transversais foram incluídos nessa meta-análise. O risco relativo de demência e DA foram, respectivamente, 1,32 (IC 95% 1,16-1,52) e 1,34 (IC 95% 1,13-1,60) para deficiência de vitamina D (<20 ng/ml). Nas análises de subgrupo, o risco relativo de demência e DA foram 1,48 (IC 95% 1,19-1,85) e 1,51 (IC 95% 1,04-2,18) para deficiência moderada de vitamina D (10-20 ng/ml) e 1,20 (IC 95% 0,99-1,44) e 1,36 (IC 95% 1,01-1,84) para deficiência grave de vitamina D (<10 ng/ml). Frente a esses resultados, os autores concluíram que existem associações significativas entre a deficiência de vitamina D, demência e DA. Existem associações mais fortes entre deficiência grave de vitamina D (<10 ng/ml), demência e DA em comparação com a deficiência moderada de vitamina D (10-20 ng/ml).

De fato, segundo Mielech et al, (2020), a vitamina D tem a capacidade de reduzir a inflamação no hipocampo e mitigar o acúmulo de beta-amiloide no processo de aumento da fagocitose. Essa vitamina estabiliza a atividade dos canais de cálcio, regulando a homeostase do cálcio, perturbada pela deposição de beta-amiloide. Além

disso, aumenta a expressão do receptor de vitamina D, que exerce ainda mais um efeito antioxidante.

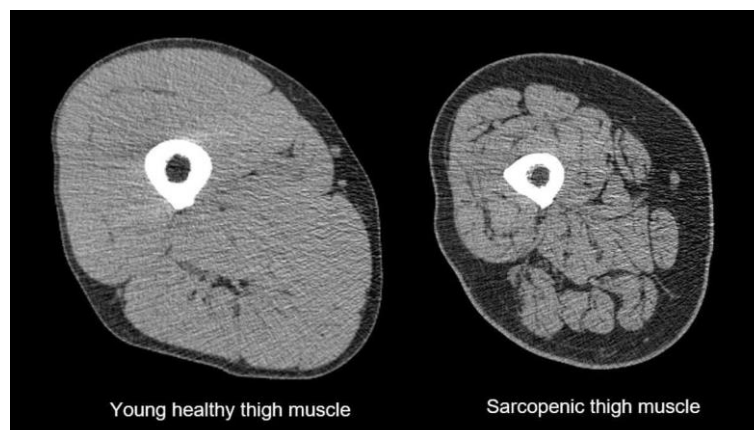
A vitamina D não tem um papel decisivo somente na DA. Uma das suas principais funções consiste em manter concentrações adequadas de cálcio e fósforo, tanto séricos quanto extracelulares. Assim, baixos níveis séricos de vitamina D são frequentemente relatados em pacientes idosos com osteoporose (RING, 2020). Além disso, a vitamina D é considerada um fator importante associado à sarcopenia, uma vez que os seus níveis séricos estão positivamente correlacionados com a massa muscular, força e desempenho físico em adultos mais velhos (YANG et al., 2020).

2.4 SARCOPENIA

O termo sarcopenia descreve a diminuição da massa muscular relacionada ao envelhecimento (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). A prevalência de sarcopenia entre idosos com mais de 60 anos varia de 8% a 40% sendo, portanto, considerada um importante parâmetro clínico para identificar idosos com incapacidade física (CAWTHON et al., 2019; ISAKA et al., 2019).

Com o envelhecimento da população, a sarcopenia vem se tornando um problema de saúde pública, uma vez que está relacionada com quedas, incapacidade, disfunção cognitiva, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e mortalidade na população idosa. Portanto, a identificação da sarcopenia em idosos é de suma importância para a prática clínica, objetivando reduzir sua incidência e retardar o seu desenvolvimento. Contudo, a falta de critérios claros dificultam o seu diagnóstico (CAWTHON et al., 2019) (FIGURA 2).

Figura 2 – À esquerda, um músculo da coxa jovem e saudável. À direita, um músculo da coxa afetado pela sarcopenia.



Fonte: <https://br.pinterest.com/pin/498632989995184936/>.

Atualmente, o diagnóstico de sarcopenia baseia-se no baixo índice de massa muscular esquelética associado a déficit na função e/ou força muscular. Para avaliação da perda de massa muscular costuma-se utilizar exames como o DXA e a bioimpedância, enquanto que para determinar a perda da função e força muscular recomenda-se avaliar a velocidade da marcha e a força de preensão manual, respectivamente (SANTOS et al., 2018).

Embora o envelhecimento seja por si só um fator de risco para a sarcopenia, outros fatores devem ser considerados como nutrição inadequada, inatividade física, inflamação crônica, hormônios sexuais, alterações no remodelamento do tecido muscular, perda de neurônios motores alfa, além de alterações no recrutamento de células musculares e apoptose (KIMURA et al., 2018).

Os diferentes tipos de demências, incluindo a DA, também podem ser associados a um maior risco de sarcopenia. Apesar de existirem poucos estudos a respeito desse assunto, sabe-se que a perda de massa muscular é um achado bastante frequente em pacientes com DA (KIMURA et al., 2018; OGAWA et al., 2018). Essa perda pode ser consequência da baixa ingestão calórica, aumento do gasto energético e do metabolismo basal (KITAMURA et al., 2014).

Alguns estudos sugerem que a perda de massa muscular em paciente com DA possa estar relacionada aos baixos níveis de vitamina D observados nesses pacientes. A vitamina D interfere no metabolismo muscular e sua deficiência pode levar a um aumento nos níveis de paratormônio (PTH). O PTH, por sua vez, é responsável por

modular a função muscular a partir do aumento do cálcio intracelular por induzir uma via pró-inflamatória (HIRANI et al., 2018).

Ogawa et al. (2018) avaliaram a força de preensão manual, de extensão do joelho, massa muscular e velocidade de marcha em 285 idosos com diagnóstico provável de DA, sendo 82 no estágio inicial, 90 no leve e 113 no moderado, comparando-os com 67 idosos saudáveis (com cognição normal). A prevalência de sarcopenia foi significativamente maior nos pacientes com DA (36% no estágio inicial, 45% no leve e 60% no moderado entre as mulheres e 41% no estágio inicial, 47% no leve e 47% no moderado entre os homens) em comparação ao grupo controle (11% entre as mulheres e 13% entre os homens). A diminuição da força sem perda da massa muscular das extremidades superiores e inferiores no grupo feminino e nas extremidades inferiores no grupo masculino foi encontrada tanto no estágio inicial quanto no leve. Já a diminuição da força com perda da massa muscular foi observada apenas nos estágios mais avançados da doença. Por fim, os autores associaram idade mais elevada, IMC mais baixo e pontuação menores no mini-exame do estado mental a um maior risco de sarcopenia.

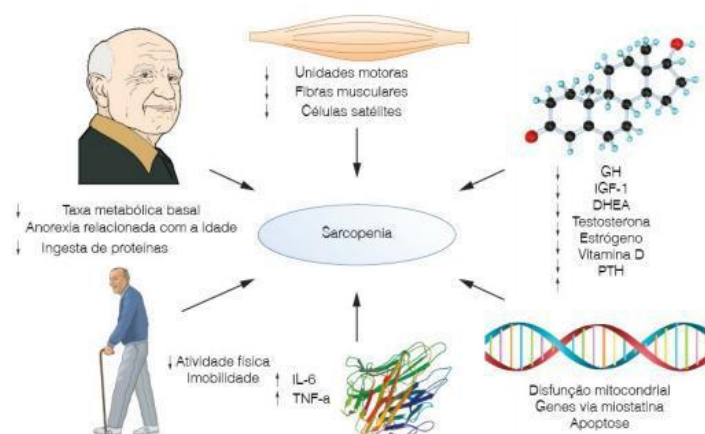
Lee et al. (2020) realizaram um estudo transversal com 125 pacientes com DA leve e moderado com idades entre 65 e 89 anos no período de janeiro a dezembro de 2018. Eles avaliaram: características demográficas, estado cognitivo, humor depressivo, atividades da vida diária, IMC, força de preensão manual, velocidade de marcha, massa muscular e níveis séricos de vitamina D, hemoglobina, albumina e creatinina. No geral, 29,6% dos pacientes apresentaram sarcopenia. Os pacientes com sarcopenia eram principalmente do sexo masculino, significativamente mais velhos e tinham um IMC mais baixo e níveis sérico da vitamina D reduzidos. Os pacientes do sexo feminino com sarcopenia eram mais propensos a terem níveis mais baixos de hemoglobina. A regressão logística múltipla mostrou que a sarcopenia estava associada ao IMC em ambos os sexos. O nível de vitamina D foi associado à sarcopenia nos pacientes do sexo feminino, enquanto a idade foi associada à sarcopenia nos pacientes do sexo masculino. Frente a esses resultados, os autores concluíram que um baixo IMC pode ser um fator de risco tanto para a sarcopenia em pacientes com a doença DA e que as pacientes do sexo feminino com sarcopenia eram mais propensas a terem níveis mais baixos de hemoglobina e vitamina D. Ele

também sugerem que possa haver perfis de risco diferentes para sarcopenia em homens e mulheres com DA.

Embora, existam condições subjacentes comuns compartilhadas pela sarcopenia e pelo DA, como inflamação, estresse oxidativo, nutrição, imobilidade e desregulação hormonal, uma correlação significativa entre a massa magra e o volume cerebral total pode ser observada em indivíduos com DA (OGAWA et al., 2018).

Atualmente, a sarcopenia pode ser considerada a nova síndrome geriátrica com múltiplos fatores de risco, causa e diversos desfechos clínicos, como desempenho físico reduzido, qualidade de vida ruim, incapacidade e aumento do risco de quedas (OFLAZOGU et al., 2019). Apesar disso, até o momento existem poucos estudos investigando a sarcopenia em pacientes com DA. No entanto, identificar as características e fatores associados à sarcopenia nesses pacientes pode ajudar a diminuir o risco de quedas, prevenir incapacidades e manter uma vida independente, fatores que podem afetar a qualidade de vida do paciente e do cuidador (LEE et al., 2020) (FIGURA 3).

Figura 3 – Possíveis fatores etiológicos associados à sarcopenia.



Fonte: Freitas et al. (2013).

2.5 OBESIDADE SARCOPÊNICA

A obesidade sarcopênica, uma condição crônica, é hoje um importante problema de saúde pública com prevalência crescente em todo o mundo, o que se deve ao envelhecimento progressivo das populações, ao aumento da prevalência da obesidade e às mudanças no estilo de vida durante as últimas décadas. Devido à não especificidade dos sintomas, a obesidade sarcopênica permanece amplamente insuspeitada e não diagnosticada. Os pacientes geralmente procuram Unidades de Saúde para obesidade e comorbidades relacionadas (diabetes mellitus tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia, hipertensão e doença cardiovascular) ou para sintomas inespecíficos relacionados à sarcopenia, como fadiga, fraqueza e fragilidade (POLYZOS; MARGIORIS, 2018).

As dificuldades em definir a obesidade sarcopênica devem-se principalmente as mudanças contrastantes na composição corporal. Enquanto o peso corporal e o IMC permanecem relativamente inalterados com o aumento da idade, a massa muscular esquelética absoluta diminui e a massa gorda (visceral) aumenta. Assim, o uso exclusivo do peso ou do IMC para o diagnóstico de obesidade sarcopênica pode, portanto, levar a uma interpretação errônea da condição (TROUWBORST et al., 2018).

A obesidade sarcopênica foi definida como uma combinação de baixa massa muscular esquelética e alta massa gorda ou peso corporal. Como, por definição, a obesidade sarcopênica é uma combinação de duas condições, as consequências da obesidade sarcopênica se sobrepõem amplamente à sarcopenia e à obesidade. Algumas consequências, mas não todas, incluem um risco aumentado de limitações físicas, hipertensão, doença cardiovascular, diabetes tipo 2 e dislipidemia (CHOI et al., 2016).

Não apenas a sarcopenia e a obesidade têm consequências semelhantes, como também possuem fatores de risco em comum. Um importante fator de risco para ambas é o menor gasto de energia associado ao envelhecimento, resultado da diminuição da atividade física e da menor taxa metabólica basal. Além disso, os fatores fisiológicos associados à idade, como alterações nos níveis hormonais, alterações vasculares, inflamação de baixo grau e fatores imunológicos, podem contribuir para o desenvolvimento de sarcopenia e obesidade (TROUWBORST et al., 2018).

A prevalência de obesidade sarcopênica é maior entre pacientes com comprometimento cognitivo leve e com a DA do que entre pessoas mais velhas com cognição normal. A baixa vitalidade, um dos sintomas neuropsiquiátricos mais comuns entre pacientes com demência, pode afetar o apetite e a atividade física. Alterações do apetite e a baixa atividade física parecem ser os principais fatores associados à obesidade sarcopênica em pacientes com demência (KIMURA et al., 2018).

Mereu et al. (2018), após avaliar a composição corporal de 127 pacientes com a DA selecionados da Divisão de Geriatria do Hospital Trinità de Cagliari (Itália), concluíram que idosos com a DA possuem menor massa magra e maior porcentagem de gordura total em comparação com idosos saudáveis. Para Batsis et al. (2020), tanto a sarcopenia quanto a obesidade sarcopênica estão associadas a um risco aumentado a longo prazo de comprometimento da função cognitiva em idosos.

Wang et al. (2019) realizaram um estudo com o objetivo estimar a prevalência de obesidade sarcopênica e a associação entre ela e prejuízo cognitivo em uma coorte de idosos chineses residentes na comunidade. Um total de 945 participantes foi incluído nas análises estatísticas, com idade média de $68,76 \pm 6,50$ anos. A prevalência de obesidade sarcopênica foi 6,0% (7,3% nos homens e 4,8% nas mulheres). A obesidade (OR 2,14, IC 95% 1,23-3,73) e a obesidade sarcopênica (OR 2,55, IC 95% 1,19-5,43) aumentaram significativamente o risco de comprometimento cognitivo.

Segundo Daskalopoulou et al. (2020), sarcopenia e obesidade sarcopênica são conceitos de saúde que podem ser revertidos. Portanto, mudanças no estilo de vida, diagnóstico precoce e estratégias de intervenção bem direcionadas ainda na meia-idade podem ser eficazes contra a obesidade sarcopênica e suas complicações. Afinal, os idosos, principalmente em áreas de baixa renda, enfrentam desafios que afetam seu bem-estar social e econômico e, conseqüentemente, sua saúde.

2.6 OSTEOPOROSE

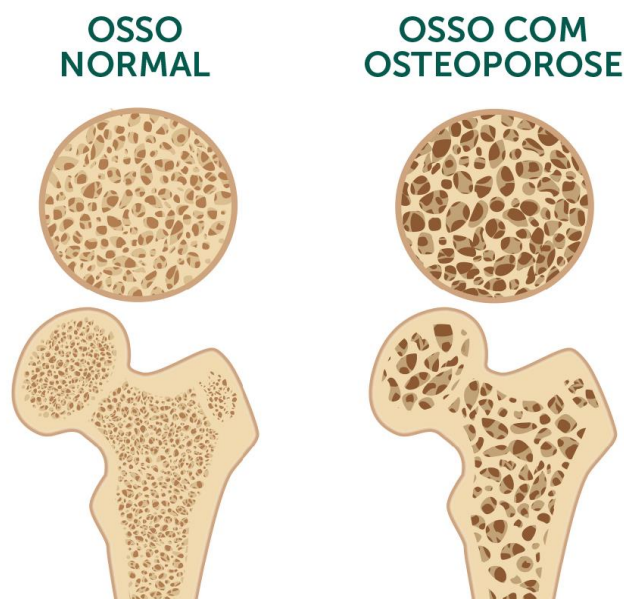
A osteoporose é uma doença óssea que aumenta o risco de fratura devido à baixa DMO, comprometimento da microarquitetura, mineralização óssea ou diminuição da resistência óssea. Essa condição assintomática geralmente permanece

sem diagnóstico até se manifestar como uma fratura de baixo trauma do quadril, coluna, úmero proximal, pelve ou punho, o que frequentemente leva à hospitalização. Além de ser a principal causa de fraturas na população idosa, a osteoporose também está altamente associada a pessoas que ficam acamadas, o que pode levar a complicações graves (TU et al., 2018).

O diagnóstico clínico da osteoporose é desafiador: os critérios baseados em fraturas podem excluir as populações em risco que se beneficiariam do tratamento, enquanto a definição original da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1994 apenas por DMO (2,5 desvios padrão abaixo da média feminina adulta jovem) pode não levar em consideração outros fatores de risco (CLYNES et al., 2020).

Múltiplos fatores de risco estão associados a fraturas relacionadas com baixa densidade óssea. As associações significativas incluem idade avançada, raça branca, história de fraturas anteriores e fatores genéticos. Fatores modificáveis, como aumento do consumo de álcool e tabagismo, também são proeminentes. Além disso, o uso crônico de glicocorticoides, hipogonadismo, diabetes, artrite reumatoide e demência e são apontadas como causas secundárias de osteoporose (POURESMAEILI et al., 2018) (FIGURA 4).

Figura 4 – Ilustração de ossos sem osteoporose e com osteoporose.



Fonte: <https://ipemed.com.br/blog/osteoporose/>.

Estima-se que a osteoporose e a fratura óssea ocorram em pacientes com DA em mais do dobro da taxa de adultos neurotípicos com idades semelhantes (DENGLER-CRISH e ELEFTERIOU, 2019).

Amouzougan et al. (2016) realizaram um estudo observacional transversal em uma população de 2.041 mulheres, em visita ao hospital universitário de Saint-Etienne, objetivando avaliar a prevalência da DA nesses pacientes e em comparação com a população francesa, bem como as características de mulheres com ou sem demência. Entre as mulheres avaliadas, a prevalência de DA foi, em média, 13,5%. A prevalência da doença aumentou significativamente com a idade, variando de 1,8% nas mulheres entre 55 e 74 anos a 29,7% nas mulheres entre 85 e 89 anos. A fratura proximal do fêmur foi a fratura mais frequente (77%), seguida da fratura do punho (13%) e da fratura do úmero proximal (10%). Com base nesses resultados, os autores concluíram que a prevalência do DA é maior nas mulheres pós-menopausa com osteoporose grave, especialmente aquelas com fraturas femorais.

Liu et al. (2016) conduziram um estudo prospectivo com seis anos de seguimento em 1.802 pacientes com idades entre 60 e 75 anos na cidade de Chongqing, China com o objetivo de analisar a relação entre a DA e o risco de osteoporose. Os autores observaram que os idosos com DA tinha um risco 2,48 vezes maior de desenvolver osteoporose. Eles também observaram que entre os pacientes

que sofreram algum tipo de fratura em virtude da osteoporose, a prevalência da doença DA era maior do que a de idosos sem nenhuma alteração cognitiva.

Xiao-Ling et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para explorar a associação entre osteoporose, DMO e DA. Embase, PubMed e Web of Science foram pesquisados até 31 de dezembro de 2016. Oito estudos foram incluídos. Os resultados combinados indicaram que os pacientes com DA apresentaram menor DMO em comparação com os controles (SMD -1,23, IC 95% -1,93 – 0,54). Menor DMO do colo do fêmur foi associada a maior risco de DA após o ajuste das variáveis de confusão (OR 2,19, 95 % IC 1,67--2,88).

Başgöz et al. (2020) avaliaram 93 pacientes com DA, demência vascular ou demência mista e 270 participantes saudáveis, usando a DXA para medir a DMO da coluna lombar, quadril total e colo do fêmur. Os pacientes com demência apresentaram valores de DMO da coluna lombar semelhante ao grupo controle. Todavia, os valores referentes ao quadril total e ao colo do fêmur foram menores nos pacientes com demência. Os valores médios de densidade óssea, frequência de osteoporose e baixa massa óssea não diferiram significativamente de acordo com o subtipo de demência, sexo e duração ou gravidade da doença.

A DA pode aumentar a taxa de incidência de osteoporose por meio dos efeitos neurotóxicos da beta-amiloide, um peptídeo de 40-42 aminoácidos considerado como tendo um papel no desenvolvimento do DA. O acúmulo de amiloide beta leva ao aumento dos níveis de H_2O_2 , uma das principais espécies reativas de oxigênio, resultando em danos dos radicais livres. H_2O_2 e peróxidos são potentes indutores da osteoclastogênese. Os osteoclastos são células derivadas da linhagem celular monócito-macrófago e participam fortemente na reabsorção óssea (POURESMAEILI et al., 2018).

Para Chen e Lo (2017), a falta de atividade física e a deficiência de vitamina D podem explicar o maior risco de osteoporose na DA. Segundo os autores, o ritmo circadiano é frequentemente mal regulado em pacientes com DA e, portanto, eles podem vagar à noite, mas ficar com sono durante o dia. Esses sintomas são mais pronunciados à medida que a função cognitiva se deteriora. A condição aumenta a carga do cuidador e também limita a atividade física ao ar livre, o que pode, por sua

vez, reduzir a exposição à luz solar e, subsequentemente, causar deficiência de vitamina D.

Níveis séricos elevados do PTH podem ser considerados uma marca patognomônica na grande maioria dos pacientes com deficiência de vitamina D (MINISOLA et al., 2021). O PTH e vitamina D são os dois principais reguladores do metabolismo mineral. Eles desempenham papéis críticos na manutenção da homeostase do cálcio e do fosfato, bem como no desenvolvimento e manutenção da saúde óssea. O PTH e a vitamina D formam um ciclo de feedback rigidamente controlado, sendo o PTH o principal estimulador da síntese de vitamina D no rim, enquanto a vitamina D exerce um feedback negativo sobre a secreção de PTH. A principal função do PTH e principal regulador fisiológico é a circulação do cálcio ionizado. Os efeitos do PTH no intestino, nos rins e nos ossos servem para manter o cálcio sérico dentro de uma faixa restrita. O PTH tem um efeito recíproco no metabolismo do fosfato. Em contraste, a vitamina D tem um efeito estimulador na homeostase do cálcio e do fosfato, desempenhando um papel fundamental no fornecimento de minerais adequados para a formação óssea normal (KHUNDMIRI et al., 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação entre estado nutricional, composição corporal e comprometimento cognitivo de pacientes com a doença de Alzheimer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

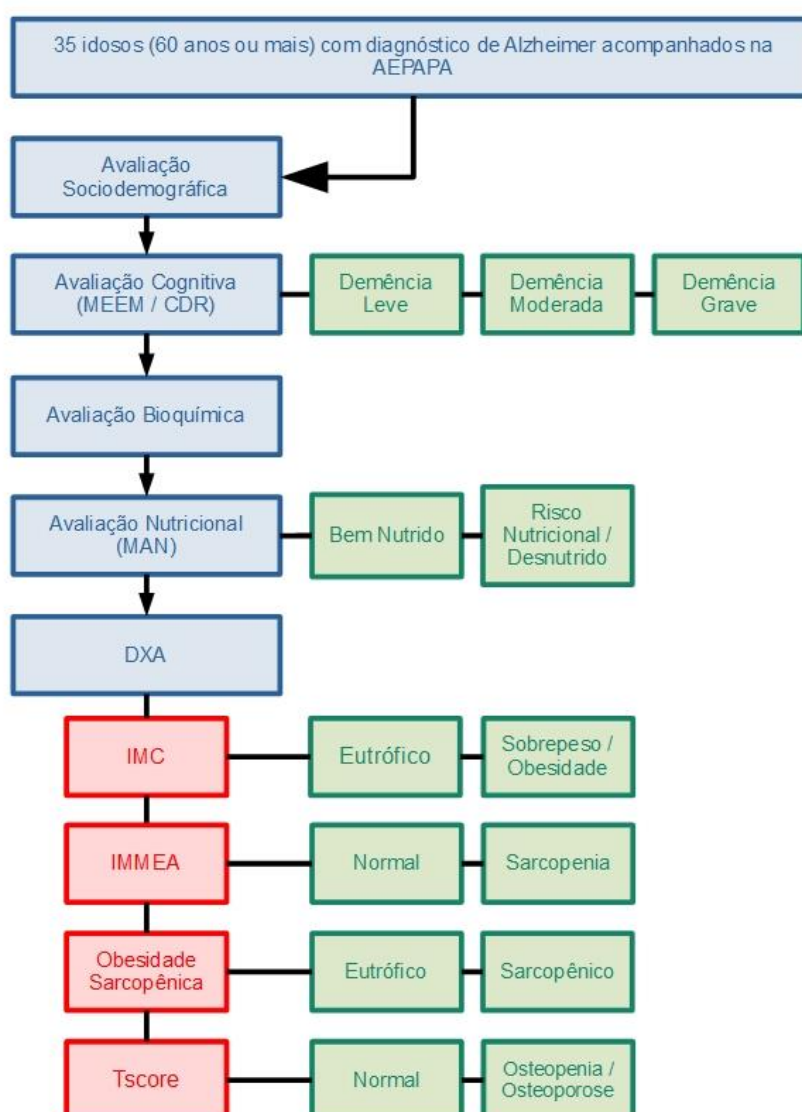
1. Comparar a composição corporal, estado nutricional e parâmetros bioquímicos de homens e mulheres com a doença de Alzheimer;
2. Avaliar a prevalência de obesidade, sarcopenia, obesidade sarcopênica, osteopenia/osteoporose em homens e mulheres com a doença de Alzheimer.
3. Comparar a composição corporal, estado nutricional e parâmetros bioquímicos de pacientes com demência leve e demência moderada/grave;
4. Avaliar a prevalência de obesidade, sarcopenia, obesidade sarcopênica, osteopenia/osteoporose em paciente com demência leve e demência moderada/grave.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal (FIGURA 5).

Figura 5 – Fluxograma do estudo realizado.



4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram selecionados por amostras de conveniência 35 idosos com diagnóstico clínico da DA, vinculados à organização não governamental Associação de Estudos, Pesquisa e Auxílio aos Portadores de Alzheimer (AEPAPA), localizada na cidade de Guarapuava-PR, no período de janeiro de 2018 a agosto de 2019.

O diagnóstico clínico da DA foi estabelecido com base nos critérios do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et al., 1984) e do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (FROTA et al., 2011).

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico clínico da DA;
- Idade igual ou superior a 60 anos.

4.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no domicílio, em data e horário previamente combinados com o cuidador/responsável. Noutro dia, também em data e horário previamente combinados, o paciente foi levado, em um veículo da AEPAPA, a um centro de diagnóstico por imagem para a realização da DXA.

4.3.1 Avaliação Sociodemográfica

Foram coletadas informações sociodemográficas, como sexo, idade, estado civil, escolaridade e renda familiar, com o auxílio de um questionário previamente elaborado pelos pesquisadores. Esse questionário levantou também informações sobre a presença ou não de comorbidades (hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, doença de Parkinson, câncer, entre outras).

O estado civil foi subdividido em duas categorias: 1 – com companheiro(a) e 2 – sem companheiro(a). A escolaridade, por sua vez, foi subdividida em: 1 – analfabeto, 2 – um a três anos de estudo, 3 – quatro a sete anos de estudo e 4 – mais de sete anos de estudo.

A avaliação da renda familiar seguiu os critérios de classificação econômica, criados, em 2015, pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Esses critérios levam em consideração a presença na residência dos seguintes bens: televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, empregada mensalista, máquina de lavar, videocassete e/ou DVD, geladeira, freezer. A quantidade de cada bem possui uma pontuação, que somada aos pontos referentes à escolaridade do chefe da família, define a classe econômica a qual aquela família pertence (ANEXO A).

4.3.2 Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada através da aplicação do mini-exame de estado mental (MEEM). O MEEM é composto de 30 questões categóricas, onde se atribuiu um ponto para cada questão respondida corretamente. Escores entre 26 pontos e 30 pontos indicam funções cognitivas preservadas; entre 24 e 26 pontos indicam uma alteração sugestiva de déficit cognitivo e menos de 23 indicam a presença de déficit cognitivo (FOLSTEIN et al., 1975).

Nesse estudo o MEEM foi adaptado ao nível de escolaridade dos participantes. Considerou-se, portanto, como sendo indicativos da presença de déficit cognitivo escores inferiores a 19 para analfabetos, 23 para um a três anos de estudo, 24 para quatro a sete anos e 28 para mais de sete anos (BRASIL, 2006).

Finalmente, a classificação do grau de demência do paciente foi realizada por meio da aplicação da clinical dementia rating (CDR), proposta por Morris (1993), que compreende questões sobre memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e hobbies e cuidados pessoais.

Ela classifica o paciente, segundo o escore obtido, em: 1 – cognitivamente saudável (CDR 0), 2 – demência questionável (CDR 0,5), 3 – demência leve (CDR 1), 4 – demência moderada (CDR 2) e 5 – demência grave (CDR 3) (ANEXO B).

4.3.3 Avaliação Bioquímica

4.3.3.1 Coleta de Sangue

A coleta de sangue foi realizada pelos pesquisadores no domicílio dos participantes, seguindo as orientações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), 2013, para coleta de sangue venoso.

Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em recipiente térmico e encaminhadas a um laboratório de análise química da cidade de Guarapuava-PR, onde foram feitos as seguintes dosagens: glicose, albumina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol não HDL, triglicérides, hormônio estimulante da tireoide (TSH), cortisol, vitamina B12, leptina, insulina, cálcio, vitamina D e PTH.

4.3.3.2 Dosagem de Glicose

Para a dosagem de glicose foi utilizado o método enzimático colorimétrico. De acordo com a American Diabetes Association (ADA, 2014), valores entre 65 mg/dl e 99 mg/dl são considerados normais, enquanto que valores entre 100 mg/dl e 125 mg/dl são considerados sugestivo de diabetes. Valores acima de 126 mg/dl confirmam o diagnóstico de diabetes.

4.3.3.3 Dosagem de Albumina

A dosagem de albumina foi determinada através do método colorimétrico. Valores entre 3,5 g/dl a 4,8 g/dl foram considerados normais (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2020).

4.3.3.4 Dosagem de Colesterol Total

Para dosagem do colesterol total, foi utilizado o método enzimático colorimétrico. Segundo o consenso brasileiro para normatização da determinação

laboratorial do perfil lipídico (2016), valores inferiores a 190 mg/dl são desejáveis (SBEM, 2016).

4.3.3.5 Dosagem de HDL

A dosagem da lipoproteína de alta densidade (HDL) foi determinada pelo método enzimático colorimétrico. Valores superiores a 40 mg/dl foram considerados ideais (SBEM, 2016).

4.3.3.6 Dosagem de Colesterol não HDL

O método de dosagem do colesterol não HDL foi o enzimático colorimétrico. Valores inferiores a 160 mg/dl indicam baixo risco de doenças cardiovasculares, 130 mg/dl risco intermediário, 100 mg/dl risco alto e 80 mg/dl risco muito alto (SBEM, 2016).

4.3.3.7 Dosagem de Triglicerídeos

Os níveis de triglicerídeos no sangue foram dosados através do método enzimático colorimétrico. Segundo o consenso brasileiro para normatização da determinação laboratorial do perfil lipídico (2016), considera-se ideais valores inferiores a 150 mg/dl (SBEM, 2016).

4.3.3.8 Dosagem de Hormônio Estimulante da Tireoide

A dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) foi realizada por meio da quimioluminescência, tendo 0,38 μ UI/ml a 5,33 μ UI/ml como valores de referência (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2017a).

4.3.3.9 Dosagem de Cortisol

O cortisol foi dosado através do método de quimioluminescência. Os valores de referência variam entre 6,7 mcg/dl e 22,6 mcg/dl (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2016a).

4.3.3.10 Dosagem de Vitamina B12

A dosagem de vitamina B12 foi realizada através da metodologia de quimioluminescência, adotando-se valores entre 187 pg/ml e 883 pg/ml como normais (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2017b).

4.3.3.11 Dosagem de Leptina

As concentrações de leptina foram determinadas através da técnica de imunoenensaio enzimático, utilizando teste comercial RayBio® de enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA). Os valores de referência para as mulheres são de 3,7 ng/ml a 11,1 ng/ml, enquanto que para os homens, os valores de referência são de 2 a 5,6 ng/ml (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2018).

4.3.3.12 Dosagem de Insulina

A insulina foi dosada através do método de quimioluminescência. Os valores de referência são de 1,9 µUI/ml a 23 µUI/ml (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2016b).

4.3.3.13 Dosagem de Cálcio

Para dosar o cálcio foi utilizada o método elétrodo seletivo, com correção automática para variação de pH. Os valores de referência são de 4,40 mg/dl a 5,40 mg/dl (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2021).

4.3.3.14 Dosagem de Vitamina D

A dosagem de vitamina D, na forma de 25-OH-vitamina D, foi determinada pelo método de quimioluminescência. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2017, os valores de referência para adultos até 60 anos são de 20 ng/ml a 60 ng/ml e para adultos com mais de 60 anos de 30 ng/ml a 60 ng/ml (FERREIRA, 2017).

4.3.3.15 Dosagem de Paratormônio

O PTH foi dosado através do método de quimioluminescência. Os valores de referência são entre 4 pg/ml e 58 pg/ml (INSTITUTO HERMES PARDINI, 2015).

4.3.4 Avaliação Nutricional

O estado nutricional foi avaliado por meio da mini-avaliação nutricional (MAN). A MAN é um instrumento composto por medidas antropométricas simples (IMC, circunferência do braço, circunferência da panturrilha e percentual de perda de peso), avaliação geral do paciente (estilo de vida, uso de medicamentos e capacidade funcional), avaliação dietética (número de refeições, ingestão de alimentos e líquidos e autonomia para as refeições) e autoavaliação (autopercepção da saúde e da nutrição) (VELLAS et al., 2006).

A MAN é uma ferramenta rápida, prática e não invasiva, que classifica o estado nutricional do paciente por meio de uma escala. Valores maiores de 23,5 indicam um estado nutricional normal. Por outro lado, valores menores que 17 caracterizam o paciente como desnutrido. Já valores entre 17 e 23,5 sugerem haver risco de desnutrição. (GUIGOZ, 1999; VELLAS et al., 2006).

4.3.5 Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia

A composição corporal (massa muscular, massa gordurosa, gordura visceral e massa óssea) foi determinada por meio da DXA. A DXA é um método de diagnóstico por imagem que usa dois feixes de raios-X, com diferentes picos de energia (40 kV e 70 kV), para diferenciar gordura e massa magra, uma vez que eles possuem

coeficientes de atenuação distintos, 1,21 para a gordura e 1,39 para a massa magra (HINTZE et al., 2016; LANDRONI; OLIVEIRA, 2016).

Apesar do custo elevado quando comparado a outras técnicas, o DXA é considerado o padrão ouro para avaliação da composição corporal, tendo grande aplicabilidade e validade. Além disso, as doses de radiação são relativamente baixas, variando entre 0,05 mrem e 1,5 mrem. A maior limitação do DXA está na avaliação de pacientes com excesso de peso, visto que os feixes de raios-X conseguem penetrar no máximo 30 cm. Profundidades maiores impedem que os feixes de raios-X sejam analisados pelo detector de cintilação. A avaliação é feita sempre na posição deitada e leva em consideração o corpo inteiro (HINTZE et al., 2016).

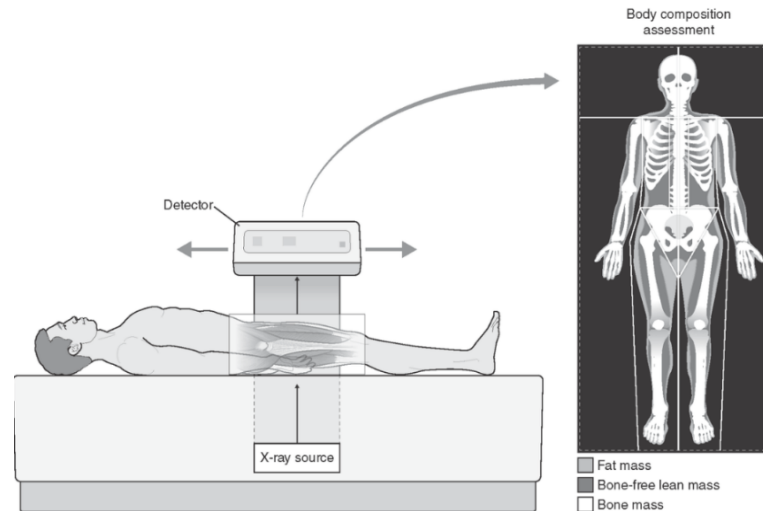
Esse método de diagnóstico permite também determinar com precisão a densidade mineral óssea (DMO), sendo, portanto, considerado o padrão ouro para diagnóstico da osteopenia e da osteoporose. Isso porque o grau de atenuação dos feixes de raios-X é proporcional à DMO (PICKHARDT et al., 2011).

Nesse estudo, o exame foi realizado por médico radiologista de um Centro de Diagnóstico por Imagem da cidade Guarapuava-PR, usando o equipamento DXA Lunar Prodigy® (GE Healthcare®, EUA) e software enCORE® versão 13.20.

Após a obtenção das imagens, o software estimou os seguintes parâmetros: IMC, gordura visceral (kg), porcentagem total de gordura, porcentagem de gordura androide (troncular ou central), porcentagem de gordura ginoide (periférica ou gluteofemoral), massa magra (kg), massa magra apendicular (kg), índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMEA), conteúdo mineral ósseo (CMO); DMO (total, fêmur e coluna) e Tscore.

Vale ressaltar que, para resultados fidedignos, o paciente precisou permanecer deitado na maca, imóvel, com os braços soltos ao longo do corpo, mãos e antebraços supinados e membros inferiores ligeiramente em uma rotação interna, por um período de cinco a seis minutos. Assim, para assegurar a integridade do participante e a qualidade dos resultados, o exame foi acompanhado de perto pelo cuidador/responsável (FIGURA 6).

Figura 6 – Esquema representando a DXA.



Fonte: <https://humankinetics.me/2019/04/12/why-the-dxa-body-composition-test-is-the-most-practical/>.

4.3.5.1 Índice de Massa Corporal

O IMC é o resultado da divisão do peso pela altura elevada ao quadrado, segundo a fórmula (OMS, 1995):

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$$

O peso e a altura foram obtidos pelo DXA. Valores superiores a 28 kg/m² foram considerados como excesso de peso/obesidade (OPAS, 2002).

4.3.5.2 Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular

O IMMEA, por sua vez, foi calculado dividindo-se a massa muscular apendicular (massa magra do braço bilateral mais da perna bilateral) pela estatura elevada ao quadrado, conforme equação:

$$\text{IMMEA} = \text{massa muscular esquelética apendicular (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$$

Valores inferiores a $7,26 \text{ kg/m}^2$ para homens e $5,67 \text{ kg/m}^2$ para mulheres indicam perda de massa muscular (BAUMGARTNER et al., 1998).

4.3.5.3 Obesidade Sarcopênica

A obesidade sarcopênica foi avaliada seguindo o modelo de Newman et al. (2003), posteriormente adaptado por Oliveira et al. (2011), especificamente para mulheres. Esse modelo de regressão ajusta a massa muscular com base na massa de gordura e na altura.

A diferença entre os valores gerados pela equação de regressão e a massa muscular apendicular, denominados resíduos, são usados para avaliar a presença ou não de obesidade sarcopênica.

Para os homens, resíduos maiores que $-2,29$ (NEWMAN et al., 2003) sugerem a presença de obesidade sarcopênica, enquanto que, para as mulheres, o ponto de corte é de $-3,4$ (NEWMAN et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2011).

4.3.5.4 Tscore

A absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) (Hologic, Explorer QDR) foi usada para avaliação da DMO, sendo a mesma considerada o padrão ouro para tal medida (PICKHARDT et al., 2011). O método foi empregado para avaliar a DMO da coluna vertebral, fêmur, colo do fêmur e corpo inteiro. Foram extraídos os valores de Tscore para cada paciente, sendo que estes representam o número de desvios padrão (DP) distantes da média de uma população jovem do mesmo sexo (NIH, 2001).

O diagnóstico de osteopenia e osteoporose foi realizado com base no Tscore. Ele mede a distância, em unidades de desvios padrão, do valor da DMO de uma pessoa em relação à média de uma população de adultos jovens (20 a 35 anos). Valores até 1 DP abaixo da média foram considerados normais. Valores entre 1,1 e 2,4 DP abaixo da média foram definidos com osteopenia, enquanto que valores até 2,5 DP abaixo da média indicam osteoporose (PINTO NETO et al., 2002).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi testada através do teste Shapiro-Wilk e dado a sua distribuição não paramétrica eles foram expressos em mediana e intervalos interquartílicos (IIQ). O teste U de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis contínuas entre os sexos e entre os níveis de demência (leve vs. moderada/grave). A probabilidade de superioridade de desfecho (PSD) foi calculada como medida de efeito. Esse indicador representa a probabilidade de um valor retirado aleatoriamente de um participante de um determinado grupo (homens ou demência leve) ser maior do que um valor retirado aleatoriamente de um participante de outro grupo (mulheres ou demência moderada/grave).

A distribuição de frequência absoluta e relativa foi utilizada para a descrição das variáveis demográficas, de estado nutricional e composição corporal. O teste de qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para verificar diferenças nas variáveis categóricas entre os sexos e nível de demência. Todas as análises foram realizadas utilizando o software STATA MP versão 14.1 e adotando valor de $p < 0,05$ como significância estatística.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Todos os participantes (pacientes e cuidadores/responsáveis) dessa pesquisa foram devidamente orientados e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE). Esse estudo foi aprovado pelo comitê local de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), sob o parecer número 3.363.878.

5 RESULTADOS

Os participantes apresentaram idade média de $77,1 \pm 7,7$ anos (mínimo 59,0; máximo 88,0 anos). Nenhuma diferença significativa foi verificada entre homens (média $75,6 \pm 6,7$ anos) e mulheres (média $78,5 \pm 8,4$ anos) ($p=0,26$).

51,4% dos participantes eram do sexo feminino, 54,3% viviam com companheiro, 54,3% eram da classe econômica C (54,3%) e 82,9% eram considerados analfabetos. 77,8% das mulheres viviam com companheiro era em comparação a 29,4% dos homens.

Tabela 1 – Características sociodemográficas da amostra.

	Total		Masculino		Feminino		p*
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	17	48,6	-	-	-	-	-
Feminino	18	51,4	-	-	-	-	-
Estado civil							
Sem companheiro(a)	16	45,7	12	70,6	4	22,2	0,01
Com companheiro(a)	19	54,3	5	29,4	14	77,8	
Classificação econômica							
A (A1+A2)	1	2,9	0	0,0	1	5,6	0,46
B (B1+B2)	9	25,7	3	17,6	6	33,3	
C (C1+C2)	19	54,3	10	58,8	9	30,0	
D	6	17,1	4	23,5	2	11,1	
E	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Anos de estudo							
Analfabeto	29	82,9	12	70,6	17	94,4	0,26
1 a 3 anos	3	8,6	2	11,7	1	5,6	
4 a 7 anos	2	5,7	2	11,7	0	0,0	
Mais de 7 anos	1	2,8	1	5,8	0	0,0	

*Teste exato de Fisher.

A comparação das variáveis de composição corporal entre os sexos está disposta na tabela 2. Participantes do sexo masculino apresentaram menores valores de % de gordura total (mediana 31,9 vs. 41,5; $p=0,007$; PDS 14,7%) e % de gordura ginoide (mediana 28,8 vs. 44,1; $p=0,002$; PDS 9,5%) do que as participantes do sexo feminino.

Com relação às variáveis de massa magra, os homens apresentaram maiores valores de massa magra total (kg) (mediana 46,8 vs. 33,2; $p<0,01$; PDS 95,8%), massa magra apendicular (kg) (mediana 19,5 vs. 13,4; $p<0,01$; PDS 97,7%) e IMMEA (mediana 7,2 vs. 5,6; $p<0,01$; PDS 95,8%).

Os homens também apresentaram maiores valores de CMO (kg) (mediana 2,5 vs. 1,7; $p<0,01$; PDS 84,8%), DMO de fêmur (mediana 0,9 vs 0,8; $p=0,02$; PDS 84,8%) e DMO total (mediana 1,1 vs. 1,0; $p=0,01$; PDS 74,3%) do que as mulheres.

Tabela 2 – Comparação das variáveis de composição corporal entre os sexos.

	Total	Masculino	Feminino	p*	PDS
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
MAN	23,2 (3,0)	24 (2,0)	23 (4,0)	0,21	62,3%
IMC (kg/m ²)	25,7 (2,5)	26,0 (2,7)	24,1 (4,4)	0,22	61,9%
% gordura total	33,7 (15,6)	31,9 (7,1)	41,5 (6,4)	<0,01	14,7%
% gordura androide	41,8 (13,6)	39,1 (11,3)	45,8 (13,5)	0,05	31,0%
% gordura ginoide	35,9 (16,3)	28,8 (9,0)	44,1 (8,4)	<0,01	9,5%
Gordura visceral (kg)	2,1 (1,1)	2,3 (1,1)	2,1 (0,8)	0,53	56,2%
Massa magra (kg)	41,6 (14,8)	46,8 (8,5)	33,2 (7,8)	<0,01	95,8%
Massa magra apendicular (kg)	17,2 (2,1)	19,5 (3,7)	13,4 (3,6)	<0,01	97,7%
IMMEA	6,4 (1,6)	7,2 (1,2)	5,6 (0,9)	<0,01	95,8%
CMO (kg)	2,2 (0,9)	2,5 (0,4)	1,7 (0,6)	<0,01	84,8%
DMO fêmur total	0,8 (0,2)	0,9 (0,2)	0,8 (0,1)	0,02	72,1%
DMO coluna total	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)	1,3 (0,7)	0,30	60,1%
DMO total	1,1 (0,2)	1,1 (0,1)	1,0 (0,2)	0,01	74,3%
Tscore	-1,3 (2,2)	-0,4 (1,9)	-1,5 (2,9)	0,38	58,7%

*Teste U de Mann-Whitney.

A tabela 3 apresenta o nível de demência, presença de comorbidades, aspectos nutricionais e de composição corporal dos participantes. 66,7% dos participantes apresentavam demência moderada ou grave, 42,9% tinham 2 ou mais comorbidades, 54,3% eram bem nutridos, 54,3% apresentavam sobrepeso/obesidade, 51,4% apresentavam sarcopenia, 85,7% não apresentavam obesidade sarcopênica (85,7%), e 51,4% tinham osteopenia/osteoporose. Diferenças significativas entre homens e mulheres foram vistas apenas para a presença de sarcopenia, ocorrendo em maior proporção nas mulheres (27,4% vs. 0,0%; $p=0,04$).

Tabela 3 – Características de demência, comorbidades aspectos nutricionais e de composição corporal dos participantes.

	Total		Masculino		Feminino		X ²	p*
	n	%	n	%	n	%		
CDR								
Demência leve	12	34,3	7	41,2	5	27,8		
Demência moderada	17	48,6	6	35,3	11	61,1	2,44	0,29
Demência grave	6	17,1	4	23,5	2	11,1		
Comorbidades								
Nenhuma	12	34,3	6	35,3	6	33,3		
1 comorbidade	8	22,8	2	11,8	6	33,3	*	0,29
2 ou mais	15	42,9	9	52,9	6	33,3		
Estado nutricional								
Bem nutrido	19	54,3	6	35,3	10	55,6	1,44	0,23
Risco nutricional/desnutrido	16	45,7	11	64,7	8	44,4		
Excesso de peso								
Eutrófico	16	45,7	6	35,3	10	55,6	1,44	0,23
Sobrepeso/obesidade	19	54,3	11	64,7	8	44,4		
IMMEA								
Normal	17	48,6	8	47,1	9	50,0	0,03	0,86
Sarcopenia	18	51,4	9	52,9	9	50,0		
Obesidade sarcopênica								
Eutrófico	30	85,7	17	100,0	13	72,2	*	0,04
Sarcopênica	5	14,3	0	0,0	5	27,8		
Tscore								
Normal	17	48,6	10	58,8	7	38,9	1,39	0,24
Osteopenia/osteoporose	18	51,4	7	41,2	11	61,1		

*Teste Exato de Fisher.

A descrição das variáveis bioquímicas coletadas bem como a comparação entre os sexos estão dispostas na tabela 4. Nenhuma diferença significativa entre os sexos foi verificada.

Tabela 4 – Comparação das variáveis bioquímicas entre os sexos.

	Total	Masculino	Feminino	p*	PDS
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
Albumina (g/dl)	4,1 (0,5)	4,2 (0,4)	4,0 (0,4)	0,14	65,2%
Cortisol (mcg/dl)	14,2 (4,8)	13,8 (6,6)	15,2 (8,6)	0,33	39,8%
Paratormônio (pg/ml)	48,5 (26,0)	48,7 (17,1)	48,9 (34,1)	0,90	48,7%
TSH (μ U/ml)	2,2 (1,5)	2,6 (2,0)	1,7 (1,4)	0,20	63,8%
Leptina (ng/ml)	10,5 (15,5)	7,6 (11,0)	16,6 (23,2)	0,07	30,8%
Insulina (μ U/ml)	7,4 (8,4)	7,5 (6,8)	6,9 (10,0)	0,80	52,5%
Cálcio(mg/dl)	9,7 (1,1)	10,1 (1,5)	9,6 (0,7)	0,98	49,8%
Vitamina – B12 (pg/ml)	292,0 (253,8)	217,3 (199,9)	320,5 (163,7)	0,16	35,4%
Vitamina D (ng/dl)	19,3 (9,0)	19,4 (8,6)	18,8 (11,6)	0,86	48,1%
Glicemia (mg/dl)	77,0 (16,5)	77,0 (18,0)	84,0 (19,5)	0,33	40,0%
Colesterol total(mg/dl)	186,5 (52,5)	178,0 (49,5)	188,0 (57,0)	0,58	44,3%
HDL (mg/dl)	46,0 (18,0)	43,0 (13,0)	48,5 (21,0)	0,19	36,2%
Colesterol não HDL (mg/dl)	140,0 (52,0)	135,0 (51,0)	144,5 (82,5)	0,62	44,8%
Triglicerídeos (mg/dl)	147,0 (119,0)	111,0 (118,5)	181,0 (125,5)	0,42	41,8%

*Teste U de Mann-Whitney.

A tabela 5 apresenta os resultados das comparações realizadas para as variáveis de composição corporal entre os participantes com demência leve e moderada/grave. Os participantes com demência leve apresentaram maiores valores de MAN (mediana 25,0 vs. 23,0; $p=0,02$; PDS 74,2%), gordura androide (%) (mediana 46,2 vs. 31,1; $p=0,02$; PDS 74,3%) e gordura visceral (kg) (mediana 2,3; vs. 1,1; $p=0,01$; PDS 77,0%) em comparação aos com demência moderada/grave.

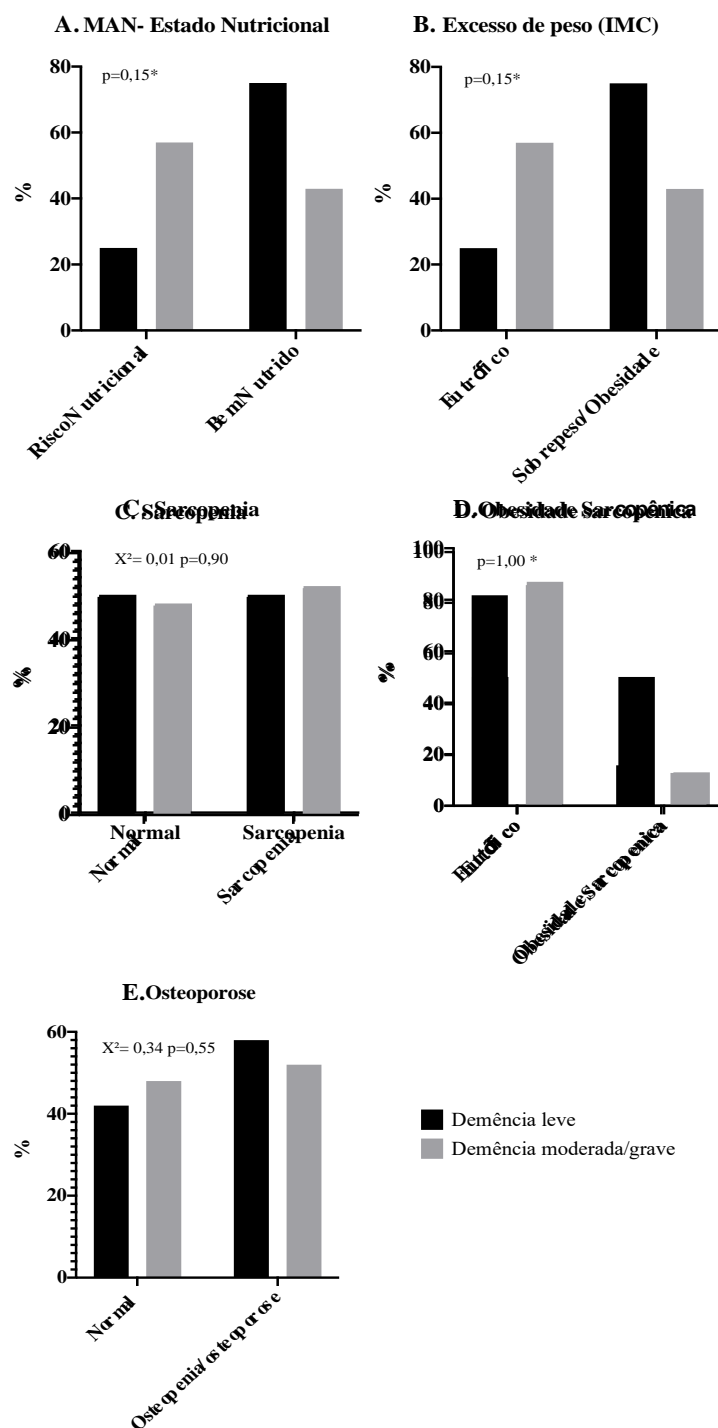
Tabela 5 – Comparação das variáveis de composição corporal entre participantes com demência leve e demência moderada/grave.

	Leve	Moderada Grave	p*	PDS
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
MAN	25,0 (3,0)	23,0 (3,5)	0,02	74,2%
IMC (kg/m ²)	26,5 (3,0)	24,5 (4,8)	0,16	64,7%
% gordura total	38,2 (11,5)	33,0 (15,3)	0,20	63,2%
% gordura androide	46,2 (8,4)	39,1 (18,8)	0,02	74,3%
% gordura ginóide	39,3 (11,9)	32,2 (16,0)	0,31	60,5%
Gordura visceral (kg)	2,3 (1,2)	1,7 (1,1)	0,01	77,0%
Massa magra (kg)	42,0 (17,5)	38,2 (11,9)	0,44	58,0%
Massa magra apendicular (kg)	17,5 (2,0)	17,1 (2,0)	0,31	60,5%
IMMEA	6,6 (2,2)	6,1 (1,2)	0,35	59,8%
CMO	2,3 (0,7)	2,0 (1,0)	0,75	53,3%
DMO fêmur total	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,64	54,8%
DMO coluna total	1,2 (0,3)	1,5 (0,7)	0,09	32,2%
DMO total	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	0,75	46,7%
Tscore	-1,4 (2,1)	-1,0 (2,1)	0,34	40,0%

*Teste U de Mann-Whitney.

A figura 7 (A a E) apresenta as comparações das classificações dos aspectos nutricionais e de composição corporal entre os participantes com demência leve e os com demência moderada/grave. Nenhuma diferença significativa foi verificada na proporção de participantes com risco nutricional (A – 25,0% vs. 56,0%; p=0,15), sobrepeso/obesidade (B – 75,0% vs. 44,0%; p=0,15), sarcopenia (C – 50,0% vs. 52,0%; p=0,90), obesidade sarcopênica (D – 17,0% vs. 13,0%; p=1,00) e osteoporose (E – 58,0% vs. 48,0%; p=0,55) entre os participantes com demência leve e os com demência moderada/grave.

Figura 7 – Estado nutricional e composição corporal. (A – MAN; B – Excesso de peso/obesidade; C – Sarcopenia; D – Obesidade sarcopênica; E – Osteopenia/osteoporose).



A tabela 6 apresenta os resultados das comparações realizadas nos parâmetros bioquímicos entre os participantes com demência leve e moderada/grave.

Verificou-se que os participantes com demência leve apresentaram menores valores de HDL em comparação aos de demência moderada/grave (mediana 37,0 vs. 47,5; $p=0,02$; PDS 25,0%).

Tabela 6 – Comparação das variáveis bioquímicas entre participantes com demência leve e demência moderada/grave.

	Leve Mediana (IIQ)	Moderada/Grave Mediana (IIQ)	p*	PDS
Albumina (g/dl)	4,0 (0,4)	4,2 (0,50)	0,16	35,0%
Cortisol (mcg/dl)	10,5 (8,8)	14,7 (6,3)	0,33	39,5%
Paratormônio (pg/ml)	48,9 (32,5)	48,7 (24,0)	0,84	52,2%
TSH (μ U/ml)	2,1 (1,0)	2,9 (2,1)	0,44	41,4%
Leptina (ng/ml)	7,8 (11,1)	13,8 (16,2)	0,60	44,3%
Insulina (μ U/ml)	11,1 (10,4)	6,9 (4,1)	0,07	69,0%
Cálcio(mg/dl)	9,4 (1,1)	9,8 (1,2)	0,18	35,5%
Vitamina B12 (pg/ml)	316,5 (212,7)	269,0 (233,0)	0,27	61,8%
Vitamina D (ng/dl)	19,5 (12,7)	18,5 (8,8)	0,48	57,7%
Glicemia (mg/dl)	77,5 (14,0)	77,0 (23,0)	0,72	53,7%
Colesterol total (mg/dl)	187,0 (46,5)	178,5 (71,0)	0,62	44,8%
HDL (mg/dl)	37,0 (15,0)	47,5 (19,0)	0,02	25,0%
Colesterol não HDL (mg/dl)	149 (63,0)	137,5 (83,5)	0,55	43,4%
Triglicerídeos (mg/dl)	202,0 (103,0)	103,0 (113,5)	0,08	68,5%

*Teste U de Mann-Whitney.

6 DISCUSSÃO

Em síntese, os resultados obtidos nesse estudo revelaram que a composição corporal de homens e mulheres com a DA apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação à porcentagem de gordura total, porcentagem de gordura total e ginoide, massa magra, massa magra apendicular, IMMEA, CMO e DMO fêmur e total. Houve também diferença estatisticamente significantes entre homens e mulheres com a DA em relação a prevalência de obesidade sarcopênica.

Embora as diferenças entre homens e mulheres em relação às mudanças na composição corporal decorrentes do envelhecimento ocorram fisiologicamente, o presente estudo revelou que elas são semelhantes às observadas em idosos com a DA (SCHEYER et al., 2018).

Os resultados obtidos mostraram que existem diferenças estatisticamente significantes entre homens e mulheres com a DA no que diz respeito à porcentagem total de gordura, porcentagem de gordura ginoide, massa magra, massa magra apendicular e índice de massa magra apendicular. As mulheres apresentaram maior porcentagem total de gordura (41,5% vs. 31,9%) e maior porcentagem de gordura ginoide (44,1% vs. 28,8%) do que os homens. Os homens, por sua vez, apresentaram maior massa magra (46,8 kg vs. 33,2 kg), maior massa magra apendicular (9,5 kg vs. 13,4 kg) e maior índice de massa magra apendicular (7,2 kg/m² vs. 5,6 kg/m²) do que as mulheres.

De fato, a composição corporal difere entre homens e mulheres, com as mulheres tendo proporcionalmente mais massa gorda e os homens mais massa muscular. Embora homens e mulheres sejam suscetíveis à obesidade, as consequências para a saúde variam entre os sexos. Os homens, por exemplo, apresentam maior mortalidade cardiovascular, mas as mulheres apresentam maior aumento na mortalidade cardiovascular à medida que o IMC ou a circunferência da cintura aumentam. Isso pode estar em parte relacionado às diferenças específicas do sexo no acúmulo de gordura, pois a distribuição da gordura tem um impacto maior no risco cardiometabólico do que o excesso de massa gorda total (SCHORR et al., 2018).

Segundo Zore et al. (2018), existem diferenças importantes entre homens e mulheres na distribuição do tecido adiposo, com os homens acumulando maiores quantidades de tecido adiposo visceral e as mulheres tipicamente tendo maior acúmulo de gordura nos depósitos subcutâneos (glúteo-femoral). A distribuição de gordura específica do sexo é influenciada por vários fatores, incluindo dieta e estado hormonal. Ainda de acordo com os autores, um fator que contribui para o viés sexual na distribuição do tecido adiposo pode ser a taxa de absorção direta de ácidos graxos pelos tecidos, um processo que ocorre independentemente da lipoproteína lipase, a enzima responsável pela liberação de ácidos graxos das lipoproteínas. A captação direta de ácidos graxos é maior no depósito glúteo-femoral nas mulheres e no depósito abdominal nos homens.

As diferenças entre os sexos na distribuição adiposa são atribuídas em parte às diferenças específicas do depósito adiposo na atividade da lipase lipoproteica e também na distribuição do receptor adrenérgico e do receptor de estrogênio. A lipase lipoproteica desempenha um papel fundamental no acúmulo de gordura no tecido adiposo. Embora a lipase lipoproteica seja altamente ativa no tecido adiposo subcutâneo das mulheres em comparação com o tecido adiposo visceral, o inverso é verdadeiro nos homens (CHELLA KRISHNAN et al., 2018).

Em relação a massa muscular, homens e mulheres sofrem alterações semelhantes com o envelhecimento, sendo a atrofia muscular a principal dessas alterações. A perda progressiva de massa muscular começa aproximadamente aos 40 anos. Estima-se em cerca de 8% por década até a idade de 70 anos e depois aumenta para 15% por década. A redução da massa muscular é combinada com um aumento da massa gorda corporal, conseqüentemente, o peso corporal geralmente permanece inalterado (GOMES et al., 2017).

O presente estudo ainda revelou haver diferenças estatisticamente significantes em relação ao conteúdo mineral ósseo e a DMO total entre homens e mulheres com a DA. Os homens apresentaram maior conteúdo mineral ósseo (2,5 kg vs. 1,7 kg) e maior DMO total (1,1 g/cm³ vs. 1,0 g/cm³) do que as mulheres.

De acordo com o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), um importante programa de estudos elaborado para avaliar a saúde e o estado nutricional de adultos e crianças nos Estados Unidos, entre 2005 e 2010, 48,3% dos

adultos com 65 anos ou mais apresentaram DMO abaixo do esperado para idade. Além disso, 16,2% dos adultos com 65 anos ou mais tiveram osteoporose na coluna lombar ou colo do fêmur. A prevalência de osteoporose ajustada por idade em qualquer local do esqueleto foi maior entre as mulheres (24,8%) do que entre os homens (5,6%) (LOOKER et al., 2015).

Um estudo longitudinal, que incluiu 769 homens e mulheres com 60 anos de idade ou mais, avaliou a perda óssea anual usando exames de DXA em um intervalo de 2,5 anos. A perda óssea anual estimada no colo femoral foi de 0,82% ao ano para homens e 0,96% ao ano para mulheres, o que foi estatisticamente significativo. No mesmo estudo, a faixa etária em que ocorreu o declínio rápido foi de 74 – 79 anos para os homens, em comparação com 65 – 69 anos para as mulheres (ALSWAT, 2017).

Segundo Bonfim e Camargo (2017), no Brasil em 2008, ao alcançar a idade de 60 anos, as mulheres poderiam esperar viver, em média, por mais 22,7 anos, sendo 7,0 desses anos (31,0%) com osteoporose. Já para os homens, na mesma idade, apenas 1,3 ano (6,6%) dos 19,5 anos remanescentes seriam vividos com osteoporose. Para os autores, esses resultados sugerem que a osteoporose é um problema de saúde mais impactante nas mulheres do que nos homens e, portanto, as diferenças entre os sexos devem ser levadas em consideração na prevenção e tratamento da doença.

De fato, o desenvolvimento ósseo está intimamente relacionado à produção de esteroides sexuais e à expressão de receptores de esteroides sexuais nos ossos. Enquanto os ossos masculinos e femininos aumentam durante a puberdade, os homens experimentam um grau mais alto de crescimento ósseo do que as mulheres. Além do desenvolvimento durante a puberdade, os esteroides e receptores sexuais são importantes ao longo da vida na remodelação dos ossos. A perda de andrógenos em homens retarda o desenvolvimento ósseo, conforme observado em homens hipogonadais. Da mesma forma, em mulheres na pós-menopausa, o nível de estrogênio cai e pode levar à perda de densidade mineral óssea e osteoporose (BHATTARAI et al., 2020).

A menopausa nas mulheres, que resulta na perda da produção de estrogênio, é caracterizada pela perda do osso cortical e maior aceleração da perda do osso trabecular. Nos homens, a perda óssea cortical é acelerada apenas após os 70 anos,

cerca de duas décadas mais tarde do que nas mulheres. Frequentemente, a formação óssea e a absorção óssea ocorrem em focos distintos no osso, denominados unidades multicelulares básicas (BMUs). O estrogênio inativa a formação de novas BMUs e equilibra a formação e reabsorção de BMUs. Quando os níveis de estrogênio estão baixos, o número de BMUs e reabsorção aumentam particularmente. Isso é resultado do prolongamento da vida útil do osteoclasto por falta de apoptose. Além disso, acredita-se que o estrogênio aumente a formação, proliferação, função e diferenciação dos osteoblastos. A formação óssea pode ser inibida pela diminuição do nível de estrogênio na velhice (BHATTARAI et al., 2020).

É interessante notar, no entanto, que um número significativamente maior de mulheres apresentavam um quadro conhecido como obesidade sarcopênica, caracterizado pela redução massa magra ao mesmo tempo em há um acúmulo de gordura. Além disso, chama a atenção o fato de que em idosos saudáveis a prevalência de obesidade sarcopênica é maior no sexo masculino. Em verdade, as taxas de prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica são 19,2% e 7,0% em homens e 8,6% e 2,4% em mulheres, respectivamente (DU et al., 2019).

Os homens tendem a perder massa muscular gradualmente com a idade, mas o declínio da massa muscular com a idade é insignificante ou apenas ligeiramente significativo nas mulheres. A massa muscular e a função diminuem claramente durante os estágios iniciais da menopausa devido à diminuição significativa do estrogênio. No entanto, com o envelhecimento, os níveis de testosterona e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) em homens diminuem significativamente, resultando em rápida perda de massa muscular e força, o que aumenta muito o risco de sarcopenia em homens idosos (DU et al., 2019).

Além disso, embora o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) recomendasse o uso de massa muscular esquelética ajustada para altura em vez de massa muscular esquelética ajustada para peso para diagnosticar sarcopenia, vários estudos sugeriram que a baixa massa muscular identificada por um índice muscular ajustado para peso era mais adequada para pessoas com sobrepeso e obesas. Portanto, a definição ajustada para altura subestimaria a prevalência no sexo feminino, que perde muito mais altura com o envelhecimento e apresenta maior adiposidade do que o masculino (DU et al., 2019).

A obesidade sarcopênica é um fenômeno de saúde global devido ao rápido aumento do número de idosos e à epidemia de obesidade. Os aumentos da gordura visceral associados ao envelhecimento e a redução da massa muscular estão correlacionados com vários efeitos cardiometabólicos adversos e contribuem para resultados ruins de saúde. Como a sarcopenia e a obesidade compartilham fatores patológicos, incluindo envelhecimento, hormônios e fatores imunológicos, a obesidade sarcopênica afeta os riscos de resultados adversos para a saúde mais do que a sarcopenia ou a obesidade individualmente. Um crescente corpo de evidências tem mostrado as associações de obesidade sarcopênica com riscos aumentados de incapacidade, institucionalização, mortalidade, doenças metabólicas, doenças cardiovasculares e outras comorbidades, em comparação com sarcopenia ou obesidade sozinhas (ROH; CHOI, 2020).

No entanto, a prevalência dessas comorbidades podem variar quanto ao sexo. Por exemplo, mulheres com obesidade sarcopênica são mais propensas à hiperglicemia, enquanto que os homens são mais predispostos a terem osteoporose e dislipidemia (DU et al., 2019).

As alterações hormonais específicas do sexo são um fator importante relacionado à obesidade sarcopênica. Nas mulheres, o declínio dos níveis de estrogênio após a menopausa resulta em aumento do peso corporal e da massa gorda, bem como alterações no acúmulo de gordura subcutânea para depósitos viscerais. Em homens mais velhos, os níveis de testosterona total diminuem em cerca de 1% por ano de idade, com níveis mais baixos associados à sarcopenia, menor força muscular, pior desempenho físico e aumento do risco de queda (ROH; CHOI, 2020).

São múltiplos os fatores que causam a obesidade sarcopênica, como envelhecimento, falta de atividade física, desnutrição, inflamação de baixo grau, resistência à insulina e alterações hormonais, que levam a alterações na composição corporal (diminuição da massa e força muscular e aumento da massa gorda) (WANG et al., 2020).

A produção e a eficiência do declínio da insulina em pessoas idosas e obesas. Enquanto isso, a obesidade está relacionada a uma inflamação de baixo grau, o aumento da produção e secreção de vários fatores inflamatórios, incluindo TNF- α , IL-6 modula a sensibilidade à insulina, alterando algumas etapas importantes na via de

sinalização da insulina. Estudos têm elucidado que a resistência à insulina é essencial para o anabolismo proteico, portanto, diz respeito diretamente à atrofia das fibras musculares. Indivíduos obesos com resistência à insulina têm uma taxa maior de catabolismo muscular. Portanto, a resistência à insulina está envolvida na perda de massa muscular e força muscular, resultando progressivamente em obesidade sarcopênica (MATULEWICZ; KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, 2016; WANG et al., 2020).

Outros hormônios, incluindo IGF-1, hormônio do crescimento, testosterona e estrogênio, também regulam as progressões anabólicas e catabólicas no músculo. A redução do IGF-1 é acompanhada pela regulação negativa da irisina e o alto nível de ácidos graxos livres em pessoas obesas inibe tanto o IGF-1 quanto o hormônio do crescimento, o que reduz a massa e a força muscular, levando a comprometimento muscular e, portanto, para obesidade sarcopênica. Além disso, a testosterona e o estrogênio são essenciais para a saúde muscular, mas a produção desses hormônios diminui naturalmente com o envelhecimento. Conseqüentemente, a massa muscular e a força enfraquecem com as concentrações reduzidas de testosterona e estrogênio. Portanto, mudanças hormonais aberrantes com a idade exacerbam a obesidade sarcopênica (COLAIANNI et al., 2016; WANG et al., 2020).

Mais recentemente, o papel da leptina na obesidade sarcopênica vem ganhando destaque. Níveis séricos elevados desse hormônio são observados em idosos com obesidade sarcopênica (LI et al., 2019). De fato, no presente estudo os níveis séricos de leptina nas mulheres foram maiores do que nos homens (16,6 ng/ml vs. 7,6 ng/ml), o que pode indicar uma possível resistência à ação desse hormônio, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa ($p=0,07$).

Entre indivíduos saudáveis, o aumento da leptina sérica leva ao aumento da saciedade e redução da ingestão de alimentos, bem como maior gasto de energia. No entanto, a leptina sérica geralmente está elevada em indivíduos obesos, o que sugere que pode haver um estado de resistência à leptina, pelo qual a leptina não é capaz de controlar a obesidade reduzindo adequadamente o consumo alimentar. Também há algumas evidências de que a leptina regula positivamente as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e que essas estão associadas à resistência à insulina (LANA et al. 2017).

De acordo com Lana et al. (2017), a perda de massa muscular associada ao envelhecimento é frequentemente acompanhada por ganhos de massa gorda, mesmo na ausência de sinais óbvios de obesidade. Ainda segundo os autores, esse aumento do tecido adiposo está localizado principalmente no abdômen e se infiltrando no músculo esquelético. Portanto, o estado de hiperleptinemia e resistência à leptina que ocorre em pessoas obesas pode afetar de forma semelhante os idosos, fato que já foi demonstrado em animais.

Baixos níveis séricos da vitamina D também são observados com frequência em idosos com obesidade sarcopênica. Um número relevante de estudos epidemiológicos sugeriu o papel potencial da vitamina D para manter ou melhorar a força e função muscular, o desempenho físico e preservar a independência em pessoas idosas. Estudos funcionais in vitro demonstraram o papel biológico direto da forma ativa da vitamina D na regulação dos genes e vias de sinalização que afetam a homeostase do cálcio e do fosfato, a proliferação e a diferenciação das células musculares (REMELLI et al., 2019).

A vitamina D induz a proliferação celular através da regulação positiva da folistatina e IGF-1. Ela afeta a diferenciação celular induzindo vários fatores de transcrição miogênica, incluindo miosina fetal, a molécula de adesão de células neurais, IGF-1, fator de crescimento de fibroblastos e proteína de diferenciação miogênica 1. Ela regula o início da regeneração muscular, promovendo um aumento da área da seção transversal das fibras musculares esqueléticas pela parada do ciclo celular, uma etapa importante para a iniciação miogênica. A vitamina D também está envolvida no transporte de cálcio e fosfato através das membranas celulares e no metabolismo dos fosfolipídios. Além disso, suprime a expressão da miostatina, um regulador negativo do músculo, prevenindo a degeneração muscular e melhorando os filamentos contráteis e a força muscular (REMELLI et al., 2019).

Pacientes sarcopênicos frequentemente se tornam obesos (obesidade sarcopênica) como resultado da correlação negativa que existe entre a concentração sérica da vitamina e a massa de gordura corporal. A deficiência da vitamina D é frequentemente observada em pessoas obesas. Foi demonstrado que a vitamina D inibe a diferenciação de pré-adipócitos 3T3-L1 em adipócitos maduros. Conclui-se que baixas concentrações séricas da vitamina D significariam que há um efeito inibitório

reduzido na diferenciação de pré-adipócitos, portanto, a obesidade se torna provável (UCHITOMI et al., 2020).

Embora no presente não tenha tido diferenças estatisticamente significantes em relação aos níveis séricos da vitamina D entre homens e mulheres, ambos os sexos apresentaram concentrações relativamente baixas dessa vitamina no sangue.

Estudos epidemiológicos observaram uma relação entre os níveis séricos de redução de vitamina D, especialmente 25-hidroxivitamina D, e o desenvolvimento de DA. A vitamina D é um importante hormônio esteroide que atua no metabolismo do cálcio e na regulação óssea, e tem algumas funções no sistema nervoso central, como regulação de fatores neurotróficos, homeostase do cálcio, atua nos mecanismos de estresse oxidativo, modulação do sistema imunológico e inflamação. No caso da inflamação, a deficiência de vitamina D causa um aumento na via amiloidogênica devido à elevação da clivagem de BACE1 e APP e diminuição da degradação de beta-amiloide. Além disso, a vitamina D atua nos macrófagos a fim de promover a depuração do peptídeo beta-amiloide. Em pacientes com DA também foram observadas mutações no gene do receptor da vitamina D, o que favoreceria o aparecimento da doença (SILVA et al., 2019).

Dado que as placas beta-amiloides, juntamente com os emaranhados neurofibrilares, representam características da DA, foi demonstrado que a vitamina D pode ajudar na fagocitose e eliminação das placas beta-amiloides pelas células imunes inatas. Além disso, o metabolismo do precursor da proteína amiloide (APP) envolve alguns fatores de transcrição, incluindo SMAD e TGF- β , que, por sua vez, interagem com o VDR no núcleo. Finalmente, deve-se considerar que a vitamina D tem um papel na redução da inflamação do microambiente cerebral e estresse oxidativo, que são considerados como possíveis mecanismos subjacentes à neurodegeneração e patogênese da DA (BIVONA et al. 2021).

Littlejohns et al. (2014) avaliaram 1.658 indivíduos, dos quais 171 desenvolveram demência ao longo de um período de acompanhamento de 5,6 anos. Os resultados revelaram que os indivíduos com níveis séricos da vitamina D menores que 25 ng/ml tem um risco duas vezes maior de desenvolver a DA do que aqueles com níveis séricos superiores a 50 ng/ml.

Recentemente, a ligação entre a hipovitaminose D e o risco de desenvolvimento da DA têm sido sustentada por diversas revisões sistemáticas e meta-análises. Esses estudos têm demonstrado que idosos com a DA apresentam níveis séricos de vitamina D mais baixos do que idosos saudáveis e que menores concentrações da vitamina D no sangue estão associados a piores desfechos cognitivos (CHAI et al., 2019; JAYEDI et al., 2019). Além disso, Moore et al. (2018) associaram a deficiência da vitamina D à menores pontuações no MEEM e declínio cognitivo mais acelerado, ou seja, a um pior prognóstico da doença.

A DA é uma doença degenerativa caracterizada por declínio cognitivo e funcional. Devido à perda de autonomia, é difícil para os pacientes receberem exposição solar suficiente para sintetizar uma quantidade adequada da vitamina D. Da mesma forma, pode ser difícil para esses pacientes comer uma quantidade suficiente de alimentos ricos em vitamina D. Essa restrição exógena de vitamina D poderia subseqüentemente levar a baixas concentrações séricas da vitamina D em pacientes com DA (CHAI et al., 2019).

Para Uchitomi et al. (2020), a principal causa da deficiência de vitamina D é a redução da síntese de vitamina D na pele, que pode ser causada por: exposição inadequada aos raios ultravioletas, uso excessivo de protetor solar e atividade limitada ao ar livre. Como o ritmo circadiano é frequentemente mal regulado em pacientes com DA e, portanto, eles podem vagar à noite, mas ficar com sono durante o dia, isso limita a atividade física ao ar livre, o que pode, por sua vez, reduzir a exposição à luz solar e, subseqüentemente, causar deficiência de vitamina D (CHEN; LO, 2017).

Deficiências nutricionais também podem explicar os baixos níveis séricos da vitamina D observados em pacientes com a DA. Pessoas com demência costumam ter vários problemas relacionados à nutrição. Nos estágios iniciais, problemas de memória e pensamentos podem afetar o planejamento, as compras e o preparo dos alimentos. Conforme a doença progride, comer e beber pode se tornar mais difícil. A disfagia foi relatada em 13 a 57% das pessoas com demência. Insuficiência sensorial, perda de apetite e habilidades alimentares são outros sintomas comuns. Dificuldades em comunicar desconforto devido a, por exemplo, fome, dor, cansaço, medicamentos e constipação também podem afetar negativamente a ingestão de alimentos e líquidos. A confusão sobre onde estão e com quem estão pode causar agitação e aumento da

necessidade de energia. Conseqüentemente, as pessoas com demência perdem peso e aumentam o risco de desnutrição à medida que a doença progride (RANDI et al., 2021).

Para de Wilde et al. (2017), a ligação entre a nutrição e o risco de desenvolver a DA é reconhecida há várias décadas. Padrões dietéticos específicos têm sido associados ao risco aumentado de desenvolver DA, enquanto outros estão ligados à proteção. Segundo os autores, padrões dietéticos como a dieta mediterrânea, caracterizada por alta ingestão de legumes, frutas, peixes, gorduras insaturadas e alto teor de antioxidantes, oferecem proteção, enquanto que dietas ricas em gorduras saturadas, altos níveis de gordura trans e baixos níveis de antioxidantes têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolver DA.

Um em cada sete idosos residentes na comunidade com DA recém-diagnosticada está em risco de desnutrição, sendo que o grau de comprometimento das atividades da vida diária e o risco de mortalidade estão relacionados ao estado nutricional. De fato, entre 30% e 40% dos pacientes com DA leve a moderada apresentam uma perda de peso de 4% ou mais em um ano (VICENTE DE SOUSA et al., 2020).

Os resultados do presente estudo revelaram que 64,7% dos homens e 44,4% das mulheres com a DA estavam desnutridos ou em risco nutricional. Eles também revelaram que pacientes com a DA em estágios mais avançados (moderado à grave) obtiveram pontuações mais baixas na MAN do que aqueles com a doença em estágio inicial (23,0 vs. 25,0).

Problemas nutricionais, notadamente perda de peso, são frequentemente vistos entre pacientes com DA, especialmente aqueles com DA moderada a grave. Problemas nutricionais estão associados a resultados adversos, como declínio cognitivo rápido, uma alta taxa de institucionalização e aumento da mortalidade. No entanto, alguns estudos relataram recentemente que problemas nutricionais, incluindo alterações de apetite, perda de peso e sarcopenia, começam com comprometimento cognitivo leve e DA em estágio inicial (KIMURA et al., 2019).

Embora a relação causal entre os sintomas comportamentais e psicológicos da demência e problemas nutricionais pode ser complicada, é fácil imaginar que alguns sintomas comportamentais e psicológicos da demência, como a apatia, leva à perda

de apetite e inatividade, resultando em perda de peso e problemas nutricionais em pacientes com DA. Na verdade, alguns estudos relataram que a apatia era um fator de risco para perda de peso em pacientes com DA inicial (KIMURA et al., 2019).

Imagens de ressonância magnética, tomografia computadorizada por emissão de fóton único e tomografia por emissão de pósitrons em pacientes com DA sugerem que as alterações da apatia e do apetite estão associadas à hipofunção na área pré-frontal medial (KIMURA et al., 2019).

Segundo Kramer et al. (2016), alguns comportamentos agressivos observados em pacientes com a DA, como agressividade verbal e desinibição emocional, estão relacionados ao estado nutricional e podem ser associados à atrofia frontolímbica e do córtex temporal medial, além da hiperintensidade da substância branca à ressonância magnética observada na DA.

Para Kimura et al. (2019), a prevalência de desnutrição é maior em pacientes com a DA, mesmo nos estágios iniciais da doença e existe uma associação significativa entre o estado nutricional e os sintomas comportamentais e psicológicos da demência, especialmente agressividade verbal, desinibição emocional, apatia e comprometimento da memória. Contudo, deve-se notar que os problemas nutricionais são, pelo menos em parte, tratáveis, tornando-se, portanto, fundamental o acompanhamento nutricional dos pacientes com a DA, mesmo antes de surgirem os primeiros sinais da doença.

Embora a maioria dos pacientes avaliados no presente estudo estarem desnutrido ou em risco nutricional, 75% dos participantes com a DA em estágio inicial e 44% dos participantes em estágio moderado ou grave estavam com sobrepeso ou eram obesos. A obesidade, além de ser um fator de risco para a DA, é um fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e alguns cânceres.

Segundo Koliaki et al. (2019), o aumento da gordura corporal devido à obesidade pode ser um fator de risco para síndrome metabólica, incluindo hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, que é a principal causa de doença cerebrovascular devido ao espessamento da parede arterial intracraniana, rigidez e disfunção endotelial. Além disso, a obesidade também está altamente associada à demência vascular e à DA.

Para Seo et al. (2021), o interesse pela obesidade como fator de risco corrigível para comprometimento cognitivo ou demência tem aumentado. No entanto, a associação entre gordura corporal e demência incidente permanece obscura e os resultados são conflitantes, dependendo da idade da população do estudo. Estudos anteriores mostraram que a obesidade na meia-idade está associada a um risco aumentado de demência em idosos, especialmente a DA. Em contraste, na população idosa com mais de 65 anos de idade, um IMC mais alto no final da vida foi associado a um risco reduzido de demência.

Recentemente, questionam-se se o IMC deve ser usado como padrão diagnóstico para obesidade em idosos. O IMC já demonstrou não ser adequado para medir as mudanças subjacentes na massa gorda corporal e na massa livre de gordura durante o envelhecimento. De fato, o índice de massa gorda e o IMMEA se revelaram parâmetros muito mais úteis para avaliar a composição corporal, eliminando efetivamente as diferenças de altura. Além disso, existem diferenças na composição corporal como efeito dos hormônios sexuais entre os sexos, por exemplo, as mulheres geralmente têm uma porcentagem maior de gordura corporal total e menos massa magra (muscular e óssea) do que os homens. Portanto, a avaliação da obesidade em populações idosas também requer avaliações da composição corporal que dependem do sexo (BATSIS et al., 2020).

Nesse sentido, a DXA possui diversas vantagens em relação a outros métodos, como, por exemplo, a bioimpedância. Embora a bioimpedância seja um método não invasivo, de baixo custo e confiável para avaliação de composição corporal em ambientes clínicos e não clínicos, essa metodologia tem limitações devido à composição química da massa livre de gordura (ou seja, água, proteínas, glicogênio e minerais) e à considerável variabilidade inter ou intra-individual decorrente das mudanças na massa livre de gordura que ocorrem com crescimento, maturação, envelhecimento e em algumas doenças (MARRA et al., 2019).

A DXA é capaz de definir a composição do corpo humano discriminando três compartimentos diferentes, com base em suas propriedades específicas de atenuação de raios-X: conteúdo mineral ósseo, lipídio (triglicerídeos, membranas fosfolipídicas, etc.) que é o chamado “massa gorda” e tecido mole livre de lipídios que é a “massa magra”. Com base nisso, a avaliação de DXA é tipicamente considerada

um modelo de três compartimentos, embora esta técnica não seja capaz de estimar diretamente todos os três componentes diferentes. Na verdade, cerca de 40-45% da área total de uma varredura DXA é composta de osso. Nessa área, o DXA só é capaz de diferenciar entre osso e a quantidade global de tecido mole, que inclui massa gorda e magra. Pixels localizados adjacentes ao osso, que contêm apenas tecidos moles, são usados para calcular a quantidade exata de massa gorda e magra (GUGLIELMI et al., 2016).

A DXA usa uma fonte que gera raios-X, um detector e uma interface com um sistema de computador para imagens das áreas de interesse digitalizadas. As doses de radiação efetivas envolvidas são pequenas, tornando a técnica amplamente aplicável. A realização de uma varredura DXA de corpo inteiro com a última geração de densitômetro expõe os pacientes a cerca de 4-5 μSv , que é ainda menor do que a dose natural de fundo (6-7 μSv por dia). Por exemplo, a dose efetiva de uma tomografia computadorizada da cabeça é relatada em cerca de 2 mSv, o que é comparável à exposição de 8 meses à radiação natural de fundo (MARRA et al., 2019; MESSINA et al., 2020).

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada ainda são consideradas as técnicas padrão-ouro para avaliação da massa/quantidade muscular. No entanto, ainda existem várias restrições que limitam o uso generalizado de tomografia computadorizada e ressonância magnética na rotina diária. Em primeiro lugar, ambas as técnicas são onerosas e requerem profissionais treinados para a realização e análise desses exames, que normalmente necessitam de pós-processamento específico. Outras limitações são a adesão dos pacientes, como claustrofobia ou movimentação do sujeito com má qualidade de imagem (principalmente para ressonância magnética) e maior dose de radiação fornecida pela tomografia computadorizada em relação à DXA. Mais importante, ainda faltam evidências sobre os valores de corte específicos que devem ser usados para definir “baixa massa muscular” em dados fornecidos por tomografia computadorizada e ressonância magnética (BEAUDART et al. 2016; CODARI et al., 2020; MESSINA et al., 2020).

Devido às vantagens em termos de precisão, simplicidade, disponibilidade e despesas relativamente baixas em comparação com procedimentos como a

ressonância magnética e a tomografia computadorizada e baixa exposição à radiação, a DXA está ganhando aceitação internacional como um método de referência de composição corporal, particularmente em desnutrição severa e sobrepeso/obesidade (MARRA et al., 2019).

Para Messina et al. (2020), a análise da composição corporal com DXA está se tornando cada vez mais popular entre os médicos, pois o DXA tem potencial para avaliar as massas magra e gorda com acurácia próxima à da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, mas com algumas vantagens em relação a elas. Como consequência, a DXA de corpo inteiro é cada vez mais usada para diferentes aplicações potenciais, como a investigação de baixa massa magra em casos de suspeita de sarcopenia. A possível combinação dos valores de massa magra e gorda com a DMO obtida com DXA no sítio central abre a possibilidade de uma avaliação mais abrangente de distúrbios osteometabólicos, como osteosarcopenia e obesidade sarcopênica.

A utilização dessa técnica no presente estudo permitiu identificar, além da elevada prevalência de sobrepeso/obesidade nos pacientes com a DA (54,3%), uma alta porcentagem de casos de sarcopenia (51,4%) e de osteopenia/osteoporose (51,4%) entre os idosos avaliados. No presente estudo, no entanto, não revelou haver diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com a DA em estágio leve e aqueles com a doença em estágio moderado ou grave em relação à prevalência de sobrepeso/obesidade (75,0% vs. 44,0%), sarcopenia (50,0% vs. 52,0%) e osteopenia/osteoporose (58,0% vs. 48,0%). Esses resultados podem ser atribuídos ao tamanho reduzido da amostra (12 pacientes em estágio leve, 17 em estágio moderado e 6 em estágio grave).

Embora a prevalência de sarcopenia varie dependendo da definição ou do ponto de corte em cada estudo, acredita-se que a prevalência de sarcopenia em adultos saudáveis com idades superiores a 60 anos gire em torno de 10%, tendendo a aumentar com a idade (OGAWA et al., 2019).

No Brasil, a prevalência de sarcopenia nessa faixa etária é um pouco menor, cerca de 8,3% nos homens e 9,3% nas mulheres (GOBBO, 2012). Portanto, a prevalência de sarcopenia em idosos com a DA observada no presente estudo, 52,9%

nos homens e 50% nas mulheres, sugere que a perda de massa muscular possa ser um achado muito mais comum em idosos com a DA do que em idosos saudáveis.

No entanto, existem poucos estudos sobre a taxa de prevalência de sarcopenia em indivíduos com DA. Segundo Sugimoto et al. (2016), a taxa de prevalência de sarcopenia é 8,6% em idosos sem alterações cognitivas, 12,5% em idosos com comprometimento cognitivo leve e 23,3% em idosos com a DA.

Lecheta et al. (2017), após avaliar 96 idosos com a DA atendidos em uma unidade de saúde de Curitiba, observaram que 67,7% dos participantes apresentavam algum grau de perda muscular, sendo que 43,7% apresentavam sarcopenia grave. Contudo, os autores não associaram esses resultados com os estágios da doença.

Cipolli et al. (2019), após realizarem uma metanálise envolvendo 7.045 participantes, concluíram que os idosos sarcopênicos apresentaram maior prevalência de déficit cognitivo e, portanto, a sarcopenia pode representar um fator de risco para declínio cognitivo. Para Ogawa et al. (2019), existem condições subjacentes compartilhadas pela sarcopenia e pela DA, como inflamação, estresse oxidativo, nutrição, imobilidade e desregulação hormonal. Por certo, a perda de massa muscular em pacientes com a DA pode ser observada mesmo nos estágios iniciais da doença e está associada a uma progressão clínica mais agressiva.

De acordo com Hooghiemstra et al. (2017), velocidade lenta da marcha e diminuição da força de preensão, duas consequências diretas da perda de massa muscular, podem ser relacionadas a um comprometimento cognitivo mais severo e a um declínio cognitivo mais rápido.

Atualmente, acredita-se que a sarcopenia seja um preditor de demência. As características da sarcopenia, como perda de massa muscular, diminuição da força de preensão e da velocidade de marcha, estão associadas a um risco significativamente maior de ocorrência futura de demência, sugerindo que a mobilidade e a função dos membros inferiores podem ocorrer anos antes da apresentação da demência (LEE et al., 2018; HATABE et al., 2020).

Lee et al. (2018), investigaram a relação entre o comprometimento da marcha, que é um importante indicador de fragilidade física, e declínio cognitivo futuro. Eles avaliaram 49.283 idosos sem um diagnóstico de demência inscritos Programa Nacional de Rastreamento para Idades de Transição, durante 2007 a 2012, usando o teste

“Timed Up & Go”. As taxas de incidência de demência foram de 4,6 e 6,8 casos por 1.000 pessoas-ano nos grupos com TUG normal e prejudicado, respectivamente. O grupo TUG prejudicado apresentou um risco maior de incidência de demência total (OR 1,34; IC 95% 1,14-1,57). A análise de subtipo mostrou que o grupo TUG prejudicado tinha um risco maior da DA (OR 1,26; IC 95% 1,06-1,51) e demência vascular (OR, 1,65; IC 95% 1,19-2,30). Com base nesses resultados, os autores concluíram que o prejuízo no resultado do teste TUG aumentou o risco de ocorrência futura de demência, sugerindo que o teste TUG pode ser um marcador preditivo útil da ocorrência de demência.

Hatabe et al. (2020), por sua vez, investigaram a associação entre o declínio da força de preensão manual e o risco de demência em 1.055 japoneses, moradores da comunidade, sem demência e com idade entre 60 e 79 anos. Durante o acompanhamento (1988–2012), 368 indivíduos desenvolveram para demência. A incidência de demência aumentou significativamente com maior declínio na força de preensão manual. Um maior declínio na força de preensão manual foi significativamente associado a um maior risco de demência após o ajuste para potenciais fatores de confusão. Indivíduos com força de preensão manual severamente diminuída tiveram um risco de demência 51% (IC 95% 1,14-1,99) maior do que aqueles com força de preensão manual aumentada ou inalterada.

Resultados significativos semelhantes foram observados para DA, mas não para demência vascular. Esses resultados sugerem que um maior declínio na força de preensão manual durante meia-idade é um importante indicador de risco para o desenvolvimento da DA em indivíduos com idade avançada.

Para Ogawa et al. (2018), embora as funções musculares e o desempenho físico diminuam com o envelhecimento, essas funções diminuem ainda mais no estágio inicial da DA. Em seu estudo, Ogawa et al. (2018) observaram que indivíduos com DA, mesmo nos estágios iniciais, tem uma alta taxa de prevalência de sarcopenia. Além disso, eles também associaram idade mais elevada, IMC mais baixo e menores pontuações no MEEM à sarcopenia tanto em mulheres quanto em homens com DA. Assim, os autores concluíram que força muscular diminuída sem perda de massa muscular nas extremidades superiores ou inferiores e baixa velocidade de marcha podem ser características não cognitivas iniciais de idosos com DA.

Assim como a sarcopenia, a osteoporose também se mostra mais prevalente em indivíduos com a DA. Um estudo caso-controle retrospectivo conduzido por Li (2016) com 345 pacientes hospitalizados e 1380 controles mostrou que a proporção de pacientes com osteoporose foi significativamente maior entre aqueles com a DA.

De acordo com Xiao-Ling et al. (2017), pacientes com DA estão em maior risco de osteoporose e apresentam menor DMO do que os controles, enquanto a osteoporose e a menor DMO do colo do fêmur também estão associadas a um risco maior de DA.

Por sua vez, Chang et al. (2014) realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 10 anos de acompanhamento, envolvendo 23.941 pacientes com osteoporose e 47.579 controles. Nesse estudo, os autores observaram que pacientes com osteoporose apresentaram 1,39 vezes (IC 95% 0,95-2,02) maior risco de DA em comparação com os controles. Um estudo de coorte prospectivo, conduzido por Liu et al. (2016) com 6 anos de acompanhamento em 1.802 pacientes selecionados aleatoriamente mostraram que a DA (OR 2,48, IC 95% 1,66-2,94) foi associada a um risco aumentado de osteoporose.

Segundo Chen e Lo (2017), é provável que a relação entre a osteoporose e a DA seja consequência de fatores etiológicos compartilhados por elas. No entanto, evidências sugerem que existam ligações fisiopatológicas entre essas duas doenças. A superexpressão da proteína beta-amiloide pode ocorrer tanto no cérebro quanto no osso, interferindo na cascata de sinalização de RANKL, aumentando as atividades dos osteoclastos e levando à osteoporose. Além disso, a DBP, proteína de ligação da vitamina D, desempenha um papel fundamental na explicação alternativa da causa dos níveis reduzidos de vitamina D e agregação aumentada de beta-amiloide.

Embora, por muito tempo, tenha-se acreditado que a relação entre a osteoporose e a DA fosse decorrente da deficiência de vitamina D causada pela diminuição da exposição à luz solar e pelos déficits nutricionais observando nos indivíduos com a DA, atualmente se sabe que a associação entre a deficiência de vitamina D e a DA pode ser por meio da função do DBP, e não da própria vitamina D (CHEN; LO, 2017).

Na verdade, a interação entre a DBP e a proteína beta-amiloide foi demonstrada em estudos *in vitro* e *in vivo*. A DBP parece interagir diretamente com

proteína beta-amiloide e inibir sua agregação e oligomerização. A DBP também atenuou a lesão neuronal relacionada à proteína beta-amiloide e o comprometimento da memória em camundongos. DBP contém sítios de ligação para várias proteínas, incluindo vitamina D, C5a, actina, ácidos graxos e endotoxinas e, portanto, é uma proteína multifuncional. Uma das principais funções da DBP é eliminar a actina tóxica extracelular, que é liberada no espaço extracelular após a morte celular. O DBP funciona para sequestrar a actina monomérica e prevenir sua polimerização. Portanto, presume-se que o papel do DBP na DA pode estar relacionado ao metabolismo da proteína beta-amiloide (CHEN; LO, 2017).

Existe também uma relação entre sarcopenia e osteoporose. Locquet et al. (2018) mostraram, em uma população de 232 idosos (idade maior que 75 anos) de ambos os sexos, que o declínio no desempenho muscular estava relacionado ao declínio na microarquitetura óssea, e que os indivíduos com sarcopenia incidente tinham um risco aumentado de aproximadamente 5 vezes de concomitantemente desenvolver osteoporose, mostrando uma relação dinâmica entre a saúde muscular prejudicada e a saúde óssea, com uma associação óbvia entre as incidências concomitantes de osteoporose e sarcopenia.

Durante a última década, osso e músculo foram cada vez mais reconhecidos como tecidos em interação, não apenas por causa de sua proximidade local e sua função integrada de locomoção, mas também como órgãos-alvo endócrinos e os próprios órgãos endócrinos. Na verdade, os dois tecidos interagem por sinais parácrinos e endócrinos e modulam seu desenvolvimento e função desde a vida intrauterina até a velhice, e existe uma relação linear entre a DMO e a massa muscular em várias idades. Além disso, inúmeras evidências sugerem que a osteoporose e a sarcopenia apresentam fatores fisiopatológicos comuns, incluindo desequilíbrio hormonal, aumento da atividade de citocinas inflamatórias, liberação de moléculas específicas do tecido, alterações nutricionais e deficiência física (LAURENT et al., 2015; TAGLIAFERRI et al., 2015; GRECO et al., 2019).

O tecido adiposo também interage com os ossos e músculos, e obesidade, sarcopenia e osteoporose podem existir concomitantemente. O aumento na gordura total e/ou abdominal observado em indivíduos obesos determina baixa inflamação crônica e desequilíbrio hormonal que afetam negativamente os músculos e os ossos.

De fato, as pessoas afetadas pela obesidade sarcopênica apresentam alto risco de osteoporose e fratura por fragilidade, bem como outras alterações metabólicas decorrentes de mudanças na composição corporal intimamente associadas à alta morbimortalidade. Essas considerações evidentemente enfatizam a importância de monitorar estritamente a saúde óssea em indivíduos obesos sarcopênicos, principalmente durante o envelhecimento (ORMSBEE et al., 2014; GRECO et al., 2019).

Para Greco et al. (2019), a sarcopenia, a osteoporose e, mais frequentemente, a obesidade sarcopênica estão comumente associadas ao envelhecimento e frequentemente estão intimamente ligadas entre si, muitas vezes levando ao desenvolvimento de uma síndrome de fragilidade. A síndrome da fragilidade favorece um risco aumentado de perda de função nas atividades diárias, para doenças cardiovasculares, câncer, quedas e mortalidade. Como o número de idosos continua a aumentar, é importante identificar precocemente as pessoas em risco de fragilidade e tratar e/ou prevenir os seus agravos, desenvolvendo intervenções que possam promover um “envelhecimento com sucesso”.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados desse estudo, conclui-se que:

1. A composição corporal de homens e mulheres com a DA apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação à porcentagem de gordura total e ginoide, massa magra, massa magra apendicular, IMMEA, CMO e DMO fêmur e total;
2. A prevalência de obesidade sarcopênica é maior nas mulheres do que nos homens com a DA, porém não há diferença estatisticamente significativa quanto à prevalência de obesidade, sarcopenia e osteopenia/osteoporose;
3. Homens e mulheres com a DA não apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação ao estado nutricional e aos parâmetros bioquímicos avaliados;
4. Pacientes com a DA em estágio leve e em estágio moderado/grave apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação à porcentagem de gordura androide e gordura visceral;
5. Não existem diferenças estatisticamente significantes quanto a prevalência de obesidade, sarcopenia, obesidade sarcopênica e osteopenia/osteoporose entre pacientes com a DA em estágio leve em estágio moderado/grave;
6. Pacientes com a DA em estágio leve apresentam melhores pontuações no MAN do que aqueles em estágio moderado/grave;
7. Não existem diferenças estatisticamente significantes em relação aos parâmetros bioquímicos avaliados entre pacientes com a DA em estágio leve e em estágio moderado/grave, com exceção do HDL.

REFERÊNCIAS

ABATE, G. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

ACCARDI, G., CARUSO, C. Immune-Inflammatory Responses in the Elderly: An Update. **Immunity & Ageing**, v. 15, p. 11, 2018.

ALSWAT, K. A. Gender Disparities in Osteoporosis. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 5, p. 382-387, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement 1, p. S81-S90, 2014.

AMOUZOUGAN A et al. High Prevalence of Dementia in Women with Osteoporosis. **Joint Bone Spine**, v. 84, n. 5, p. 611-614, 2016.

ARELHANO, L. E. et al. Consumo de Alimentos e Hábitos de Vida de uma Amostra de Idosos de Campo Grande, MS. **Multitemas**, v. 24, n. 57, p. 159-184, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de Classificação Econômica Brasil**, 2015.

ATRI, A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 263-293, 2019.

BAŞGÖZ, B. et al. Low Bone Density and Osteoporosis Among Older Adults with Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia: A Cross-Sectional Study with Prospective Enrollment. **Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 66, n. 2, p. 193-200, 2020.

BATSIS, J. A. et al. Incident Impaired Cognitive Function in Sarcopenic Obesity: Data From the National Health and Aging Trends Survey. **JAMDA**, 2020.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of Sarcopenia Among the Elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.

BEAUDART, C. et al. Sarcopenia in Daily Practice: Assessment and Management. **BMC Geriatrics**, v. 16, n. 1, p. 170, 2016.

BEKTAS, A. et al. Aging, Inflammation and the Environment. **Experimental Gerontology**, v. 105, p. 10-18, 2018.

BERTSIAS, A. et al. Cognitive Impairment and Dementia in Primary Care: Current Knowledge and Future Directions Based on Findings From a Large Cross-Sectional Study in Crete, Greece. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 592924, 2020.

BHATTARAI, H. K. et al. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging. **Journal of Osteoporosis**, v. 2020, 2020.

BIVONA, G. et al. The Role of Vitamin D as a Biomarker in Alzheimer's Disease. **Brain Sciences**, v. 11, n. 3, p. 334, 2021.

BLACK, G. M.; FOGELMAN, I. Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 267-288, 1998.

BLACKMAN, M. R et al. **Body Composition and Metabolic Changes With Aging**. In: CORPAS, E. *Endocrinology of Aging*. Netherlands: Elsevier, 2021, p. 467-499.

BLOOM, I. et al. Influences on Diet Quality in Old Age: The important of social functions. **Age Aging**, v. 46, p. 277-283, 2017.

BRASIL. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CAI, H. et al. Relationship between Afternoon Napping and Cognitive Function in the Ageing Chinese Population. **General Psychiatry**, v. 34, n. 1, p. e100361, 2021.

CALABRÒ, M. et al. The Biological Pathways of Alzheimer Disease: A Review. **AIMS Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 86-132, 2020.

CAMARGOS, M. C. S.; BOMFIM, W. C. Osteoporose e Expectativa de Vida Saudável: estimativas para o Brasil em 2008. Rio de Janeiro. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 1, p. 106-112, 2017.

CAMPOS, C. G. et al. Obesidade Sarcopênica e Funcionalidade: Uma Revisão da Literatura. **Revista HUPE**, v. 16, n. 2, p. 102-109, 2017.

CAWTHON, P. M. et al., Establishing the Link between Lean Mass and Grip Strength Cut-Points with Bolitivity Disability and Other Health Outcomes: Proceedings of the Sarcopenia Definition Outcomes Consourtion Conference. **Gerontological Society of America**, v. 3, n. 1, p. p.1-25, 2019.

CHAI, B. et al. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis. **BMC Neurology**, v. 19, n. 1, p. 284, 2019.

CHANG, K. H. et al. Increased Risk of Dementia in Patients with Osteoporosis: A Population-Based Retrospective Cohort Analysis. **Age**, v. 36, n. 2, p. 967-975, 2014.

CHELLA KRISHNAN, K. et al. Sex Differences in Metabolism and Cardiometabolic Disorders. **Current Opinion in Lipidology**, v. 29, n. 5, p. 404-410, 2018.

CHEN, Y. H.; LO, R. Y. Alzheimer's Disease and Osteoporosis. **Ci Ji Yi Xue Za Zhi**, v. 29, n. 3, p. 138-142, 2017.

CHOI, K. M. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. The Korean Journal of Internal Medicine, v. 31, n. 6, p. 1054-1060, 2016.

CLYNES, M. A. et al. The Epidemiology of Osteoporosis. **British Medical Bulletin**, v. 133, n. 1, p. 105-117, 2020.

CODARI M, et al. MRI-Derived Biomarkers Related to Sarcopenia: A Systematic Review. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 51, p. 1117-27, 2020.

COLAIANNI, G. et al. Irisin and Musculoskeletal Health. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 140, p. 5-9, 2017.

CONFORTIN, S. C. **Sarcopenia em Idosos do Estudo EPIFLORIPA IDOSO**. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, p. 210, 2017.

CRUZ-JENTOFT A. J. et al. Sarcopenia: revised European Consensus on Definition and Diagnosis. **Age Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CUI, C. et al. Associations of Body Composition with Incident Dementia in Older Adults: Cardiovascular Health Study-Cognition Study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 10, p. 1402-1411.

DASKALOPOULOU, C. et al. Factors Related with Sarcopenia and Sarcopenic Obesity among Low- and Middle-Income Settings: The 10/66 DRG Study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

DENGLER-CRISH, C. M., ELEFTERIOU, F. Shared Mechanisms: Osteoporosis and Alzheimer's disease? **Aging**, v. 11, n. 5, p. 1317–1318, 2019.

DE WILDE et al. Lower Brain and Blood Nutrient Status in Alzheimer's Disease: Results from Meta-Analyses. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 3, p. 416-431, 2017.

DODIG, S. et al. Hallmarks of Senescence and Aging. **Biochemia Medica**, v. 29, n. 3, p. 030501, 2019.

DU, Y. et al. Sex Differences in the Prevalence and Adverse Outcomes of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Community Dwelling Elderly in East China using the AWGS criteria. **BMC Endocrine Disorders**, v. 19, p. 109, 2019.

FERNANDES, M. R. S. et al. Doença de Alzheimer nas Mulheres: Prejuízos Pessoais e Luto Familiar. **Id on Line – Revista de Psicologia**, v. 12, n. 39, p. 533–551, 2018.

FERREIRA, C. E. S. et al. Consensus-reference ranges of vitamin D [25 (OH) D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory

Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 6, p. 377-381, 2017.

FOLSTEIN, M. F. et al. "Minimental 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.

FRAME, G. et al. Mechanistic Complexities of Bone Loss in Alzheimer's Disease: A Review, **Connective Tissue Research**, v. 61, n. 1, p. 4-18, 2020.

FRASCA, D. E t al. Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1745, 2017.

FREITAS, E. V. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 3.^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2013.

FROTAS, N. A. F. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 3, p. 146-152, 2011.

GOMES, M. J. et al. Skeletal Muscle Aging: Influence of Oxidative Stress and Physical Exercise. **Oncotarget**, v. 8, n. 12, p. 20428-20440, 2017.

GOBBO, L. A. **Sarcopenia e Dependência para Realização das Atividades Básicas da Vida Diária em Idosos Domiciliados no Município de São Paulo: Estudo SABE-Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (2000 e 2006)** [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública/Universidade de São Paulo; 2012.

GRANIC, A. et al. Nutrition in The Very Old. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 269, 2018.

GRECO, E. A. et al. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 2019.

GRISSOM, R. J.; KIM, J. J. **Effect Sizes for Research: Univariate and Multivariate Applications**. 2nd. ed. New York: Routledge/Taylor & Francis Group, 2012.

GRØNTVEDT et al. Alzheimer's Disease. **Current Biology**, v. 28, n. 11, p. 645-649, 2018.

GUIGOZ, Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) Review of the Literature – What Does It Tell Us? **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v.10, n.6, p.466-485, 2006.

GUGLIELMI, G. et al. The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 28, p. 1047-1060, 2016.

GUO, X. et al. Dkk1: A Promising Molecule to Connect Alzheimer's Disease and Osteoporosis. **Medical Hypotheses**, v. 88, p. 30–32, 2016.

HASKEL, M. V. L. et al. Functionality on Mild, Moderate and Severe Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. **Acta Fisiátrica**, v. 24, n. 2, p. 82-85, 2018.

HATABE, M. et al. Decline in Handgrip Strength from Midlife to Late-Life is Associated with Dementia in a Japanese Community: The Hisayama Study. **Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 1, p. 15-23, 2020.

HINTZE, L. J. et al. Factors Associated with Bone Mineral Density in Women who Underwent Bariatric Surgery. **Acta Scientiarum**, v. 36, n. 1, p. 105-112, 2014.

HIRANI, V. et al. Longitudinal Associations between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian Men: The Concord Health and Aging in Men Project. **Journal of Gerontology**, v. 73, n. 1, p. 131–138, 2018.

HOOGHMSTRA, A. M. et al. Gait Speed and Grip Strength Reflect Cognitive Impairment and Are Modestly Related to Incident Cognitive Decline in Memory Clinic Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: Findings from the 4C Study. **Journals of Gerontology**, v. 72, n. 6, p. 846-854, 2017.

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Albumina**. Última atualização 07/12/2020. Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CALB-D>>

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Cálcio Iônico**. Última atualização 12/01/2021. Disponível em:

<<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CCA-IO>>

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Cortisol**. Última atualização 14/06/2016 (a). Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CCORT>>

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Insulina**. Última atualização 25/05/2016 (b). Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CINSU>>

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

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Paratormônio PTH Intacto (Molécula Inteira)**. Última atualização 18/09/2015. Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CPTH>>

INSTITUTO HERMES PARDINI. **TSH Ultra Sensível**. Última atualização 16/11/2017 (a). Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CTSH-B>>

INSTITUTO HERMES PARDINI. **Vitamina B12**. Última atualização 06/10/2017 (b). Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CB12>>

ISAKA, M. et al. The Usefulness of an Alternative Diagnostic Method for Sarcopenia Using Thickness and Echo Intensity of Lower Leg Muscles in Older Males. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2019.

IVANSKI, F. et al. Nutritional Evaluation of Geriatric Patients with Alzheimer's Disease in Southern Brazil: Case-Control Study. **Nutritión Hospitalaria**, v. 35, n. 3, p. 564-569, 2018.

JAYEDI, A. et al. Vitamin D Status and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Dose-Response. **Nutritional Neuroscience**, v. 22, n. 11, p. 750-759, 2019.

KANIS, J. A. **Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report**. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994.

KHUNDMIRI, S. J. et al. PTH and Vitamin D. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 561-601, 2016.

KIMURA, A. et al. Association Between Appetite and Sarcopenia in Patients With Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. **Frontiers in Nutrition**, v. 5, n. 3, p. 1-9, 2018.

KIMURAA, et al. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 185, 2019.

KITAMURA, I. et al. Six-Year Longitudinal Changes in Body Composition of Middle-Aged and Elderly Japanese: Age and Sex Differences in Appendicular Skeletal Muscle Mass. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 14, n. 2, p. 354-361, 2014.

KHOR, E. Q. et al. Obesity Definitions in Sarcopenic Obesity: Differences in Prevalence, Agreement and Association with Muscle Function. **Journal of Frailty & Aging**, v. 9, n. 1, p. 37-43, 2020.

KOLIAKI, C. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Revisiting an Old Relationship. **Metabolism**, v. 92, p. 92-98, 2019.

KRAMER, M. H et al. Malnutrition and Risk of Structural Brain Changes Seen on Magnetic Resonance Imaging in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 64, p. 2457-2463, 2016.

KUMAR et al. **Alzheimer's Disease**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2018.

LANA, A. et al. Serum Leptin Concentration is Associated with Incident Frailty in Older Adults. **Ageing and Disease**, v. 8, n. 2, p. 240-249, 2017.

LANDRONI, F. L.; OLIVEIRA, A. T. **Alzheimer e Sarcopenia em Idosos: Abordagem do Cuidado da Fisioterapia**. Monografia – Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, 2016.

LAURENT, M. R. et al. Muscle-Bone Interactions: From Experimental Models to the Clinic? A Critical Update. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 432, p. 14-36, 2015.

LECHETA, D. R. et al. Nutritional Problems in Older Adults with Alzheimer's Disease: Risk of Malnutrition and Sarcopenia. **Revista de Nutrição**, v. 30, n. 3, p. 273-285, 2017.

LEE, H. N. et al. Sarcopenia in Female Patients with Alzheimer's Disease are more Likely to Have Lower Levels of Hemoglobin and 25-hydroxyvitamin D. **Psychogeriatrics**, v. 20, n. 6, p. 858-864, 2020.

LEE, J. E. et al. Association Between Timed Up and Go Test and Future Dementia Onset. **Journals of Gerontology**, v. 73, n. 9, p. 1238-1243, 2018.

LEMOS, R. R. **Associação entre os Estágio da Sarcopenia, Densidade Mineral Óssea e Osteoporose em Mulheres Idosas**. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade de Brasília, Brasília, p. 82, 2018.

LI, C-W. et al. Circulating Factors Associated with Sarcopenia during Ageing and after Intensive Lifestyle Intervention. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, p. 586-600, 2019.

LICHER, S. et al. Vitamin D and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 60, n. 3, p. 989-997, 2017.

LI, F. Alzheimer's Disease Increases the Incidence of Hospitalization Due to Fall-Related Bone Fracture in Elderly Chinese. **International Journal of Gerontology**, v. 10, p. 227-231, 2016.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia Prevention, Intervention, and Care. **Lancet**, v. 390, p. 2673-2734, 2017.

LITTLEJOHNS, T. J. et al. Vitamin D and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 83, p. 920-928, 2014.

LIU, D. et al. Alzheimer's Disease is Associated with Increased Risk of Osteoporosis: The Chongqing Aging Study. **Current Alzheimer Research**, v. 13, n. 10, p. 1165-1172, 2016.

LIU, X. et al. Prevalence of Sarcopenia in Multi-Ethnic Adults and the Association with Cognitive Impairment: Findings from West-China Health and Aging Trend Study. **BMC Geriatrics**, v. 20, p. 63, 2020.

LIU, J. L.; FAN, Y. G.; YANG, Z. S.; WANG, Z.; GUO, C. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**. v. 12, n. 1, p. 1-14, 2018.

LOCQUET, M. et al. Association between the Decline in Muscle Health and the Decline in Bone Health in Older Individuals from the SarcoPhAge Cohort. **Calcified Tissue International**, v. 104, p. 273-284, 2018.

LOCQUET, M. et al. EWGSOP2 Versus EWGSOP1: impact on the Prevalence of Sarcopenia and Its Major Health Consequences. **JAMDA**, v. 20, p. 384-385, 2019.

LOOKER, A. C. et al. **Percentage of Adults Aged 65 and Over with Osteoporosis or Low Bone Mass at the Femur Neck or Lumbar Spine: United States, 2005-2010**, 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/osteoporsis/osteoporosis2005_2010.pdf>

MARRA et al. "Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. **Molecular Imaging**, v. 2019, 2019.

MATULEWICZ, N., KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, M. Insulin Resistance and Chronic Inflammation. **Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej**, v. 70, p. 1245-1258, 2016.

MCKHANN, G. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939-944, 1984.

MESSINA, C. et al. Body Composition with Dual Energy X-Ray Absorptiometry: From Basics to New Tools. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 10, n. 8, p. 1687-1698, 2020.

MIELECH A et al. Vitamins in Alzheimer's Disease: Review of the Latest Reports. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3458, 2020.

MINISOLA, S. et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. **JBMR Plus**, v. 5, p. E10447, 2021.

MEREU, E. et al. Total Body and Arm Bioimpedance in Patients with Alzheimer's Disease. **Experimental Gerontology**, v. 102, p. 145-148, 2018.

MORRIS, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current Version and Scoring Rules. **Neurology**, v. 43, n. 11, p. 2412-2414, 1993.

MOORE, K. et al. Diet, Nutrition and the Aging Brain: Current Evidence and New Directions. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 2, p. 152-163, 2018.

MURATA, S et al. Functional Decline and Body Composition Change in Older Adults With Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study at a Japanese Memory Clinic. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders**, v. 35, n. 1, p. 36-43, 2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **Osteoporosis and Related Bone Diseases**, 2001. Disponível em: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis>.

NEWMAN, A. B. et al. Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. **JAGS**, v. 51, p. 1602-1609, 2003.

NICOLAS, G. et al. A. Somatic Variants in Autosomal Dominant Genes are a Rare Cause of Sporadic Alzheimer's Disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 12, p. 1632-1639, 2018.

OFLAZOGLU, U. et al. Prevalence and Related Factors of Sarcopenia in Newly Diagnosed Cancer Patients. **Supportive Care in Cancer**, v.15, n. 1, p. 45-51, 2019.

OGAWA, Y. et al. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2018.

OLIVEIRA NETA, R. S. et al. Sarcopenia, Funcionalidade e Estado Nutricional em Idosas Residentes na Comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 3, p. 342-351, 2018.

OLIVEIRA, R. J. et al. Identification of Sarcopenic Obesity in Postmenopausal Women: A Cutoff Proposal. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 11, p. 1171-1176, 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA (OPAS). **XXXVI Reunión del Comitê Asesor de Ivestigaciones en Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Beinestar y Envejecimeiento (SABE) en América Latina e el Caribe**, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. Geneva: OMS, 1995. Disponível em: http://www.unu.edu/unupress/food/FNBv27n4_sup pl_2_final.pdf.

ORMSBEE, M. J. et al. Osteosarcopenic Obesity: The Role of Bone, Muscle, and Fat on Health. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**. v. 5, p. 183-92, 2014.

OUMA, S. et al. "Serum Vitamin D in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. **Brain and Behavior**, v. 8, n. 3, p. E00936, 2018.

PACIFICO, J. et al. Prevalence of Sarcopenia as a Comorbid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Experimental Gerontology**, v. 131, p. 110801, 2020.

PELAZZA, B. B. et al. Nutritional Profile and Biochemical Alterations in non-Institutionalized Senior Citizens with Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. **Bioscience Journal**, v.36, n. 6, p. 2315-2329, 2020.

PICKHARDT, P. J. et al. Simultaneous Screening for Osteoporosis at CT Colonography: Bone Mineral Density Assessment Using MDCT Attenuation Techniques Compared with the DXA Reference standard. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 9, p. 2194-2203, 2011.

PILLATT, A. P. et al. Quais fatores estão associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos residentes na comunidade? **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 6, p. 755-766, 2018.

PINTO NETO, A. M. et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, n. 6, p. 343-354, 2002.

POLYZOS, S. A., MARGIORIS, A. N. Sarcopenic Obesity. **Hormones**, v. 17, p. 321-331, 2018.

PONTI, F. et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 861, 2020.

POURESMAEILI, F. et al. A Comprehensive Overview on Osteoporosis and Its Risk Factors. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v.14, p. 2029-2049, 2018.

RAMALHOSA et al. **Diagnosis of Alzheimer Disease Through a Artificial Neural Network Based System**. In: CASSENTI, D. Advances in Human Factors in Simulation and Modeling. Springer, 2018.

RANDI, J et al. Effects of Oral Nutrition Supplements in Persons with Dementia: A Systematic Review. **Geriatric Nursing**, v. 42, n. 1, p. 117-123, 2021.

REMELLI, F. et al. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2861, 2019.

RINGE, J. D. Plain Vitamin D or Active Vitamin D in the Treatment of Osteoporosis: Where do We Stand Today? **Archives Osteoporosis**, v. 15, n. 1, p. 182, 2020.

ROH, E.; CHOI, K. M. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 332, 2020.

SANTANASTO, A. J. et al. Body Composition Remodeling and Mortality: The Health Aging and Body Composition Study. **Journals of Gerontology**, v. 72, n. 4, p. 513-519, 2017.

SANTOS, V. R. et al. Relação entre Obesidade, Sarcopenia, Obesidade Sarcopênica e Densidade Mineral Óssea em Idosos com 80 anos ou mais. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 53, n. 3, p. 300-305, 2018.

SCHAAP, L. A. et al. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, with the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. **Journal Gerontology**, v. 73, n. 9, p. 1199-204, 2018.

SCHORR, M. et al. Sex Differences in Body Composition and Association with Cardiometabolic Risk. **Biology of Sex Differences**, v. 9, n. 1, p. 28, 201

SCOTT, D. et al. Associations of Sarcopenia and Its Components with Bone Structure and Incident Falls in Swedish Older Adults. **Calcified Tissue International**, v. 105, n. 1, p. 26- 30, 2019.

SEO, Y. K. et al. Associations between Body Composition and Cognitive Function in an Elderly Korean Population: A Cohort-Based Cross-Sectional Study. **Medicine**, v. 100, n. 9, p. e25027, 2021.

SILVA, M. V. F. et al. Alzheimer's Disease: Risk Factors and Potentially Protective Measures. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, p. 33, 2019.

SI, Z. et al. Evidence and Perspectives of Cell Senescence in Neurodegenerative Diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.137, p. 111327, 2021.

SHAHNAZARI, B. et al. Comparison of the Effect of Vitamin D on Osteoporosis and Osteoporotic Patients with Healthy Individuals Referred to the Bone Density Measurement Center. **Biomolecular Concepts**, v. 10, n. 1, p. 44-50, 2019.

SCHEYER, O. et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 5, n. 4, p. 225–230, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM) **Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico**, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). **Coleta e Preparo da Amostra Biológica**, 2013.

SOMMER, I. et al. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 16, 2017.

SOUSA et al. Relationship Between Vitamin D Deficiency, Alzheimer's Disease, and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Systematic Review. **Research, Society and Development**, v. 8, n. 12, p. e308121737, 2019.

STEINMAN, J. et al. Microvascular Alterations in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, p. 618986, 2021.

TAGLIAFERRI, C. et al. Muscle and Bone, Two Interconnected Tissues. **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 55-70, 2015.

TIWARI, S. et al. Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics and Therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5541-5554, 2019.

TROUWBORST, I. et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 605, 2018.

TU, K. N. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. **Journal for Formulary Management**, v. 43, n. 2, p. 92-104, 2018.

UCHITOMI, R. et al. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 3189, 2020.

VICENTE DE SOUSA, O. et al. Nutritional and Functional Indicators and Their Association with Mortality among Older Adults with Alzheimer's Disease. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 35, p. 1-10, 2020.

VELLAS, B. et al. Overview of the MNA – Its History and Challenges. **Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 10, n. 6, p. 456-463, 2006.

WANG, H. et al. Associations between Sarcopenic Obesity and Cognitive Impairment in Elderly Chinese Community-Dwelling Individuals. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 23, p. 14-20, 2019.

WANG, M. et al. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 568, 2020.

WALTERS, M. et al. Role of Nutrition to Promote Healthy Brain Aging and Reduce Risk of Alzheimer's Disease. **Current Nutrition Reports**, v. 6, p. 63-71, 2017.

WELLER, I.; SCHATZKER, J. Hip Fractures and Alzheimer's Disease in Elderly Institutionalized Canadians. **Annals of Epidemiology**, v. 15, n. 5, p. 319-324.

WESTBURY, L. D. et al. Relationships Between Level and Change in Sarcopenia and Other Body Composition Components and Adverse Health Outcomes: Findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. **Calcified Tissue International**, v. 108, p. 302-313, 2021.

XIA, X. et al. Aging and Alzheimer's Disease: Comparison and Associations from Molecular to System Level. **Aging Cell**, v. 17, n. 5, p. E12802, 2018.

XIAO-LING et al. Association between Osteoporosis, Bone Mineral Density Levels and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Gerontology**, v. 12, p. 76-83, 2018.

YAMAZAKI, Y. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: Pathobiology and Targeting Strategies. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, p. 501-518, 2019.

YANG, A. et al. The Effect of Vitamin D on Sarcopenia Depends on the Level of Physical Activity in Older Adults. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 3, p. 678-689, 2020.

YI-CHOU, H. et al. Role of Nutritional Vitamin D in Osteoporosis Treatment. **Clinica Chimica Acta**, v. 484, p. 179-181, 2018.

ZORE, T. et al. Sex Differences in Obesity, Lipid Metabolism, and Inflammation – A Role for the Sex Chromosomes? **Molecular Metabolism**, v. 15, p. 35-44, 2018.

APÊNDICE

APÊNDICE – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE – UNICENTRO

PRO-REITORIA DE PESQUISA E POS-GRADUAÇÃO – PROPEP

COMITE DE ETICA EM PESQUISA – COMEP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa Avaliação do estado cognitivo, físico-funcional e nutricional de Pacientes com Doença de Alzheimer no município de Guarapuava-PR, sob a responsabilidade de Juliana Sartori Bonini, que irá investigar a relação entre os estados cognitivo (habilidades de memória, presença de depressão) e nutricional (peso, altura, ingestão alimentar e medidas antropométricas) de idosos com Doença de Alzheimer, afim[de identificar as diferenças existentes em relação a estes parâmetros quando comparados com idosos sem demência.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo COMEP/UNICENTRO.

DADOS DO PARECER DE APROVAÇÃO

emitido Pelo Comitê de Etica em Pesquisa, COMEP-UNICENTRO

Número do parecer:

Data da relatoria: ___/___/201___

1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa você irá permitir que sejam realizadas na sua residência, nos dias e horários de sua disponibilidade, avaliações por meio de entrevistas e questionários sobre memória, consumo alimentar, hábitos de vida diária, coleta de sangue e medidas antropométricas, além disso você se disponibilizará a direcionar-se até uma clínica que realize avaliação da composição corporal por meio de densitometria por dupla emissão de Raio-x (DEXA). 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 as avaliações ou testes sem nenhum prejuízo para você.

2. RISCOS E DESCONFORTOS: Os procedimentos utilizados durante a avaliação incluem a realização de questionários sobre a ingestão alimentar e hábitos de vida, aferição de medidas antropométricas, avaliação da composição corporal por meio do DEXA e coletas de sangue, que poderão trazer algum desconforto, como constrangimento ao responder as questões, sensação de incômodo ou preensão na pele para a realização das medidas antropométricas, riscos de locomoção e desconforto no local da clínica de DEXA, dor durante as picadas da coleta de sangue, desconforto e hematomas decorrente da picada. Estes procedimentos apresentam risco baixo de ocasionar episódios de desequilíbrio e



Comitê de Etica em Pesquisa da UNICENTRO – COMEP
 Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Campus CEDETES
 Rua Símeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Cxeli / CEP: 85040-080 – Guarapuava – PR
 Bloco de Departamentos da Área da Saúde / Telefone: (42) 3629-8177

quedas, que será minimizado pelo acompanhamento do participante durante a realização dos testes pelos avaliadores, que darão suporte ao paciente caso este apresente algum desequilíbrio.

Se você precisar de algum tratamento ou assistência, 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.

3. BENEFÍCIOS: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de conhecer o estado cognitivo, físico-funcional e nutricional dos participantes com Doença de Alzheimer. Com isso, será possível realizar orientações aos pacientes que apresentem alterações nutricionais ou hematológicas.

4. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por questionários e avaliações serão utilizadas somente para esta pesquisa. Suas respostas, dados pessoais e todos os dados coletados por esta pesquisa ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum dos questionários e fichas de avaliação 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 o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Juliana Sartori Bonini
Endereço: Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli (Campus Cedeteg – Laboratório de Neurociência e Comportamento (42) 3629 - 8162), Guarapuava, Paraná
Telefone para contato: (42) 99895666
Horário de atendimento: segunda a sexta-feira (08:00 h às 12:00h – 13:00h às 17:00h)

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

7. CONCORDANCIA 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 POS 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 _____.



Comitê de Ética em Pesquisa da UNICENTRO – COMEP
Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Campus CEDETEG
Endereço: Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli / CEP: 85040-080 – Guarapuava – PR
Bloco de Departamentos da Área da Saúde / Telefone: (42) 3629-8177

Assinatura do participante / Ou Representante legal

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Acadêmico

ANEXOS

ANEXO A – Classificação de renda familiar (ABEP).

VARIÁVEIS

QUANTIDADE	0	1	2	3	4 OU +
TELEVISÃO EM CORES	0	1	2	3	4
RÁDIO	0	1	2	3	4
BANHEIRO	0	4	5	6	7
AUTOMÓVEL	0	4	7	9	9
EMPREGADA MENSALISTA	0	3	4	4	4
MAQUINA DE LAVAR	0	2	2	2	2
VIDEOCASSETE E/OU DVD	0	2	2	2	2
GELADEIRA	0	4	4	4	4
FREEZER	0	2	2	2	2

GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA

ANALFABETO/FUNDAMENTAL 1 INCOMPLETO	0
FUNDAMENTAL COMPLETO	1
MÉDIO INCOMPLETO	2
MÉDIO COMPLETO/SUPERIOR INCOMPLETO	4
SUPERIOR COMPLETO	8

CORTES

A1	42-46
A2	35-41
B1	29-34
B2	23-28
C1	18-22
C2	14-17
D	8-13
E	0-7

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

CLASSE	PONTOS	VALOR BRUTO EM REAIS (2011)
A1	42-46	12.926
A2	35-41	8.418
B1	29-34	4.418
B2	23-28	2.565
C1	18-22	1.541
C2	14-17	1.024
D	8-13	714
E	0-7	477

ANEXO B – Escala clínica de demência.

	SAUDÁVEL CDR 0	DEMÊNCIA QUESTIONÁ VEL CDR 0,5	DEMÊNCIA LEVE CDR 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR 2	DEMÊNCIA GRAVE CDR 3
MEMÓRIA	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 RECENTE; DÉFICIT INTERFERE COM ATIVIDADES DIÁRIAS	PERDA DE MEMÓRIA GRAVE; APENAS MATERIAL MUITO APRENDIDO É RETIDO; MATERIAIS NOVOS SÃO RAPIDAMENTE PERDIDOS	PERDA DE MEMÓRIA GRAVE; APENAS FRAGMENTOS PERMANECEM
ORIENTAÇÃO	PLENAMENTE ORIENTADO	PLENAMENTE ORIENTADO	ALGUMA DIFICULDADE E NAS RELAÇÕES TEMPORAIS; ORIENTADO PARA LUGAR E PESSOA NO EXAME MAS PODE TER DESORIENTAÇÃO GEOGRÁFICA	GERALMENTE DESORIENTADO	ORIENTAÇÃO PESSOAL APENAS

<p>JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</p>	<p>RESOLVE BEM PROBLEMAS DO DIA A DIA, BOM JULGAMENTO EM RELAÇÃO AO DESEMPENHO PASSADO</p>	<p>APENAS COMPROMETIMENTO DUVIDOSO NA SOLUÇÃO DE PROBLEMAS ; SIMILARIDADES E DIFERENÇAS</p>	<p>DIFICULDADE MODERADA NA SOLUÇÃO DE PROBLEMAS COMPLEXOS ; JULGAMENTO SOCIAL EM GERAL MANTIDO</p>	<p>GRAVEMENTE COMPROMETIDO PARA SOLUÇÃO DE PROBLEMAS ; SIMILARIDADES E DIFERENÇAS ; JULGAMENTO SOCIAL GERALMENTE COMPROMETIDO</p>	<p>INCAPAZ DE REALIZAR JULGAMENTOS OU SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</p>
<p>ASSUNTOS NA COMUNIDADE</p>	<p>FUNÇÃO INDEPENDENTE NO NÍVEL USUAL NO TRABALHO, COMPRAS, NEGÓCIOS, FINANÇAS, E GRUPOS SOCIAIS</p>	<p>APENAS COMPROMETIMENTO DUVIDOSO NESTAS ATIVIDADES</p>	<p>INCAPAZ DE FUNCIONAR INDEPENDENTEMENTE NESTAS ATIVIDADES EMBORA POSSA AINDA ENGAJAR-SE EM ALGUMAS; PODE AINDA PARECER NORMAL À INSPEÇÃO CASUAL</p>	<p>NENHUMA PRETENSÃO DE FUNÇÃO INDEPENDENTE FORA DE CASA. PARECE BEM O SUFICIENTE PARA SER LEVADO PARA ATIVIDADES FORA DA CASA DA FAMÍLIA</p>	<p>NENHUMA PRETENSÃO DE FUNÇÃO INDEPENDENTE FORA DE CASA. PARECE MUITO DOENTE PARA SER LEVADO PARA ATIVIDADES FORA DE CASA</p>
<p>LAR E HOBBIES</p>	<p>VIDA EM CASA, HOBBIES, INTERESSES INTELLECTUAIS BEM MANTIDOS</p>	<p>VIDA EM CASA, HOBBIES, INTERESSES INTELLECTUAIS DISCRETAMENTE COMPROMETIDOS</p>	<p>COMPROMETIMENTO LEVE MAS DEFINIDO EM CASA: TAREFAS MAIS DIFÍCEIS SÃO ABANDONADAS; HOBBIES MAIS COMPLICADOS E INTERESSES SÃO ABANDONADOS</p>	<p>APENAS TAREFAS SIMPLES SÃO PRESERVADAS; INTERESSES MUITO RESTRITOS, POBREMENTE SUSTENTADOS</p>	<p>NENHUMA FUNÇÃO SIGNIFICATIVA EM CASA OU FORA DO QUARTO</p>

CUIDADOS PESSOAIS	PLENAMENT E CAPAZ	PLENAMENT E CAPAZ	NECESSITA ASSISTÊNCI A OCASIONAL	REQUER ASSISTÊNCI A PARA VESTIR-SE, NA HIGIENE	REQUER MUITO AUXÍLIO NOS CUIDADOS PESSOAIS, EM GERAL INCONTINENTE
VALOR DO CDR:					