

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

**Avaliação Bioquímica, hematológica e nutricional de pacientes com doença de  
Alzheimer**

**GUARAPUAVA**

**2016**

**JÉSSICA DUARTE VERBANECK**

**AVALIAÇÃO, BIOQUÍMICA HEMATOLÓGICA E NUTRICIONAL DE  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada como requisito Parcial  
à obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas, Curso de Pós-Graduação em  
Ciências Farmacêuticas, área de Concentração  
Fármacos, Medicamentos e Biociências  
aplicadas à farmácia, UNICENTRO- PR.

Orientadora: Dra. Juliana Sartori Bonini

Co-orientador: Dr. João Teixeira Rocha

GUARAPUAVA

2016

Catálogo na Fonte  
Biblioteca da UNICENTRO

VERBANECK, Jéssica Duarte.

V449a Avaliação, bioquímica hematológica e nutricional de pacientes com doença de Alzheimer / Jéssica Duarte Verbaneck. – Guarapuava, PR : [s.n.], 2016. 98f.

Orientadora: Professora Dra. Juliana Sartori Bonini

Coorientador: Professor Dr. João Teixeira Rocha

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências aplicadas à Farmácia. Universidade Estadual do Centro-Oeste, PR.

1. Ciências farmacêuticas – dissertação. 2. Farmácia – Biociências. 3. Cognição. 4. Nutrição. 5. Saúde – idoso. 6. Terceira idade. I. Bonini, Juliana Sartori. II. Rocha, João Teixeira. III. UNICENTRO. IV. Título.

CDD 616.854

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

Jéssica Duarte Verbaneck

### **Avaliação bioquímica, hematológica e nutricional de pacientes com Doença Alzheimer**

Dissertação aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no curso de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicada à Farmácia, da Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Juliana Sartori Bonini

Instituição: Universidade Estadual do Centro-Oeste –  
UNICENTRO

---

Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

Guarapuava, \_\_\_\_\_ de julho de 2016

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa líder de incapacitação de pessoas com mais de 60 anos, e a principal causa de demência em todo mundo. Alguns estudos tem relatado que pacientes com DA apresentam deficiências nutricionais de vitaminas e minerais, e que tais deficiências poderiam resultar não só em perda de massa magra, como déficits cognitivos. Diante de tais evidências o presente estudo teve por objetivo avaliar os parâmetros bioquímicos hematológicos e nutricionais de pacientes com Alzheimer cadastrados na Associação de Estudos Pesquisas e Apoio a Pacientes com Alzheimer, comparando-os com idosos sem a doença. Participaram do estudo 22 idosos em cada grupo, aos quais foram realizadas visitas domiciliares para avaliação nutricional e cognitiva. A avaliação nutricional foi composta pela determinação do índice de massa corporal, Mini Avaliação Nutricional (MAN) e dosagens de marcadores sanguíneos do estado de saúde geral e nutricional de idosos como hemograma completo, glicose, insulina, colesterol, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade, triglicérides, lipoproteína de muito baixa densidade, vitamina B12, ácido fólico, transferrina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), pré-albumina e leptina. A avaliação cognitiva foi realizada por meio do Mini Exame de Estado Mental (MEEM). O estadiamento da doença foi realizado com auxílio da Clinical Dementia Rating (CDR). As análises estatísticas foram realizadas usando-se os testes de Shapiro-Wilk, teste t pareado, Anova one-way seguido do post-hoc de Bonferroni. O nível de significância foi estabelecido em  $p=0,05$ . A amostra estudada foi composta por 59,1% ( $n=13$ ) do sexo feminino e 40,9% ( $n=9$ ) do sexo masculino, tanto no grupo Alzheimer quanto grupo controle, com média de idade de  $77,27(\pm 8,14)$  anos. 50% ( $n=11$ ) dos pacientes com Alzheimer estavam no estágio leve da doença (CDR 1), 31,81% ( $n=7$ ) no estágio moderado (CDR 2), e 18,18% ( $n=4$ ) no estágio grave (CDR 3). A média dos escores do Mini Exame de Estado Mental (MEEM) foi de 15,5 pontos ( $\pm 7,8$ ) para o grupo Alzheimer, e 25,3 ( $\pm 3,3$ ) para o grupo controle ( $p<0,001$ ). A MAN identificou 4,54% dos pacientes com Alzheimer como desnutridos, 50% em risco de desnutrição, 45,45% com estado nutricional adequado. No grupo controle 95,45% dos pacientes apresentaram estado nutricional adequado. Pela classificação do IMC 50% dos pacientes do grupo Alzheimer e 59,09% pacientes do grupo controle apresentaram sobrepeso, 36,36% pacientes do grupo Alzheimer e 40,9% pacientes do grupo controle apresentaram-se eutróficos, 13,63% pacientes do grupo Alzheimer e 4,54% do grupo controle apresentaram magreza. No grupo Alzheimer houve correlação positiva entre IMC e MEEM ( $p<0,01$ ) e MAN e MEEM ( $p<0,05$ ), no grupo controle houve correlação positiva entre MAN e MEEM ( $p<0,05$ ). Não foi identificado anemia nos pacientes. Os valores de leptina mostraram-se maiores no grupo Alzheimer em relação ao controle ( $p=0,05$ ). Pacientes com Alzheimer mostraram níveis menores de colesterol HDL ( $p=0,001$ ). Conclui-se que o desempenho no teste do MEEM tem reação com o estado nutricional, e pacientes com Alzheimer apresentaram alterações em componentes bioquímicos sanguíneos quando comparados a idosos sem a doença.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Avaliação nutricional. Cognição. Marcadores bioquímicos do estado nutricional.

## ABSTRACT

The Alzheimer's disease (AD) is the main reason of incapacitation of people over 60 years, and also the main reason of dementia around the world. Some researches talk about some AD patients that show nutritional deficiency of vitamins and minerals, and these deficiencies could be evolve not just in loss of lean body mass, but also cognitive deficits. In front of these evidences this research had the goal of valuing the hematological biochemical and nutritional parameters of Alzheimer's patients registered in the Association of Researches and Support for Alzheimer's Patients, comparing them with ancient without the disease. 19 elderly people attended the research in each group, to which has been made some home visits to nutritional and cognitive valuation. The nutritional valuation has composed for the determination of the index of body mass, Mini Nutritional Assessment (MNA) and dosages of blood markers of the status of general and nutritional healthy of old people with CBC, glucose, insulin, lipid profile, vitamin B12, folic acid, transferrin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prealbumin and leptin. The cognitive valuation has made by the Mini Mental State Examination (MMSE). The staging of the disease has made by the scale Clinical Demential Rating (CDR). The statistics analysis has been made using the Shapiro-Wilk tests, test t paired, Anova one-way, followed by the post-hoc of Bonferroni. The significance level has been established in  $p=0.05$ . The studied sample has been composed for 59.1% ( $n=13$ ) of the female sex and 40.9% ( $n=9$ ) of the male sex, both in Alzheimer and control group, with an average age of 77.27 ( $\pm 8.14$ ) years. 50% ( $n=11$ ) of the Alzheimer's patients were in a light stage (CDR 1). 31.81% ( $n=7$ ) in a moderate stage (CDR 2) and 18.18% ( $n=4$ ) in a severe stage (CDR 3). The average of the scores of the Mini Mental State Examination (MMSE) was 15.5 points ( $\pm 7.8$ ) for the Alzheimer's group and 25.3 ( $\pm 3.3$ ) for the control group ( $p<0.001$ ). The MNA identified 4.54% of Alzheimer's patients like malnourished, 50% with risk of malnutrition, 45.45% with proper state of nutrition. In the control group 95.45% of the patients showed a proper state of nutrition. For the BMI classification 50% of the patients of Alzheimer's group and 59.09% of the patients of the control group showed overweight, 36.36% of the patients of the Alzheimer's group and 40.9% of the patients of the control group showed themselves like eutrophics, 13.63% of the Alzheimer's group and 4.54% of the control group showed slimness. In the Alzheimer's group has been a positive correlation between the BMI and the MMSE ( $p<0.01$ ) and MNA and MMSE ( $p<0.05$ ); in the control group has been a positive correlation between MNA and MMSE ( $p<0.05$ ). It has not been identified anemia on patients. The leptin values showed they were bigger on Alzheimer's group in relation to the control ( $p=0.05$ ). Alzheimer's patients showed smaller levels of HDL cholesterol ( $p=0.001$ ). Therefore, the development on the MMSE test has reaction with the nutritional proper, and Alzheimer's patients showed alterations in sanguine biochemical components when they are compared to elderly people without the disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Nutritional valuation. Cognition. Biochemical markers of the nutritional state.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros hematológicos para homens e mulheres .....	24
Tabela 2: Valores de referência para glicose.....	25
Tabela 3: Valores referenciais de perfil lipídico para adultos .....	27
Tabela 4: Valores de referência de albumina .....	28
Tabela 5: Pontos de corte para classificação do índice de massa corporal em idosos ....	31
Tabela 6: Características gerais da população estudada (Alzheimer e controle) .....	33
Tabela 7: Medicações utilizadas pelos pacientes com doença de Alzheimer e pacientes do grupo controle.....	35
Tabela 8: Correlação entre MEEM e escolaridade; MEEM e idade .....	37
Tabela 9: Avaliação do estado nutricional de pacientes com doença de Alzheimer, em comparação ao grupo controle.....	38
Tabela 10: Correlação entre estado nutricional e cognição de pacientes com Alzheimer em comparação ao grupo controle.....	40
Tabela 11: Avaliação dos parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer, nos diferentes estágios da doença. ....	42
Tabela 12: Avaliação dos parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer, em comparação ao grupo controle.....	43
Tabela 13: Parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer em CDR 1, comparado ao grupo controle .....	44
Tabela 14: Parâmetros hematológicos de pacientes com doença de Alzheimer em CDR 2, em comparação ao grupo controle.....	44
Tabela 15: Parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer em CDR 3, em comparação ao grupo controle.....	45
Tabela 16: Comparação dos componentes bioquímicos do sangue de pacientes com Alzheimer em comparação ao grupo controle.....	48

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Clivagem da APP pelas $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ secretases.....	12
Figura 2: Despolimerização e hiperfosforilação da Tau.....	13
Figura 3: Fluxograma da amostra do estudo .....	32
Figura 4: Comorbidades presentes nos pacientes com Alzheimer e controle .....	34
Figura 5: Distribuição de pacientes com Alzheimer conforme estágio da doença.....	36



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
DANT	Doenças e agravos não transmissíveis
OMS	Organização Mundial da Saúde
FAD	Familial Alzheimer's Disease
LOAD	Late Onset Alzheimer's Disease
DA	Doença de Alzheimer
$\beta$ A	Beta Amilóide
$\Gamma$	Gama
DMS	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e Alzheimer's Disease and related Disorders Association
MEEM	Mini Exame de Estado Mental
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
CDR	Clinical Dementia Rating
IMC	Índice de massa corporal
KG	Kilograma
M	Metro
MAN	Mini Avaliação Nutricional
AEPAPA	Associação de Estudos Pesquisas e Apoio a Pacientes com Alzheimer
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
PSF	Programa saúde na família
POD	Peroxidase
GOD	Glucose oxidase
CT	Colesterol total
HDL	Lipoproteína de alta densidade
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
TG	Triglicerídeos
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CB	Circunferência do braço

CP	Circunferência da panturrilha
PCSe	Prega cutânea subescapular
AJ	Altura do joelho
VCM	Volume corpuscular médio
HCM	Hemoglobina corpuscular média
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
RDW	Amplitude de distribuição de eritrócitos

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Fisiopatologia do Alzheimer .....	11
1.1.1 Hipótese da cascata amiloidogênica.....	12
1.1.2 Hipótese da degeneração do citoesqueleto neuronal .....	12
1.1.3 Diagnóstico do Alzheimer .....	14
1.1.4 Estágio da doença .....	16
1.2 Alzheimer e desnutrição .....	17
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivos gerais .....	19
2.2 Objetivos específicos.....	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1 Procedimentos de amostragem .....	20
3.1.1 Captação do grupo controle.....	21
3.1.1.1 Critérios de inclusão .....	21
3.1.1.2 Critérios de exclusão .....	21
3.2 Aspectos éticos .....	22
3.3 Avaliação dos estágios da doença .....	22
3.4 Avaliação cognitiva .....	22
3.5 Avaliação hematológica e bioquímica.....	23
3.5.1 Coleta biológica e preparo da amostra .....	23
3.5.2 Análises hematológicas .....	24
3.5.3 Determinação de glicose no plasma .....	24
3.5.4 Determinação do perfil lipídico.....	25
3.5.4.1 Determinação de triglicerídeos (TG).....	25
3.5.4.2 Determinação de colesterol total (CT).....	26
3.5.4.3 Determinação de colesterol de alta densidade (HDL).....	26
3.5.4.4 Determinação de lipoproteína de baixa densidade (LDL).....	26
3.5.5. Determinação de albumina .....	27
3.5.6 Determinação de Aspartato aminotransferase ( AST ).....	28
3.5.7 Determinação de alanina aminotransferase (ALT).....	28
3.5.8 Determinação de insulina .....	28

3.5.9 Determinação de pré-albumina e transferrina .....	29
3.5.10 Determinação de leptina .....	29
3.5.11 Determinação de ácido fólico e vitamina B12.....	29
3.6 Avaliação nutricional.....	30
3.6.1 Medidas antropométricas.....	30
3.6.1.1 Peso e estatura .....	30
3.6.1.2 Índice de massa corporal .....	30
3.6.2 Mini-Avaliação Nutricional.....	31
3.7 Análise de dados .....	31
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
4.1 Características da população estudada .....	32
4.2 Estágio da doença .....	35
4.3 Avaliação cognitiva .....	36
4.4 Avaliação do estado nutricional .....	38
4.5 Avaliação dos parâmetros hematológicos .....	42
4.6 Avaliação bioquímica.....	46
5 CONCLUSÕES .....	54
APÊNDICES .....	75
APÊNDICE A- <i>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</i> .....	76
APÊNDICE B - Protocolo Geral .....	78
ANEXOS .....	81
ANEXO II - Escala CDR.....	86
ANEXO III – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) .....	93
ANEXO IV – Mini Avaliação Nutricional (MAN).....	95

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida para idosos é sem dúvida, uma importante conquista para as sociedades contemporâneas. Tal fato resulta das melhorias de condição de vida em geral, diminuição significativa das taxas de mortalidade por doenças infectocontagiosas em todas as idades, e acesso a serviços de saúde (BURLÁ et al., 2013). Segundo Silva et al. (2014), na atualidade os idosos ou pessoas com mais de 60 anos constituem a faixa etária que mais cresce em quase todo o mundo.

Para o Brasil a perspectiva é semelhante. De acordo com a projeção de população mais recente (IBGE, 2013), o grupo que se refere a pessoas com 60 anos de idade ou mais, terá um aumento acentuado passando de 13,8% em 2020, para 33,7% em 2060, aumentando 20 pontos percentuais. O grupo de idosos de 60 anos ou mais de idade será maior que o grupo de crianças com até 14 anos de idade após 2030, e em 2055 a participação de idosos na população total será maior que a de crianças e jovens com até 29 anos de idade. Ainda segundo dados do IBGE, em 2012 no Paraná 12,9% da população, possuía mais de 60 anos.

Viver mais implica no declínio fisiológico das funções orgânicas e, paralelamente, doenças e agravos não transmissíveis (DANT) ganham espaço, como desordens cardiovasculares e neuropsiquiátricas, as quais podem comprometer a autonomia das pessoas. (BURLÁ, 2013; TEIXEIRA, 2015).

Diante desse contexto, as síndromes demenciais adquirem lugar de destaque. As demências são caracterizadas pelo comprometimento adquirido da memória associado a perturbações de múltiplas funções cognitivas cerebrais como linguagem, funções executivas, praxias e gnosias (RAMOS et al., 2009). A Organização Mundial da saúde (OMS) publicou o documento “Demência: Uma Questão de Saúde Pública” (2012), demonstrando preocupação para esse problema que afeta a qualidade de vida de idosos. Estima-se em 35,6 milhões o número de pessoas com demência em 2010, projetando uma duplicação neste número a cada 20 anos; ou seja, 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050.

O total de casos novos de demência a cada ano no mundo é de aproximadamente 7,7 milhões, o que significa uma pessoa diagnosticada a cada quatro segundos. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012). Segundo, a Alzheimer’s Disease International estima-se que em 2015, existam 46,8 milhões de pessoas com demência no mundo. Ainda segundo o mesmo relatório, o Brasil encontra-se como o quinto país com maior número de idosos com Alzheimer no mundo, contanto com 1,6 milhões de pacientes.

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa líder de incapacitação de pessoas com mais de 60 anos, e a principal causa de demência (PORTUGAL, 2015), correspondendo a 60 a 80 % dos casos de demência no idoso (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2013), causando grande impacto não só em suas vidas como em seus familiares, acrescido de enorme custo financeiro para a sociedade (CUNHA et al., 2011).

Existem duas formas da doença de Alzheimer. Uma familiar denominada de FAD (do inglês *Familial Alzheimer's Disease*), a qual é hereditária e atinge cerca de 5 a 15% dos pacientes de forma precoce ao redor da quarta ou quinta década da vida; e outra idiopática responsável pela maioria dos casos e que ocorre mais tardiamente próximo aos 60 ou 70 anos, sendo também denominada como esporádica ou LOAD (*Late Onset Alzheimer's Disease*) (KINOSHITA, 2012).

A DA é um distúrbio complexo, com um forte componente genético e tipicamente apresenta uma perda progressiva da função cognitiva como linguagem, atenção, funções executivas, habilidades visoespaciais e de memória podendo ocorrer, também, distúrbios de comportamento como agitação psicomotora, apatia, agressividade, desinibição e sintomas neuropsiquiátricos, (GUERREIRO et al., 2013).

As alterações da DA incluem ainda alterações de humor (depressão), da sensopercepção e julgamento (alucinações e delírio), das funções neurovegetativas (insônia, hipersonia, alterações de apetite) (MENDES, 2008), comprometendo as atividades da vida diária como banho, vestir-se sozinho, lidar com dinheiro e utilizar o banheiro como ocorre em casos avançados (SALLES, 2009). A etiologia da doença não é totalmente conhecida, sendo considerada uma doença de origem multifatorial e acompanhada de modificações em inúmeros processos homeostáticos (TORRES, 2009).

### **1.1 Fisiopatologia do Alzheimer**

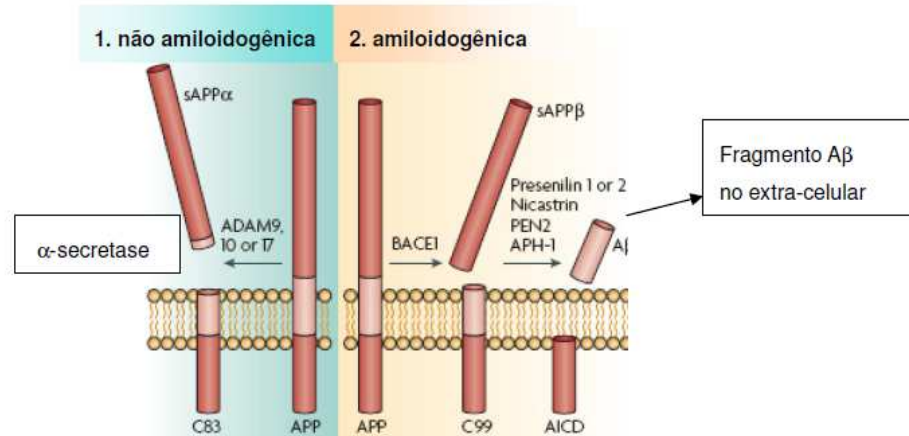
As alterações patológicas da DA envolvem um processo inflamatório crônico (ROLIM, 2010), uma complexa combinação de perda sináptica, acompanhada de proliferação glial, disfunção e perda neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F, 2008), deposição de placas senis e emaranhados neurofibrilares (SOUZA, 2005).

Por se tratar de uma enfermidade extremamente complexa, os mecanismos patogênicos da Doença de Alzheimer ainda não estão totalmente elucidados. Na tentativa de

explicar a sua patogenia, alguns mecanismos foram propostos baseando-se nos achados morfológicos da DA (KREUTZ, 2010).

### 1.1.1 Hipótese da cascata amiloidogênica

De acordo com a hipótese da cascata amiloidal, a  $\beta$ -amilóide é um fragmento proteolítico de um precursor maior, proteína precursora de  $\beta$ -amilóide, a APP (MENDES, 2008). O processo amiloidogênico ocorre com a liberação do peptídeo  $\beta$ -amilóide, e inicia-se quando a enzima  $\beta$ -secretase cliva a APP no segmento N-terminal de seu domínio  $\beta$ -amilóide, liberando o fragmento solúvel sPPA $\beta$  para o meio extracelular (BALTHAZAR, 2013). O fragmento que permanece na membrana sofrerá ação de um complexo enzimático com atividade  $\gamma$ -secretase que promoverá uma clivagem intramembrana no segmento C-terminal do domínio  $\beta$ -amilóide, liberando um peptídeo  $\beta$ -amilóide, que pode ter dois destinos: permanecer insolúvel no meio extracelular ou agregar-se tornando-se insolúvel e depositando-se na forma de placa de senis (KREUTZ, 2010).



**Figura 1:** Clivagem da APP pelas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  secretases.

Fonte: Salles (2009)

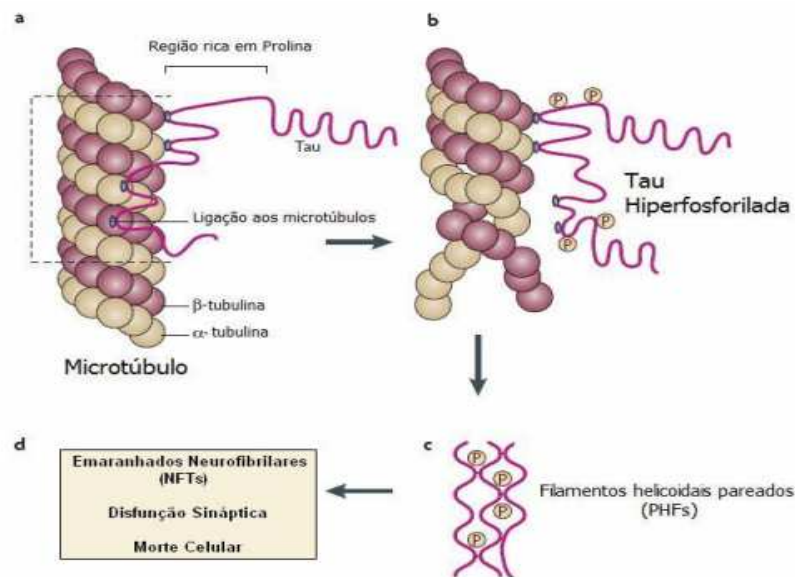
### 1.1.2 Hipótese da degeneração do citoesqueleto neuronal

Outra característica neuropatológica da doença de Alzheimer, consiste em filamentos helicoidais procedentes da hiperfosforilação da proteína tau (SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F, 2008). A proteína Tau é um importante componente no citoesqueleto neuronal,

encontrada fundamentalmente nos axônios e sendo responsável pela estabilização dos microtúbulos. (PAULA, 2009). Sua atividade é regulada, a nível pós – traducional por mecanismos de fosforilação e desfosforilação. Quando sob ação de enzimas cinases como GSK-3 $\beta$ , a Tau pode ser hiperfosforilada comprometendo a ligação da Tau a tubulina, refletindo em um processo de desestabilização dos microtúbulos, fibrilação, deposição intracelular da Tau na forma de emaranhados neurofibrilares (KREUTZ, 2010).

A hiperfosforilação pode levar a uma perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônios e bloquear o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas ou proteínas funcionais, além de causar mudanças na morfologia celular, induzindo mudanças conformacionais que precedem sua agregação, podendo causar morte neuronal. (CAIXETA et al., 2012).

Tais alterações decorrentes da hiperfosforilação ocorrem desde o início da doença em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para – hipocampal, consideradas estruturas essenciais para o processo de memória, podendo se espalhar para o neocórtex de associação, e áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos (GRATÃO, 2006).



**Figura 2:** Despolimerização e hiperfosforilação da Tau

Fonte: Hoppe (2009)



### 1.1.3 Diagnóstico do Alzheimer

Nas fases iniciais o diagnóstico de DA pode ser muito difícil, visto que o declínio cognitivo pode ser confundido com o processo normal de envelhecimento (PORTO, 2006). Existe uma grande necessidade de técnicas capazes de detectar a DA em estágios iniciais, não apenas para auxiliar no diagnóstico, mas também para a garantia de uma terapia adequada. Nesse sentido muitas pesquisas estão sendo realizadas com técnicas de neuroimagem, neuropsicológicas e testes bioquímicos que possam auxiliar no diagnóstico e monitoramento da DA (ZAINAGHI, 2006).

Nas últimas décadas o diagnóstico da doença de Alzheimer tem sido baseado nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)* e do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*. Estes exames devem incluir outras possíveis causas para a demência além de excluir aquela que é encontrada comumente em idades mais avançadas (IOSHIMOTO, 2010).

Os critérios do NINCDS-ADRA consideram como diagnóstico de DA provável, pacientes que apresentam síndrome demencial, ausência de doenças sistêmicas que possam causar demência, surgimento entre os 40 e 90 anos de idade. São considerados como diagnóstico possível, pacientes que apresentam as seguintes condições: ausência de outros transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência; presença de achados atípicos no início, na apresentação ou no curso clínico; ou presença de um segundo transtorno que possa levar à demência, mas que não seja a única causa provável (MCKHANN et al., 1984).

Segundo o Ministério da Saúde/BR (2013), o rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireóide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas, como descrito nos critérios do NINCDS-ADRA. Exames físicos e neurológicos cuidadosos acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os déficits de memória, de linguagem e viso espaciais devem ser realizados.

O Mini Exame de Estado Mental (MEEM), a avaliação de triagem psicométrica do funcionamento cognitivo mais comumente utilizada, é um teste simples e rápido que pode ser feito por qualquer médico para avaliar as funções cognitivas globais, especialmente nos

cuidados primários. O MEEM tem sido relatado como um método confiável e reprodutível, medindo cinco áreas de cognição rotulados como orientação, registro, atenção e cálculo, e linguagem (FARID et al., 2013).

De forma geral, existem evidências a favor da utilização do MEEM como instrumento único para triagem, usando-o de forma isolada ou em combinação com outro teste. O uso de um instrumento isolado é especialmente recomendado quando não há tanto tempo para disponível para a avaliação cognitiva, o que ocorre frequentemente em consultas médicas. No entanto, em pacientes em que há suspeita de declínio cognitivo leve, seja demência muito inicial ou comprometimento leve, o uso de mais testes são recomendados (CERVEIRA, 2010), como do Desenho do Relógio, o teste de Fluência Verbal para categorias e a Escala de Demência de Blessed. Existem ainda, exames neuropsicométricos mais abrangentes como o Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, a Mattis Dementia Rating Scale (Consórcio para estabelecer um registro da doença de Alzheimer, uma escala de classificação de demência Mattis) e o CAMDEX. (BOTTINO, 2001).

O diagnóstico precoce é de suma importância para que intervenções terapêuticas nas fases iniciais de quadros demenciais sejam realizadas, viabilizando que o paciente possa receber o tratamento adequado com maiores evidências de benefícios (CERVEIRA, 2010). Na busca de maior especificidade, Dubois e colaboradores (2007), propuseram métodos complementares de diagnósticos clínicos de DA, no intuito de pesquisa, baseados em alterações nos exames de Ressonância Magnética, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e biomarcadores líquidos ( $\beta$ A-42 e tau), que poderiam sinalizar as alterações fisiopatológicas da DA em pacientes assintomáticos.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Alzheimer no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença, através da portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013, o Ministério da saúde estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer (BRASIL, 2013).

São inclusos nesse protocolo, pacientes que preenchem os seguintes critérios: diagnóstico de DA provável segundo os critérios do NINCDS-ADRA; MEEM com score entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade; escala CDR 1 ou 2; tomografia ou ressonância magnética do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças comuns em idosos que podem causar declínio cognitivo; hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia),

avaliação bioquímica (alterações nas dosagens de sódio, uréia, potássio, glicose ou creatinina; avaliação de disfunção tireoideana; VDRL e nível sérico de vitamina B12 (BRASIL, 2013).

São excluídos deste protocolo, pacientes que apresentarem incapacidade de adesão ao tratamento, evidência de lesão cerebral orgânica, metabólica simultânea não compensada, insuficiência ou arritmia cardíaca; intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos (BRASIL, 2013).

O diagnóstico definitivo da DA se dá por exame histopatológico com achados de placas senis e emaranhados neurofibrilares, em biópsia cerebral após a morte do paciente, visto que a DA não apresenta nenhum marcador patognomônico (TORRES, 2009).

#### 1.1.4 Estágio da doença

A Doença de Alzheimer é uma doença progressiva, por isso pode ser classificada em diferentes estágios dependendo do grau e severidade de acometimento (MENDES, 2008). Existe uma heterogeneidade na evolução clínica dos pacientes de DA. A média de sobrevivência varia de 6 a 8 anos a partir do diagnóstico. Os primeiros sintomas são insidiosos e precedem o diagnóstico em 2 a 3 anos (SOUZA, 2005).

O tempo de sobrevivência do paciente é fortemente relacionado com a idade na descoberta da doença. O paciente diagnosticado com 65 anos viverá uma média de 8,3 anos e já aos 90 anos viverá cerca de 3, 4 anos. (BROOKMEYER, et al., 2002; LARSON et al., 2004; GANGULI et al., 2005; HELZNER et al., 2008; XIE; BRAYNE; MATTHEWS, 2008).

A DA possui uma série de sinais e sintomas que lhe permite ser diferenciada em três diferentes tipos de estágios: leve, moderado e grave. No estágio leve ocorrem confusões e perdas de memória desorientação espacial, dificuldade progressiva no cotidiano, mudanças na personalidade e na capacidade de julgamento. O estágio moderado é caracterizado por dificuldades nas atividades na vida diária (tarefas como banhar-se, vestir-se e alimentar-se), ansiedade, delírios e alucinações, dificuldade de reconhecimento de familiares e amigos, agitação noturna e do sono. Já no estágio grave ocorre a diminuição do vocabulário, diminuição do apetite e do peso, assim como descontrole urinário e fecal, dependência progressiva do cuidador ( CANINEU, 2002; STUART;ROBERT,2006)

Nas fases finais da doença o paciente fica acamado, e geralmente apresenta incontinência urinária e fecal. Apresenta dificuldade de deglutição, além de sinais neurológicos. O paciente se torna cada vez mais fragilizado pela doença crônica, e este quadro

progredir até a morte (BOTTINO et al., 2005). O estágio final da DA pode durar de 2 a 3 anos (SHUSTER, 2000).

## **1.2 Alzheimer e desnutrição**

Segundo Machado et al. (2009), a influência dos aspectos nutricionais no processo de envelhecimento e na demência tem sido estudada desde sua participação protetora até a sua possível ação no retardo das disfunções e alterações degenerativas inerentes à idade. Estudos epidemiológicos e observacionais sugerem que o estado nutricional, bem como os comportamentos de saúde, fragilidade, incapacidade, estado de funcionalidade e doenças crônicas (por exemplo, hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e síndrome metabólica), estão associados com comprometimento cognitivo e demência (OGAWA, 2014).

Segundo Gillete-Guyonnet et al. (2000), as desordens cognitivas e de comportamento podem comprometer os hábitos alimentares e a nutrição em diversos aspectos, podendo ocasionar dificuldades de mastigação e deglutição, dificuldades de deslocamentos para o preparo das refeições, incapacidade de fazer escolhas nutricionais corretas, perda de autonomia para alimentar-se, atitudes negativas relacionadas à ingestão, além de desordens comportamentais que tornam os idosos distraídos e lentos durante as refeições. Tais alterações no equilíbrio nutricional do idoso com Alzheimer, podem acarretar perda de peso e déficit nutricional (BONINI et al., 2014).

Estudos têm relatado que pacientes com DA apresentam deficiências nutricionais de muitas vitaminas e minerais. As deficiências de micronutrientes podem resultar não só em perda de massa magra, declínio das funções imunológicas e maior risco de fraturas, mas também de dano oxidativo no cérebro e deficiências nos neurotransmissores, prejudicando a função cognitiva (FERRY; ROUSSEL, 2011).

A desnutrição contribui para a alteração do estado geral de saúde, frequência e gravidade das complicações especialmente infecções e a perda mais rápida de independência (GUÉRIN et al., 2005), colocando-se também como um preditor de mortalidade em doentes com doença de Alzheimer (SALVADÓ et al., 2005).

A perda de peso é uma complicação frequente de DA e ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes em todas as fases, mesmo nos estágios iniciais antes do diagnóstico. A etiologia da perda de peso em DA aparece devido a múltiplos fatores. Diferentes hipóteses, ainda não comprovadas, têm sido sugeridas para explicar a perda de peso em DA, tais como a atrofia do córtex mesial temporal responsável pelo controle do comportamento alimentar,

distúrbios biológicos, ingestão inadequada de energia maior gasto energético (GILLETE-GUYONNET et al., 2000). Segundo Machado et al. (2006), sugere-se também que a diminuição de peptídeos orexígenos, como o neuropeptídeo Y e a norepinefrina, observada nos portadores da doença, pode levar à perda do apetite, com redução da ingestão alimentar.

A presença de anorexia, outros problemas relacionados com o envelhecimento e a demência tal como a disfagia, e alterações nas necessidades orgânicas de calorias e proteínas, também contribuem para o desenvolvimento e manutenção de desnutrição (SALVADÓ et al., 2005)

Pacientes desnutridos são o tema de vários artigos publicados relatando nutrição em lares de idosos, em hospitais, ou em indivíduos residentes na comunidade, sem comprometimento cognitivo, no entanto este tema não é frequentemente aplicado a idosos com problemas cognitivos que ainda vivem em suas residências (ISAIA et al., 2011).

Segundo Gonsales et al. (2005) faz-se necessário avaliar o estado nutricional de pacientes com doença de Alzheimer, para se indicar as necessidades diárias de cada indivíduo. A maioria dos autores considera que medidas antropométricas e exames bioquímicos devem ser usados em conjunto para se avaliar o estado nutricional de idosos de uma maneira geral (ACUNA; CRUZ, 2004).

A avaliação nutricional utilizando medidas antropométricas pode ser realizada por meio o IMC (índice de massa corporal). O IMC é um bom indicador do estado nutricional do idoso e consiste em uma medida secundária obtida através de duas medidas primárias: peso (kg) dividido pela estatura (m) ao quadrado (NAJAS; NEBULONI, 2005; CHUMLEA, 1985; NAJAS; PEREIRA, 2005).

Entre os instrumentos validados para avaliação do risco nutricional em idosos, também destaca-se a Mini Avaliação Nutricional (MAN) (GUIGOZ; VELLAS; GARRY, 1999). A MAN é uma ferramenta de avaliação nutricional que permite identificar idosos que estejam desnutridos ou com risco nutricional, e tem sido utilizada em diversos estudos para avaliação nutricional do idoso com Alzheimer (JUVENCIO, 2009; BICUDO, 2011; GÓES, 2012; RICKERT et al., 2014).

A MAN consiste em um questionário de rápida aplicação. Ele é dividido, além da triagem, em quatro partes: avaliação global (perguntas relacionadas com o modo de vida, medicação, mobilidade e problemas psicológicos); avaliação dietética (perguntas relativas ao número de refeições, ingestão de alimentos e líquidos e autonomia na alimentação); avaliação antropométrica (IMC, circunferência do braço, circunferência da panturrilha e perda de peso); e autoavaliação (a autopercepção da saúde e da condição nutricional). A soma dos escores da

MAN permite uma classificação do estado nutricional além de identificação de riscos. A sensibilidade desta escala é 96%, a especificidade 98% e o valor prognóstico para desnutrição 97%, considerando o estado clínico como referência.

A avaliação bioquímica pode detectar problemas nutricionais não observados durante a avaliação antropométrica ou avaliação clínica (COELHO; AMORIM, 2007), além de que o método bioquímico apresenta-se como um dos mais simples, objetivos e confiáveis, uma vez que os resultados são obtidos por meio de uma análise de amostra de sangue (TRAMONTINO et al., 2009).

A avaliação bioquímica do estado nutricional pode ser feita por meio da dosagem de alguns parâmetros como, por exemplo, a avaliação da glicemia, albumina, hematócrito, hemoglobina, marcadores do metabolismo do ferro, contagem total de linfócitos, o colesterol e suas frações, além de vitamina B12 e ácido fólico (PFRIMER; FERRIOLLI, 2008).

Quanto mais precocemente for realizada a avaliação e a intervenção nutricional no paciente com Alzheimer, melhor será o prognóstico de seu quadro (CASTRO; FRANK, 2009). No entanto um parâmetro isolado não caracteriza a condição nutricional do indivíduo, sendo necessário uma associação de indicadores para melhorar a precisão e a acurácia do diagnóstico, surgindo assim a necessidade de maiores estudos que elucidem com mais clareza métodos e especificações para a detecção, avaliação de risco e monitorização (MAICÁ; SCHWEIGERT, 2008).

Biomarcadores específicos em um fluido biológico de fácil acesso, tais como sangue, poderiam ajudar na identificação, caracterização, validação e monitoramento de rotina da doença e progressão de Alzheimer (BRADLEY; WHITMAN, 2015). Diante de tais evidências, o presente estudo buscou avaliar o estado nutricional e também a cognição de pacientes com Doença de Alzheimer não institucionalizados, a fim de trazer esclarecimentos sobre a realidade nutricional e cognitiva, e com isso estabelecer possíveis marcadores sanguíneos de desnutrição, a fim de conhecer meios de possível melhora do quadro geral de saúde dos pacientes, e até mesmo evitar a progressão da DA.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos gerais**

Avaliar a cognição, parâmetros bioquímicos, nutricionais e hematológicos de pacientes com Doença de Alzheimer.

## 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as funções cognitivas, e estado nutricional de pacientes com DA e comparar com pacientes controles.
- Correlacionar as funções cognitivas e estado nutricional apresentados pelos pacientes com DA e compará-los ao grupo controle.
- Analisar os parâmetros hematológicos nos diferentes estágios da DA e nos pacientes controles;
- Avaliar os parâmetros bioquímicos plasmáticos no grupo Alzheimer e comparando-os com o grupo controle

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Procedimentos de amostragem

O estudo longitudinal analítico, retrospectivo, caso controle, foi realizado em idosos residentes na cidade de Guarapuava, Paraná, com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, por intermédio da AEPAPA (Associação de estudos pesquisas e apoio aos portadores de Alzheimer), localizada na Rua Inácio Karpinski, 1694, Guarapuava, Paraná.

Após identificação dos pacientes cadastrados na AEPAPA, foram realizadas visitas domiciliares nos meses de fevereiro a dezembro de 2015. A participação do paciente na pesquisa, se deu mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), pelo próprio paciente ou cuidador responsável/ familiar do paciente. Após as visitas domiciliares a amostra final do estudo foi composta por 22 pacientes.

A coleta de dados aconteceu na casa do idoso, pela própria pesquisadora, na presença do cuidador, visto que alguns questionamentos foram direcionados ao mesmo (Apêndice B). Após a coleta de dados, foi agendado uma nova visita, para a coleta de amostra sangue.

### 3.1.1 Captação do grupo controle

O grupo controle do estudo correspondeu a idosos residentes na cidade de Guarapuava, Paraná, atendidos no Programa de Saúde da Família (PSF). Após levantamento de endereços, foram realizadas visitas domiciliares a fim de explicar o propósito do estudo. A participação do grupo controle no estudo, se deu mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### 3.1.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes foram divididos em dois grupos.

a) Grupo Alzheimer:

- Pacientes com Alzheimer cadastrados na AEPAPA Associação de estudo pesquisa e apoio a pacientes com Alzheimer, residentes na zona urbana de Guarapuava

b) Grupo controle: Idosos que atenderam aos critérios obrigatórios de pareamento:

- Idade e gênero

- Pontuação adequada conforme tempo de escolaridade no MEEM (Mini Exame de Estado Mental), segundo orientações do Ministério da Saúde (2006) com ponto de corte de 19 pontos para analfabetos, 23 pontos para 1 a 3 anos de escolaridade, 24 pontos para 4 a 7 anos de escolaridade e 28 pontos para mais de 7 anos de estudo.

- Também foi estabelecido como critério de pareamento uma das 3 características como: tabagismo, Diabetes Mellitus e hipertensão arterial.

#### 3.1.1.2 Critérios de exclusão

85 Grupo Alzheimer:

- Pacientes sem diagnóstico confirmado de Alzheimer conforme critérios do NINCDS-ADRA

- Pacientes com Alzheimer que após 3 visitas domiciliares não estavam em casa ou haviam mudado de endereço

- Pacientes que moravam na zona rural da cidade.



b) Grupo controle:

- Idosos cosanguíneos dos pacientes do grupo com Alzheimer;
- Idosos que não atingiram a pontuação mínima no MEEM ( Mini Exame de Estado Mental) segundo orientações do Ministério da Saúde (2006) com ponto de corte de 19 pontos para analfabetos, 23 pontos para 1 a 3 anos de escolaridade, 24 pontos para 4 a 7 anos de escolaridade e 28 pontos para mais de 7 anos de estudo;
  - Idosos que após três visitas em dias e horários alternados não foram encontrados em sua residência.
  - Idosos residentes na zona rural de Guarapuava.

### **3.2 Aspéctos éticos**

Nesta pesquisa foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução nº 466/2012, sendo previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro Oeste do Parana (UNICENTRO), sob o número 968.931 (Anexo I)

### **3.3 Avaliação dos estágios da doença**

Como propõe Morris (1993), a classificação do estágio da doença do grupo com Alzheimer, foi realizada por meio da escala CDR (Anexo II), onde os pacientes são avaliados quanto a memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e hobbies e cuidados pessoais, com determinação de um score: saudável (CDR 0), demência questionável (CDR 0,5) , demência leve (CDR 1), demência moderada (CDR 2) ou demência grave (CDR 3).

### **3.4 Avaliação cognitiva**

A avaliação cognitiva foi realizada por meio do Mini-Exame do Estado Mental – MEEM (Anexo III), (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). O MEEM é composto por diversas questões agrupadas em sete categorias, sendo que cada uma delas objetiva avaliar déficits das funções cognitivas específicas: orientação para o tempo (5 pontos), orientação para o local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos),

lembrança de três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até o total máximo de 30 pontos.

Sendo, o declínio cognitivo classificado de acordo com a escolaridade: analfabetos o ponto de corte foi de 19; 1 a 3 anos de escolaridade ponto de corte de 23; 4 a 7 anos ponto de corte de 24 e; mais de 7 anos de estudo ponto de corte de 28 (BRASIL, 2006).

### **3.5 Avaliação hematológica e bioquímica**

#### **3.5.1 Coleta biológica e preparo da amostra**

As coletas de sangue foram realizadas com data pré-agendada por telefone, os idosos foram orientados quanto a necessidade de jejum de no mínimo 8 horas.

A coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais foi realizada na casa do paciente, pela pesquisadora, seguindo as orientações da Sociedade Brasileira de Patologia Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (2014). A pesquisadora realizou a higienização das mãos, colocou luvas descartáveis e realizou a assepsia da pele do paciente no local da punção. A punção foi realizada utilizando-se seringas e agulhas descartáveis para a coleta.

Para a dosagem de glicose a amostra foi coletada em tubo contendo fluoreto / EDTA para obtenção de plasma. As amostras para dosagem de colesterol total, triglicérides, albumina, AST, ALT, colesterol HDL, foram coletadas em tubo com ativador de coágulo. Após a coleta os tubos foram acondicionados em caixa térmica e encaminhados para o laboratório BIOMED da Unicentro.

As amostras para determinação de transferrina, ácido fólico, leptina, insulina, pré-albumina e vitamina B12 foram coletadas em tubo com ativador de coágulo. Para as análises de vitamina B12 e ácido fólico, imediatamente após a coleta, um dos tubos de soro foi envolto em papel alumínio a fim de evitar exposição direta da amostra com a luz. Os tubos foram encaminhados para um laboratório particular da cidade.

Após retenção do coágulo, os tubos foram centrifugados por 5 minutos a 3.000 rpm para separação do soro e com o auxílio de micropipetas, transferidos para microtubos identificados com o nome de cada paciente, para análises subseqüentes.

### 3.5.2 Análises hematológicas

O hemograma foi realizado em contador hematológico automatizado Cell-dyn Ruby (Abbott, Illinois, EUA) que analisa 33 parâmetros, e utiliza a citometria de fluxo como metodologia para análise das células da série branca, hemácias e plaquetas, e a metodologia espectrofotométrica para a determinação da hemoglobina. (NASCIMENTO, 2014).

**Tabela 1:** Parâmetros hematológicos para homens e mulheres

ERITROGRAMA	Valores de Referência
Hemácias	Homens: 4,5 a 6,1 milhões/mm <sup>3</sup> Mulheres: 4,0 a 5,4 milhões/mm <sup>3</sup>
ERITROGRAMA	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemoglobina	13,5 a 17 g/dl
Hematócrito ou Volume Globular ( VG)	Homens: 40 a 54% Mulheres: 36 a 46 %
Vol. Corp. Médio ( VCM)	80 a 98 Fl
Hem. Corp. Média (HCM)	27 a 32 pg
C.H.Corp. Média (CHCM)	31 a 37 g/Dl
RDW- Amplitude de variação do diâmetro das hemácias	Até 13%
LEUCÓCITOS	3.600 a 11.000 mm <sup>3</sup>
Segmentados	64 % (1.900 a 7.350 /mm <sup>3</sup> )
Bastonetes	0% ( 0 a 525 /mm <sup>3</sup> )
Eosinófilos	4% ( 0 a 735/mm <sup>3</sup> )
Monócitos	6% ( 90 a 1.050/mm <sup>3</sup> )
Linfócitos	25% ( 860 a 5.000/mm <sup>3</sup> )
Basófilos	1% ( 0 a 315/mm <sup>3</sup> )
PLAQUETAS	140.000 a 450.000/mm <sup>3</sup>

**Fonte:** Carvalho, 2008

### 3.5.3 Determinação de glicose no plasma

A determinação das concentrações de glicose foram realizadas segundo orientações do Kit para determinação da glicose por metodologia enzimática-colorimétrica, pelo método de Trinder (1969) utilizando kits fornecidos pela Gold Analisa Diagnóstica (GLICOSE PP). A glicose oxidase (GOD) catalisa a oxidação da glicose para ácido glicônico e peróxido de hidrogênio. Através de uma reação oxidativa de acoplamento catalisada pela peroxidase (POD), o peróxido de hidrogênio formado reage com 4-aminoantipirina e fenol, formando um complexo de cor vermelha (quinoneimina). A intensidade de cor emitida pelos produtos das reações, cuja absorvância medida em 505 nm é diretamente proporcional à quantidade de glicose na amostra. As análises foram realizadas no equipamento semi-automatizado de bioquímica CA 2006, fabricado pela SHEL – B4B Group.

**Tabela 2:** Valores de referência para glicose

Desejável	< 100 mg/dl
Tolerância a glicose diminuída	> 100 a < 126 mg/dl
Elevado	≥ 126 mg/dl

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014

### 3.5.4 Determinação do perfil lipídico

#### 3.5.4.1 Determinação de triglicerídeos (TG)

A determinação de triglicerídeos no soro, por metodologia enzimática-colorimétrica, utilizando kits fornecidos pela Gold Analisa Dianóstica. A reação de hidrólise de triglicerídeos, é mediada pela enzima lipoproteína 25ípase, levando a formação do glicerol o qual é fosforilado pela glicerolquinase formando glicerolfosfato que é oxidado a dihidroxiacetona e água oxigenada por ação da glicerol-3-fosfato oxidase. Na presença da enzima peroxidase, peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e 4-clorofenol ocorre à formação da quinoneimina que possui absorção máxima em 505 nm (NEVES, 2013). As análises foram realizadas no equipamento semi-automatizado de bioquímica CA 2006, fabricado pela SHEL – B4B Group.

### 3.5.4.2 Determinação de colesterol total (CT)

A determinação de colesterol foi realizada com auxílio do kit para determinação enzimática-colorimétrica para determinação de colesterol total da empresa Gold Analisa Diagnostica. O princípio do teste baseou-se na determinação de colesterol por meio da hidrólise dos ésteres de colesterol por ação da enzima colesterol-esterase, formando colesterol livre que em presença de colesterol-oxidase e oxigênio produz peróxido de hidrogênio. Este, reagindo com o fenol e 4-aminoantipirina, através de copulação oxidativa catalisada pela peroxidase (POD), produz uma quinonimina de cor vermelha (OLIVEIRA, 2014). A absorvância do complexo formado, medida em 500 nm, é diretamente proporcional à concentração de colesterol da amostra. As análises foram realizadas no equipamento semi-automatizado de bioquímica CA 2006, fabricado pela SHEL – B4B Group.

### 3.5.4.3 Determinação de colesterol de alta densidade (HDL)

O teste foi realizado pela técnica de precipitação de lipoproteínas. O fundamento deste método consiste em tratar amostras com fosfotungstato e íons magnésio promovendo a precipitação dos quilomícrons, Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e Lipoproteína de baixa densidade (LDL). Após centrifugação o sobrenadante contém o colesterol HDL que pode ser determinado utilizando-se os mesmos métodos enzimáticos citados na determinação de colesterol. Ocorre hidrólise dos ésteres de colesterol por ação da enzima colesterol-esterase, formando colesterol livre que em presença de colesterol-oxidase e oxigênio produz peróxido de hidrogênio. Este, reagindo com o fenol e 4-aminoantipirina, através de copulação oxidativa catalisada pela peroxidase (POD), produz uma quinoneimina de cor vermelha (OLIVEIRA, 2014). A absorvância do complexo formado, medida em 500 nm, é diretamente proporcional à concentração de colesterol HDL da amostra. As análises foram realizadas no equipamento semi-automatizado de bioquímica CA 2006, fabricado pela SHEL – B4B Group, com auxílio do kit para determinação de HDL indireto da Gold Analisa Diagnóstica.

### 3.5.4.4 Determinação de lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Os níveis de LDL serão obtidos por meio da fórmula de Friedewald (1972), a qual permite obter os valores de LDL por meio dos valores de colesterol total, triglicerídeos e

HDL, onde  $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$ ; onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL ou VLDL-C. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

**Tabela 3:** Valores referenciais de perfil lipídico para adultos

Lipídeos	Valores (mg/dl)	Categoria
Colesterol total	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL – Colesterol	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL – Colesterol	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
Triglicerídeos	< 150	Desejável
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
	≥ 500	Muito alto

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2013

### 3.5.5. Determinação de albumina

A albumina foi dosada por metodologia colorimétrica, com o Verde de Bromocresol. Segundo Cisternas, Vargas e Monte (2005), em meio ácido a albumina possui a capacidade de ligar a certos corantes como o verde de bromocresol, que em pH 4,7 apresenta coloração verde e quando combinado a albumina adquire coloração verde, cuja intensidade é diretamente proporcional à concentração de albumina na amostra. As análises foram realizadas no equipamento semi-automatizado de bioquímica CA 2006, fabricado pela SHEL – B4B Group, utilizando o kit para determinação de albumina (ALBUMINA PP) da empresa Gold Analisa Diagnostica.

**Tabela 4:** Valores de referência de albumina

Normal	3,5 a 5,0 g/dl
Depleção leve	3,0 a 3,4 g/dl
Depleção moderada	2,1 a 2,9 g/dl
Depleção grave	< 2,1 g/dl

**Fonte:** Martins, 2010.

### 3.5.6 Determinação de Aspartato aminotransferase ( AST )

A determinação de AST foi realizada por metodologia cinética-UV, baseado na reação acoplada de malato desidrogenase (MDH), a partir do desaparecimento do NADH, medido em 340nm (ALMEIDA; MARTINS, 2008). O ensaio foi realizado no aparelho CA 2006, utilizando o kit para determinação quantitativa da atividade da aspartato aminotransferase da empresa Gold Analisa Diagnóstica, e utilizou-se como referência os valores de 10 a 30 U/L.

### 3.5.7 Determinação de alanina aminotransferase (ALT)

A determinação de ALT por metodologia cinética-UV, baseado na reação acoplada de lactato desidrogenase (LDH), a partir do desaparecimento do NADH, medido em 340nm (ALMEIDA; MARTINS, 2008). O ensaio foi realizado no aparelho CA 2006, utilizando o kit para determinação quantitativa da atividade da alanina aminotransferase da empresa Gold Analisa Diagnostica, e os valores de referências empregados foram: 11 a 45 U/L.

### 3.5.8 Determinação de insulina

A insulina foi determinada por ensaio enzimático quimioluminescente com dois sítios, onde a insulina presente na amostra formou um complexo do tipo sanduíche com os anticorpos monoclonais específicos presentes na fase sólida da reação e com os anticorpos conjugados a fosfatase alcalina após incubação por 60 minutos a 37 °C. O substrato introduzido é hidrolisado pela fosfatase alcalina e gera um intermediário instável que emite luz. Valores de referência: 1,9 a 23,0  $\mu$ UI/mL.

### 3.5.9 Determinação de pré-albumina e transferrina

A determinação quantitativa de pré-albumina foi realizada por nefelometria. Neste teste, partículas de poliestireno são recobertas por um anticorpo monoclonal anti-pré-albumina, e estas partículas sofrem aglutinação quando misturadas aos soros de pacientes que contenham o analito pesquisado. A intensidade de luz dispersa é proporcional à concentração de pré-albumina / transferrina da amostra (DELGADO, 2005).

Valores de referência para pré-albumina: 20 a 40 mg/dl

Valores de referência para transferrina: 200 a 360 mg/dl

### 3.5.10 Determinação de leptina

A dosagem de leptina foi realizada pelo método imunoradiométrico, o qual baseia-se em um anticorpo marcado com radioisótopo, contra o antígeno que se deseja medir. Os anticorpos são adicionados em excesso, de maneira que todo o antígeno seja ligado pelo anticorpo marcado com o radioisótopo, caracterizando-se como um método não competitivo. A separação do anticorpo marcado, ligado ao antígeno, e do anticorpo livre, é feita com um segundo anticorpo contra o antígeno em estudo portanto não marcado. Este ensaio é conhecido como técnica de “sanduíche”, ou ensaios imunométricos de dois sítios, em que um antígeno liga-se a dois anticorpos simultaneamente (RESENDE, 2010).

- Valores de referência para Mulheres: 3,7 a 11,10 ng/ml

- Valores de referência para Homens: 2 a 5,60 ng/ml

### 3.5.11 Determinação de ácido fólico e vitamina B12

As Determinações de ácido fólico e vitamina B12 foram realizadas por método automatizado pelo (Beckman Coulter®), com a técnica de quimioluminescência. O ensaio quimioluminescente apresenta o formato “sanduíche”. A amostra biológica em que se deseja pesquisar o analito é incubada com o anticorpo de fase sólida e o anticorpo de fase líquida, sinalizador, ligado ao marcador quimioluminescente, em seguida, o material não ligado é removido por lavagem. É adicionado então reagente “disparador”, e a emissão de luz, proporcional a quantidade de analito (antígeno) presente na amostra, é quantificada por um detector de luz (DUDLEY, 1990).

- Valores de referência para ácido fólico: 4 a 24,8 ng/mL

- Valores de referência para Vitamina B12: 180 a 914 pg/mL



### 3.6 Avaliação nutricional

#### 3.6.1 Medidas antropométricas

##### 3.6.1.1 Peso e estatura

A avaliação antropométrica foi realizada com a mensuração da massa corporal. O peso e a estatura foram coletados de acordo com os métodos preconizados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (2004). A obtenção do peso corporal foi feita através de uma balança de precisão, digital, com medida em quilogramas, da marca Plenna® com precisão de até 100 g e capacidade de 150 Kg em que a pessoa se posiciona em pé no centro da balança descalço e com roupas leves. No caso de limitações patológicas, foi utilizado valores estimados através da fórmula proposta por Chumlea (1985), em que se utiliza valores da circunferência do braço (CB), circunferência da panturrilha (CP), prega cutânea subescapular (PCSe), e altura do joelho (AJ). Estes dados são colocados na fórmula a seguir de acordo com gênero: a) Homens =  $[(0,98 \times CP) + (1,16 \times AJ) + (1,73 \times CB) + (0,37 \times PCSe) - 81,69]$ ; b) Mulheres =  $[(1,27 \times CP) + (0,87 \times AJ) + (0,98 \times CB) + (0,4 \times PCSe) - 62,35]$ .

Para obtenção de valores para estatura, foi utilizado estadiômetro com medidas em centímetros e aferição feita com a pessoa em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas e cabeça eretas e os braços estendidos ao lado do corpo. Na impossibilidade de obter essa medida, foram utilizados valores estimados através da fórmula proposta por Chumlea, (1985).  
A) Homens:  $\text{Altura (cm)} = 64,19 - (0,04 \times \text{idade em anos}) + (2,02 \times \text{altura do joelho em cm})$ ;  
b) Mulheres:  $\text{Altura (cm)} = 84,88 - (0,24 \times \text{idade em anos}) + (1,83 \times \text{altura do joelho em cm})$ .

##### 3.6.1.2 Índice de massa corporal

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da relação entre peso corporal total, em quilogramas, e estatura, em metros ao quadrado. O resultado foi expresso em  $\text{Kg/m}^2$ , utilizando-se os pontos de corte para idosos propostos por Lipschitz (1994), conforme tabela abaixo:

**Tabela 5:** Pontos de corte para classificação do índice de massa corporal em idosos

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
< 22	Magreza
22 a 27	Eutrofia
>27	Sobrepeso

**Fonte:** Lipschitz, 1994

### 3.6.2 Mini-Avaliação Nutricional

A Mini-avaliação Nutricional (MAN) (Anexo IV) foi aplicada para avaliar o estado nutricional. A MAN é um instrumento composto por medidas e questões práticas que englobam avaliações antropométricas (peso, circunferências do braço e da panturrilha, altura e a história de perda de peso), avaliação global (estilo de vida, medicamentos, mobilidade e doenças), avaliação dietética (qualitativa e quantitativa) e auto-avaliação (percepção de sua saúde e qualidade nutricional). A soma dos escores da MAN permite diferenciar os pacientes idosos nos seguintes grupos: (a) estado nutricional adequado (MAN > 24); (b) risco de desnutrição (MAN entre 17,5 e 23,5); (c) os que apresentam desnutrição declarada (MAN <17) (GUIGOZ, 1999).

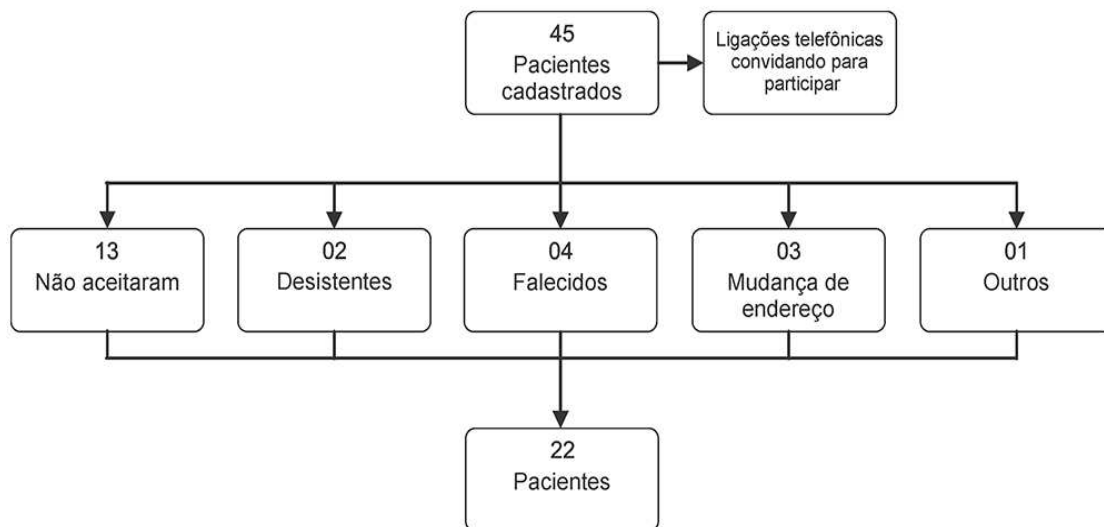
### 3.7 Análise de dados

Os resultados foram gerados com auxílio dos programa estatístico SPSS versão 20.0. Inicialmente os dados foram mapeados para detecção de Outliers. Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para investigar o atendimento ao pressuposto de normalidade. Com o resultado indicando violação do pressuposto adotou-se pela transformação logarítmica dos dados. Aplicou-se nas comparações entre os grupos Alzheimer-controle o teste t pareado. Para comparação entre os estágios do Alzheimer nos resultados hematológicos e clínicos aplicou-se ANOVA one-way seguido do teste post-hoc de Bonferroni. Para analisar as relações entre as variáveis aplicou-se o teste de correlação de Pearson. Todas as análises obedeceram ao critério de significância quando  $P < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Características da população estudada

Quarenta e cinco pacientes com Alzheimer estavam cadastrados na AEPAPA no período de coleta de dados, no entanto após contato com os familiares e observação dos critérios de inclusão e exclusão, 22 participaram do estudo.



**Figura 3:** Fluxograma da amostra do estudo

A tabela 06 apresenta algumas características gerais do grupo Alzheimer e grupo controle estudados. A amostra foi composta 59,1 % pelo sexo feminino (n=13), e 40,9 % do sexo masculino (n=9) em cada grupo (Alzheimer e controle), ocorrendo predominância do sexo feminino. A média de idade em cada grupo foi 77,27 ( $\pm 8,14$ ) anos.

Este estudo corrobora com os resultados encontrados por Perroni (2007), onde também foi possível evidenciar predominância do sexo feminino entre os pacientes correspondendo a 60%. Em pesquisa realizada por Lopes e Bottino (2002) a fim de avaliar a prevalência de demências nos continentes (África, Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa) nos anos entre os anos de 1994 e 2000, houve predomínio de demência no sexo feminino.

**Tabela 6:** Características gerais da população estudada (Alzheimer e controle)

	<b>Grupo Alzheimer</b>		<b>Grupo controle</b>	
	<b>N=22</b>		<b>N=22</b>	
<b>Sexo</b>	N	%	N	%
Mulheres	13	59,1	13	59,1
Homens	9	40,9	9	40,9
<b>Idade (anos)</b>				
60 --- 64	2	9,09	2	9,09
65 --- 69	3	13,63	3	13,63
70 --- 74	1	4,54	1	4,54
75 --- 79	10	45,45	7	45,45
80 --- 84	3	13,63	3	13,63
85 --- 89	3	13,63	1	13,63
<b>Estado civil</b>				
Casados	11	50	12	54,54
Solteiros	1	4,54	0	0
Viúvos	9	40,9	9	40,90
União consensual	1	4,54	1	4,54
<b>Moradia</b>				
Própria	22	100	22	100
<b>Escolaridade</b>				
Não alfabetizado	1	4,54	6	27,27
Primário incompleto	11	50	7	31,81
Primário completo	9	40,9	4	18,18
Ginásio incompleto	1	4,54	1	4,54
Ginásio completo	0	0	2	9,08
Segundo grau	0	0	2	9,08
<b>Tabagismo</b>				
Atualmente	2	9,09	3	13,63
Já fumou	10	45,45	8	36,35
Nunca fumou	10	45,45	11	30,55
<b>Consumo de álcool</b>				
Atualmente	2	9,09	6	27,27
Já consumiu	7	31,81	3	13,63
Nunca consumiu	13	59,09	13	59,09
<b>Prática de atividade física</b>				
Sedentário (não acamado)	18	81,81	12	54,54
Acamado	3	13,63	0	0
Não sedentário	1	4,54	10	45,45

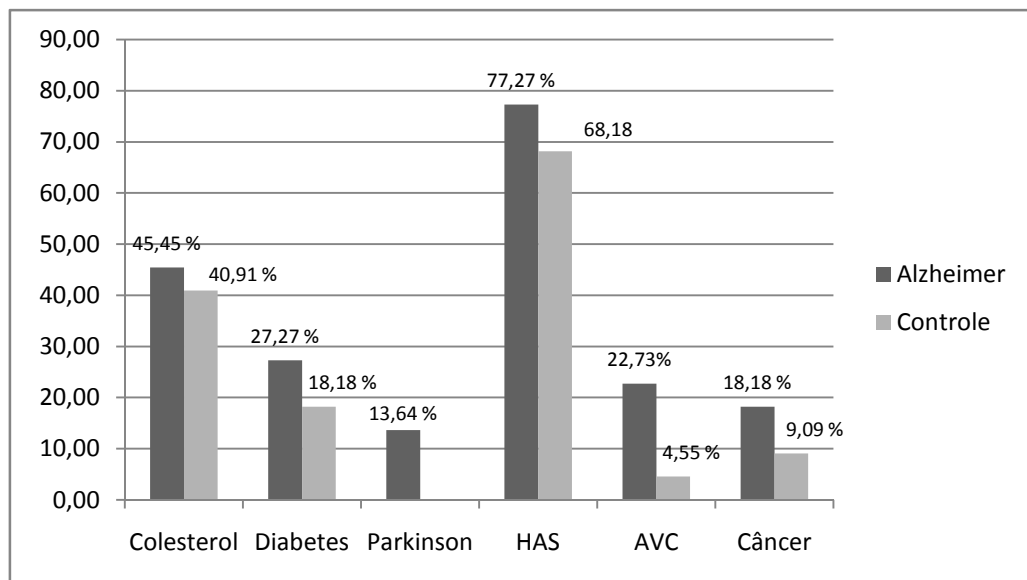
Em estudo prospectivo realizado por Sinforiani et al. (2010) para avaliar os fatores associados às diferenças da mortalidade e evolução do Alzheimer entre homens e mulheres, verificou-se um número maior de comorbidades em homens, do que em mulheres, que por sua vez apresentaram maior declínio funcional. A mortalidade precoce masculina ocasionada por

doenças cardiovasculares e outras causas externas colocariam as mulheres, comparativamente, por conta de sua maior sobrevivência, em maior risco de desenvolver doença de Alzheimer nas idades mais avançadas, justificando as elevadas taxas de mortalidade pela doença no sexo feminino, especialmente acima de 80 anos.

Até o momento a alta prevalência de Alzheimer em mulheres, também era atribuída a características como o fato de as mulheres possuírem uma expectativa de vida maior que a dos homens, não estando a demência relacionada a algum fator de risco específico associado ao gênero (HERRERA et al., 2002), no entanto pesquisas recentes sugerem que o características inerentes ao gênero podem afetar fortemente a fisiopatologia do Alzheimer, incluindo manifestações de risco genético, desempenho em testes cognitivos, taxas de atrofia cerebrais, e perfis de neurotransmissores, o que tem gerado maior atenção em desenvolvimento de estudos que avaliam como o gênero pode afetar a patologia (LIN, DORAISWAMY, 2013)

#### 4.1.1 Histórico clínico

A figura 4 apresenta as doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão, dislipidemia e diabetes, sendo o diagnóstico baseado no relato do paciente e cuidador.



**Figura 4:** Comorbidades presentes nos pacientes com Alzheimer e controle

Entre as comorbidades mais frequentes, destaca-se a hipertensão, referida por 77,27% dos pacientes com Alzheimer, e 68,18% dos pacientes do grupo controle. A segunda comorbidade mais freqüente foi o colesterol alto, presente em 45,45% dos pacientes com

Alzheimer e 40,91 % pacientes do grupo controle. Outras condições relatadas com menor frequência foram o diabetes presente em 27,77% dos pacientes com DA e 18,18% dos pacientes controles, Parkinson, AVC e câncer com menos de 25% em cada grupo.

Em relação às medicações de uso contínuo consumidas pelos pacientes do presente estudo, essas encontram-se descritas na tabela 7.

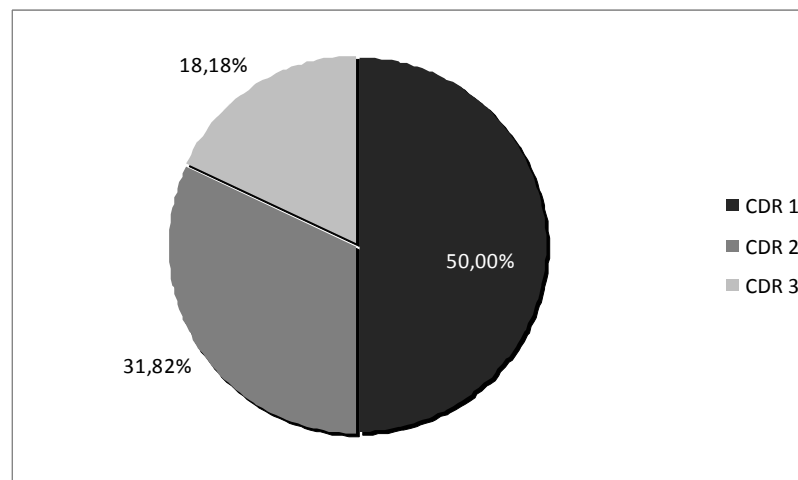
**Tabela 7:** Medicações utilizadas pelos pacientes com doença de Alzheimer e pacientes do grupo controle.

	Alzheimer		Controle	
	N	%	N	%
Ansiolítico	2	9,1	0	---
Antiandrógeno	0	0,0	1	4,5
Antiarrítmico	3	13,6	6	27,3
Anticonvulsivo	4	18,2	1	4,5
Antidepressivo	6	27,3	3	13,6
Antidiabético	6	27,3	4	18,2
Antidopaminérgico	1	4,5	1	4,5
Antieplético	1	4,5	0	---
Antifúngico	1	4,5	0	---
Anti-hiperlipidêmicos	8	36,4	2	9,1
Antihipertensivos	12	54,5	7	31,8
Anti-inflamatório não-esteroidal	5	22,7	6	27,3
Antipasmódico	2	9,1	0	---
Antipsicótico	5	27,3	0	---
Antiulceroso	3	13,6	6	27,3
Diuréticos	5	22,7	6	27,3
Inibidores de colinesterase	22	100,0	0	---
Vasodilatador	5	22,7	5	22,7
Vitamínico	1	4,5	6	27,3

Quanto as medicamentos específicos para o tratamento de Alzheimer (inibidores de colinesterase), verificou-se que 50% (n=11) dos pacientes do grupo Alzheimer utilizavam a memantina, 22,7% (n=5) cloridrato de donepezila, 18,2% (n=4) rivastigmina e 9,1% (n=2) donepezila e memantina.

#### 4.2 Estágio da doença

Conforme mostra a figura 5, em relação ao estágio da doença nos pacientes com Alzheimer, 50 % (n=11) estavam no estágio leve da doença (CDR 1), 31,82 % (n=7) estavam no estágio moderado (CDR 2), e 18,18 % (n=4) no estágio grave (CDR 3). O estágio leve da doença de Alzheimer, é caracterizado por alterações em funções corticais como linguagem, julgamento, habilidades visuais e espaciais, aprendizado e raciocínio. Ainda no estágio leve da doença de Alzheimer, ocorrem alterações na personalidade e apatia do idoso (ROLIM, 2010).



**Figura 5:** Distribuição de pacientes com Alzheimer conforme estágio da doença

Ao comparar o presente estudo com um estudo brasileiro realizado por Juvencio (2009), notou-se diferença na distribuição dos idosos em relação ao estágio da doença onde houve predominância de pacientes no estágio moderado (CDR 2), correspondendo a 50 % (n=5) dos pacientes, seguido de demência leve (CDR 1) 30% (n=3) e demência grave (CDR 3) 20% (n=2). Este estudo também mostrou-se diferente dos resultados encontrados por Góes (2012), onde 33,33 % (n=10) dos pacientes encontrava-se no estágio leve da doença (CDR 1), 26,66 % (n=8) no estágio moderado (CDR 2) e 40% (n=12) no estágio grave do Alzheimer (CDR 3).

Neste trabalho foi possível observar um baixo número de pacientes no estágio 3 da doença, tal fenômeno pode ser atribuído ao fato de que apesar de haver outros pacientes classificados como CDR 3 na AEPAPA, estes, não aceitaram participar do estudo, ou suas famílias não autorizaram sua participação por conta da debilitação dos mesmos.

### 4.3 Avaliação cognitiva

A média dos escores do Mini Exame de Estado Mental (MEEM), foi de 15,5 ( $\pm$  7,8) pontos para o grupo Alzheimer, e 25,3 ( $\pm$ 3,3) para o grupo controle ( $p < 0,001$ ). Dentre o total de pacientes com Alzheimer, 81,81 % apresentaram declínio cognitivo observando-se o tempo de escolaridade. No grupo controle não foi observado declínio cognitivo, visto que o bom estado de cognição era critério obrigatório para pareamento.

Os dados apresentados neste trabalho, mostram-se semelhantes a outros estudos presentes na literatura, onde os pacientes com Alzheimer apresentaram pontuação inferior no teste MEEM em relação ao grupo controle. Pimenta (2011) avaliou a pontuação obtida no MEEM entre grupo Alzheimer e grupo controle, relatando a média de 25,9 pontos para o grupo controle e 12,7 para o grupo Alzheimer ( $p < 0,005$ ). Matioli (2005) encontrou 28,47 pontos para o grupo controle e 21 pontos para o grupo Alzheimer ( $p < 0,001$ ). Rickert et al. (2014), encontraram 29 pontos para o grupo controle e 25 pontos para o grupo Alzheimer ( $p < 0,001$ ).

Segundo Almeida (1998), os escores do MEEM apresentam correlação com idade e nível de escolaridade dos pacientes, no entanto no presente estudo, conforme tabela 8, não houve diferença estatística na correlação entre escolaridade e a pontuação obtida no MEEM, tanto no grupo Alzheimer ( $r = -0,128$ ) quanto no grupo controle ( $r = 0,357$ ). O número de anos de estudo tem sido considerado tanto um fator de proteção neuronal, quanto como elemento de confusão para o diagnóstico de declínio cognitivo (COELHO et al., 2012). De acordo com Mota et al. (2008), embora existam pontos de corte diferenciados para o MEEM conforme a escolaridade, ainda assim a escolarização pode afetar a performance do teste, onde o início de declínio cognitivo pode ficar mascarado em sujeitos com altos níveis de escolaridade, devido o seu bom desempenho no teste, e também sujeitos com níveis de escolaridade mais baixos podem ser diagnosticados como apresentando declínio, sem ainda estar passando pelo processo de perda cognitiva.

**Tabela 8:** Correlação entre MEEM e escolaridade; MEEM e idade

	MEEM	
	Alzheimer	Controle
<b>Escolaridade</b>	-0,128	0,357
<b>IDADE</b>	-0,395	-0,529*

\* Correlação de Pearson ( $p < 0,05$ )

Ambos os grupos apresentaram correlação negativa entre a idade e os valores do MEEM, sendo  $r = -0,395$  para o grupo Alzheimer sem diferença estatística, e  $r = -0,529$  para o grupo controle ( $p < 0,05$ ), indicando que no presente caso as variações na pontuação do



MEEM no grupo Alzheimer podem mostrar associações com outros fatores inerentes a doença e a amostra estudada, não sendo estes a idade avançada, como por exemplo o tempo de início dos sintomas, ou seja, nos sujeitos onde os sintomas do Alzheimer se iniciaram precocemente, a perda cognitiva será maior do que em sujeitos nos quais os sintomas se iniciaram mais tardiamente.

Diante do exposto, faz-se necessário novos estudos levando também em consideração a idade e o início da DA (LEITE; NAVEGA; FAGANELLO, 2010). Os resultados do grupo controle sugerem que conforme a idade aumenta os valores do MEEM diminuem, resultando em um declínio cognitivo em idades mais avançadas.

#### 4.4 Avaliação do estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado por meio da Mini Avaliação Nutricional (MAN), juntamente com índice de massa corpora (IMC). A média do escore da MAN no grupo Alzheimer foi de 22,1 ( $\pm$  3,2) pontos enquanto no grupo controle a média foi de 26,5 pontos ( $p=0,001$ ). A média dos valores de IMC no grupo Alzheimer foi de 27,4 e no grupo controle 27,5 ( $\pm$  3,7) pontos sem apresentar diferença estatística entre os dados. A tabela 9 apresenta a distribuição dos indivíduos em cada categoria dos testes aplicados.

**Tabela 9:** Avaliação do estado nutricional de pacientes com doença de Alzheimer, em comparação ao grupo controle

		Grupo Alzheimer		Grupo controle	
		n	%	N	%
MAN	Adequado	10	45,45 %	21	95,45 %
	Risco de desnutrição	11	50 %	01	4,54 %
	Desnutrição	1	4,54 %		
IMC	Magreza	03	13,63 %	01	4,54 %
	Eutrofia	08	36,36 %	09	40,9 %
	Sobrepeso	11	50,0 %	13	59,09 %

Comparando-se os dois grupos pela classificação do IMC, ambos os grupos mostraram predominância de indivíduos com sobrepeso (50% no grupo DA, e 59,09 % no grupo controle), 36,36% pacientes do grupo Alzheimer e 40,9% pacientes do grupo controle foram classificados como eutróficos, e ainda 13,63% pacientes com Alzheimer foram classificados em estado de magreza, enquanto no grupo controle apenas 4,54%.

O resultado da aplicação da MAN mostrou maior percentual de indivíduos com risco de desnutrição no grupo Alzheimer correspondendo a 50% dos pacientes, 45,45% dos pacientes foram classificados com estado nutricional adequado e 4,54% com desnutrição. No grupo controle apenas 4,54% dos pacientes apresentaram risco de desnutrição, 95,45% dos pacientes mostraram estado nutricional adequado e a avaliação não detectou indivíduos com desnutrição.

Outros trabalhos também tem utilizado a MAN como parâmetro para avaliação nutricional do idoso demenciado. Em estudo realizado por Nobre, Almeida e Limaverde (2011) avaliando idosos com e sem doença de Alzheimer atendidos em um ambulatório especializado em Fortaleza (CE), a MAN também detectou maior prevalência de indivíduos com risco de desnutrição no grupo Alzheimer (55,2%) enquanto no grupo controle houve maior prevalência de indivíduos bem nutridos (58,6%).

Trabalhos tem demonstrado que baixos escores na Mini Avaliação Nutricional estão associados com a progressão da doença (GÓES et al., 2014), e idosos com Alzheimer que encontram-se subnutridos apresentam mais transtornos comportamentais do que os idosos que não apresentam inadequação do estado nutricional (GUERIN et al., 2005; WHITE et al., 2004).

Tanto os pontos de corte de IMC quanto os da MAN utilizados neste estudo, foram padronizados para classificação do estado nutricional em idosos, no entanto, com base nos achados foi possível identificar diferenças nos resultados da avaliação nutricional realizada pelos dois testes.

Outros trabalhos também tem encontrado diferenças nos resultados de avaliação nutricional utilizando IMC e MAN (CONTRI, 2011; GÓES et al., 2014). Em estudos realizados por Bicudo-Salomão e col. (2006), o IMC mostrou-se um pobre indicador para a avaliação do estado nutricional, apresentando limitações por não considerar as mudanças da composição e estrutura do corpo que são peculiares na faixa etária do idoso, como declínio de massa corporal magra, redução de quantidade de água no organismo e acúmulo de tecido adiposo. Além disso, segundo Donini et al. (2012), o declínio na estatura decorrente do processo do envelhecimento, pode induzir a um valor de IMC falso, resultante de um aumento de 2,5 kg/m<sup>2</sup> em mulheres e 1,5 kg/m<sup>2</sup> em homens, podendo ser um fator de viés em associações.

Segundo Andrade, Fonseca e Stracieri (2009), ao contrário do IMC, a MAN é um instrumento de avaliação nutricional que permite que o risco de desnutrição seja identificado, antes que as manifestações clínicas aconteçam, com grande potencial em triar, avaliar e

monitorar o risco nutricional (MACIEL; OLIVEIRA; TADA, 2008), diagnosticando risco nutricional em pacientes que ainda não apresentaram perda de peso significativa ou alterações dos padrões bioquímicos, como hipoalbuminemia ou baixos níveis séricos de vitaminas (VELLAS et al., 2006).

A avaliação pelo método da MAN encontrou maior número de indivíduos em risco nutricional do que a avaliação pelo IMC, corroborando com outros trabalhos que também tem constatado elevado risco de desnutrição em indivíduos com demência, especialmente DA (WANG et al.,1997; GILLETTE-GUYONNET et al., 2000). Considerando-se que o déficit nutricional é associado com uma perda mais rápida da independência e com o agravamento das complicações na doença de Alzheimer, este resultado é preocupante.

Desse modo, o estado nutricional tem sido associado com o estado cognitivo em diversos estudos (RICKERT et al., 2014; NOBRE; ALMEIDA; LIMAVERDE, 2011), e resultados indicam que a melhoria da condição nutricional é acompanhada por uma melhoria da função cognitiva (SGRÓ et al., 2014) e que a alteração no estado nutricional aparece como preditor de severidade e progressão do déficit cognitivo (VELLAS et al.,2006).

Quando avaliado a correlação entre estado nutricional e cognição, conforme mostra tabela 10, houve uma correlação positiva entre MAN e MEEM, onde  $r = 0,470$  ( $p < 0,05$ ) no grupo Alzheimer, e no grupo controle  $r = 0,577$  ( $p < 0,01$ ) evidenciando que quanto menores os valores obtidos na MAN, menor a pontuação no MEEM, sugerindo maior declínio cognitivo.

**Tabela 10:** Correlação entre estado nutricional e cognição de pacientes com Alzheimer em comparação ao grupo controle

	MEEN	
	ALZHEIMER	CONTROLE
IMC	0,674**	-0,085
MAN	0,470*	0,577**

Correlação de Pearson, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Estes resultados concordam com o trabalho de Spaccavento et al. (2008), onde pacientes com baixa pontuação na MAN mostraram pior desempenho em testes neuropsicológicos. Nos estudos de Lee et al. (2009), entre os idosos em risco nutricional moderado e grave 27% apresentaram piores resultados em testes neuropsicológicos, já entre os idosos com estado nutricional adequado apenas 13,9%.

Quanto ao IMC e MEEM, não houve correlação com diferença estatística no grupo controle, já o no grupo Alzheimer houve um correlação positiva onde  $r = 0,674$  ( $p < 0,01$ ),

evidenciando que menores valores de IMC estão associados a pior desempenho no teste do MEEM, corroborando com os estudos de Faxén-Irving et al. (2014), e Coin et al. (2012) onde pacientes com IMC abaixo do ideal apresentaram uma função cognitiva significativamente menor do que os indivíduos com IMC mais alto.

Apesar dos estudos indicando que pacientes desnutridos apresentam maior declínio cognitivo, valores elevados de IMC também tem sido associados com menores volumes cerebrais no hipocampo, córtex frontal orbital, e lobos parietais, tanto em idosos saudáveis como em idosos com Alzheimer (HO et al., 2011). Estudos de Debette et al. (2011), também encontraram associação entre níveis mais altos de IMC e menor volume total do cérebro, e segundo Li et al. (2008) e Cournot et al. (2006), o excesso de peso é fator de risco independente para o declínio da função cognitiva. Estes resultados mostram que faz-se de extrema importância a manutenção adequada do estado nutricional do idoso, visto que tanto o risco nutricional como sobrepeso e obesidade são fatores que podem acentuar o declínio cognitivo e o desenvolvimento de demência.

A interação entre demência e estado nutricional é complexa e ainda não bem compreendida (SGRÓ et al., 2014). Além de prejudicar as funções cognitivas, as alterações do estado nutricional contribuem para o aumento da morbimortalidade do idoso, o que torna de extrema importância a identificação precoce do risco nutricional nesses indivíduos (CONTRI, 2011), visto que a subnutrição pode favorecer um aumento de infecções, úlceras por pressão e insuficiência respiratória, enquanto o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (JORISSEN, 2002; DUMONT et al., 2005).

Cuidados com a nutrição na população idosa, especialmente idosos com Alzheimer são muito importantes, e tem como objetivo nutrir de forma adequada evitando as deficiências nutricionais e o desbalanço nutricional o qual pode levar a um ganho ou perda de peso excessivo. O mínimo de cuidado pode melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença e evitar que o paciente fique ainda mais vulnerável (LIMA, 2008). Segundo Greenwood et al. (2005), distúrbios funcionais, neuropsiquiátricos e cognitivos podem estar relacionados não só a redução na ingestão de alimentos, mas também estilo nutricional e qualidade dos alimentos e embora não exista uma dieta “ideal” para os pacientes com DA nos diferentes estágios da doença, uma dieta que vise a redução do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas parece adequada as necessidades desses pacientes (SOLFRIZZI, et al., 2011).

#### 4.5 Avaliação dos parâmetros hematológicos

Quando avaliados os parâmetros relacionados a série branca e série vermelha do sangue nos diferentes estágios do Alzheimer, não foi possível identificar indícios de algum processo anêmico, infeccioso, ou alérgico entre os pacientes, pois os valores de leucócitos e índices hematimétricos mostraram-se dentro dos parâmetro ideais para a população idosa.

Os grupos CDR 2 e CDR 3 mostraram-se diferentes em relação ao número de plaquetas, onde o grupo CDR 2 contou com média de 266.557,1 /mm<sup>3</sup> ( $\pm$  71956,6) e o grupo CDR 3 que contou com média de 181.450,0/ mm<sup>3</sup> ( $\pm$  23316,6) (CDR 2>CDR 3), no entanto os valores encontrados estão dentro dos valores de referência comumente estabelecidos.

**Tabela 11:** Avaliação dos parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer, nos diferentes estágios da doença.

	CDR 1 (n=11)		CDR 2 (n=7)		CDR 3 (n=4)		ANOVA <i>Contrastes Significativos</i>
	Homens = 3 Mulheres = 8		Homens = 3 Mulheres = 4		Homens: 3 Mulheres = 1		
	M	DP	M	DP	M	DP	P
Hemácias (milhões)	4,7	0,5	4,3	0,4	4,4	0,3	0,304
Hemoglobina (g/dl)	14,4	1,6	13,3	1,2	14,4	1,1	0,236
Hematócrito (%)	42,7	4,8	38,8	3,4	42,0	1,9	0,152
VCM ( $\mu^3$ )	91,0	2,7	89,6	4,2	95,0	6,1	0,109
HCM (pg)	30,7	1,7	30,6	1,5	32,5	2,9	0,230
CHCM (%)	33,7	1,2	34,2	1,6	34,2	1,2	0,657
RDW (%)	12,1	0,6	12,3	0,6	12,3	1,3	0,841
Leucócitos	7.294,5	2.733,0	8.234,3	2.012,9	6.505,0	1.181,7	0,486
Segmentados	4.251,7	2.248,7	5.238,4	1.535,2	3.627,6	1.564,8	0,391
Eosinófilos*	220,1	162,7	140,1	101,2	243,7	133,3	0,411
Basófilos*	68,6	60,4	40,5	49,2	51,6	52,9	0,579
Linfócitos*	2.139,0	687,8	2.133,1	929,9	2.017,0	508,6	0,959
Monócitos*	561,7	305,7	470,5	202,5	446,6	186,1	0,665
Bastão*	81,7	178,2	212,0	169,9	118,5	83,6	0,281
Plaquetas*	217.636,4	28.577,4	266.557,1	71.956,6	181.450,0	23.316,6	<b>0,022</b> CDR2 > CDR3

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média;

CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média;

RDW: Amplitude de variação do diâmetro das hemácias;

#Variáveis transformadas (LOG). Teste t pareado.

Conforme mostra tabela abaixo, a comparação dos parâmetros hematológicos entre o grupo DA e o grupo controle não mostrou alterações significativas, os índices hematológicos mostraram-se dentro dos valores normais estabelecidos pela comunidade científica, no entanto

foi possível observar menores valores de HCM (hemoglobina corpuscular média) no grupo controle com 29,4 ( ± 1,6) pg (p=0,002) em comparação ao grupo DA. O HCM é a medida do conteúdo de hemoglobina por glóbulo vermelho. Valores anormais de HCM estão presentes em casos de anemia ferropriva (RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014). Existe plausibilidade biológica que suporta a idéia de que baixos níveis de hemoglobina possam ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência (SANTOS, 2009), ao passo que pacientes com demência podem ter maior prevalência de anemia, pelo fato da primeira induzir mais frequentemente as deficiências nutricionais.

Shahet al. (2011) avaliou a associação entre Alzheimer e hemoglobina e encontrou resultados que indicam que em idosos sem demência, tanto níveis inferiores aos normais, quanto níveis superiores aos normais estão associados com um aumento do risco para o desenvolvimento de Alzheimer e maior declínio cognitivo.

**Tabela 12:** Avaliação dos parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer, em comparação ao grupo controle

	Alzheimer		Controle		P
	M	DP	M	DP	
Hemácias (milhões)	4,5	0,5	4,7	0,5	0,257
Hemoglobina (g/dl)	14,0	1,5	13,7	1,5	0,514
Hematócrito (%)	41,3	4,3	41,6	5,0	0,815
VCM ( $\mu^3$ )	91,3	4,2	89,0	5,0	0,091
HCM (pg)	31,0	1,9	29,4	1,6	<b>0,002</b>
CHCM (%)	33,9	1,3	33,1	1,7	0,056
RDW (%)	12,2	0,7	15,1	2,3	0,000
Leucócitos	7.450,0	2.302,6	6.695,9	2.160,2	0,297
Segmentados	4.452,2	1.946,2	3.832,4	1.309,9	0,205
Eosinófilos <sup>#</sup>	198,9	140,8	244,5	231,0	0,440
Basófilos <sup>#</sup>	56,6	54,7	30,4	46,4	0,084
Linfócitos <sup>#</sup>	2.114,9	715,2	1.805,0	743,6	0,180
Monócitos <sup>#</sup>	511,8	252,7	568,3	340,4	0,520
BASTÃO <sup>#</sup>	129,9	166,9	616,7	1.215,4	0,085
Plaquetas <sup>#</sup>	226.622,7	53.930,3	196.886,4	57.045,7	0,090

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média;

CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Amplitude de variação do diâmetro das hemácias. #Variáveis transformadas para realização do teste t pareado (LOG).

Além disso, foi possível observar um aumento nos neutrófilos do tipo bastão no grupo controle, com média de 616,7 células / mm<sup>3</sup> ( ± 1215,4) (p=0,085), os quais são precursores de neutrófilos segmentados, e aumentam devido à incompleta maturação dessas células em função da demanda requerida (GEBAUER; BARTHOLO, 2005).

As tabelas 13, 14 e 15 mostram os valores dos índices hematimétricos e leucocitários dos pacientes com Alzheimer nos 3 diferentes estágios da doença (CDR 1, 2 e 3) comparando-os com seus respectivos controles:

**Tabela 13:** Parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer em CDR 1, comparado ao grupo controle

	CDR1 (n=11 pares)				
	Alzheimer		Controle		P
	M	DP	M	DP	
Hemácias (milhões)	4,7	0,5	4,7	0,4	0,391
Hemoglobina (g/dl)	14,4	1,6	13,8	1,3	0,796
Hematócrito (%)	42,7	4,8	42,0	4,5	0,788
VCM ( $\mu^3$ )	91,0	2,7	89,8	4,2	0,385
HCM (pg)	30,7	1,7	29,4	1,8	0,191
CHCM (%)	33,7	1,2	32,8	1,4	0,873
RDW (%)	12,1	0,6	15,0	2,6	<b>0,014</b>
Leucócitos	7.294,5	2.733,0	7321,8	2.573,7	0,092
Segmentados	4.251,7	2.248,7	4.165,5	1.496,4	0,055
Eosinófilos <sup>#</sup>	220,1	162,7	226,3	270,8	0,189
Basófilos <sup>#</sup>	68,6	60,4	34,2	43,2	0,445
Linfócitos <sup>#</sup>	2.139,0	687,8	2.015,6	950,2	0,204
Monócitos <sup>#</sup>	561,7	305,7	698,8	417,1	0,427
BASTÃO <sup>#</sup>	81,7	178,2	984,1	1.654,1	0,463
Plaquetas <sup>#</sup>	217.636,4	28.577,4	214.600,0	62.816,0	<b>0,045</b>

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média;

CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Amplitude de variação do diâmetro das hemácias.

<sup>#</sup>Variáveis transformadas (LOG). Teste t pareado

**Tabela 14:** Parâmetros hematológicos de pacientes com doença de Alzheimer em CDR 2, em comparação ao grupo controle.

	CDR2 (n=7 pares)				
	Alzheimer		Controle		P
	M	DP	M	DP	
Hemácias (milhões)	4,3	0,4	4,5	0,6	0,954
Hemoglobina (g/dl)	13,3	1,2	13,5	2,0	0,381
Hematócrito (%)	38,8	3,4	39,5	6,5	0,763
VCM ( $\mu^3$ )	89,6	4,2	87,0	4,7	0,357
HCM (pg)	30,6	1,5	29,6	1,6	0,053
CHCM (%)	34,2	1,6	34,1	1,4	0,167
RDW (%)	12,3	0,6	15,3	2,1	<b>0,007</b>
Leucócitos	8.234,3	2.012,9	6.045,7	1.691,5	0,982
Segmentados	5.238,4	1.535,2	3.476,1	1.183,8	0,909
Eosinófilos <sup>#</sup>	140,1	101,2	261,9	202,6	0,947
Basófilos <sup>#</sup>	40,5	49,2	22,3	59,0	0,162
Linfócitos <sup>#</sup>	2.133,1	929,9	1.586,3	499,2	0,750
Monócitos <sup>#</sup>	470,5	202,5	385,7	199,3	0,396

<b>BASTÃO<sup>#</sup></b>	212,0	169,9	313,3	315,8	0,109
<b>Plaquetas<sup>#</sup></b>	266.557,1	71.956,6	182.342,9	46.364,0	0,870

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Amplitude de variação do diâmetro das hemácias. #Variáveis transformadas (LOG). Teste t pareado

**Tabela 15:** Parâmetros hematológicos de pacientes com Alzheimer em CDR 3, em comparação ao grupo controle

	CDR3 (n=4 pares)				
	Alzheimer		Controle		P
	M	DP	M	DP	
<b>Hemácias (milhões)</b>	4,4	0,3	4,9	0,2	0,031
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	14,4	1,1	14,2	0,7	0,790
<b>Hematócrito (%)</b>	42,0	1,9	44,2	2,1	0,319
<b>VCM (<math>\mu^3</math>)</b>	95,0	6,1	90,1	7,5	0,371
<b>HCM (pg)</b>	32,5	2,9	28,8	1,1	0,072
<b>CHCM (%)</b>	34,2	1,2	32,2	2,5	0,069
<b>RDW (%)</b>	12,3	1,3	15,1	2,3	0,097
<b>Leucócitos</b>	6.505,0	1.181,7	6.112,5	1.409,7	0,723
<b>Segmentados</b>	3.627,6	1.564,8	3.539,5	962,3	0,921
<b>Eosinófilos<sup>#</sup></b>	243,7	133,3	264,3	210,9	0,906
<b>Basófilos<sup>#</sup></b>	51,6	52,9	34,3	40,5	0,673
<b>Linfócitos<sup>#</sup></b>	2.017,0	508,6	1.608,3	192,4	0,143
<b>Monócitos<sup>#</sup></b>	446,6	186,1	529,0	97,9	0,555
<b>BASTÃO<sup>#</sup></b>	118,5	83,6	137,5	72,9	0,817
<b>Plaquetas<sup>#</sup></b>	181.450,0	23.316,6	173.625,0	54.423,5	0,845

VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Amplitude de variação do diâmetro das hemácias. #Variáveis transformadas (LOG). Teste t pareado

Conforme resultados apresentados na tabela 13, quando avaliado os parâmetros hematológicos dos pacientes em CDR 1 comparados a seus controles, os valores de RDW (índice de amplitude dos eritrócitos) foram de 15 % no grupo controle ( $\pm 2,6$ ), enquanto no grupo Alzheimer os valores de RDW foram de 12,1 % ( $\pm 0,6$ ) ( $p=0,014$ ). Resultado similar também foi encontrado no grupo controle referente aos pacientes com Alzheimer em CDR 2 (tabela 14), o qual apresentou média de 15,3 % ( $\pm 2,1$ ) com diferença estatística ( $p=0,007$ ).

Na prática clínica, são considerados normais valores de RDW de até 13%. A determinação do RDW é geralmente utilizada no diagnóstico diferencial de anemias e alterações em seus valores são classificados como anisocitose. Segundo Failace (2003) a anisocitose é a primeira manifestação da anemia ferropênica, podendo aparecer quando os valores de referência de hemoglobina e VCM ainda encontram-se dentro dos limites normais



como no presente estudo. No entanto a diferenciação entre anemias não pode ser realizada tomando-se apenas o RDW como parâmetro diferencial, e sim deve ser avaliado um conjunto de dados clínicos como a análise do status do ferro (MELO, 2002; MATOS, 2008).

Visto que alguns estudos tem relatado que anisocitoses podem ocorrer não só em anemias, mas por outras causas variadas como a presença de doenças crônicas, (MONTEIRO, 2010) desordens cardiovasculares, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, derrame cerebral, obstrução intestinal, síndrome da apnéia do sono, hipertensão pulmonar e hepatite B (ANI; OVBIAGELE, 2009; FELKER et al., 2007; HAMPOLE et al., 2009; LOU; WANG; MAO, 2012; OZSU et al., 2012; TONELLI et al., 2008; WANG; HUA; BAI; TANG, 2011; YESIL et al., 2011), faz-se necessário mais estudos que possam comprovar qual a relação e mecanismos envolvidos nas alterações de RDW em condições de ausência de processos anêmicos,

A tabela 13 mostra ainda que embora dentro dos valores estabelecidos como normais, houve diferença estatística entre os números de plaquetas dos pacientes com Alzheimer em CDR 1 com 217.636,4 células ( $\pm 28.577,4$ ) /mm<sup>3</sup> versus controle com 214.600,0 ( $\pm 62.816,0$ ) células/mm<sup>3</sup> (p=0,045). Os resultados mostram também um desvio a esquerda nos neutrófilos do grupo controle dos pacientes em CDR 1 sem diferença estatística (p=0,463).

Embora os estágios mais avançados da doença de Alzheimer sejam caracterizados por alterações mais severas ao paciente, quando avaliados os parâmetros hematológicos nos pacientes em CDR 3 (tabela 15), todos os parâmetros mostraram-se dentro da normalidade, e sem diferença estatística, mostrando-se diferente dos resultados encontrados no trabalho de Contri (2011) o qual avaliou os índices de hematócrito e hemoglobina de idosos com Alzheimer em CDR 3 em comparação a controles sem a doença, e evidenciou valores de hemoglobina de 11,6 ( $\pm 2,0$ ) g/dl e hematócrito de 36,6 ( $\pm 10,9$ ) % no grupo Alzheimer, e 12,9 ( $\pm 1,9$ ) g/dl de hemoglobina e 42,5 ( $\pm 13,5$ )% de hematócrito no grupo controle com diferença estatística (p<0.05).

Estudos anteriores realizados pelo Laboratório de Neurociências e Comportamento, também não encontraram desordens hematológicas nos pacientes com Alzheimer nos diferentes estágios da doença. Além da possibilidade de realmente não haver diferença entre os grupos neste CDR, tal resultado também pode ser decorrente do fato da amostra contar com apenas 4 pacientes em CDR 3, dificultando maiores conclusões.

#### **4.6 Avaliação bioquímica**

Quanto a avaliação dos elementos bioquímicos do sangue (tabela 16), os valores de ácido fólico, transferrina, vitamina B12, pré-albumina, insulina, Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT) e albumina mostraram-se dentro da faixa de normalidade estabelecida para a população idosa em cada grupo. Para estes parâmetros não houve diferença estatística entre os grupos.

Apesar da média de cada elemento estar dentro da faixa de normalidade, 4 pacientes do grupo Alzheimer (18,18%) e 3 pacientes do grupo controle (13,63%) apresentaram os níveis de vitamina B12 menores do que os valores recomendados que estão entre 180 a 914 pg/ml. Quanto aos valores de transferrina, 36,36% (n=8) dos pacientes com Alzheimer apresentaram depleção nos valores, enquanto no grupo controle somente 9,09% (n=2) dos pacientes apresentaram valores inferiores aos normais que estão entre 200 e 360 mg/dl. Os níveis de pré-albumina mostraram-se normais na maioria dos pacientes em estudo, pois somente 9,09 (n=2)% dos pacientes com Alzheimer, e 4,54% (n=1) dos pacientes controles mostraram valores menores do que os recomendados para este parâmetro que estão entre 20 e 40 mg/dl.

A avaliação nutricional pela dosagem de albumina evidenciou 63,63 % (n=14) dos pacientes com Alzheimer com estado nutricional normal, apresentando valores entre 3,5 a 5,0 g/dl que são considerados adequados, no grupo controle 50% dos pacientes (n=11) apresentaram tal resultado. A mesma avaliação detectou 18,18% (n=4) dos pacientes com Alzheimer e 45,45% (n=10) pacientes do grupo controle com valores entre 3,0 e 3,4 g/dl, caracterizando uma depleção leve nos níveis de albumina. Quatro pacientes (18,18%) do grupo Alzheimer apresentaram uma depleção moderada nos níveis de albumina, com valores que variam entre 2,1 e 2,9 g/dl, e somente 1 (4,54%) paciente do grupo controle apresentou tal resultado. Entre todos os pacientes avaliados, nenhum apresentou uma depleção grave nos níveis da proteína albumina, que acontece quando os valores desta proteína encontram-se inferiores a 2,1 g/dl.

Em nenhum dos pacientes estudados tanto do sexo feminino quando do sexo masculino, houve alteração nos níveis de AST, já na determinação de ALT, 13,63% (n=3) pacientes do sexo feminino em cada grupo (Alzheimer e controle) apresentaram valores inferiores ao valor mínimo considerado normal de 10U/L a 37 U/L. Entre o sexo masculino, 9,09% (n=2) pacientes em cada grupo apresentaram valores de 9 U/L, valores estes inferiores ao valor mínimo de AST considerado como normal para a população masculina que é 11U/L A 45U/L. Um paciente do grupo controle (4,54%) apresentou níveis elevados de ALT com valor de 65 U/L, sugerindo uma possível disfunção hepática possivelmente pelo hábito de consumo de

bebida alcoólica diariamente relatado pelo mesmo, fazendo-se necessária a avaliação de outros parâmetros marcadores de função hepática para maiores conclusões.

**Tabela 16:** Comparação dos componentes bioquímicos do sangue de pacientes com Alzheimer em comparação ao grupo controle

	Alzheimer		Controle		P
	Mulheres = 13	Homens = 9	Mulheres = 13	Homens = 9	
	M	DP	M	DP	
ÁC. FÓLICO ng/ml	11,5	6,4	13,0	6,5	0,284
VIT B12 pg/ml	300,6	183,9	320,4	151,5	0,704
TRANSFERRINA mg/dl	310,5	194,0	238,2	36,2	0,084
PRÉ-ALBUMINA mg/dl	24,5	5,3	27,7	8,5	0,128
LEPTINA ng/ml	27,8	22,1	16,2	22,0	<b>0,050</b>
INSULINA $\mu$ UI/ml <sup>#</sup>	8,5	5,5	8,1	5,5	0,845
GLICOSE mg/dl <sup>#</sup>	140,8	74,3	125,3	50,1	0,398
COLESTEROL mg/dl	161,6	35,4	186,7	56,4	0,092
HDL-C mg/dl	36,0	8,9	50,6	17,0	<b>0,001</b>
Triglicerídeos mg/dl <sup>#</sup>	175,1	98,2	151,7	100,7	0,476
VLDL mg/dl	35,3	19,5	30,4	20,1	0,452
LDL mg/dl	89,8	34,2	105,8	56,4	0,202
ALBUMINA g/dl <sup>#</sup>	3,7	0,8	3,7	0,6	0,678

Foi possível perceber altos níveis de glicose em ambos os grupos. O grupo Alzheimer apresentou média de 140,8 ( $\pm$  74,3) mg/dl de glicose sanguínea, enquanto o grupo controle apresentou 125,3 ( $\pm$  50,0) mg/dl ( $p=0,398$ ). No grupo Alzheimer apenas 27,27% ( $n=6$ ) dos pacientes apresentaram níveis inferiores a 100mg/dl de glicose plasmática conforme recomenda a Sociedade Brasileira de Diabetes (2015), e no grupo controle 22,72% ( $n=5$ ) dos pacientes. Sete pacientes do grupo Alzheimer (31,81%) e 8 pacientes do grupo controle (36,36%) apresentaram tolerância a glicose diminuída (valores  $<100$  e  $<126$ mg/dl). Nove pacientes do grupo Alzheimer (40,9%) e 8 (36,36%) pacientes do grupo controle apresentaram valores elevados de glicose com níveis acima de 126 mg/dl. Entre os pacientes com níveis elevados de glicose do grupo Alzheimer, apenas 4 tem diagnóstico confirmado de diabetes e fazem uso de metformina (antiglicemiante), enquanto no grupo controle apenas 2 pacientes.

O aumento dos níveis plasmáticos de glicose é o principal achado em quadros clínicos de diabetes mellitus. Tanto o diabetes quanto demências como o Alzheimer, são doenças altamente prevalentes e independente de associações entre si, muitas vezes coexistem em pessoas idosas, no entanto, estudos tem mostrado que alterações no metabolismo da glicose podem ter relação com o desenvolvimento de demências (WHITMER et al., 2009; CRANE et

al., 2013), e sua ocorrência precede a disfunção cognitiva e alterações patológicas, mesmo ao longo de décadas (CHEN; ZHONG, 2013), surgindo a proposta de que o Alzheimer poderia ser denominado como um diabetes tipo 3 (SUZANNE; WANDS, 2008)

Estudos tem mostrado que indivíduos diabéticos apresentam cerca de 1 a 5 vezes maior risco de desenvolver doença de Alzheimer (CHENG et al., 2012), com forte interação com outros fatores de risco como dislipidemia, presença de síndrome metabólica, resistência insulínica, hipertensão e presença do alelo  $\epsilon 4$  da apoE (STRACHAN, 2010), além de apresentarem alterações em regiões corticais do cérebro, o que pode provocar dificuldades na realização de atividades instrumentais diárias (ROBERTS et al., 2014).

Sob condições fisiológicas normais, a glicose atua como a fonte primária de energia para os neurônios no sistema nervoso central (PAPOLLA et al. 2003), porém em situações de resistência insulínica ou hiperglicemia aguda e crônica, os níveis elevados de glicose podem causar alterações estruturais no cérebro através da indução de fatores como estresse oxidativo ou disfunção mitocondrial e doença microvascular cerebral (STRACHAN, 2010).

Quando avaliado o perfil lipídico dos participantes, não houve diferenças entre os grupos com relação aos resultados de colesterol total, LDL, VLDL, e triglicerídeos. As médias dos valores de colesterol total mostraram-se dentro dos valores normais de até 200 mg/dl e sem diferença estatística entre os grupos. Apenas 3 pacientes do grupo Alzheimer mostraram valores de colesterol total limítrofes (200 a 239 mg/dl), já no grupo controle 5 (22,72%) mostraram valores limítrofes de colesterol, e 4 pacientes (18,18%) mostraram valores acima de 240 mg/dl considerados elevados. É importante ressaltar que apesar dos valores encontrados, 36,4% (n=8) dos pacientes do grupo Alzheimer fazem uso de medicamentos anti-hiperlipêmicos, enquanto no grupo controle apenas 9,09% (n=2). Alguns estudos demonstraram um efeito benéfico dos fármacos redutores do colesterol, como as estatinas, no combate à DA (POIRIER, 2003; DURON; HANON, 2008), no entanto uma recente revisão Cochrane concluiu que os medicamentos para reduzir o colesterol, tais como sinvastatina e pravastatina, não impedem o aparecimento de demência ou declínio cognitivo, no entanto podem alterar com sucesso valores de lipoproteínas para um perfil lipídico mais desejável e proteger contra doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral (MCGUINNESS et al., 2016).

Valores limítrofes de triglicerídeos foram observados nos dois grupos com 175,1( $\pm$  98,2) mg/dl para o grupo Alzheimer e 151,7, ( $\pm$  100,0) mg/dl para o grupo controle (p= 0,476), onde a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda níveis inferiores a 150mg/dl.

Destaca-se a predominância de valores altos de triglicérides, presente em 36,26% dos pacientes com Alzheimer e 22,72% dos pacientes do grupo controle.

A média de LDL no grupo Alzheimer foi de 89,8 ( $\pm$  34,2) mg/dl e 105,8 ( $\pm$  56,4) mg/dl no grupo controle. Não houve diferença estatística entre os grupos no entanto, ambos os valores encontram-se acima do recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, que recentemente diminuiu o valor preconizado como ótimo de 100 mg/dl para 70 mg/dl para pacientes de alto risco, que são aqueles pacientes com doença cardiovascular, diabetes, doença renal crônica ou histórico familiar de hipercolesterolemia. Os valores de VLDL não mostraram alterações, estando abaixo de 40 mg/dl.

Ainda se tratando da avaliação do perfil lipídico, destacam-se as diferenças do grupo controle e grupo Alzheimer em respeito à fração HDL do colesterol. Os níveis de colesterol HDL foram mais baixos no grupo Alzheimer com média de 36,0 ( $\pm$  8,9) mg/dl, quando comparados ao grupo controle que apresentou média de 50,6 ( $\pm$  17,0) mg/dl ( $p=0,004$ ). Dezesesseis pacientes, correspondendo a 72,72% do grupo Alzheimer, apresentaram valores de colesterol HDL inferiores ao valor mínimo recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013) de 40mg/dl, enquanto no grupo controle esse achado foi presente em 36,36% dos pacientes.

Embora o colesterol HDL seja amplamente conhecido pelo seu papel fundamental no transporte reverso do colesterol, que é o processo através do qual o excesso de colesterol é removido dos tecidos e transportado para o fígado (MINEO; SAUL, 2012), alguns estudos epidemiológicos relatam haver associação protetora entre o colesterol HDL e o comprometimento cognitivo (GUGLIELMOTTO et al., 2010; KRAMER et al., 2006, VARGAS, 2013), e outros trabalhos também tem avaliado os níveis plasmáticos do colesterol HDL em pacientes com Alzheimer.

Este estudo corrobora com achado de Vargas (2013), onde o grupo demência apresentou níveis mais baixos de HDL colesterol do que o grupo controle, sendo 39,84mg/dl para o grupo demência e 50,66 mg/dl para o grupo controle ( $p=0,048$ ). Contri (2011) encontrou média de 46,73 mg/dl de colesterol HDL no grupo de pacientes com Alzheimer e 50,5 mg/dl no grupo controle sem encontrar diferença estatística entre os grupos.

Na pesquisa de Bonareket et al. (2000) e Zuliani et al. (2010), foi encontrado um risco maior de demência e comprometimento cognitivo em indivíduos com baixos níveis de colesterol HDL e em estudo de acompanhamento de 5 anos de Singh-Manoux e colaboradores (2005) observou-se que a diminuição dos níveis de HDL estava associada ao declínio de memória. Launer et al. (2001), associou níveis mais altos de colesterol HDL a um maior

número de placas neuríticas e de novos neurofibrilares, sugerindo que tal lipoproteína teria papel na patogênese do Alzheimer. Outros pesquisadores, Mielke et al. (2005) e Reitz et al. (2004) não encontraram associação entre valores de perfil lipídico e risco de desenvolvimento de Alzheimer.

As diferentes atividades neuroprotetoras ligando o HDL e Alzheimer, incluem manutenção da plasticidade sináptica, ação anti-inflamatória, antioxidante, e embora resultados controversos na literatura, alguns mecanismos tem sido propostos subjacentes à associação entre o HDL-C e o declínio cognitivo.

Segundo McGrowder et al. (2011) o HDL tem a capacidade de se ligar a beta-amilóide e manter a sua solubilidade no plasma e no líquido cefalorraquidiano, prevenindo a deposição desta no cérebro, e conseqüentemente diminuindo a formação e deposição de placas senis. Quando ligado a beta-amilóide, o colesterol HDL inibe a sua oligomerização, processo que representa o maior passo na transformação do peptídeo monomérico não tóxico para a forma agregada tóxica.

Outra possibilidade de explicação se dá pelo fato de que segundo Riwanto e Landmesser (2013), várias comorbidades associadas ao aumento do risco de Alzheimer também estão associadas a diminuição nos níveis de HDL, e níveis adequados de colesterol HDL podem conferir uma ação protetora a tais comorbidades como por exemplo a aterosclerose, o que pode desempenhar um papel importante na preservação de regiões cerebrais envolvidas na função da memória verbal.

Neste trabalho foi possível encontrar níveis elevados de leptina em ambos os grupos. O grupo Alzheimer apresentou os maiores valores com média de 27,8 ( ± 22,1) ng/ml, enquanto no grupo controle a média dos valores encontrados foi 16,2 ( ± 20 ) ng/ml (p=0,05). Os níveis normais de leptina para indivíduos com índice de massa corporal entre 18 e 25 kg/m<sup>2</sup> estão entre 2 a 5,60 ng/ml para homens e 3,7 a 11,10 ng/ml em mulheres. A média de leptina das pacientes do sexo feminino com Alzheimer foi 35,6 ( ± 23, 35) ng/ml e no sexo masculino a média foi 16,49 ( ± 15,06) ng/ml. No grupo controle a média dos valores de leptina das pacientes do sexo feminino foi de 28,27 ( ± 4,12) ng/ml, enquanto no sexo masculino foi de 26,36 ( ± 2,74) ng/ml.

Os indivíduos com sobrepeso no grupo Alzheimer, mostraram valores médios de 42,35 ( ± 18,67) ng/ml de leptina, maiores que os pacientes classificados em estado de eutrofia e magreza, que apresentaram níveis de leptina de 17,41 ( ± 15,27) ng/ml e 2,03 ( ± 0,46) ng/ml respectivamente, enquanto no grupo controle os pacientes com sobrepeso apresentaram média

de 19,52 ( $\pm$  26,99) ng/ml e os pacientes eutróficos apresentaram média de 11,5 ( $\pm$  11,71) ng/ml.

Os resultados do presente trabalho mostram-se diferentes de outros trabalhos já realizados. Baranowska-Biket al. (2015), encontrou níveis menores de leptina no grupo Alzheimer (12,8 ng/ml) em relação ao grupo controle (16,5 ng/ml;  $p < 0,05$ ). Bigalkeet al. (2011) e Kumar et al. (2014), também encontraram níveis menores de leptina no grupo Alzheimer comparado aos controles.

O estudo de Theodoropoulou et al. (2012) não mostrou alterações nos níveis de leptina do grupo Alzheimer em relação ao grupo controle. Da mesma forma, outro estudo (WARRE; HYNAN; WEINER, 2012), envolvendo 148 pacientes com DA e 198 pacientes controles, não conseguiu encontrar diferença significativa nos níveis de leptina entre os dois grupos.

Visto que os níveis de leptina plasmática podem variar em função de fatores como índice de massa corporal, percentagem de gordura corporal, necessidades energéticas, metabolismo, hormônios e gênero (MAGALHÃES et al., 2015), as incongruências dos dados encontrados nos diferentes trabalhos discutidos acima, pode ser uma consequência de diferenças metodológicas como por exemplo, amostra composta somente por mulheres como no estudo de Baranowska-Bik et al. (2015), e pareamento feito de acordo com índice de massa corporal (THEODOROPOULOU et al., 2012).

A leptina é um hormônio que desempenha um papel fundamental na regulação da ingestão de alimentos e peso corporal, através de suas ações de regulação de neurônios no hipotálamo, entretanto, estudos tem demonstrado que receptores de leptina são encontrados não só no hipotálamo, mas também em regiões do córtex e hipocampo, duas grandes áreas afetadas no Alzheimer (SCHWARTZ et al., 1996; HAKANSSON et al., 1998), por isso a leptina tem sido a adipocina mais estudada em relação a estrutura, função do cérebro, cognição e envelhecimento, e hipóteses sugerem que a leptina pode ter um papel importante na patologia do Alzheimer e conferir efeitos protetores ao cérebro (TEZAPSIDIS et al., 2009).

Entre os efeitos protetores da leptina contra o desenvolvimento do Alzheimer, destacam-se a depuração e regulação da síntese de beta amiloide, redução da fosforilação da proteína tau, neuroproteção incluindo atenuação da morte celular por apoptose, proteção contra o estresse oxidativo (PAZ-FILHO; WONG; LICINIO, 2010). Segundo Fewlass et al., (2004) a leptina pode reduzir o peptídeo beta-amilóide extracelular bloqueando a ação da B-secretase e aumentando a recaptção por endocitose dependente de ApoE, além disso estudos em linhagens de células neuronais humanas, a leptina parece promover a fosforilação e

desativação da principal enzima responsável pela hiperfosforilação da tau, denominada glicogênio sintase quinase beta (GSK-3 $\beta$ ) (GRECO, 2009).

Segundo Fadel, Jolivalt e Fau-Reagan (2013), a leptina atua no hipocampo promovendo a plasticidade sináptica, aumento da neurogênese e transmissão sináptica, e níveis elevados de leptina tem sido associados com uma diminuição do risco de desenvolvimento de demências, em especial o Alzheimer (LIEB et al., 2009), e aumento do volume de matéria cinzenta nas regiões do hipocampo e cerebelo (NARITA et al., 2009).

Apesar de estudos relatarem que níveis elevados de leptina conferem proteção cerebral e menor risco de desenvolvimento de demência, os resultados de Al Hazzouri et al. (2013) confirmam evidências de que situações de elevações nos índices de massa corporal podem comprometer os efeitos protetores da leptina sobre o cérebro.

Como sobrepeso e obesidade são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de Alzheimer (INELMEN et al., 2010) alguns estudos suportam a hipótese de que a homeostase da leptina parece estar alterada em pacientes nessas condições, o que poderia levar ao desenvolvimento de uma resistência cerebral à leptina (EMMERZAAL et al., 2015; MCGUIRE; ISHII, 2016), e ocorrer uma incapacidade da leptina em entrar no fluido cérebro-espinhal para alcançar as regiões hipotalâmicas.

Rajagopalan et al. (2013), encontraram fortes associações em níveis plasmáticos elevados de leptina e déficits do volume cerebral em regiões do lobo frontal, parietal, temporal e occipital, tronco cerebral e cerebelo, diante do exposto, é importante ressaltar que neste trabalho o grupo Alzheimer apresentou maiores valores de leptina comparados aos controles, apresentando hiperleptemia, o que pode ser indicativo de uma resistência a este hormônio, a qual pode ser ocasionada tanto pela alteração da sua síntese e/ou secreção, alterações no transporte cerebral, anomalias nos receptores e ou posterior sinalização, sugerindo que as taxas deste hormônio no líquido estariam deprimidas (CISTERNAS, 2002; ROMERO; ZANESCO, 2006). No entanto sugere-se que sejam realizados mais estudos avaliando as concentrações de leptina em idosos com Alzheimer, pois somente uma dosagem pode não fornecer valores clínicos.

Algumas limitações devem ser consideradas. As informações coletadas sobre morbidade foram provenientes de auto-relato do entrevistado, uma estratégia que estima as prevalências com menor custo e de forma acessível e rápida, mas que pode apresentar erros de classificação. A amostra contou com poucos pacientes em CDR 3, o que pode ter dificultado as avaliações e comparações dos pacientes nos diferentes estágios da doença. Poucos trabalhos avaliam idosos com Alzheimer que vivem em ambientes domiciliares, pois a



maioria dos trabalhos concentra-se em avaliar idosos institucionalizados. Embora em função do tipo de estudo realizado (descritivo e transversal) os resultados deste trabalho não possam ser generalizados, mas como característicos da população estudada, abre espaço para novas pesquisas.

## **5 CONCLUSÕES**

- O declínio cognitivo mostrou ter associação com déficit nutricional
- Não houve presença de anemias ou outras desordens hematológicas tanto no grupo Alzheimer quanto no grupo controle
- Pacientes com Alzheimer parecem ter maiores níveis séricos de leptina quando comparados a idosos sem a doença
- O colesterol HDL, conhecido como colesterol bom, mostrou níveis reduzidos em pacientes com Alzheimer em comparação aos controles.

Demonstra-se que marcadores nutricionais bioquímicos parecem ter influência no estado de saúde geral do paciente, e estado cognitivo. Diante dos resultados apresentados, verifica-se a importância de mais estudos referentes a população idosa, especialmente a população de idosos com Alzheimer, uma vez que cada vez mais será frequente deparar-se com diagnósticos de transtornos demenciais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACUNA, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004, v.48, n.3, p. 345-361. 2004.

AL HAZZOURI, A. Z. et al. Leptin, mild cognitive impairment, and dementia among elderly women. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 68, n. 2, p. 175-180, 2013.

ALMEIDA, O.P. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivo de Neuropsiquiatria.** v.56 (3-B), p.605-612. 1998.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL: The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. **World Alzheimer Report.** August, 2015

ANDRADE, D. D. G. Et al. Mini Avaliação Nutricional, avaliação da capacidade cognitiva e funcional de idosos de uma instituição de longa permanência no município de Ipatinga, Minas Gerais. **Nutri Gerais: Revista Digital de Nutrição,** Ipatinga, v. 3, n. 5, p.428-443, 2009

ANI, C.; OVBIAGELE, B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. **Journal Of The Neurological Sciences,** [s.l.], v. 277, n. 1-2, p.103-108, fev. 2009.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Facts and Figures, **Alzheimer's & Dementia,** v.9, n.2, 2013.

BALTHAZAR, J. **Avaliação da memória e das características neuropatológicas da Doença de Alzheimer, em um modelo experimental, após estimulação em ambiente enriquecido.** 2013. 31 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia)-Instituto de Ciências biomédicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013.

BARANOWSKA-BIK, A. et al. Plasma leptin levels and free leptin index in women with Alzheimer's disease. **Neuropeptides**, [s.l.], v. 52, p.73-78, ago. 2015.

BICUDO-SALOMÃO, A.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E.; CAPOROSI, C. Risco nutricional em cirurgia avaliado pelo Índice de Massa Corporal ajustado ou não para pacientes idosos. **Arquivos de gastroenterologia**. São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-223, 2006.

BIGALKE, B. et al. Adipocytokines and CD34+ Progenitor Cells in Alzheimer's Disease. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.1-6, 25 maio 2011.

BONAREK, M. et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. **Neuroepidemiology**, [s.i.], v. 19, n. 3, p.141-148, 2000.

BONINI, J. S. et al. Psychophysiological, cognitive and behavioral aspects of malnutrition in Alzheimer's disease: a review. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.245-256, 27 dez. 2014.

BOTTINO, C. M. C. et al. Validade e Confiabilidade da Versão brasileira do CAMDEX. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 59, Suppl 3, p. 20, 2001.

BRADLEY-WHITMAN et al. A Novel Plasma Based Biomarker of Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**. v. 47, n. 3, p.761-71, 2015

BRASIL. Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 22 nov. 2013.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). *Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BROOKMEYER, R. et al. Survival following a diagnosis of Alzheimer's disease. **Archives of Neurology**, v. 59, n. 11, p. 1764-1767, 2002.

BURLÁ, C.; CAMARANO, A. A.; KANSO, S. Panorâma prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência e Saúde Coletiva**, Porto, v. 18, n. 10, p.2949-2956, 2013.

CAIXETA L., et al. **Doença de Alzheimer**. Porto Alegre: Artmed, 2012. 504 p.

CANINEU, P.R. Doença de Alzheimer. In: CAOVIALLA, V. P., CANINEU, P. R. (Org.). **Você não está sozinho**. São Paulo, SP: Abraz, 2002. p. 11-17.

CARVALHO, W F. Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-hematologia - 8ª ed., 2008.

CASTRO, P.R.; FRANK, A.A. Miniavaliação nutricional na determinação do estado de saúde de idosos com ou sem a doença de Alzheimer: aspectos positivos e negativos. **Estud. interdiscipl. Envelhec**, v. 14, n. 1, p. 45-64, 2009.

CERVEIRA, M.O. **Rastreio Cognitivo: Deve ser rotina no atendimento médico dos idosos?** 2010. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

CHENG, G. et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. **Internal medicine journal**, v. 42, n. 5, p. 484-491, 2012.

CHEN, Z.; ZHONG, C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. **Progress In Neurobiology**, [s.l.], v. 108, p.21-43, set. 2013.

CHUMLEA, W.C. et al. Estimating stature from knee height for person 60 to 90 years of age. **The Journal of the American Medical Association**, v.33, n. 2, p. 116-120, 1985.

CISTERNAS, J.R. Fisiologia do tecido adiposo e leptina. In: DOUGLAS, Carlos Roberto. Tratado de Fisiologia aplicado à Nutrição. São Paulo: Robe Editorial, 2002, p.805.

CISTERNAS, J.R.; VARGAS, J.; MONTE, O. **Fundamentos de Bioquímica Experimental**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

COELHO, F. G. et al. Desempenho Cognitivo em diferentes níveis de escolaridade de adultos e idosos ativos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 15, n. 1, p. 7-15, 2012

COELHO, Maria Auxiliadora Santa Cruz, AMORIM, Renata Borba de. In: **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu: 2007.

COIN, A. et al. Nutritional predictors of cognitive impairment severity in demented elderly patients: the key role of BMI. **J Nutr Health Aging**, Padova, v. 16, n. 6, p.553-556, 2012.

CRANE, P. K. et al. Glucose levels and risk of dementia. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 6, p. 540-548, 2013.

CUNHA, F. C. M. et al. Abordagem funcional e centrada no cliente na reabilitação de idoso com demência de Alzheimer avançada. **Rev. Ter. Ocup. Univ. São Paulo**, v. 22, n. 2, p. 145-152, maio/ago. 2011.

DEBETTE, S. et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. **Annals Of Neurology**, [s.l.], p.136-144, 2010. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/ana.22062.

DELGADO, A. F. **Avaliação da concentração de citocinas e suas relações com o estado metabólico nutricional na criança gravemente doente**. 2005. 163 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciências, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

DONINI, L. M. et al. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 16, n. 1, p. 89-98, 2012.

DROOGSMA, E. et al. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: Prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. **J Nutr Health Aging**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.606-610, 18 mar. 2013.

DUBOIS, B. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. **The Lancet Neurology**. v. 6, n. 8, p. 734-746, 2007.

DUDLEY, R.F. Imunoensaio por quimioluminescência: uma alternativa de radioimunoensaio (RIA). **Socied. Amer. Patol. Clin** .v. 28, n.4, p: 5-10. Abr. 1990

DURON, E.; HANON, O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. **Vasc Health Risk Manag**, v. 4, n. 2, p. 363-81, 2008.

EMMERZAAL, T. L. et al. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 3, p. 739-755, 2015.

FADEL, J. R. et al. Food for thought: the role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. **Ageing research reviews**, v. 12, n. 3, p. 764-776, 2013.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação** . 4 ed. Porto Alegre. Artmed, 2003.

FARID et al. Cognitive impairment and malnutrition, predictors of all-cause mortality in hospitalized elderly subjects with cardiovascular disease. **Arch Cardiovasc Dis**. v.106, n.4,p.188-195, apr/2013.

FAXÉN-IRVING, Gerd et al. Body Mass Index in Different Dementia Disorders: Results from the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). **Dement Geriatr Cogn Disord Extra**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.65-75, 2014.

FELKER, G. M. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n.1, p.40-47, 2007

FERRY, M.; ROUSSEL, A.M. Micronutrient status and cognitive decline in ageing. **European Geriatric Medicine**, v.1, n.2, p.15–21, 2011.

FEWLASS, D. C. et al. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's A $\beta$ . **The FASEB Journal**, v. 18, n. 15, p. 1870-1878, 2004.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN,S.E.; MCHUGH,P.R. "Minimental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiat Res**,v.12,n.3, p.189-198, 1975.

GANGULI, M. et al. Alzheimer's disease and mortality: A 15-year epidemiological study. **Archives of Neurology**, v. 62, n. 5, p. 779-784, 2005.

GEBAUER, D. L. P.; BERTHOLO, L. C. Alterações hematológicas e dos níveis de ferro sérico em gestantes do Centro Municipal de Saúde de IJUÍ (RS). **Infarma**, Ijuí, v. 17, n. 9, p.64-69, 2005.

GILLETTE-GUYONNET, S. et al. Weight loss in Alzheimer disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda-US, v. 71, p. 637S-642S, 2000.

GOÉS, V. F. **Avaliação Bioquímica e Nutricional de Pacientes com Diagnóstico Clínico da Doença de Alzheimer**. 2012. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro Oeste, Guarapuava, 2012.

GOES, V. F. et al. Nutritional status and food intake of Brazilian patients at various stages of Alzheimer's disease: A cross-sectional study. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 2, 2014.

GONSALES, S. C. R. et al. Recomendações e necessidades diárias.In: **Nutrição na terceira idade**. São Paulo: Sarvier, 2005

GRATÃO, A.C.M. **Demanda do cuidador familiar com o idoso demenciado**. 2006. 90 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)-Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.

GRECO, S. J. et al. Leptin inhibits glycogen synthase kinase-3 $\beta$  to prevent tau phosphorylation in neuronal cells. **Neuroscience letters**, v. 455, n. 3, p. 191-194, 2009.

GREEBWOOD, C.E. et al. Behavioral disturbances, not cognitive deterioration are associated with altered food selection in seniors with Alzheimer's disease. **J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.** v.60, n. 4, p. 499-505, 2005

GUÉRIN, O. et al. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 2, p. 435-441, 2005.

GUERRA, L. T. **Transferrina e pré-albumina sérica como marcadoras da resposta do suporte nutricional em pacientes com câncer de esôfago.** 2008. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

GUERREIRO, R. et al. TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. **N Engl J Med**, v.368, n.2, jan.2013.

GUGLIELMOTTO. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-8, 2010.

GUIGOZ, Y., VELLAS, B., GARRY, PJ. Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the elderly. **Nestlé nutrition workshop series**,v1, 1999.

GUIMARÃES, M.; VIANNA, L. Hiperfagia e Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, [s.l.], v. 21, p.141-147, 16 abr. 2013.

HÅKANSSON, M. L. et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 559-572, 1998.

HAMPOLE, C. V. et al. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. **American Journal of Cardiology**, v. 104, n 6 p. 868- 872, 2009.



HELZNER, E. P. et al. Survival in Alzheimer's disease: A multiethnic, population-based study of incident cases. **Neurology**, v.71, n. 19, p. 1489-1495, 2008.

HERRERA, E. et al. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, Hagerstown-US, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002.

HO, A. J. et al. Hippocampal volume is related to body mass index in Alzheimer's disease. **Neuroreport**, v. 22, n. 1, p. 10, 2011.

HOPPE, J. B. Investigação do efeito neuroprotetor da melatonina em modelo in vitro de toxicidade do peptídeo  $\beta$ -amilóide. 2009. 102f. (Dissertação de mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

INELMEN, E. M. et al. An open-ended question: Alzheimer's disease and involuntary weight loss: which comes first?. **Aging clinical and experimental research**, v. 22, n. 3, p. 192-197, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIAS ESTATÍSTICA (IBGE). **Síntese de indicadores sociais - uma análise das condições de vida da população brasileira 2013**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. 266 p.

IOSHIMOTO, G.L. **Estudo da eletrorretinografia do camundongo modelo de Alzheimer (3xTg-AD)**. 2010. 78 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

ISAIA, G. et al. Malnutrition in an elderly demented population living at home. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. v.53, p. 249–251, 2011.

JUVENCIO, D. P. **Avaliação do Estano Nutricional de Idosos Portadores de Alzheimer**. 2009. 102 f. TCC (Graduação) - Curso de Curso de Nutrição, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2008.

KINOSHITA, D. **Análise temporal de mediadores inflamatórios no tecido neuronal e na periferia em camundongos 3xTg-AD, um modelo animal para Doença de Alzheimer.** 2012. 133 f. Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

KRAMER, A.F. et al. Exercise, cognition, and the aging brain. **J Appl Physiol.** v. 101, n.4, p.1237-42, 2006.

KREUTZ, F. **Efeito do peptídeo beta-amilóide sobre a biosíntese de gangliosídeos e a avaliação da atividade neuroprotetora do GM1.** 2010. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas)-Universidade Federal do rio Grande do Sul, Porto alegre, 2010.

KUMAR, K. V. et al. Altered Serum Levels of Adipokines and Insulin in Probable Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease,** [s.l.], v. 41, n. 2, p.525-533, 2014.

LAI, M.K. et al. Reduced serotonin 5-HT1A receptor binding in the temporal córtex correlates with aggressive behavior in Alzheimer disease. **Brain Res.** v. 974, p. 82–87, 2003.

LARSON, E. B. et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer's disease. **Annals of Internal Medicine,** v. 140, n. 7, p. 501-509, 2004.

LATORRE, J. C. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. **Cardiovascular Psychiatry And Neurology,** [s.l.], v. 2012, p.1-15, 2012.

LAUNER, L. J.; WHITE, L. R.; PETROVITCH, H.; et al. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. **Neurology,** v. 57, n. 8, p. 1447-52, 2001.

LEE, K. S. et al. Nutritional risk and cognitive impairment in the elderly. **Archives of gerontology and geriatrics,** v. 48, n. 1, p. 95-99, 2009.

LEITE, M. A.; NAVEGA, M. T.; NAVEGA, F. R. F. Análise do equilíbrio e da qualidade de vida de idosos com Alzheimer e a influência na qualidade de vida do Cuidador. **Terapia Manual,** p. 408-413, 2010.

LI, Y. et al. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school - age children and adolescents. **Obesity**, v. 16, n. 8, p. 1809-1815, 2008.

LIMA, Mariana Fonseca de. Implicações Nutricionais na Doença de Alzheimer em Idosos. 2008.

LIN, K. A. ; DORAISWAMY, P. M. When Mars Versus Venus is Not a Cliche: Gender Differences in the Neurobiology of Alzheimer's Disease. **Frontiers in neurology**, v. 5, 2013.

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

LOPES, M.A., BOTTINO, C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v.60, n.1, p.61-9, 2002.

LOU, Y.; WANG, M.; MAO, W. Clinical Usefulness of Measuring Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Hepatitis B. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.1-6, 23 maio 2012

MACHADO, J. S.; FRANK, A. A.; SOARES, E.A. Fatores Dietéticos Relacionados à Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 252-257, jul./set. 2006.

MACHADO, J. et al. Estado Nutricional na doença de Alzheimer. **Rev Assoc Med Bras**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 2, p.188-191, 2009.

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

MAICÁ, A.O.; SHWEIGERT, I.D. Avaliação nutricional em pacientes graves. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.20, n.3, p.286-295, 2008.

MARTINS, C. **Avaliação Laboratorial do Estado Nutricional**. Instituto Cristina Martins Educação em Saúde. Curitiba: 2010.

MATIOLI, M. N. P. **Estudo comparativo do desempenho em testes neuropsicológicos de pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer e demência vascular**. 2005. 161 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MATOS, J. F. et al . **O papel do RDW, da morfologia eritrocitária e de parâmetros plaquetários na diferenciação entre anemias microcíticas e hipocrômicas**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 30, n. 6, Dec. 2008

MCGROWDER, D. et al. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurodegenerative Disorders, and Cancer. **Cholesterol**, [s.l.], v. 2011, p.1-9, 2011.

MCGUINNESS, B. et al. Statins for the prevention of dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews 2009**, Issue 2. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub2.

MCGUIRE, M. J.; ISHII, M. Leptin Dysfunction and Alzheimer's Disease: Evidence from Cellular, Animal, and Human Studies. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 36, n. 2, p. 203-217, 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.

MELO, M. R. et al. **Uso de índices hematimétricos no diagnóstico diferencial de anemias microcíticas: uma abordagem a ser adotada?** Rev Assoc Med Bras, v. 48, n. 3, p. 222-4, 2002.

MENDES, C.T. **Lítio e expressão gênica: Implicações para a Doença de Alzheimer**. 2008. 141 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo.

MIELKE, M. M.; ZANDI, P. P.; SJÖGREN, M.; et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. **Neurology**, v. 64, n. 10, p. 1689-95, 2005.

MINEO, C.; SHAUL, P. W. Novel Biological Functions of High-Density Lipoprotein Cholesterol. **Circulation Research**, [s.l.], v. 111, n. 8, p.1079-1090, 27 set. 2012.

MONTEIRO, L. Valores de referência do RDW-CV e do RDW-SD e sua relação com o VCM entre os pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Recife, PE. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Recife, p.1-6, 2009.

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

MOTA, M. M. P. E. et al. Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. **Estudos de Psicologia I**, Campinas, v. 25, n. 3, p.353-359, 2008.

NAJAS, M.S.; NEBULONI, C. C. Avaliação Nutricional. In: RAMOS, L. R.; TONIOLO, N. J. **Geriatrics e Geontologia**. Barueri: Manole, 2005. 299 p.

NAJAS, M.; PEREIRA, F.A.I. Nutrição. In: FREITAS, E. V. et al. (Org.). **Tratado de Geriatrics e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 838-845.

NARITA, K. et al. Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: a voxel-based morphometric study. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 992-994, 2009.

NASCIMENTO, A. M. M. A. **Associação de disfunção endotelial com alterações estruturais iniciais de aterosclerose e presença de marcadores séricos sugestivos de inflamação, disfunção endotelial e injúria vascular em crianças portadoras de Diabetes mellitus tipo 1**. 2014. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Médicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

NEVES, A. C. de O. **Espectroscopia no infravermelho próximo e métodos de calibração multivariada aplicados à determinação simultânea de parâmetros bioquímicos em**

**plasma sanguíneo.** 2013. 109 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

NOBRE, R.G.; ALMEIDA, P.C.; LIMAVERDE, P.T. Perda de peso e desnutrição em pacientes com Doença de Alzheimer em Fortaleza – CE. **Rev Bras Promoç Saúde**, Fortaleza, 25(2 Supl): 90-95, abr./jun., 2012.

OLDE, G.M. R et al. Differences in Nutritional Status Between Very Mild Alzheimer's Disease Patients and Healthy Controls. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.261-271, 2014.

OGAWA, S. Nutritional management of older adults with cognitive decline and dementia. **Geriatr Gerontol Int**, v.14, n.2, p.17-22, 2014.

OLIVEIRA, K. H. da S. P. **HIperlipemias: Uma abordagem para o diagnóstico.** 2014. 88 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014

OZSU, S. et al. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Lung**, v. 190, n. 3, p. 319-326, 2012.

PAPPOLLA, M. M. A. et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. **Neurology**, Alabama, v. 2, n. 61, p.199-205, 2003.

PAULA, V.J.R. **Inibição da fosfolipase A2 e fosforilação da proteína Tau em culturas primárias de neurônios hipocâmpais.** 2009. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PAZ-FILHO, G.; WONG, M.-I.; LICINIO, J.. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. **International Journal Of Clinical Practice**, [s.l.], v. 64, n. 13, p.1808-1812, 12 nov. 2010.

PERRONI, G. G. G. **Capacidade Funcional de indivíduos idosos portadores de Doença de Alzheimer.** 2007. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Saúde na Comunidade, Medicina Social, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

PFRIMER, K.; FERRIOLLI, E. Avaliação nutricional do idoso. In: **Nutrição:** da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio, 2008.

PIMENTA, F. A. P. **Fatores relacionados ai perfil lipídico, funcional, cognitivo, genético e de predição da mortalidade em pacientes idosos com depressão e demência.** 2011. 178 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

POIRIER J. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. **Trends Mol Med**, v. 9, p. 94-101, 2003.

PORTO, C. S. **A escala de avaliação de demência (DRS) no diagnóstico de comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer.** 2006. 83 f. Tese (Doutorado em Ciências)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PORTUGAL. Direção Geral de Saúde. **Nutrição e Doença de Alzheimer.** Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2015.

RAJAGOPALAN, P. et al. Fat-mass-related hormone, plasma leptin, predicts brain volumes in the elderly. **Neuroreport**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.58-62, jan. 2013.

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

ROBERTS, R. O. et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. **Neurology**, v. 82, n. 13, p. 1132-1141, 2014.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, São Paulo, v.19, n.1, p.85-91, jan./fev. 2006.

RAMOS, A.M.; STEIN, A.T; CASTRO, F.E.D.; CHAVES, M.L.F.; OKAMATO, I.; NITRINI, R. **Demência no idoso: Diagnóstico na Atenção Primária à Saúde**. Sociedade Brasileira de Medicina de Família. Comunidade Academia Brasileira de Neurologia. Projeto Diretrizes. Associação Brasileira Médica. Conselho Federal de Medicina. São Paulo, 2009.

REIS, M. C. S. **Definição de valores de referência para os índices de HOMA-IR e HOMA-BETA e sua importância em amostra populacional do Distrito Federal**. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2009

REITZ, C.; TANG, M. X.; LUCHSINGER, J.; MAYEUX, R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. **Arch Neurol**, v.61, n. 5, p. 705-14, 2004.

RESENDE, E. A. M. R. **Avaliação dos hormônios LH e FSH basais e pós GnR no diagnóstico de menopausa determinados por imunoquimioluminescência**. 2010. 144 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Patologia Clínica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2010

RIBEIRO-ALVES, M. A.; GORDAN, P. A. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.9-12, 2014.

RIWANTO, M., AND LANDMESSER, U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. **J. Lipid Res**. v. 54, p. 3227–3243, 2013.

ROLIM, T.S. **A infecção odontogênica e sua associação com a Doença de Alzheimer**. 2010. 122 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2010.

SALLES, R. F. N. **Associação da demência com intolerância à glicose e *diabetes mellitus* em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos**. 2009. 116 f. Dissertação (Mestrado em endocrinologia)-Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.



SALVADÓ, J. Effect of oral administration of a whole formula diet on nutritional and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. **Clin Nutr.** v.24, n.3, p.390-397, 2005.

SANTOS, I. S. **Prevalência de anemia em idosos, causas de persistência ou recorrência e sua relação com demência: resultados do São Paulo Ageing and Health Study.** 2009. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciências, Clínica Médica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

SCHWARTZ, M. W. et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. **Journal of Clinical Investigation**, v. 98, n. 5, p. 1101, 1996.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos. **Rev Psiquiatr.** v. 30, p. 1-17, 2008.

SGRÒ, Giovanni et al. Relationship between cognitive impairment and nutritional assessment on functional status in Calabrian long-term-care. **Cia**, [s.l.], p.105-110, jan. 2014.

SHÁ, R. C. et al. Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease. **Neurology**, Chicago, v. 19, n. 77, p.212-227, 2011.

SHEETZ, M. J. Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications. **Jama**, [s.l.], v. 288, n. 20, p.2579-2588, 27 nov. 2002.

SILVA, R. S. et al. Viajando pelo mundo: um projeto de jogo para smartphone com foco em idosos. **Art & Design Track**, Porto Alegre, v. 14, n. 12, p.148-157, nov. 2014.

SINFORIANI, E. et al. Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 30, n. 2, p. 147-154, 2010.

SINGH-MANOUX, A.; MARMOT, M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. **Journal of clinical epidemiology**, v. 58, n. 12, p. 1308-1315, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose**, v.101, n.4, out. 2013.

STRACHAN, M. W. J. RD Lawrence Lecture 2010<sup>^</sup>. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. **Diabetic Medicine**, v. 28, n. 2, p. 141-147, 2011.

SHUSTER, J. L. Palliative care for advanced dementia. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 16, n. 2, p. 373-386, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Tratamento e acompanhamento do *diabetes mellitus*. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2014

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA (Brasil). **Doença de Alzheimer: prevenção e tratamento**. Rio de Janeiro, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML) : coleta e preparo da amostra biológica. – Barueri, SP : Manole : Minha Editora, 2014.

SOLFRIZZI, V. et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 11, n. 5, p. 677-708, 2011.

SOUZA, A. S. **Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo**. 2005. 170 f. Tese (Doutorado em Psiquiatria) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

SPACCAVENTO, S. et al. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. **Archives Of Gerontology And Geriatrics**, [s.l.], v. 48, n. 3, p.356-360, maio 2009.

STUART C. Y.; ROBERT, E. H. **Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 1120 p.

STUKAS, S.; ROBERT, J.; WELLINGTON, C. I. High-Density Lipoproteins and Cerebrovascular Integrity in Alzheimer's Disease. **Cell Metabolism**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.574-591, abr. 2014.

STURMAN, Jaqueline et al. Risco Nutricional de Idosos Portadores de Mal de Alzheimer. **Revista Contexto Saúde**, Ijuí, v. 10, n. 8, p.483-490, 2011.

SUZANNE, M.; WANDS, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. **Journal of diabetes science and technology**, v. 2, n. 6, p. 1101-1113, 2008.

TEIXEIRA, J. B. et al. Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.850-860, 2015.

TEZAPSIDIS, N et al. The Leptin: a new therapeutic strategy for Alzheimer 's disease. **J. Alzheimers Dis**, [s.i], v. 16, n. 4, p.731-740, 2009.

THEODOROPOULOU A. et al. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate Alzheimer's disease. **J Nutr Health Aging**, v.16, p.472-477.

TONELLI, M. et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. **Circulation**, v. 117, n. 2, p. 163-168, 2008.

TORRES, C.A. **Glicogênio Sintase Quinase3B e Proteína Precursora do Amilóide em plaquetas de indivíduos com comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer**. 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

TRAMONTINO, V.S et al. Nutrição para idosos. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v.21, n. 3, p. 258-67, 2009.

VARGAS, K. F. M. **Avaliação de parâmetros bioquímicos gerais, perfil lipídico, eletrólitos, elementos traço e BDNF em pacientes com demência**. 2013. 102 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Saúde e Desenvolvimento, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.

VELLAS, B. et al. Overview of the MNA – Its History and Challenges. **The Journal of Nutrition, Health and Ageing**, v. 10, n. 6, p. 456-465, 2006.

WANG, Y. L. et al. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. **Internal Medicine**, v. 50, n. 24, p. 2941-2945, 2011.

WARREN, M. et al. Lipids and Adipokines as Risk Factors for Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.151-157, 2012.

WEUVE, J . et al. The Red Cell Distribution Width and Anemia in Association With Prevalent Dementia. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.99-105, 2014.

WHITE, L. et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu-Asia aging study. **Jama**, v. 276, n. 12, p. 955-960, 1996.

WHITMER, R. A. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. **Jama**, v. 301, n. 15, p. 1565-1572, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dementia a public health priority**. Geneva: WHO Technical Report Series, 2012. 112 p.

XIE, J.; BRAYNE, C.; MATTHEWS, F. E. Survival times in people with dementia: Analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7638, p. 258-262, 2008.

XU, BAO LEI et al. Effects of Caloric Intake on Learning and Memory Function in Juvenile C57BL/6J Mice. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2015, p.1-7, 2015.

YAFFE, K. et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults. The Health ABC Study. **Neurology**.v. 72, p.2029-2035, 2009.

YEŞİL, A. et al. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. **Gut liver**, v. 5, n. 4, p. 460-467, 2011.

ZAINAGHI, I.A. **Fosfolipase A2, fluidez de membrana e proteína precursora do amilóide em plaquetas na Doença de Alzheimer e comprometimento leve**. 2006. 119 f. Tese (Doutor em Ciências)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ZULIANI, G. et al. Relationship Between Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Dementia in the Elderly. The InChianti Study. **The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s.l.], v. 65, n. 5, p.559-564, 18 mar. 2010.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTOLIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA, HEMATOLÓGICA E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER, sob a responsabilidade de JULIANA SARTORI BONINI e da mestrandia JÉSSICA DUARTE VERBANECK, que irá investigar a relação entre componentes nutricionais do sangue, medidas antropométricas (peso, altura, circunferências ...) e memória em pacientes com doença de alzheimer, quando comparados a idosos sem a doença.

**1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:** Ao participar desta pesquisa você estará disponibilizando amostras de sangue para realização de exames, deverá permitir a aferição de medidas antropométricas, bem como responder a questionários sobre alimentação e hábitos diários.

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) exames, avaliações e entrevistas, sem nenhum prejuízo para você.

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

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

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

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

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

Nome do pesquisador responsável: Juliana Sartori Bonini

Endereço: Laboratório de Neurociências, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli (Campus Cedeteg), Guarapuava, Paraná

Telefone para contato: (42) 99895666 – (42) 3629 – 8162 – (42) 3629 8149

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira (08h00 às 12h00 – 13h00 às 17h00)

Nome do pesquisador responsável: Jéssica Duarte Verbaneck  
 Endereço: Laboratório de Neurociências, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Vila Carli (Campus Cedeteg), Guarapuava, Paraná  
 Telefone para contato: (42) 99445099 – (42) 3629 8162  
 Horário de atendimento: terça a sexta-feira (08h00 às 12h00 – 13h00 às 17h00)

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

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

=====

**CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

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

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

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

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

\_\_\_\_\_  
 Jéssica Duarte Verbaneck  
 Pesquisadora



## APÊNDICE B - Protocolo Geral

Esta é uma pesquisa que pretende avaliar a interrelação de componentes do sangue com o estado nutricional e cognição. Serão realizadas algumas perguntas a respeito da sua vida que são importantes para o estudo. Os dados obtidos neste questionário serão mantidos em segredo absoluto.

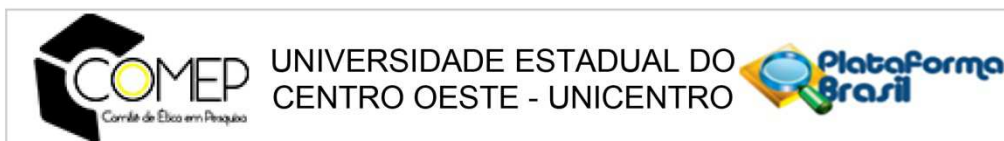
Identificação	
Quest	_____
Cartão Nacional de Saúde	_____
CID	_____
Data entrevista ___/___/_____	Data do diagnóstico ___/___/_____
1. Nome: _____	
2. Data de nascimento: ___/___/_____	
3. Telefone para contato: _____	
4. Endereço: _____	
5. Endereço de familiar: _____	
6. Telefone de familiar: _____	
7. Sexo: (1) feminino (2) masculino	Sexo _
8. Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) viúvo (4) união consensual (“amasiado”)	Ec___
9. Com quem reside: (1) sozinho (2) companheiro(a) (3) filho(a) (4) amigo	Resid_
10. O (A) Sr.(a) <b>consumia</b> bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não (pule para a questão 11) (3) não sabe (pule para a questão 11) Qual bebida alcoólica? Quantidade: (1) < 1 drink (2) 1 a 2 drinks (3) 3 a 4 drinks (4) 5 ou mais drinks Tempo de exposição em anos _____	Alco__  Qbeb _  Alcoq_
11. O(A) Sr.(a) <b>consome</b> bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não (pule para a questão 12) (3) não sabe (pule para a questão 12) Qual bebida alcoólica? Se sim: Quantidade: (1) < 1 drink (2) 1 a 2 drinks (3) 3 a 4 drinks (4) 5 ou mais drinks	Alcoh_ Qba _ Alcqa_
12. O Sr.(a) <b>fumava</b> ? (1) sim (2) não (pule para a questão 13) (3) não sabe (pule para a questão 13) Quantidade: (1) < 1 maço p/ semana (2) 1 a 2 maços p/ semana (3) 3 a 4 maços p/ semana (4) 5 ou mais maços p/ semana tempo de exposição em anos _____	Fum__    Fuqn_
13. O Sr. (a) <b>fuma</b> ? (1) sim (2) não (pule para a questão 14)	Fuv__





ANEXOS

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



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** JÉSSICA DUARTE VERBANECK

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 37355214.2.0000.0106

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

**Patrocinador Principal:** Fundação Araucária

**DADOS DO PARECER**

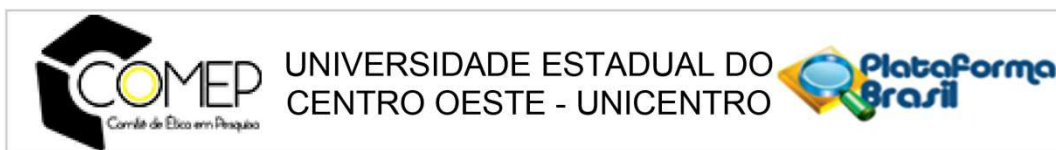
**Número do Parecer:** 968.931

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

**Apresentação do Projeto:**

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

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



Continuação do Parecer: 968.931

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

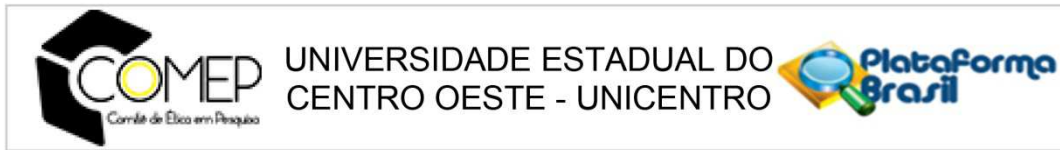
#### **Objetivo da Pesquisa:**

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 968.931

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

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

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

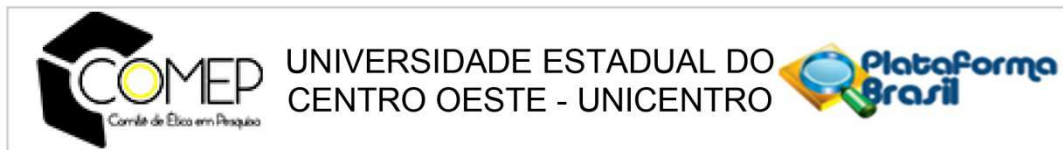
**Recomendações:**

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

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

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





Continuação do Parecer: 968.931

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

Não há.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

GUARAPUAVA, 02 de Março de 2015

---

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

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



## ANEXO II - Escala CDR

- **Questionário para o INFORMANTE**

**MEMÓRIA (I)**

1. Ele/ela (paciente) tem problemas de memória ou raciocínio?  Sim  Não
- 1.1 Se sim, estes problemas acontecem sempre?  Sim  Não
2. O paciente consegue memorizar uma pequena lista de compras?  Geralmente  As vezes  Raramente
3. Você notou perda de memória do paciente no último ano?  Geralmente  As vezes  Raramente
4. Ele/ela consegue lembrar de acontecimentos recentes?  Geralmente  As vezes  Raramente
5. A perda de memória está interferindo nas atividades diárias que o doente era capaz de fazer há alguns anos atrás?  Sim  Não
6. Ele/ela esquece de um acontecimento importante (ex. festa, casamento, viagem) algumas semanas depois de acontecido?  Geralmente  As vezes  Raramente
7. O paciente esquece detalhes marcantes deste evento importante?  Geralmente  As vezes  Raramente
8. Ele/ela esquece completamente informações importantes do passado (ex. data de nascimento/casamento, local de emprego)?  Geralmente  As vezes  Raramente
9. Conte-me algum acontecimento recente e marcante, que o paciente deveria lembrar (ex. viagem, festa, visita). Anotar detalhes como: local do evento, momento do dia, quem estava presente, quanto durou, como o paciente chegou lá, etc.
- O paciente não pode estar presente neste momento!!**

---



---



---



---



---



---



---

10. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 11. Local de nascimento: \_\_\_\_\_

12. Última escola que o doente frequentou? Nome: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

13. Qual foi o emprego principal do paciente (do cônjuge caso não tenha trabalhado)? \_\_\_\_\_

14. Qual foi o último emprego do paciente (ou do cônjuge)? \_\_\_\_\_

15. Em que ano o paciente (ou cônjuge) se aposentou? \_\_\_\_\_

**ORIENTAÇÃO (I)**

1. Com que frequência o paciente sabe corretamente o DIA DO MÊS?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
2. Com que frequência o paciente sabe corretamente em que MÊS estamos?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
3. Com que frequência o paciente sabe corretamente em que ANO estamos?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
4. Com que frequência o paciente sabe corretamente em que DIA DA SEMANA estamos?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
5. O paciente ao conversar tem dificuldade em situar os acontecimentos no tempo?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
6. Ele/ela consegue se orientar em ruas familiares/conhecidas?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
7. Ele/ela consegue ou sabe se deslocar de um local para o outro, fora da área próxima a sua residência?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder
8. O doente consegue se orientar dentro de casa?  
 Geralmente     Algumas vezes     Raramente     Não sabe responder

**JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS (II)**

1. De um modo geral, se tivesse que avaliar a capacidade do doente para resolver um problema, consideraria esta capacidade:  
 Tão boa como no passado  
 Boa, mas não tanto como no passado  
 Suficiente/razoável  
 Má  
 Sem qualquer capacidade/insuficiente
2. Qual a capacidade do doente para lidar com pequenas somas de dinheiro (ex. calcular troco)?  
 Nenhuma perda de capacidade  
 Perda moderada da capacidade  
 Perda grave da capacidade
3. Qual a capacidade do paciente para lidar com assuntos financeiros mais complexos (ex. pagar conta, usar cheques)?  
 Nenhuma perda de capacidade  
 Perda moderada da capacidade  
 Perda grave da capacidade

4. Como o paciente lida com uma pequena emergência em casa (ex. cano furado, pequeno incêndio)? Por que?

- Tão bem quanto antigamente
- Pior do que antes, devido às alterações de memória/raciocínio/pensamento
- Pior do que antes, devido a outras razões (Quais? \_\_\_\_\_)

5. O paciente consegue entender alguma situação quando isto é explicado para ele?

- Geralmente       Às vezes       Raramente       Não sei responder

6. Ele/ela se comporta de forma adequada, da maneira como costumava ser normalmente, nas situações sociais e na interação com outras pessoas?

- Geralmente       Às vezes       Raramente       Não sei responder

### **ATIVIDADES NA COMUNIDADE (I)**

#### **Trabalho/Ocupação**

1. O paciente ainda trabalha?       Sim       Não       Não aplicável

Sim – prossiga para a pergunta 3

Não – prossiga para a pergunta 2

Não aplicável – prossiga para a pergunta 4

2. Os problemas de memória/raciocínio contribuíram para a decisão do paciente em se aposentar? (Pergunta 4 é a próxima)       Sim       Não       Não aplicável

3. O doente tem dificuldades no emprego, devido aos problemas de memória/raciocínio?

- Sim       Não       Não aplicável

#### **Vida social/Atividade social**

4. O paciente já dirigiu alguma vez um automóvel?       Sim       Não       Não aplicável

Se SIM: Ainda dirige?       Sim       Não       Não aplicável

Se NÃO: É devido aos problemas de memória/raciocínio?       Sim       Não       Não aplicável

5. O paciente é capaz de fazer compras sozinho(a)?

- Raramente ou nunca (precisa ser ajudado em qualquer ida às compras)
- Às vezes (Compra apenas algumas coisas, compra coisas dobradas e/ou esquece de outras )
- Geralmente       Não sabe responder

6. O paciente consegue realizar atividades fora de casa sozinho?

- Raramente ou nunca (de um modo geral precisa de ajuda em qualquer atividade)
- Às vezes (tem participação limitada e/ou rotineira de atividades religiosas, reuniões, cabeleireiro, etc)
- Geralmente (participação ativa em atividades)       Não sabe responder

7. O paciente é levado para atividades sociais fora de casa?       Sim       Não

Se NÃO – Por que? \_\_\_\_\_

• **Questionário para o PACIENTE**

**MEMÓRIA (P)**

1. Você tem problemas de memória ou raciocínio? Sim  Não
2. Há pouco o seu (marido, mulher, etc) me contou um acontecimento importante que ocorreu recentemente com o senhor (a). Poderia me contar o que aconteceu? (incentivar que sejam que o paciente diga datas, local, pessoas. Se for necessário pode identificar o acontecimento sem contar detalhes). Correto  Parcialmente correto  Incorreto
3. Vou dizer o nome e o endereço de uma pessoa, gostaria que você memorizasse, pois vou pedir para repetir mais adiante. (Repetir no máximo 3 vezes o nome e o endereço e dar 3 tentativas para o paciente. Sublinhar os itens repetidos corretamente em cada tentativa).

	Nome	Sobrenome	Rua	Número	Bairro
Tentativa 1	Maria	Da Silva	Rua Saldanha Marinho	54	Centro
Tentativa 2	Maria	Da Silva	Rua Saldanha Marinho	54	Centro
Tentativa 3	Maria	Da Silva	Rua Saldanha Marinho	54	Centro

4. Qual a sua data de nascimento? \_\_\_\_\_
5. Onde você nasceu? \_\_\_\_\_
6. Qual é o nome da última escola em que você estudou? Nome: \_\_\_\_\_  
Lugar: \_\_\_\_\_ Grau: \_\_\_\_\_
7. Qual foi o seu emprego principal? (ou do marido caso não tivesse emprego) \_\_\_\_\_
8. Pode repetir o nome e o endereço que eu falei para o senhor (a) agora há pouco? (Sublinhar os itens repetidos corretamente em cada tentativa).

	Nome	Sobrenome	Rua	Número	Bairro
Tentativa 1	Maria	Da Silva	Rua Saldanha Marinho	54	Centro

**ORIENTAÇÃO (P)**

Registre literalmente a resposta do doente a cada pergunta!

1. Que dia é hoje (data numérica)? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
2. Qual é o dia da semana? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
3. Em que mês estamos? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
4. Qual é o ano? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
5. Que lugar é este aqui? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
6. Qual o nome desta cidade? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto
7. Sem olhar no relógio, sabe me dizer que horas são agora? (aceitar  $\pm 1$  hora)
- Hora verdadeira: \_\_\_\_\_ Hora dada pelo paciente: \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto

8. Na sua opinião (entrevistador), o paciente sabe quem é o seu informante? Sim Não

### JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS (P)

Instruções: Caso a resposta inicial do doente não mereça uma avaliação de 0, insista no assunto para identificar o melhor entendimento do problema por parte do doente. Marque com um círculo a resposta que mais se aproxima.

#### Semelhanças

1. Se eu perguntar qual a semelhança entre uma banana e uma laranja, uma resposta certa seria dizer que as duas são frutas. Agora gostaria que o senhor (a) me diga em que são parecidos/semelhantes:

1.1 Cachorro e leão! Resposta: \_\_\_\_\_

Animais, mamíferos, carnívoros  Resposta concreta (4 patas, rabo, pelo)  Resposta sem sentido ou NS

1.2 Mesa e cadeira! Resposta: \_\_\_\_\_

Mobília, móveis  Resposta concreta (de madeira, com pés)  Resposta sem sentido ou NS

#### Diferenças

1. Se eu perguntar qual a diferença entre uma colher e uma pá, uma resposta certa seria dizer que a colher é um utensílio para pegar alimentos e a pá para abrir um buraco no chão, por exemplo. Agora gostaria que o senhor (a) me diga em que são diferentes:

1.1 Açúcar e vinagre! Resposta: \_\_\_\_\_

Doce e ácido  Resposta concreta (para colocar no café e outra salada)  Resposta sem sentido ou NS

1.2 Roubo e engano! Resposta: \_\_\_\_\_

Intencional e não intencional  Só explica um deles  Resposta sem sentido ou NS

#### Cálculos

1. Quantas moedas de 50 centavos são necessário para ter R\$ 2,00? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto

2. Quantas notas de 5 reais são necessárias para ter R\$ 20,00? \_\_\_\_\_ Correto  Incorreto

3. Agora eu vou lhe pedir para fazer algumas contas. Quanto é:

20 – 3: \_\_\_\_\_ 17 – 3: \_\_\_\_\_ 14 – 3: \_\_\_\_\_ 11 – 3: \_\_\_\_\_ 8 – 3: \_\_\_\_\_ 5 – 3: \_\_\_\_\_

Correto  Parcialmente correto  Incorreto

**Crítica**

1. Se você chegasse numa cidade desconhecida e quisesse localizar um amigo, como faria? \_\_\_\_\_

Consultava uma lista telefônica, telefonava para um conhecido em comum

Telefonava para a polícia

Resposta sem sentido ou não sabe

2. O que você faria se visse fumaça saindo da janela de seu vizinho? \_\_\_\_\_

Chamava os bombeiros, avisava as pessoas e/ou ajudava

Dá apenas uma alternativa correta

Resposta sem sentido ou não sabe

3. Porque o senhor (a) acha que está sendo entrevistado (realizando este exame)? Qual é seu estado de saúde?

Bom discernimento

Discernimento parcial

Pouco discernimento

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

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

## ANEXO III – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

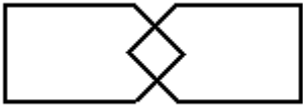
Agora, gostaria de fazer algumas perguntas sobre a sua memória e capacidade de raciocínio. Não há respostas sobre a sua memória e capacidade de raciocínio. Não há respostas certas ou erradas e algumas perguntas podem parecer sem sentido. Mas eu gostaria que o Sr. (a) prestasse atenção e respondesse todas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

Interpretação:

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

<p>48. Qual é &lt;LEIA AS ALTERNATIVAS&gt; em que estamos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O dia da semana: _____</li> <li>• O dia do mês: _____</li> <li>• O mês: _____</li> <li>• O ano: _____</li> </ul> <p>A hora aproximada: _____: _____</p>	<p>dias __  diam __  mês __  ano __  hora __</p>
<p>49. Qual é &lt;LEIA AS ALTERNATIVAS&gt; onde estamos?</p> <p>50. A cidade ( ) Guarapuava ( ) outra ( ) não sabe</p> <p>51. O bairro: _____ ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>52. O estado ( ) PR ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>53. O país ( ) Brasil ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>54. A peça da casa/apto: _____ ( ) outra ( ) não sabe</p> <p>SE ESTIVER NA RUA, PERGUNTE:</p> <p>Em que lado da sua casa estamos? _____ ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>cidade __  bairro __  estado __  país __  peça __</p>
<p>55. Eu vou lhe dizer o nome de três objetos: CARRO, VASO, TIJOLO. O Sr(a) poderia repetir para mim?</p> <p>( ) carro ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) vaso ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) tijolo ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>carro __  vaso __  tijolo __</p>
<p><b>REPITA AS RESPOSTAS ATÉ O INDIVÍDUO APRENDER AS TRÊS PALAVRAS → (5 TENTATIVAS)</b></p> <p>56. Agora eu vou lhe pedir para fazer algumas contas. Quanto é:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 – 7: _____</li> <li>• 93 – 7: _____</li> <li>• 86 – 7: _____</li> <li>• 79 – 7: _____</li> <li>• 72 – 7: _____</li> </ul>	<p>memi __</p> <p>conta __</p>
<p>57. O(A) sr(a) poderia me dizer o nome dos 3 objetos que eu lhe disse antes?</p> <p>( ) carro ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) vaso ( ) outro ( ) não sabe</p> <p>( ) tijolo ( ) outro ( ) não sabe</p>	<p>carro1 __  vaso1 __  tijolo1 __</p>
<p>58. Como é o nome destes objetos? &lt;MOSTRAR&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um lápis (padrão): ( ) lápis ( ) outro</li> <li>• Um relógio de pulso ( ) relógio ( ) outro</li> </ul>	<p>lapis __  relo __</p>
<p>59. Eu vou dizer uma frase “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”. O sr(a) poderia repetir?</p> <p>( ) repetiu ( ) não repetiu</p>	<p>repet __</p>
<p>Eu gostaria que o(a) sr(a) fizesse de acordo com as seguintes instruções:</p>	
<p><b>PRIMEIRO LEIA AS 3 INSTRUÇÕES E SOMENTE DEPOIS O(A) ENTREVISTADO(A) DEVE REALIZÁ-LAS</b></p>	
<p>60. Pegue este papel com a mão direita ( ) cumpriu ( ) não cumpriu</p>	<p>etap1 _</p>



61. dobre ao meio com as duas mãos ( ) cumpriu ( ) não cumpriu	etap2 _
62. Coloque o papel no chão ( ) cumpriu ( ) não cumpriu	etap3 _
63. Eu vou lhe mostrar uma frase escrita. O(A) sr(a) vai olhar e sem falar nada, vai fazer o que a frase diz. Se usar óculos, por favor, coloque, pois ficará mais fácil. MOSTRAR A FRASE NA CARTELA "FECHER OS OLHOS" ( ) realizou tarefa ( ) não realizou tarefa ( ) outro	lei _
64. O(A) sr(a) poderia escrever uma frase de sua escolha, qualquer frase: ORIENTAR O ENTREVISTADO A ESCREVER NA LINHA A SEGUIR _____	frase _
ESPAÇO DESTINADO PARA A FRASE	
65. E para terminar esta parte, eu gostaria que o sr(a) copiasse esse desenho: MOSTRAR DESENHO E ORIENTAR PARA COPIAR AO LADO	praxia _
	
HORA DE TÉRMINO: __ __ : __ __	TOTAL __ __

## ANEXO IV – Mini Avaliação Nutricional (MAN)

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

<b>Triagem</b>	
20. Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir? 0 = diminuição severa da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão	Diap__
21. Perda de peso nos últimos 3 meses 0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um e três quilos 3 = sem perda de peso	Perp__
22. Mobilidade 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa 2 = normal	Mo__
33. Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses? 0 = sim 2 = não	Est__
34. Problemas neuropsicológicos 0 = demência ou depressão graves 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos	Prne__
35. Índice de Massa Corporal (IMC = peso[kg] / estatura [m <sup>2</sup> ]) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	IMC__
Escore de Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos)	
12-14 pontos: estado nutricional normal	
8-11 pontos: sob risco de desnutrição	
0-7 pontos: desnutrido	
Para uma avaliação mais detalhada, continue com as perguntas	
Avaliação global	

<p>36. O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)</p> <p>1 = sim 0 = não</p>	
<p>37. Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>	
<p>38. Lesões de pele ou escaras?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>	
<p>39. Quantas refeições faz por dia?</p> <p>0 = uma refeição</p> <p>1 = duas refeições</p> <p>2 = três refeições</p>	
<p>40. O paciente consome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pelo menos 1 porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)?(1) sim (0)não</li> <li>• 2 ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? (1)sim (0) não</li> <li>• carne, peixe ou aves todos os dias? ( ) sim ( ) não</li> </ul> <p>0.0 = nenhuma ou uma resposta Sim</p> <p>0.5 = duas respostas Sim</p> <p>1.0 = três respostas Sim</p>	
<p>41. O paciente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas?</p> <p>0 = não 1 = sim</p>	
<p>42. Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?</p> <p>0.0 = menos de três copos</p> <p>0.5 = três a cinco copos</p> <p>1.0 = mais de cinco copos</p>	
<p>43. Modo de se alimentar</p> <p>0 = não é capaz de se alimentar sozinho</p> <p>1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade</p> <p>2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade</p>	
<p>44. O paciente acredita ter algum problema nutricional?</p> <p>0 = acredita estar desnutrido</p> <p>1 = não sabe dizer</p> <p>2 = acredita não ter um problema nutricional</p>	Papn__
<p>45. Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?</p> <p>0.0 = pior</p> <p>0.5 = não sabe</p> <p>1.0 = igual</p> <p>2.0 = melhor</p>	Pros__
<p>46. Perímetro braquial (PB) em cm</p> <p>0.0 = PB &lt; 21</p>	PB__

0.5 = $21 \leq PB \leq 22$ 1.0 = $PB > 22$	
47. Perímetro da perna (PP) em cm 0 = $PP < 31$ 1 = $PP \geq 31$	Pp __
Escore da triagem Avaliação global (máximo 16 pontos) Escore total (máximo 30 pontos)	Triag__ Tglo__ Tman__

