

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

ELABORAÇÃO DE MANUAL TÉCNICO:
"TRATAMENTO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM
DOENÇA DE ALZHEIMER"

PATRICIA MATTOS CORDEIRO

RIO DE JANEIRO

2021

ELABORAÇÃO DE MANUAL TÉCNICO:
"TRATAMENTO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM DOENÇA DE
ALZHEIMER"

PATRICIA MATTOS CORDEIRO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Clínica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Coorientadora: Prof^a Dr^a Andréa Abdala Frank Valentim

RIO DE JANEIRO

Junho/2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Cordeiro, Patrícia Mattos

Elaboração de manual técnico: "Tratamento nutricional do paciente com doença de Alzheimer"/ Patrícia Mattos Cordeiro. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) – 2021.

XX, XXp.

Orientador: Márcia Soares da Mota e Silva Lopes
Dissertação – UFRJ/INJC, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, 2021.

Referências Bibliográficas: p. XX-XX.

1. xxxxxxxxxxxxxxxx. 2. xxxxxxxxxxx. 3. xxxxxxxxxxx. I. sobrenome do autor, nome do autor. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica. III. Título.

FOLHA APROVAÇÃO DA BANCA

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA (PPGNC), DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinadora por:

Prof^ª Dr^ª Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Doutora em Ciências – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Orientadora

Prof^ª Dr^ª Andréa Abdala Frank Valentim

Doutora em Ciências Nutricionais – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) –
Coorientador

Prof^ª Dr^ª Avany Fernandes Pereira

Doutora em Ciências dos Alimentos – Universidade de São Paulo (USP) – Revisora

Prof^ª Dr^ª Eliane Lopes Rosado

Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos – Universidade Federal de Viçosa
(UFV)

Prof^ª Dr^ª Dayana Rodrigues Farias

Doutora em Ciências Nutricionais – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

Junho, 2021

AGRADECIMENTOS

Inicialmente quero agradecer às minhas orientadoras, Profa. Dra. Marcia Soares da Mota e Silva Lopes e Profa. Dra. Andréa Abdala Frank Valentim, pela oportunidade, parceria, por todos os ensinamentos importantes transmitidos ao longo da orientação, e pelo apoio e confiança demonstrados nos momentos mais difíceis e árduos. Agradeço à toda equipe que compõe o Mestrado Profissional em Nutrição Clínica do PPGNC pelo acolhimento, disponibilidade e gentileza. Agradeço aos colegas da turma de mestrado pelo companheirismo e entusiasmo, especialmente à colega Camila por sua generosidade ao se incumbir sozinha da edição dos gráficos e tabelas que utilizamos em nossas apresentações em dupla, desenvolvendo estratégias para que pudéssemos compartilhar as informações e realizarmos as apresentações.

Agradeço aos meus pais, Dilma Mattos Cordeiro, e João Bosco Cordeiro (em memória), por todas as lutas e batalhas que travaram comigo e por mim, e pelo esforço, comprometimento e amor com que cuidaram da minha formação como indivíduo.

Agradeço à minha avó Noemia de Almeida Mattos (em memória) pelo exemplo de bondade e delicadeza que nos deixou, e que sempre me ajuda a buscar ser melhor.

Agradeço aos amigos Lidia Seca, por seu carinho e dedicação, e Arakem Seca, cuja amizade e apoio inestimável traduziram-se em incontáveis horas de leitura, para que eu tivesse acesso aos livros técnicos utilizados na faculdade durante a graduação.

Agradeço aos meus familiares e amigos, que sempre me incentivaram e acreditaram em mim.

Agradeço à minha prima Rita e a minha irmã Jacqueline, cuja história de vida se confunde com a minha própria, tantas foram as experiências que compartilhamos, pela amizade e parceria; aos meus sobrinhos Lucas e Rafael, que doaram seu tempo e conhecimento para que eu pudesse navegar em sites e plataformas não acessíveis à cegos, e contribuíssem com suas impressões visuais para a formulação deste trabalho; ao meu sobrinho Eduardo, que sempre disponibilizou seus conhecimentos em informática para facilitar meu acesso a programas computacionais.

Agradeço à toda a equipe do Centro de Doença de Alzheimer do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CDA/IPUB/UFRJ) pelo apoio,

cooperação e cumplicidade. Agradeço particularmente às profissionais de enfermagem Priscila, Elaine, Ana Maria e Renata, por tornarem meu trabalho possível, me auxiliando na realização de todas as tarefas que dependem do emprego da visão. E finalmente, agradeço a todos os pacientes do CDA, que me motivaram e me desafiaram a escrever este trabalho.

CORDEIRO, Patrícia Mattos. Elaboração de manual técnico: "Tratamento nutricional do paciente com doença de Alzheimer". Dissertação (Mestrado em Nutrição Clínica), Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2021.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva irreversível, que representa a principal causa de demência entre os idosos. A dieta é um componente essencial no tratamento do paciente com DA, uma vez que a desnutrição se correlaciona positivamente com a redução do tempo de sobrevida e a piora clínica da doença. Ademais, vários nutrientes podem apresentar seus requerimentos alterados devido à presença desta enfermidade em associação com o processo de envelhecimento. **OBJETIVO:** Elaborar manual técnico sobre o tratamento nutricional do paciente com doença de Alzheimer. **MÉTODOS:** A seleção das referências ocorreu entre agosto de 2019 e dezembro de 2020, empregando-se uma combinação de pesquisa global (aplicada a todas as partes do manual), e específica (com descritores definidos por tópico). Foram pesquisados artigos e livros publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, através de consulta às bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials – Cochrane Library*; *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – National Library of Medicine (PubMed)*; *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*; e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. Também se incluiu protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas adotadas no Brasil. Foram selecionadas para compor o manual 314 referências: 145 publicadas entre 2010 e 2020 e 169 publicadas anteriormente a 2010 (relevantes para o desenvolvimento dos temas abordados). **RESULTADOS:** O manual apresenta-se estruturado em duas partes. Na primeira estão descritos a fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamentos da DA. Na segunda são discutidos tópicos relacionados ao estado nutricional: componentes da avaliação nutricional; condições comumente observadas em idosos (fragilidade, sarcopenia e desidratação); complicações da DA associadas à desnutrição (perda ponderal e disfagia); e as necessidades de nutrientes importantes para a manutenção da função cerebral. **CONCLUSÃO:** Além de discutir as possíveis interações entre a DA e o estado nutricional, o manual inclui questões diretamente envolvidas com a prática clínica, como a avaliação nutricional do paciente com DA, a influência de fatores relacionados ao

envelhecimento e as complicações da doença que requerem intervenções dietoterápicas especializadas, podendo assim apoiar a conduta do profissional nutricionista.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; idoso; estado nutricional; avaliação nutricional; deficiências nutricionais.

CORDEIRO, Patrícia Mattos. Elaboração de manual técnico: "Tratamento nutricional do paciente com doença de Alzheimer". Dissertação (Mestrado em Nutrição Clínica), Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2021.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alzheimer's disease (AD) is an irreversible progressive neurodegenerative disorder. It represents the main cause of dementia among the elderly. The diet is an essential component in the treatment of AD patients, because malnutrition is positively correlated with reduced survival time and the clinical worsening of AD. In addition, several nutrients may have their requirements changed due to presence of AD in association with the aging process. **OBJECTIVE:** To produce a technical manual on nutritional treatment of AD patients. **METHODS:** The references were selected in the period between August 2019 and December 2020, from a combination of global research (applied to all parts of the manual), and specific (in which, descriptors defined by topic were used). Articles and books published in Portuguese, Spanish and English were searched, by Consulting the databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials – Cochrane Library; Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – National Library of Medicine (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SciELO); and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). Clinical protocols and guidelines adopted in Brazil were also included. To produce the manual were selected 314 references: 145 published between 2010 and 2020 and 169 published before 2010 (being relevant publications in each topic). **RESULTS:** The manual is presented in two parts. In the first part are described the pathophysiology, clinical manifestations and treatments of AD. In the second, topics related to nutritional status are discussed: components of nutritional assessment; conditions commonly observed in the elderly (frailty, sarcopenia and dehydration); complications of AD that are associated to malnutrition (weight loss and dysphagia); and the requirements of important nutrients for the maintenance of brain function. **CONCLUSION:** In addition to discussing the possible interactions between AD and nutritional status, the manual includes issues directly involved in clinical practice, such as the nutritional assessment of AD patients,

the influence of factors related to aging, complications that require specialized dietary interventions, so it can be used for supporting the conduct of the nutritionist.

Keywords: Alzheimer's disease; elderly; nutritional status; nutritional assessment; nutritional deficiencies.

APRESENTAÇÃO

Iniciei o trabalho como nutricionista no Centro de Doença de Alzheimer do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (CDA/IPUB/UFRJ) em abril de 2004, e desde então pude identificar em minha prática o aparecimento de inúmeras questões cuja complexidade e abrangência englobam diferentes áreas da nutrição em geriatria.

O declínio cognitivo e a redução da capacidade funcional característicos da Doença de Alzheimer (DA) tornam este paciente susceptível ao desenvolvimento de complicações associadas à desnutrição, que por sua vez contribui para a piora clínica da doença. Além disso, o próprio envelhecimento constitui-se em fator de risco para o estabelecimento e/ou agravamento de várias comorbidades, incluindo aquelas relacionadas ao estado nutricional.

O desafio em que consiste o acompanhamento nutricional do paciente com DA, e a sua importante relação com a qualidade de vida deste indivíduo, e de seus familiares, foi o que me motivou a ingressar no mestrado profissional. Ao longo deste curso tive a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos e elaborar, sob orientação das professoras Marcia Soares e Andréa Abdala, Manual Técnico intitulado “Tratamento Nutricional do Paciente com Doença de Alzheimer”, apresentado na seção Resultados desta dissertação.

Nesta produção técnico científica, buscamos envolver a discussão das principais questões que permeiam o tratamento dietético do paciente com DA, atentando para as possíveis interações entre o processo de envelhecimento, as alterações clínicas e o estado nutricional. Adicionalmente, abordamos a avaliação nutricional, as condições comumente observadas em indivíduos idosos (fragilidade, sarcopenia e desidratação), as complicações da DA relacionadas à alimentação e a nutrição (perda ponderal e a disfagia), e os requerimentos de nutrientes importantes para adequação do estado nutricional e a manutenção de funções cerebrais, com o objetivo de contribuir na capacitação de outros profissionais nutricionistas na atendimento assertivo do paciente com DA.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihidroxicolecalciferol

25(OH)D₃ – 25-hidroxicolecalciferol

5mC – 5 metil-citosina

5M-THF – 5-metil-tetrahidrofolato

6MWT – *Six-Minute Walk Test*

AA – *Arachidonic acid* - ácido araquidônico

Ab – *Amyloid-beta* - beta-amiloide

ABCA7 – *ATP-binding cassette transporter A7* – transportador transmembrana dependente do ATP, A7

ABN – Academia Brasileira de Neurologia

AI – *Adequate Intake*

AJ – Altura do joelho

ALA – *Alpha-linolenic acid* - ácido alfa linolênico

Alpha-TTP – *Alpha-tocopherol transfer protein* – proteína de transferência de alfa-tocoferol

ALT / TGP – Alanina aminotransferase / transaminase glutâmico pirúvica

APA – *American Psychiatric Association*

ApoE – Apolipoproteína E

APP – *Amyloid precursor protein* – proteína precursora de amiloide

ASPEN – *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*

ASHT – *American Society of Hand Therapists*

AST / TGO – Aspartato aminotransferase / transaminase glutâmico oxaloacética

ATP – Adenosina trifosfato

ATS – *American Thoracic Society*

AVD – Atividades da vida diária

AVE – Acidente vascular encefálico

BCAA – *Branch Chain Amino Acids*

BDNF – *Brain derived neurotrophic factor* – fator neurotrófico derivado do cérebro

BIN1 – *Bridging integrator 1* – integrador de ponte 1

CAT – Colina acetiltransferase

CCL – Comprometimento cognitivo leve

CD33 – Cluster de diferenciação 33

CDR – *Clinical Dementia Rating*

CF – Capacidade funcional

CLU – Clusterina

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

cP – Centipoise

CR1 – *Complement receptor 1* – receptor 1 do sistema complemento

CTL – Contagem total de linfócitos

DA – Doença de Alzheimer

DAIP – Doença de Alzheimer de início precoce

DAIT – Doença de Alzheimer de início tardio

DATA-SUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCSE – Dobra cutânea subescapular

DFE - *Dietetic Folate Equivalent*

DHA – *Docosahexaenoic acid* - ácido docosahexaenoico

DM – *Diabetes mellitus*

DOSS – *Dysphagia Outcome and Severity Scale*

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRI – *Dietary Reference Intake*

EAR – *Estimated Average Requirement*

EPA – *Eicosapentaenoic acid* - ácido eicosapentaenoico

ERNs – Espécies reativas de nitrogênio

EROs – Espécies reativas de oxigênio

EWGSOP – *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FI – Fator intrínseco

Fmax – Força máxima

FPM – Força de preensão manual

FPP – Força de preensão palmar

FRT – *Functional Reach Test*

GABA – *Gamma-aminobutyric acid* - ácido gama-aminobutírico

GPx – Glutathione peroxidase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

Hb – Hemoglobina

HCY – *Homocysteine* - homocisteína

HDL – *High density-lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade

HEI – *Healthy Eating Index* – Índice de Alimentação Saudável

HIV – *Human immunodeficiency virus* – vírus da imunodeficiência humana

IASad – Índice de Alimentação Saudável adaptado

IDR – Ingestão Diária Recomendada

IGF-1 – *Insulin growth factor 1* – fator de crescimento semelhante à insulina 1

IL6 – Interleucina 6

ILPI – Instituição de longa permanência para idosos

IMC – Índice de massa corporal

IN – Instrução Normativa

IQD – Índice de qualidade da dieta

IQDR – Índice de qualidade da dieta revisado

LA – *Linolenic acid* – ácido linolênico

LDL – *Low density lipoprotein* – lipoproteína de baixa densidade

MAN – Mini Avaliação Nutricional

MAN-R – Mini Avaliação Nutricional Reduzida

MEEM – *Mini Exame do Estado Mental*

MS – Ministério da Saúde

NE – Niacina Equivalente

NIA-AA – *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*

NMDA – N-metil-D-aspartato

NPD-1 – Neuroprotectina-1

NPY – Neuropeptídeo Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PB – Perímetro do braço

PCR – Proteína C reativa

PICALM – *Phosphatidyl inositol binding clathrin assembly protein* – proteína de montagem de clatrina de ligação ao fosfatidil inositol

PP – Perímetro da panturrilha

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

R24h – Recordatório de 24 horas

RA – Registro Alimentar

ERA – *Retinol Activity Equivalent*

RBP – *Retinol-binding protein* – proteína de ligação ao retinol

RDA – *Recommended Dietary Allowance*

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RM – Ressonância magnética

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SORL1 – *Neuronal sortilin-related receptor 1* – receptor relacionado à sortilina neuronal 1

SVC1 – *Sodium-dependent vitamin-C transporter 1* – transportador de vitamina C dependente de sódio 1

T4 – Tetraiodotironina

TC – Tomografia computadorizada

TNF-Alpha - *Tumor necrosis factor Alpha* – fator de necrose tumoral alfa

TREM2 – *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2* – receptor de gatilho expresso em células mielóides 2

TSH – *Thyroid-stimulating hormone* – hormônio estimulante da tireoide

TUG – *Timed Up and Go*

UL – *Tolerable Upper Intake Level*

USDA – *United States Department of Agriculture*

VDRL – *Venereal disease research laboratory* – laboratório para pesquisa de doenças venéreas

VDR – *Vitamin D receptor* - receptor de vitamina D

VEGF – *Vascular endothelial growth factor* fator de crescimento vascular endotelial

LDL – *Very low density lipoprotein* – lipoproteína de densidade muito baixa

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1.	REFERENCIAL TEÓRICO	18
1.1.	Definição e Prevalência da Doença de Alzheimer	18
1.2.	Apresentação Clínica e Diagnóstico da Doença de Alzheimer	21
1.3.	Tratamento Farmacológico e Não Farmacológico da Doença de Alzheimer	25
1.4.	Doença de Alzheimer e Alterações do Estado Nutricional	27
1.5.	Nutrientes e Doença de Alzheimer	29
1.5.1.	Ácidos Graxos Eicosapentaenoico e Docosaheptaenoico	29
1.5.2.	Vitaminas do Complexo B e Homocisteína	31
1.5.3.	Nutrientes Antioxidantes	34
1.5.4.	Vitamina D	40
2.	JUSTIFICATIVA	43
3.	OBJETIVOS	44
3.1.	Objetivo Geral	44
3.2.	Objetivos Específicos	44
4.	MÉTODOS	45
5.	RESULTADO - MANUAL TÉCNICO	47
6.	CONCLUSÃO	161
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	162

1.1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Definição e Prevalência da Doença De Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa primária, progressiva e irreversível, caracterizada por perdas sinápticas e morte neuronal em regiões específicas do cérebro: córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral (BRAAK; BRAAK, 1997). A DA pode ser detectada em todos os estágios: na fase pré-clínica, quando embora exista a presença de biomarcadores no cérebro e no fluido cerebrospinal, o paciente encontra-se assintomático; na fase intermediária, na qual ocorre o comprometimento cognitivo leve (CCL); e na fase avançada, quando se desenvolve a demência (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al., 2011), que pode ser definida como a presença de alterações demonstráveis no substrato neural de indivíduos que tiveram o desenvolvimento cerebral saudável, em associação com a ocorrência de sintomas cognitivos (APA, 2013).

Tanto no CCL quanto na demência da DA acontece um declínio do desempenho cognitivo previamente alcançado e normalmente sustentado pelo indivíduo, fazendo com que o mesmo passe a apresentar dificuldades para realizar suas atividades rotineiras. No CCL estas dificuldades se manifestam durante a realização de tarefas que envolvem maior complexidade (como preparar refeições, fazer uso de medicamentos, efetuar operações bancárias, entre outras), e o paciente consegue criar estratégias compensatórias, mantendo sua independência, ao contrário do que ocorre na demência, quando o indivíduo não consegue preservar sua independência (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al., 2011; APA, 2013). O diagnóstico da fase pré-clínica da DA não é utilizado no Brasil, por não existirem pontos de corte bem estabelecidos para sua classificação através do uso de biomarcadores (FROTA et al., 2011).

A DA é a causa mais comum de demência, representa cerca de 60% a 70% dos casos diagnosticados (WHO, 2018). Estima-se que aproximadamente quarenta e sete milhões de indivíduos em todo o mundo apresentavam algum tipo de demência em 2015, com um aumento previsto deste quantitativo para sessenta e seis milhões em 2030 e cento e quinze milhões em 2050 (PRINCE et al., 2015). A prevalência de demência aumenta com a elevação da idade, dobrando a cada cinco anos a partir dos sessenta e cinco anos (JORM et al., 1987). Esta prevalência está em torno de 1% em pessoas com sessenta e

cinco anos, ultrapassando 22% entre aqueles com idade maior que oitenta e cinco anos (MAYEUX; STERN, 2012).

Em uma revisão sistemática, foram examinados oito estudos brasileiros que investigaram a prevalência de demência entre indivíduos idosos, publicados entre 2000 e 2014 (BOFF et al., 2015), observando variação de 5,1% a 17,5% (SCAZUFCA et al., 2008; CESAR, 2014), sendo que sete dos oito estudos examinados foram realizados na região Sudeste. Em todos eles, a demência da DA foi o tipo mais prevalente, seguida da demência vascular (MEGURO et al., 2001; HERRERA et al., 2002; YAMADA et al., 2002; BOTTINO et al., 2008; SCAZUFCA et al., 2008; LOPES et al., 2011; CORREA et al., 2013; CESAR, 2014). Os principais fatores associados à presença de demência foram o envelhecimento e a baixa escolaridade.

A incidência de DA foi investigada em dois estudos brasileiros no estudo realizado na cidade de Catanduva, esta incidência foi de 7,7 por 1000 pessoas/ano (NITRINI et al., 2004); e no desenvolvido na cidade de Porto Alegre, onde foi registrado 14,8 por 1000 pessoas/ano (CHAVES et al., 2009). A taxa de mortalidade por DA nas capitais brasileiras, durante o período de 2000 a 2009 foi observada e foram utilizados dados populacionais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), e foram consideradas declarações de óbito em que a DA constava como a causa básica da morte, e aquelas onde a DA foi mencionada (em qualquer parte). Embora a taxa de mortalidade tenha diminuído entre os idosos em geral, a mortalidade por DA mostrou um crescimento anual de 8,4% em mulheres na faixa entre 60 e 79 anos, e 15,5% naquelas com 80 anos ou mais; sendo este aumento de 7,7% entre os homens com idade entre 60 e 79 anos, e 14,0% naqueles com 80 anos ou mais (TEIXEIRA et al., 2015).

A teoria mais difundida, e mais amplamente aceita, para explicar o desenvolvimento de DA é a hipótese da cascata amiloide, segundo a qual, o acúmulo do peptídeo beta-amiloide (Ab - *amyloid-beta*) em áreas do cérebro, envolvidas em processos de memória e cognição, desencadeia uma série de eventos que irão provocar lesões características (não só no tecido cerebral, mas também lesões vasculares), culminando com a instalação de CCL, e posteriormente, de demência (HARDY; ALLSOP, 1991; SELKOE, 1991; HARDY; HIGGINS, 1992).

Vem sendo demonstrado o aumento da produção de peptídeo Ab em decorrência da clivagem de uma proteína transmembranosa, presente nos neurônios, a proteína precursora amiloide (APP - *amyloid precursor protein*) pelas enzimas beta-secretase e gama-secretase, gerando peptídeos mais longos (com 42 aminoácidos ou mais), e mais facilmente agregáveis, podendo também ocorrer redução da capacidade de remoção destes peptídeos (SELKOE; HARDY, 2016). Os oligômeros Ab atacam as sinapses neuronais, alterando sua estrutura e prejudicando o prolongamento da resposta sináptica que se dá por meio de estímulos elétricos (potenciação de longa duração) (SHANKAR et al., 2008); provocam respostas inflamatórias locais pela ativação das células da micróglia (SELKOE; HARDY, 2016); estimulam a reatividade astrocitária, o que reduz a capacidade antioxidante dessas células (GOMES et al., 2013), e a capacidade de regular as concentrações de neurotransmissores na fenda sináptica (SWEET et al., 2016); e induzem a formação de emaranhados neurofibrilares (depósitos insolúveis que se acumulam no interior dos neurônios e têm como principal componente a proteína tau anormalmente hiperfosforilada) (SELKOE; HARDY, 2016).

Os emaranhados neurofibrilares alteram o citoesqueleto neuronal, promovendo a desregulação de diversas vias de sinalização celular e comprometendo a função mitocondrial (JIN et al., 2011; JACK et al., 2013); enquanto aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica acarreta a estimulação excessiva dos receptores glutamatérgicos presentes, o que pode levar à excitotoxicidade, produzindo perda sináptica e até morte celular. Além disso, o processo inflamatório iniciado com a ativação da micróglia se expande, com a convocação de outras células (como macrófagos e linfócitos) e a consequente liberação de substâncias pró-inflamatórias (como interleucinas, fator de necrose tumoral-alfa, entre outras) (HENEKA et al., 2015).

Tem sido observada em pacientes com DA uma perda extensa de neurônios colinérgicos, principalmente em áreas límbicas e temporoparietais, com degeneração das projeções colinérgicas originárias do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal, e a concomitante diminuição da atividade da enzima colina acetiltransferase (CAT), responsável pela síntese do neurotransmissor acetilcolina, o que parece comprometer significativamente a formação de processos de memória e aprendizagem (MESULAM, 2013).

1.2. Apresentação Clínica e Diagnóstico da Doença de Alzheimer

A DA pode se apresentar de duas formas: DA de início precoce (DAIP), quando os sintomas clínicos surgem antes de 65 anos; e DA de início tardio (DAIT), quando eles aparecem após esta idade. A DAIP é transmitida por herança autossômica dominante, e corresponde à 5% dos casos diagnosticados (LI; JIANG; WU, 2018). Foram identificadas mutações relacionadas à transmissão da DAIP em três genes diferentes: no gene da APP (cromossomo 21); e nos genes das presenilinas 1 (cromossomo 14) e 2 (cromossomo 1). As presenilinas fazem parte do complexo enzimático gama-secretase, que atua clivando a APP em um sítio específico a fim de produzir o peptídeo Ab. Mutações no gene da presenilina-1 são responsáveis pela maior parte dos casos de DAIP (LI; JIANG; WU, 2018).

A presença da isoforma alélica E4 da Apolipoproteína E (ApoE4) (cromossomo 19) aumenta o risco para o desenvolvimento tanto de DAIP quanto de DAIT, estando este risco associado com a idade em que se iniciam os sintomas (BEKRIS et al. 2010). A ApoE é uma Apolipoproteína com três isoformas alélicas (E2, E3 e E4), que participa do transporte de lipídios através do plasma e de outros fluidos corporais, atuando na redistribuição do colesterol e de triglicerídeos, inclusive no cérebro (MAHLEY; RALL, 2000). Neste órgão ela é produzida principalmente pelos astrócitos, menos expressivamente pelas células da micróglia, e em condições de lesão ou estresse, também pelos neurônios (XU et al., 2006). Vem sendo demonstrado que a ApoE participa da remoção do peptídeo Ab, sendo esta remoção menos eficiente em indivíduos que possuem a isoforma alélica E4, e mais eficiente naqueles com a isoforma alélica E2 (HUYNH et al., 2017).

A DAIT é responsável pela maior parte dos casos de DA e parece desenvolver-se como consequência da interação entre vários genes de susceptibilidade e fatores ambientais (KAMBOH, 2004). Parentes de primeiro grau de indivíduos com DAIT mostram um aumento do risco para o desenvolvimento da doença que varia entre 10% e 30% (ERTEKIN-TANER, 2007). A presença da isoforma alélica E4 da ApoE é o principal fator de risco genético para o aparecimento de DAIT. Quando o indivíduo possui somente uma isoforma alélica E4 este risco é três vezes maior que aquele apresentado por pessoas com duas isoformas alélicas E3; e indivíduos com duas isoformas alélicas E4 possuem um risco doze vezes maior (CORDER et al., 1993). A média de idade em que

se iniciam os sintomas clínicos é de 68 anos para os que apresentam duas isoformas alélicas E4; e 84 anos para aqueles com duas isoformas alélicas E3 (CORDER et al., 1993).

Mutações que podem aumentar a susceptibilidade para o desenvolvimento de DAIT (ou DA esporádica) foram identificadas em outros genes, entre os quais destacam-se: TREM2 (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) (cromossomo 6), eleva o risco em três vezes: o TREM2 é um receptor transmembrana, expresso em células mieloide 2, responsável por sustentar a resposta da micróglia à deposição do peptídeo Ab, mantendo sua fagocitose (LUE; SCHMITZ; WALKER, 2013; WANG et al., 2015); ABCA7 (*ATP - binding cassette transporter A7*) (cromossomo 19), aumenta o risco em três vezes: o ABCA7 é um transportador transmembrana de lipídios, dependente da hidrólise do ATP, expresso em neurônios, na micróglia e em macrófagos periféricos, e também atua na fagocitose de partículas estranhas, como o peptídeo Ab (KIM et al., 2013; STEINBERG et al., 2015); CLU (*clusterina*), (cromossomo 8): CLU é uma proteína envolvida no metabolismo do colesterol (LAMBERT et al., 2009); CD33 (*cluster de diferenciação 33*) (cromossomo 19); CR1 (*complemente receptor 1*) (cromossomo 1): CD33e CR1 são proteínas relacionadas à resposta microglial à deposição do peptídeo Ab, e à sua fagocitose (BERTRAM et al., 2008]; LAMBERT et al., 2009); IL-6 (*interleucina-6*) (cromossomo 7): IL-6 é uma proteína associada à resposta inflamatória (LICASTRO et al., 2003); BIN1 (*bridging integrator 1*) (cromossomo 2); PICALM (*phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*) (cromossomo 11) e SORL1 (*neuronal sortilin-related receptor 1*) (cromossomo 11): BIN1, PICALM e SORL1 são proteínas envolvidas na clivagem da APP (ROGAEVA et al., 2007; LAMBERT et al., 2013; ZHAO et al., 2015).

Os principais fatores de risco para o aparecimento de DAIT (não associados à fatores genéticos) incluem: envelhecimento, existência de familiares com a doença, sexo feminino, diabetes, tabagismo, sedentarismo, baixa escolaridade, não praticar atividades que envolvam habilidades cognitivas e traumatismo craniano (HEBERT et al., 2010; XU et al., 2015; BAUMGART et al., 2015). Estudos vêm apontando que a adoção de dietas que atuam na prevenção de enfermidades que aumentam o risco vascular e cursam com inflamação (como diabetes e obesidade), em combinação com o aumento da atividade física, reduz o risco para o desenvolvimento de DA (GU et al., 2010; BAUMGART et al., 2015). A diminuição da incidência de DA vem sendo associada à dietas com baixo índice

glicêmico (LUCHSINGER et al., 2007; FRANCIS et al., 2011; TAYLOR et al., 2017), com elevado percentual de ácidos graxos poliinsaturados n-3, pobres em gorduras saturadas e ricas em antioxidantes, conforme observado na dieta mediterrânea (GU et al., 2010; FRANCIS et al., 2011; GU et al., 2012; BAUMGART et al., 2015).

Vem sendo demonstrado que o intervalo de tempo decorrido entre a detecção de biomarcadores e o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos da doença parece similar na DAIP e na DAIT (BATEMAN et al., 2012; VILLEMAGNE et al., 2013). Com base nestes achados, foi estabelecida uma relação cronológica entre a presença de biomarcadores e o desenvolvimento da DA, a saber: (1) a diminuição das concentrações do peptídeo Ab com 42 aminoácidos no fluido cerebrospinal ocorre aproximadamente 25 anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos de CCL; (2) a formação de placas extracelulares no cérebro (compostas predominantemente por polímeros do peptídeo Ab organizados em fibrilas insolúveis), acompanhada pelo aumento das concentrações da proteína tau no fluido cerebrospinal, pode ser observada cerca de 15 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas de CCL; e (3) a redução do metabolismo dos neurônios é identificável aproximadamente 10 anos antes da apresentação dos primeiros sintomas de CCL (BATEMAN et al., 2012; VILLEMAGNE et al., 2013; JACK; HOLTZMAN, 2013).

Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais observados na DA manifestam-se em pelo menos dois dos seguintes domínios: memória: o paciente não consegue guardar novas informações, lembrar-se de fatos recentes, aprender novas coisas, repete as mesmas perguntas e assuntos, esquece compromissos, esquece de realizar tarefas rotineiras e do local onde guardou objetos; funções executivas (que permitem a realização de tarefas complexas): o paciente não consegue manter o raciocínio, fazer julgamentos, compreender situações de risco, tomar decisões, manipular dinheiro e realizar tarefas que exigem o planejamento de atividades a serem executadas sequencialmente, como cozinhar, fazer compras, dirigir automóvel, entre outras; habilidades visuais-espaciais: o paciente não consegue reconhecer faces e/ou objetos familiares, localizar objetos dentro do campo visual, utilizar utensílios e/ou vestir-se; linguagem: o paciente não consegue utilizar a linguagem, seja esta a linguagem falada apresenta (dificuldades para se expressar e/ou compreender palavras, comete erros ao falar, com trocas de palavras e/ou fonemas), ou linguagem escrita (mostra dificuldades para compreender o significado de mensagens escritas, para formular mensagens escritas,

com trocas de palavras e/ou letras); personalidade e comportamento: o paciente demonstra comportamento(s) atípico(s), como variações de humor, agitação, desinibição, irritabilidade, desinteresse pelos acontecimentos e pessoas que o cercam, isolamento social, entre outros (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al., 2011).

Segundo os critérios utilizados no Brasil para o diagnóstico de CCL e de demência da DA (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al. 2011; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) este deve basear-se em: história clínica obtida a partir de entrevista com o paciente e com um informante capaz de identificar alterações em seu desempenho funcional; aplicação da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating*) (HUGHES et al., 1982; MORRIS, 1993; MONTANO; RAMOS, 2005); aplicação de teste neuropsicológico que avalia o comprometimento das capacidades relacionadas à memória e a cognição (Mini Exame do Estado Mental – MEEM) (FOLSTEIN et al., 1975); exames laboratoriais; e exames de neuroimagem (como tomografia computadorizada do crânio, ou preferencialmente ressonância magnética do crânio). A CDR é uma escala que investiga a presença de demência (de qualquer etiologia), e a sua gravidade, através da avaliação das repercussões do declínio cognitivo do paciente sobre sua independência na realização de atividades da vida diária (AVDs). De acordo com o escore global da CDR o estado do indivíduo pode ser classificado como: saudável (escore 0); demência questionável (escore 0,5); demência leve (escore 1); demência moderada (escore 2); e demência grave (escore 3).

A demência do paciente com DA pode ser classificada clinicamente em: definida, provável ou possível (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al., 2011). O diagnóstico de demência da DA definida é aplicável quando a presença de lesões características da doença pode ser observadas no exame (*post-mortem*) do cérebro, segundo os critérios do *National Institute on Aging Alzheimer's Association* (NIA-AA) (MCKHANN et al., 2011), e do *Reagan Institute Working Group* (HYMAN; TROJANOWSKI, 1997). A demência da DA pode ser diagnosticada como provável quando: o paciente preenche os critérios para o diagnóstico de demência; existe uma história clara de perda das capacidades funcionais (referida por um informante); o quadro vem se desenvolvendo durante um período extenso (meses ou anos); os domínios mais prejudicados (cuja alteração deverá ter sido observada desde o início do quadro) correspondem as capacidades de aprendizagem e de recordar informações e fatos recentes (apresentação amnésica), ou capacidades executivas, visuais-espaciais ou de utilização da linguagem

(apresentação não amnésica). O diagnóstico de demência da DA possível deverá ocorrer quando embora o paciente preencha a maior parte dos critérios clínicos acima citados, ele apresenta alguma(s) das seguintes situações: a doença mostra um curso atípico (início abrupto ou processo evolutivo incomum); existem características evidentes de outro tipo de demência em curso simultâneo com a demência da DA, sendo este quadro identificado como demência mista; o paciente possui outra doença neurológica ou qualquer enfermidade capaz de promover alterações neurológicas (como doença cerebrovascular, entre outras); o paciente faz uso de medicação que pode interferir em suas habilidades cognitivas; as informações obtidas na história clínica não foram suficientes para descrever a instalação e evolução do quadro demencial (MCKHANN et al., 2011; FROTA et al., 2011).

1.3. Tratamento Farmacológico e Não Farmacológico da Doença de Alzheimer

De acordo com o Protocolo Clínico elaborado pelo Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) o tratamento farmacológico da DA deve incluir os seguintes fármacos: (1) inibidores da enzima acetilcolinesterase (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina); (2) Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase; e (3) Memantina em monoterapia. Os inibidores da acetilcolinesterase são as principais drogas utilizadas para o tratamento específico da DA e são indicados para pacientes com demência nos estágios leve ou moderado. Seu emprego tem como fundamento o aumento da disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica em consequência da inibição da enzima que atua na sua degradação. Os três inibidores possuem o mesmo grau de eficácia e sua troca só é justificável se o substituto for melhor tolerado (TANG et al., 2015).

O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (BRASIL. CONITEC, 2017) adotou a incorporação da Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento dos pacientes com demência da DA moderada e o seu uso em monoterapia para aqueles com demência grave. A Memantina é um antagonista não competitivo do neurotransmissor glutamato. Ela se liga aos receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) permitindo a sua ativação durante processos de formação de memória. Exerce ação semelhante aos íons magnésio (Mg^{++}) bloqueando os receptores NMDA durante o estado de repouso e se

deslocando do seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica, reduzindo os efeitos excitotóxicos produzidos pelo glutamato no córtex temporal e no hipocampo (FORLENZA et al., 2005).

Vem sendo observado que diferentes tipos de exercício podem produzir efeitos benéficos sobre a capacidade funcional de pacientes com CCL ou demência, melhorando o desempenho cognitivo (especialmente atenção e funções executivas) (HEYN et al., 2004; COELHO et al., 2009; FARINA et al., 2014). Discute-se que a melhora clínica observada em indivíduos com demência da DA decorrente da prática de exercício esteja associada ao estímulo para angiogênese favorecendo a vascularização (LANGE-ASSCHENFELDT; KOJDA, 2008) e à indução do aumento da expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF – *brain derived neurotrophic fator*), o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1 – *insulin growth fator-1*) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF – *vascular endotelial growth fator*) (VOSS et al., 2013). Embora tenha sido demonstrado que a prática de exercício físico pode contribuir para melhorar a capacidade funcional do paciente com DA, mesmo temporariamente, não foi possível estabelecer recomendações sobre o tipo de atividade física sistematizada a ser utilizada, tempo de duração, grau de intensidade e frequência, devido à grande heterogeneidade dos estudos realizados (HEYN et al., 2004; COELHO et al., 2009; FARINA et al., 2014; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Outros tratamentos não farmacológicos usados em pacientes com demência da DA incluem: estimulação cognitiva, reabilitação cognitiva e musicoterapia. A estimulação cognitiva envolve atividades selecionadas para estimular as capacidades prejudicadas pela doença (identificadas com o emprego de testes neuropsicológicos). Engloba atividades como conversação, leitura, montagem de quebra-cabeça e exame de fotografias (OLAZARAN et al., 2010; BAHAR-FUCHS et al., 2013). A reabilitação cognitiva compreende atividades orientadas às metas individuais. É realizada no contexto real, com a utilização de exercícios que reproduzem situações comuns do dia a dia. Tem como finalidade fazer com que o paciente desenvolva estratégias compensatórias como a reaprendizagem de tarefas, o uso de calendários, agendas, entre outras [(OLAZARAN et al., 2010; BAHAR-FUCHS et al., 2013). O emprego da musicoterapia no tratamento da DA baseia-se no fato de que a memória musical permanece preservada em estágios leve e moderado da demência e sua evocação associa-se a recordações de fatos, aumentando

o número de recordações mantidas pelo indivíduo (GROUSSARD et al., 2013). Além disso o contato com a música reduz o aparecimento de depressão, agressividade e estresse (ALEIXO et al., 2017).

1.4. Doença de Alzheimer e Alterações do Estado Nutricional

As manifestações clínicas da DA interferem tanto no processo de alimentação quanto no comportamento alimentar do paciente. Em estágios moderado e grave da demência da DA o indivíduo pode apresentar apraxias, tornando-se incapaz de executar movimentos qualificados aprendidos, como mastigar, engolir (fase voluntária da deglutição), encher os talheres e levá-los à boca, entre outros (GREEN et al., 1995). Além disso, a agnosia, também comumente presente nestes estágios, faz com que o paciente seja incapaz de relacionar informações sensoriais (obtidas através da visão, e/ou olfato, e/ou paladar, e/ou tato, e/ou audição) à experiências e impressões desenvolvidas anteriormente (BRAAK et al., 1999). A agnosia visual (quando o indivíduo não consegue reconhecer objetos e/ou faces familiares) é a mais frequentemente observada (BRAAK et al., 1999). Esta condição dificulta o manejo de utensílios em geral, e em associação com outras formas de agnosia, também prejudica a manutenção dos hábitos alimentares (BRAAK et al., 1999; GILLETTE-GUYONNET et al., 2000; VOLKERT et al., 2015). A agnosia tátil oral (quando o indivíduo não consegue identificar a textura do que está comendo) e a apraxia da deglutição aumentam o risco para o aparecimento de disfagia (que consiste em qualquer dificuldade efetiva na condução do alimento, desde a boca até o estômago) (SUH et al., 2009; SATO et al., 2014). A presença de disfagia é um achado frequente em fases avançadas da demência da DA, uma vez que várias áreas corticais, que participam do controle da deglutição, podem estar comprometidas, incluindo: ínsula, córtex cingulado anterior frontal, áreas corticais motoras e sensoriais primárias, e áreas motoras complementares (HAMDY et al., 1996; HUMBERT et al., 2010; SUNTRUP et al., 2014).

A ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos (como apatia, confusão mental, irritabilidade, agitação, sintomas depressivos, entre outros) interfere no comportamento alimentar e no desempenho funcional do paciente com DA, o que pode ser agravado com a utilização de medicamentos com efeito sedativo (LECHOWSKI et al., 2008). Alguns

efeitos adversos produzidos pelos inibidores da acetilcolinesterase (principal categoria de drogas utilizada no tratamento da DA) podem contribuir para sua perda ponderal, entre os quais destacam-se: náuseas, vômitos, diarreia, hipóxia ou anoxia, lentidão nos processos digestivos com flatulência e desconforto abdominal (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A perda ponderal é um achado clínico característico da DA, e pode ocorrer em estágios iniciais ou em fases avançadas da doença (WHITE et al., 1998; GILLETTE-GUYONNET et al., 2000; GUERIN et al., 2005). Ela acarreta diminuição da água corporal total, redução da massa muscular e aumenta o risco para infecções sistêmicas, úlceras de decúbito, diminuição da força muscular, redução da capacidade funcional, sarcopenia e quedas (GILLETTE-GUYONNET et al., 2000; VOLKERT et al., 2015). O baixo índice de massa corporal (IMC) destes pacientes foi positivamente correlacionado à atrofia do córtex mesial temporal (GRUNDMAN et al., 1996), redução do metabolismo da glicose no córtex cingulado anterior (HU et al., 2002), diminuição das concentrações do neuropeptídeo Y (NPY) e norepinefrina no lobo temporal, amígdala e *locus ceruleus* (GUERIN et al., 2005), e à elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias no cérebro e no fluido cerebroespinal (TARKOWSKI et al., 1999; FILLIT et al., 2009).

Além das manifestações relacionadas à presença de DA, diferentes fatores, associados ao envelhecimento, devem contribuir para a perda ponderal nestes indivíduos, incluindo: declínio funcional devido à redução da força muscular (o idoso passa a apresentar dificuldades para se deslocar até o mercado, carregar compras pesadas e/ou volumosas); redução do olfato e/ou do paladar; desgaste ou perda dos dentes; diminuição da produção de saliva; constipação intestinal decorrente da redução da resposta peristáltica relacionada à elevação da idade, e/ou pela baixa ingestão de líquidos, utilização de dieta pobre em fibras, sedentarismo, polifarmácia, entre outros); quadros de diarreia crônica desencadeados por má absorção de nutrientes e/ou como efeito secundário do uso de medicamentos; entre outros (CAMPOS et al., 2000; GAVANSKI et al., 2015).

A perda ponderal em indivíduos com demência da DA está associada ao desenvolvimento de desnutrição e sarcopenia (VOLKERT et al., 2015), condições que aumentam o risco para mortalidade, aceleram a progressão do declínio cognitivo e funcional, e pioram o estado clínico do paciente (WHITE et al., 1998; OUSSET et al.,

2008; SOTO et al., 2012, VOLKERT et al., 2015). Além disso, os requerimentos de vários nutrientes que exercem efeito anti-inflamatório e antioxidante e aqueles que atuam como constituintes celulares e cofatores em reações enzimáticas no cérebro, devem estar aumentados, e a sua baixa ingestão pode favorecer o agravamento da doença. Entre estes nutrientes destacam-se: os ácidos graxos poliinsaturados n-3 eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA); vitaminas do complexo B relacionadas ao metabolismo da homocisteína (vitaminas B6, B12 e ácido fólico); antioxidantes (vitaminas E, C e selênio; e vitamina D).

1.5. Nutrientes e Doença de Alzheimer

1.5.1. Ácidos Graxos Eicosapentaenoico e Docosahexaenoico

O consumo de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-3, eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), foi inversamente associado ao risco relativo para o desenvolvimento de DA (MI et al., 2013), e razões elevadas n-6/n-3 foram observadas no sangue periférico de indivíduos que tinham esta doença (CONQUER et al., 2000). O organismo humano é capaz de sintetizar ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-3 (quando a primeira dupla ligação ocorre no carbono 3, a contar do grupo metil terminal) e n-6 (quando esta acontece no carbono 6), a partir de precursores de origem vegetal (ácidos graxos essenciais) obtidos através da dieta, sendo estes: o ácido alfa-linolênico, (18:3n-3), encontrado em grandes quantidades na semente de linhaça, que origina o EPA (20:5n-3) e o DHA (22:6n-3); e o ácido linoleico (18:2n-6) que tem como fontes óleos vegetais como os óleos de milho, girassol, soja, entre outros, sendo este convertido em ácido araquidônico (20:4n-6) (PERINI et al., 2010).

Os ácidos graxos essenciais sofrem a ação de enzimas dessaturases (que atuam oxidando dois carbonos da cadeia, provocando a formação de duplas ligações) e elongases (que adicionam dois carbonos à cadeia). As concentrações plasmáticas de EPA e DHA não refletem a ingestão dietética do seu precursor vegetal, uma vez que os ácidos linoleico e alfa-linolênico competem pelas mesmas enzimas para sua dessaturação e alongação (as quais possuem maior afinidade pelos ácidos graxos n-3), e a conversão de EPA em DHA é limitada pela enzima 6-dessaturase (que pode ser ocupada por dois metabólitos do EPA,

dos quais, apenas um será convertido em DHA) (PERINI et al., 2010; CEDERHOLM et al., 2013; SONG et al., 2016). Por conseguinte, as concentrações de DHA e EPA vão estar relacionadas à razão entre ácidos graxos n-6 e n-3 presentes na dieta (n-6/n-3), podendo estarem reduzidas, mesmo em situações em que ocorrem grande ingestão de ácido graxo alfa-linolênico (BARCELÓ-COBLIJIN et al., 2005; PERINI et al., 2010).

O DHA e o EPA desempenham inúmeros papéis no cérebro. O DHA é incorporado aos fosfolipídios das membranas celulares (como fosfatidil-colina, fosfatidil-etanolamina e fosfatidil-serina), aumentando a fluidez e permeabilidade das mesmas; (devido ao seu elevado grau de insaturação); modula a atividade de proteínas ligadas às membranas como receptores, enzimas e canais iônicos); e interage com outros componentes lipídicos, como a esfingomiélin (WASSALL.; STILLWELL, 2009). Em condições adversas, como inflamação e isquemia cerebral, o DHA é liberado dos fosfolipídios da membrana pela ação da fosfolipase A2, a fim de formar a neuroprotectina D-1 (NPD-1), que atua na manutenção da integridade e função das membranas neuronais, preservação das vias de sinalização, reduzindo a morte dessas células (HY, 2007).

O EPA modula a plasticidade sináptica por meio da ativação da via metabólica fosfatidil-inositol 3-quinase (KAWASHIMA, et al., 2010), aumenta a expressão de proteínas envolvidas na mielinogênese (SALVATI, 2008) e dá origem à mediadores pró-resolução da inflamação, as resolvinas da série E. Entre as atividades exercidas por estes compostos incluem-se: regulação da migração de neutrófilos e regulação da expressão superficial de integrinas (proteínas de adesão presentes nas membranas celulares) em leucócitos periféricos (BARBALHO et al., 2013). Além disso, o EPA também exerce efeito anti-inflamatório agindo como substrato para a formação de eicosanóides (mediadores lipídicos envolvidos na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória) (CZLONKOWSKA.; KURKOWSKA-JASTRZEBSKA, 2011; SONG et al., 2016).

Os eicosanóides são sintetizados a partir do EPA e do ácido araquidônico (AA), os quais similarmente são liberados dos fosfolipídios de membrana pela ação da enzima fosfolipase A2 (que catalisa a hidrólise de ácidos graxos ligados ao glicerol na posição 2). O AA origina prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina da série 2, e leucotrienos da série 4, que promovem uma resposta inflamatória maior e mais intensa que aquela produzida pelos eicosanóides derivados do EPA, as prostaglandinas, tromboxanos e

prostaciclina da série 3, e leucotrienos da série 5 (CZLONKOWSKA.; KURKOWSKA-JASTRZEBSKA, 2011). O DHA embora não participe da formação de eicosanoides, também contribui para a redução da resposta inflamatória, ao inibir, juntamente com o EPA, a liberação de AA das membranas celulares (CZLONKOWSKA.; KURKOWSKA-JASTRZEBSKA, 2011).

Embora venha sendo observado que o consumo de DHA e EPA reduz o risco para o desenvolvimento de DA (MI et al., 2013), estudos que investigaram os efeitos da suplementação desses ácidos graxos sobre a progressão da doença, não encontraram evidências consistentes que demonstrassem seus possíveis benefícios. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego envolvendo 174 pacientes com demência da DA leve e moderada, no qual, 89 indivíduos com média de idade de 72,6 anos receberam 1,7 g de DHA, e 0,6 g de EPA durante 12 meses, não foi observada melhora do declínio cognitivo com a suplementação ($p > 0,05$) (FREUND-LEVI et al., 2006). Outro ensaio clínico randomizado duplo-cego, englobando 46 pacientes com demência da DA leve e moderada, onde 24 indivíduos com média de idade de 74 anos receberam 1 g de EPA e 0,7 g de DHA durante 24 semanas, também não constatou melhora do declínio cognitivo nos idosos suplementados ($p > 0,05$) (CHIU et al., 2008). Este achado foi confirmado por Quinn e colaboradores, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, que incluiu 402 participantes com demência da DA leve e moderada, no qual, 238 indivíduos com a média de idade de 76 anos receberam 2 g de DHA durante 18 meses (QUINN et al., 2010). Segundo trabalhos elaborados para orientar o tratamento nutricional da DA, não existem evidências suficientes para a recomendação de suplementação de ácidos graxos n-3 com a finalidade de reverter, prevenir ou retardar a progressão do declínio cognitivo de pacientes com DA em estágio de demência (MI et al., 2013; PRINCE et al., 2014; VOLKERT et al., 2015; PORTUGAL. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2015; ARAYA-QUINTANILA et al., 2020).

1.5.2. Vitaminas do Complexo B e Homocisteína

Um estudo de coorte envolvendo 4605 participantes, entre os quais 2396 com diagnóstico de DA, demonstrou que concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína (HCY - *homocysteine*) estão relacionadas ao aumento do risco para o desenvolvimento

da doença; e que maiores concentrações de vitamina B12 e ácido fólico exercem um efeito protetor (MENG et al., 2019). A HCY é um aminoácido sulfurado, formado a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou do catabolismo proteico. Ela pode sofrer remetilação (adquirindo um grupo metil do 5-metil-tetrahidrofolato ou da betaína) para formar a metionina, ou ser catabolizada por transulfuração se condensando com a serina para formar a cistationina (através de uma reação irreversível, dependente de piridoxalfosfato – vitamina B6) culminando com a formação de cisteína. A reação com o 5-metil-tetrahidrofolato ocorre em todos os tecidos corporais e tem como cofator a vitamina B12, enquanto a reação com a betaína acontece principalmente no fígado e nos rins (SELHUB, 1999). Deficiências de ácido fólico (vitamina B9), vitamina B12 e vitamina B6 estão relacionadas ao aumento das concentrações de HCY. Concentrações elevadas deste aminoácido associam-se à redução de S-adenosil-L-metionina, o qual, por sua vez, participa da metilação do DNA cedendo um grupamento metil para a base nucleotídica citosina localizada na posição 5 (5-metil citosina – 5mC) em reação catalisada pelas enzimas DNA metiltransferases 1, 3A e 3B (IRIER; JIN, 2012).

Em estudo que envolveu o exame *post-mortem* do cérebro de 708 indivíduos com DA, o *Religious Orders Study* [DE JAGER et al., 2014] foram observadas regiões hipometiladas nos genes ABCA7 (que decodifica um transportador lipídico, expresso em neurônios, na micróglia e em macrófagos periféricos, que também atua na fagocitose de partículas estranhas, como o peptídeo Ab) (KIM et al., 2013; STEINBERG et al., 2015) e BIN1 [proteína envolvida na clivagem da APP (LAMBERT et al., 2013)]. A hiperhomocisteinemia pode contribuir para o declínio cognitivo por meio de mecanismos vasculares e neurotóxicos, entre os quais incluem-se: provoca disfunção endotelial, redução das concentrações da enzima óxido nítrico sintase induzível; está associada à formação de trombos e à ocorrência de isquemia cerebrovascular; influencia o metabolismo lipídico aumentando a síntese de colesterol; promove o desenvolvimento de angiopatia amiloide cerebral; limita processos de expressão gênica e de reparação do DNA favorecendo a deposição amiloide; inibe a metilação da fosfatidiletanolamina; reduz as concentrações de neurotransmissores que requerem para sua síntese o S-adenosil-L-metionina, como dopamina, epinefrina, norepinefrina, melatonina e serotonina; ativa vias de síntese celular no retículo endoplasmático, levando à formação de emaranhados neurofibrilares; aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica; a HCY, juntamente com seus metabólitos, o ácido homocisteico e

o ácido cisteína sulfínico, atuam como agonistas glutamatérgicos nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) produzindo excitotoxicidade, podendo desencadear morte celular (WANG et al., 2005; ZHUO et al., 2011; BHATIA, SINGH, 2015; SMITH, REFSUM, 2016).

Um estudo que investigou a relação entre as concentrações plasmáticas de HCY e a função cognitiva (avaliada com base nos escores do Mini Exame do Estado Mental) de 186 idosos (com idade maior ou igual a 65 anos) residentes em um centro geriátrico de longa permanência, observou comprometimento da cognição naqueles que apresentavam concentrações mais elevadas de HCY (tercil superior) ($p < 0,0001$) (ADUNSKY et al., 2005). Utilizando-se o modelo de regressão linear foi constatado que a pontuação obtida no Mini-Exame do Estado Mental por indivíduos com concentrações de HCY maiores que 13,7 micromols/L foi significativamente inferior àquela alcançada pelos que tinham concentrações de HCY menor ou igual a 8,5 micromols/L (após o controle de todos os outros parâmetros na equação de regressão ($p = 0,007$)). Um outro estudo que avaliou a associação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína, concentrações eritrocitárias de ácido fólico e a função cognitiva de 1789 indivíduos latinos com idade maior ou igual a 60 anos, encontrou uma relação direta entre as concentrações eritrocitárias de ácido fólico e a pontuação obtida no Mini Exame do Estado Mental Modificado ($p = 0,005$), sem que tenha sido observada correlação significativa entre as concentrações de homocisteína e a função cognitiva (RAMOS et al., 2005). Este achado foi apoiado pelo estudo de Luchsinger e colaboradores, o qual acompanhou 965 indivíduos idosos durante um período de 6,1 anos, e relacionou a ingestão elevada de ácido fólico à diminuição do risco para o desenvolvimento de DA (independente das concentrações das vitaminas B6 e B12) (LUCHSINGER et al., 2007). O *Framingham Heart Study*, que acompanhou 549 indivíduos durante um período de 8 anos, apontou uma relação positiva entre baixas concentrações plasmáticas de vitamina B12 entre 187 e 256,8 mol/L e o desenvolvimento de declínio cognitivo (MORRIS et al., 2012), o que foi confirmado pelo estudo de coorte de An e colaboradores, que abrangeu 2533 participantes e observou uma associação positiva entre o consumo insuficiente de vitamina B12 e a presença de comprometimento cognitivo (AN et al., 2019).

O ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado *Alzheimer's Disease Cooperative Study*, que investigou os efeitos da suplementação com elevadas doses de vitaminas relacionadas ao metabolismo da HCY sobre a progressão do declínio cognitivo

em 340 pacientes com DA leve e moderada (com escores do Mini-Exame do Estado Mental entre 14 e 26), não identificou benefícios produzidos por esta suplementação ($p = 0,522$), embora as concentrações de HCY tenham sido reduzidas ($p < 0,001$) (AISEN et al., 2008). Neste estudo, 60% dos participantes receberam 5 mg de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6 e 1 mg de vitamina B12 durante 18 meses, em comparação com o restante 40% que recebeu placebo por igual período. Vogel e colaboradores, em uma revisão sistemática, analisaram 33 estudos longitudinais, os quais incluíram cerca de 12.000 participantes, e obtiveram as seguintes conclusões: existe associação positiva entre baixas concentrações plasmáticas de ácido fólico e vitamina B12 e a incidência de declínio cognitivo em indivíduos saudáveis, de comprometimento cognitivo leve e demência; seis estudos longitudinais prospectivos observaram relação positiva entre hiperhomocisteinemia e risco aumentado para o desenvolvimento de declínio cognitivo ou demência, e quatro outros não descreveram esta relação; e, apesar dos potenciais benefícios da suplementação de vitamina B12 e ácido fólico sobre a redução das concentrações de HCY, seu efeito sobre o desempenho cognitivo (de pacientes demenciados ou não) não foi claramente estabelecido (VOGEL et al., 2009). De acordo com trabalhos elaborados para orientar o tratamento nutricional da DA, não há evidências suficientes para a recomendação de suplementação de ácido fólico e vitamina B12 com a finalidade de reverter, prevenir ou retardar a progressão do declínio cognitivo de pacientes com DA em estágio de demência (VOGEL et al., 2009; MI et al., 2013; PRINCE et al., 2014; VOLKERT et al., 2015; PORTUGAL. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2015).

1.5.3. Nutrientes Antioxidantes

O cérebro é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo (condição gerada pelo desequilíbrio entre a produção exagerada de radicais livres e os mecanismos disponíveis para eliminá-los e reparar os danos causados por eles), devido ao seu elevado consumo de oxigênio e por possuir grande quantidade de ácidos graxos poliinsaturados (BOURDEL-MARCHASSON et al., 2001; MAYNE, 2013). Radicais livres são moléculas que apresentam um ou mais elétrons desemparelados, tornando-se por isso instáveis e reativas, a fim de atrair elétrons de outras moléculas para o seu pareamento (CARDOSO et al., 2009). Quando os elétrons não pareados da molécula estão centrados no oxigênio são denominados espécies reativas de oxigênio (EROs), e quando se

encontram no nitrogênio são designados como espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (ROVER-JÚNIOR et al., 2001). As principais substâncias formadoras de radicais livres incluem: superóxido, hidroxila, tiol, triclorometil e óxido nítrico (CARDOSO et al., 2009). O estresse oxidativo no cérebro de pacientes com DA provoca aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica e a oxidação do DNA e do RNA-mensageiro (LOVELL et al., 2001; BUTTERFIELD et al., 2006; CARDOSO et al., 2009), interferindo na atuação de fatores transcricionais envolvidos em processos de proliferação e diferenciação celular (BECKHAUSER et al., 2016). A peroxidação lipídica, por reduzir a permeabilidade da membrana celular compromete a atividade de receptores e enzimas presentes, parece preceder a formação dos emaranhados neurofibrilares, contribuindo para o desenvolvimento da doença (MARIANI et al., 2005; MIGLIORE et al., 2005).

O peptídeo beta-amiloide inibe a cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria neuronal, diminuindo a taxa respiratória e induzindo a liberação de EROs (CARDOSO et al., 2009). Estudos que examinaram o cérebro de indivíduos com DA utilizando tomografia por emissão de pósitrons fluorodeoxiglicose identificaram o metabolismo reduzido da glicose, sugerindo a presença de disfunção mitocondrial (LANDAU et al., 2011). A disfunção mitocondrial provoca a diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP) prejudicando o fornecimento de energia para a manutenção das funções celulares, promove a desregulação da entrada de cálcio, estresse oxidativo e morte celular (TADOKORO et al., 2020).

Os antioxidantes são compostos enzimáticos e não enzimáticos, que atuam para neutralizar os efeitos produzidos pelos radicais livres e/ou reparar os danos provocados por estes. Entre os antioxidantes não enzimáticos incluem-se compostos de baixo peso molecular presentes na dieta, como as vitaminas C e E, cujo consumo vem sendo associado à redução do risco para o desenvolvimento de diferentes doenças. A vitamina E é um micronutriente essencial, representada por oito compostos. Estes compostos são formas estereoisoméricas da molécula tocol (isomerismo óptico atribuído aos carbonos assimétricos nas posições 2, 4 e 8), originando tocoferóis e tocotrienóis alfa, beta, gama e delta, todas substâncias antioxidantes (GUINAZI et al., 2009). Os tocotrienóis diferem dos tocoferóis pela presença de três ligações insaturadas na cauda hidrocarbonada (SEM et al., 2002).

A principal forma de vitamina E encontrada no cérebro é o alfa-tocoferol (PACKER et al., 2001), o qual atravessa a barreira hematoencefálica transportado pelas HDLs (*high-density lipoproteins*) (GOTI et al., 2000). Para entrar na célula ele se liga a um transportador específico, o alpha-TTP (*alpha-tocopherol transfer protein*), que tem sua expressão elevada no cérebro de indivíduos com DA, especialmente sob condição de estresse oxidativo (ULATOWSKI et al., 2012). A vitamina E participa de processos de regulação gênica e sinalização celular. (SMITH et al., 2016).

Três diferentes metanálises apontaram concentrações plasmáticas de vitamina E mais baixas em indivíduos com DA que aquelas observadas em controles normocognitivos (LOPES DA SILVA et al., 2014; DE WILDE et al., 2017; DONG et al., 2018). É importante salientar que a diferença entre as concentrações persistiu mesmo quando o estado nutricional dos grupos foi similar (LOPES DA SILVA et al., 2014), e também foram mais baixas no fluido cerebrospinal (DE WILDE et al., 2017).

Um estudo que pesquisou a relação entre o consumo de tocoferóis na dieta e a incidência de demência por DA em 1041 indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos, identificou 162 casos no segmento de 4 anos. Tanto o consumo isolado de alfa-tocoferol quanto o consumo conjunto de diferentes formas de tocoferol reduziram o risco para o desenvolvimento da doença (0,56 para o acréscimo de cada 5 mg/dia, com intervalo de confiança 95%) e (0,74 para o acréscimo de cada 5 mg/dia, com intervalo de confiança 95%) respectivamente (MORRIS et al., 2005).

Embora os possíveis benefícios da suplementação da vitamina E para a redução da progressão do declínio cognitivo e funcional em pacientes com demência da DA nos estágios leve e moderado tenham sido indicados em alguns estudos, estes resultados não foram unânimes. Sano e colaboradores em um estudo envolvendo 341 indivíduos com demência da DA (nos estágios leve ou moderado) verificaram uma redução na progressão do declínio cognitivo, após suplementação diária com 2000 UI de alfa-tocoferol durante 2 anos (SANO et al., 1997). Este achado foi apoiado pelo trabalho de Dysken e colaboradores, que pesquisaram os efeitos da suplementação diária de 2000 UI de alfa-tocoferol durante 4 anos sobre o desempenho funcional de 613 participantes com demência da DA leve ou moderada e constataram uma redução no declínio dessas capacidades (DYSKEN et al., 2014). No entanto, estes benefícios não foram confirmados por Petersen e colaboradores, que investigaram possíveis alterações nas habilidades

cognitivas de 769 indivíduos com demência da DA leve após suplementação diária de 2000 UI de vitamina E durante 3 anos, sem que tenham sido detectadas modificações significativas (PETERSEN et al., 2005).

Alguns fatores individuais podem afetar os efeitos da suplementação de vitamina E em pacientes com DA, entre os quais incluem-se: concentrações plasmáticas reduzidas de HDL comprometem o seu transporte para o cérebro (GOTI et al., 2000); sua biodisponibilidade pode ser influenciada pela idade (após os 60 anos as concentrações plasmáticas tendem a ficar aumentadas, decrescendo após os 80 anos) (LLORET et al., 2019), o aumento do grau de obesidade, o perímetro da cintura e a relação cintura/quadril foram negativamente correlacionados às concentrações de alfa-tocoferol (OHRVALL et al., 1993; VIRTANEN et al., 1996; WALLSTROM et al., 2001). Por outro lado, foi identificada uma associação positiva entre a ingestão prolongada de doses elevadas de vitamina E e a incidência de hemorragia e infarto hemorrágico (PRINCE et al., 2014).

A vitamina C é um micronutriente essencial, que pode ser encontrado tanto nos alimentos quanto nos tecidos sob duas formas: ácido ascórbico (forma reduzida) e ácido dehidroascórbico (forma oxidada). É absorvida no intestino delgado, principalmente no íleo. O ácido ascórbico desloca-se para o meio intra e extracelular através de transportadores específicos: SVCT1 e SVCT2 (*sodium-dependent vitamin C transporters* 1 e 2), sendo este transporte favorecido pelo gradiente eletroquímico do sódio. Para que a vitamina C venha a atuar no cérebro, o ácido dehidroascórbico atravessa a barreira hematoencefálica por meio de transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT3), alcançando as células cerebrais (principalmente neurônios e astrócitos) onde é reduzido, para ácido ascórbico (NUALART et al., 2014). As concentrações de ácido ascórbico observadas no fluido cerebroespinal (200-400 nM), são mais elevadas que aquelas encontradas no parênquima cerebral e no plasma (30-60 nM) (HARRISON et al., 2009). A vitamina C desempenha várias funções no organismo, entre as quais incluem-se: neutraliza a reatividade de radicais livres e promove a regeneração de compostos antioxidantes, como a vitamina E e a glutathione, entre outros; participa da síntese de colágeno, carnitina, mielina, serotonina, noradrenalina e alguns hormônios peptídicos; atua no metabolismo iônico de minerais como ferro, cobre e zinco; exerce efeito anti-aterogênico ao reduzir a oxidação das LDLs, diminuindo a resposta inflamatória associada, atua como modulador em processos de neurotransmissão colinérgica, dopaminérgica, gabaérgica e glutamatérgica, prevenindo a excitotoxicidade induzida pela ativação do receptor NMDA

(REBEC et al., 1994; BOURRE, 2006; COZZOLINO, 2007; CARDOSO et al., 2009; KIM et al., 2015; MONACELLI et al., 2017).

Baixas concentrações plasmáticas de vitamina C foram identificadas tanto em pacientes com demência da DA como em indivíduos com CCL (RNINALD et al., 2003; HARRISON, 2012). Um estudo prospectivo de coorte com duração de seis anos envolvendo 5395 participantes com idade maior ou igual a 55 anos, os quais apresentavam cognição normal ao iniciarem o estudo, identificou 197 casos de demência durante seu segmento (sendo 146 casos causados por DA). Foi observada uma associação positiva entre o consumo elevado de vitaminas C e E e a diminuição do risco para o desenvolvimento de demência da DA (risco relativo 0,82, por desvio padrão verificado no aumento do consumo das vitaminas C e E, com intervalo de confiança 95%) (ENGELHART et al., 2002).

Outro trabalho que pesquisou a relação entre o consumo dietético de vitamina C, suas concentrações plasmáticas, e o estado nutricional (com base nos escores da Mini Avaliação Nutricional e na concentração de albumina), em indivíduos idosos com demência da DA moderada (residentes na comunidade e hospitalizados), demência da DA grave e controles saudáveis, englobando um total de 72 participantes divididos em 4 grupos (pareados por sexo e idade), verificou os seguintes resultados: em pacientes com demência da DA (não hospitalizados) as concentrações plasmáticas de vitamina C foram inversamente proporcionais à gravidade da doença, sem que tenha sido identificada correlação direta entre a ingestão e as concentrações plasmáticas; os indivíduos com demência da DA hospitalizados apresentaram escores mais baixos na Mini Avaliação Nutricional, menores concentrações plasmáticas de albumina e de vitamina C, não relacionada à ingestão (RIVIÉRI et al., 1998). Embora a suplementação de vitamina C venha sendo sugerida como uma possível estratégia para reduzir a progressão do declínio cognitivo em pacientes com demência da DA, sua aplicabilidade é questionável, uma vez que sua absorção e distribuição são limitadas por necessitarem de um transportador saturável (HARRISON, 2012).

O elemento traço selênio também vem sendo sugerido como potencialmente benéfico no tratamento nutricional de pacientes com DA, devido ao seu envolvimento em mecanismos antioxidantes. Este é um micronutriente essencial, que pode ser obtido de alimentos originados de animais e vegetais. As plantas assimilam compostos inorgânicos

de selênio presentes no solo (predominantemente selenatos e selenitos), apesar de não necessitarem deles para o seu desenvolvimento ou sobrevivência. Solos rochosos e acídicos possuem concentrações menores de selênio que aquelas observadas em solos alcalinos de regiões mais secas, sendo esta disponibilidade também influenciada pelo tipo de adubo utilizado e quantidade de matéria orgânica encontrada (NÓBREGA, 2015).

O selênio é absorvido no intestino delgado sob a forma de compostos inorgânicos (selenatos e selenitos) ou incorporado em ligações orgânicas, onde existe como análogo de aminoácidos sulfurados (principalmente a selenometionina e a selenocisteína) (BODNAR et al., 2012). A selenometionina pode ser obtida em alimentos de origem vegetal e animal, enquanto a selenocisteína está presente somente em alimentos de origem animal. O selenito é absorvido por difusão passiva, em quantidade proporcional àquela existente no lúmen intestinal, diferente do que ocorre com o selenato e a selenometionina, absorvidos por transporte ativo (NÓBREGA, 2015). O selênio está distribuído por todo o organismo: sangue, músculo esquelético, glândula tireoide, cérebro, fígado e rins (BODNAR et al., 2012). Ele é armazenado principalmente no fígado, rins e glândula tireoide (NAVARRO-ALARCON et al., 2008). A selenoproteína P é a principal transportadora de selênio (SOLOVYEV et al., 2018).

A selenocisteína encontra-se incorporada ao centro catalítico de várias enzimas, entre as quais destacam-se: as glutathione peroxidases (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 e GPx6) (WEEKS et al., 2012), e a 5-deiodinase (FARINA, 2000). As glutathione peroxidases catalisam a oxidação da glutathione reduzida, protegendo os lipídios de membrana e outros componentes celulares dos danos oxidativos (WEEKS et al., 2012). A 5-deiodinase catalisa a conversão de tetraiodotironina (T4) para triiodotironina (T3) que é o hormônio biologicamente ativo da tireoide (FARINA, 2000). O selênio também está envolvido na síntese de ubiquinona (ou coenzima Q10), a qual participa da produção de adenosina trifosfato (ATP), estando em concentrações maiores em sítios onde existe elevada demanda energética, como cérebro, coração, rins e fígado (VIARO et al., 2001).

Um estudo que envolveu 2000 chineses com idade maior que 65 anos (cuja ingestão diária estimada de selênio variou entre 19 e 47 microgramas), encontrou uma relação positiva entre a concentração deste mineral nas unhas e o desempenho cognitivo (GAO et al., 2007). Este achado foi apoiado pelo estudo de coorte longitudinal EVA, que contou com 1166 participantes, com idade entre 60 e 70 anos no início da pesquisa, e

identificou uma associação positiva entre o decréscimo da concentração plasmática de selênio ao longo de 9 anos (naqueles indivíduos cujas concentrações ao iniciarem o estudo foram maiores que 82,9 microgramas/L) e o declínio cognitivo (AKBARALY et al., 2007; BERR et al., 2012). Três outros estudos encontraram concentrações mais baixas de selênio nos eritrócitos e no plasma de pacientes com demência da DA e com CCL, em comparação àquelas observadas em controles saudáveis (CARDOSO et al., 2010; CARDOSO et al., 2014; CARDOSO et al., 2017).

1.5.4. Vitamina D

Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) estão relacionadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de declínio cognitivo em indivíduos idosos, conforme demonstrado por Etgen e colaboradores em uma metanálise que envolveu cinco estudos transversais com 5686 participantes, sendo baixas concentrações definidas como <25 nmol/L em três estudos e <50 nmol/L nos demais (razão de risco 2,37, com intervalo de confiança 95%) (ETGEN et al., 2012).

Os precursores naturais da vitamina D, ergosterol e 7-dehidrocolesterol, são esteroides que diferem estruturalmente em sua cadeia lateral hidrocarbonada. O ergosterol origina o ergocalciferol (vitamina D₂) em plantas, e o 7-dehidrocolesterol, secretado pelas glândulas sebáceas, forma o colecalciferol (vitamina D₃). O 7-dehidrocolesterol é convertido em colecalciferol na pele (derme e epiderme) por ação dos raios ultravioleta. Esta vitamina é absorvida no jejuno e no íleo (em presença de sais biliares) e transportada para a circulação sistêmica via ducto torácico linfático. No fígado ela pode ser estocada ou sofrer hidroxilação (no carbono 25) formando o 25-hidroxicolecalciferol - 25(OH)D₃. Nos rins o 25(OH)D₃ sofre uma segunda hidroxilação, transformando-se em 1,25-dihidroxicolecalciferol - 1,25(OH)₂D₃, sendo esta sua forma ativa. A presença da enzima 1-alfa-colecalciferol também foi observada em células cerebrais, sugerindo que a ativação da vitamina D pode ser realizada neste órgão (EYLES et al., 2005). A síntese de 1,25(OH)₂D₃ é regulada pelas paratireoides e entre as suas principais ações destacam-se: aumenta a absorção de cálcio (e secundariamente a de fósforo) no lúmen intestinal, promovendo a mobilização desses minerais do osso a fim de

manter concentrações plasmáticas adequadas; e estimula a síntese de colágeno fornecendo nova matriz orgânica para a calcificação óssea (SMITH et al., 2016).

As concentrações plasmáticas de vitamina D podem ser influenciadas por diversos fatores, entre os quais incluem-se: grau de exposição à luz solar; pigmentação da pele (indivíduos com pele escura sofrem menor efeito dos raios ultravioleta na conversão de 7-deidrocolesterol para coledalciferol; e quantidade de vitamina D presente na dieta (VAN SCHOOR et al., 2011).

Receptores de vitamina D (VDRs – *vitamin D receptors*) foram identificados em diferentes regiões do cérebro, a saber: núcleos accubens, córtex temporal, amígdala, tálamo, neurônios piramidais do hipocampo e sistema olfatório (KESBY et al., 2011). A vitamina D atua na sinalização neurotrófica por meio da regulação do fator de crescimento derivado de células gliais e do fator de crescimento neural, o que a torna essencial para a sobrevivência e a migração de neurônios em desenvolvimento (KESBY et al., 2011). Além disso, vem sendo sugerido que ela estimula a fagocitose do peptídeo beta-amiloide pelos macrófagos em pacientes com DA (FIALA et al., 2011).

Um estudo que investigou a relação entre a ingestão de vitamina D e o risco para o desenvolvimento de demência (de qualquer etiologia) e demência da DA, acompanhou 498 mulheres com idade maior ou igual a 75 anos e que ao iniciarem a pesquisa apresentavam cognição normal. Ao final de sete anos foram identificados 137 casos de demência, sendo 70 casos devido à DA. As mulheres que foram diagnosticadas com demência da DA apresentaram uma ingestão média mais baixa de vitamina D no início do estudo, a qual foi estimada com base em informações fornecidas por um questionário de frequência alimentar autoadministrado, sendo esta de 50,3 nmol/L, em comparação com a ingestão média de 59,0 observada em mulheres que não desenvolveram demência (361 participantes), e naquelas com demência por outras etiologias (63,6 nmol/L) (STEIN et al., 2012).

Embora baixas concentrações plasmáticas de vitamina D tenham sido verificadas em pacientes com demência da DA (BALION et al., 2012; ANNWEILER et al., 2013) este achado não foi observado em todos os estudos (ZHAO et al., 2013; LOPES DA SILVA et al., 2014). Um ensaio clínico duplo-cego randomizado que comparou os efeitos produzidos pela suplementação com baixas doses de vitamina D (1000 UI/dia durante 8

semanas), com aqueles provocados por doses elevadas (iniciando com 3000 UI, sendo a dose reajustada ao longo de 8 semanas a fim de manter concentrações plasmáticas de 25(OH)D3 entre 135 nmol/L e 160 nmol/L), em 63 pacientes com demência da DA leve e moderada, não identificou benefícios adicionais com o aumento da dosagem (sobre a memória e o declínio cognitivo) (STEIN et al., 2011).

Poucos estudos investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D (em diferentes dosagens) durante períodos maiores, por isso, não existem evidências consistentes para recomendar a suplementação de vitamina D para indivíduos com demência da DA, com a finalidade de reverter, prevenir ou retardar a progressão do declínio cognitivo (BALION et al., 2012; ETGEN et al., 2012; VOLKERT et al., 2015; PORTUGAL. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2015).

A dieta é um componente essencial no tratamento do paciente com DA, uma vez que a desnutrição se correlaciona positivamente com a redução do tempo de sobrevida e a piora clínica da doença (VOLKERT et al., 2015). Além disso, vários nutrientes estão envolvidos na manutenção das funções cerebrais e podem apresentar seus requerimentos alterados devido à presença de DA em associação com o processo de envelhecimento. Compreender os fatores capazes de interferir no estado nutricional e no estado de nutrientes importantes, e saber identificá-los na prática clínica, é primordial para a elaboração e monitoramento de condutas efetivas para garantir o suporte nutricional adequado a estes indivíduos.

2. JUSTIFICATIVA

A DA é responsável por 60% a 70% dos casos diagnosticados de demência e sua prevalência vem aumentando de forma acelerada em todo o mundo, inclusive no Brasil. O envelhecimento populacional contribui significativamente para o aumento da prevalência da DA, uma vez que a elevação da idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Estima-se que a proporção de idosos irá triplicar no país nos próximos 40 anos, e que em 2050 aproximadamente 18% da população brasileira terá idade maior que 65 anos. Além disso, a ocorrência de enfermidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), bastante comum entre os idosos, também eleva acentuadamente o risco vascular para o desenvolvimento de DA. Estas desordens estão associadas à presença de aterosclerose, formação de microinfartos cerebrais, aumento da neuroinflamação e piora de processos neurodegenerativos.

Por ser uma doença capaz de provocar grande impacto social, já que a demência é a principal causa de dependência funcional e institucionalização entre os idosos, a DA vem despertando grande interesse por parte da comunidade científica. Entretanto, os trabalhos que vêm sendo elaborados com a finalidade de orientar o seu tratamento nutricional restringem-se a discutir os efeitos da dieta sobre o risco da doença, sua progressão e o estado nutricional do paciente, desconsiderando a abordagem de alterações clínicas e nutricionais, cujo aparecimento é influenciado pela presença da DA e suas complicações, como a desidratação, fragilidade, sarcopenia e disfagia.

A elaboração deste manual técnico, justifica-se pela sua abrangência e comprometimento com a prática clínica, podendo por isso ser utilizado para auxiliar à capacitação de nutricionistas envolvidos no cuidado de pacientes com DA que atuam em diferentes áreas, e assim apoiar a conduta do profissional nutricionista para melhorar a efetividade do tratamento nutricional oferecido a esta população.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Elaborar manual técnico sobre o tratamento nutricional do paciente com doença de Alzheimer.

3.2. Objetivos Específicos

- Dissertar sobre a fisiopatologia e as manifestações clínicas mais comuns na DA.
- Indicar os critérios utilizados no Brasil para o diagnóstico e estadiamento da DA e seus tratamentos (farmacológico e não farmacológico).
- Apresentar os indicadores nutricionais utilizados na avaliação do idoso com DA.
- Discutir como as alterações relacionadas ao processo de envelhecimento podem interferir no estado nutricional do paciente com DA.
- Discutir possíveis alterações nos requerimentos de nutrientes envolvidos na manutenção de funções cerebrais prejudicadas na DA e suas formas de oferta na dieta.
- Elaborar orientações para intervenção nutricional em pacientes com DA.

4. MÉTODOS

Para a elaboração do manual foram pesquisados artigos e livros publicados entre 2010 e 2020, nos idiomas português, espanhol e inglês, por meio de consulta às bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials - Cochrane Library*; *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - National Library of Medicine (PubMed)*; *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*; e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. A seleção das referências ocorreu entre agosto de 2019 e dezembro de 2020, empregando-se uma combinação de pesquisa global (aplicada a todas as partes do manual) e específica (com descritores definidos por tópico).

Na pesquisa global foram usados os descritores: doença de Alzheimer, idoso, estado nutricional, avaliação nutricional, deficiências nutricionais. Para a pesquisa específica foram utilizados os seguintes descritores relacionados à doença de Alzheimer: prevalência, incidência, etiopatogenia, fatores genéticos e ambientais, diagnóstico, tratamento farmacológico e não farmacológico, estado nutricional, avaliação nutricional, deficiências nutricionais, avaliação laboratorial, exame físico, perda ponderal, sarcopenia, desidratação, fragilidade, disfagia, avaliação dietética, inquéritos dietéticos, consumo alimentar, Mini Avaliação Nutricional, triagem nutricional, classificação do estado nutricional, intervenção nutricional, ácidos graxos poli-insaturados, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, vitamina C, vitamina E, selênio e vitamina D.

Foram incluídas recomendações de sociedades médicas e protocolos clínicos adotados no Brasil: (1) para o diagnóstico de demência (APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5.*, 2014); e (2) diagnóstico de DA e tratamento clínico da doença: *National Institute of Aging and Alzheimer's Association - NIA-AA* (MCKHANN et al., 2011); Associação Brasileira de Neurologia - ABN (FROTA et al., 2011); Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer – PCDT (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Para compor o manual foram selecionadas 314 referências: 145 publicadas entre 2010 e 2020 e 169 publicadas antes de 2010 (relevantes para o desenvolvimento dos temas abordados). As referências incluíram: *guidelines/diretrizes* (12); protocolo clínico

(1); consensos/recomendações de sociedades médicas e programas governamentais de assistência à saúde (23); revisões sistemáticas (13); metanálises (17); revisão crítica (1); revisão narrativa (1); artigos originais (233); artigos educativos para cuidadores (1); dissertações de mestrado (3); teses de doutorado (2); monografia (1); livros de nutrição, geriatria, gerontologia e áreas afins (7).

5. RESULTADOS

Manual Técnico:

TRATAMENTO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Autor: Patricia Mattos Cordeiro

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Coorientadora: Profa. Dra. Andréa Abdala Frank Valentim

Palavras-chave: doença de Alzheimer; idoso; estado nutricional; avaliação nutricional; deficiências nutricionais.

SUMÁRIO

PARTE I – DOENÇA DE ALZHEIMER	56
I.1. O que é Doença de Alzheimer	56
I.2. Prevalência e Incidência da Doença de Alzheimer no Brasil	56
I.3. Etiopatogenia da Doença de Alzheimer e Marcadores Histopatológicos	57
I.3.1. Sequência de Eventos Proposta pela Hipótese da Cascata Amiloide	57
I.3.2. Repercussão da Ação dos Oligômeros do Peptídeo Beta-Amiloide no Cérebro	58
I.4. Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP)	59
I.5. Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT)	60
I.6. Biomarcadores da Doença de Alzheimer	62
I.7. Manifestações Clínicas na Doença de Alzheimer	62
I.8. Diagnóstico da Doença de Alzheimer	63
I.8.1. Etapas da Investigação Diagnóstica de Comprometimento Cognitivo Leve e Demência por Doença de Alzheimer	63
I.9. Escala de Avaliação Clínica da Demência - <i>Clinical Dementia Rating</i> (CDR)	64
I.9.1. Classificação segundo o Escore Global da Escala CDR	65
I.10. Mini-Exame do Estado Mental	66
I.11. Diagnóstico Diferencial	66
I.12. Critérios Clínicos para o Diagnóstico da Demência da Doença de Alzheimer	66
I.13. Critérios Clínicos para o Diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve Devido à Doença de Alzheimer	67
I.14. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer	68
I.15. Tratamento Não Farmacológico da Demência da Doença de Alzheimer	74
PARTE II – AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER	76
II.1. Avaliação Antropométrica	76
II.1.1. Peso Corporal	76
II.1.2. Estatura	77
II.1.3. Índice de Massa Corporal	79
II.1.4. Dobra Cutânea Subescapular	81
II.1.5. Perímetro do Braço	82

II.1.7. Perímetro da Panturrilha	82
II.2. Fragilidade em Idosos	83
II.3. Sarcopenia	83
II.3.1. Avaliação da Massa Muscular	84
II.3.2. Avaliação da Força Muscular	84
II.3.3. Avaliação da Capacidade Funcional	86
II.4. Exame Físico Nutricional	88
II.5. Avaliação de Exames Laboratoriais	91
II.6. Avaliação do Consumo Alimentar	94
II.6.1. Anamnese Alimentar	94
II.6.2. Métodos de Avaliação da Dieta	94
II.6.2.1. Recordatório de 24 Horas	95
II.6.2.2. Registro Alimentar	95
II.6.2.3. Questionário de Frequência Alimentar	96
II.6.3. Avaliação da Adequação do Consumo Alimentar	97
II.7. Mini Avaliação Nutricional	99
PARTE III – INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER	100
III.1. Intervenção Nutricional para o Paciente Eutrófico com Doença de Alzheimer	100
III.2. Intervenção Nutricional na Perda Ponderal de Pacientes com Doença de Alzheimer	101
III.3. Estratégias para Melhorar a Alimentação de Pacientes com Doença de Alzheimer	105
III.4. Sugestões para o Enriquecimento de Preparações na Dieta de Pacientes com Doença de Alzheimer	107
III.5. Intervenção Nutricional na Disfagia de Pacientes com Doença de Alzheimer	108
III.5.1. Gravidade da Disfagia	108
III.5.2. Classificação da Gravidade da Disfagia segundo a Escala DOSS	109
III.6. Alterações na Consistência das Dietas	111
III.6.1. Dieta Branda	111
III.6.2. Dieta Pastosa	111
III.6.3. Dieta Pastosa Homogênea	112

III.7. Necessidades e Deficiências de Nutrientes de Pacientes com Doença de Alzheimer	113
III.7.1. Ácidos Graxos Poliinsaturados	113
III.7.2. Homocisteína e Vitaminas do Complexo B	116
III.7.3. Nutrientes Antioxidantes	119
III.7.3.1. Vitamina E	120
III.7.3.2. Vitamina C	121
III.7.3.3. Selênio	121
III.7.4. Vitamina D	123
III.8. Recomendações para o Consumo de Nutrientes na Dieta	124
III.9. Orientações sobre como Preservar os Nutrientes Contidos nos Alimentos	125
CONSIDERAÇÕES FINAIS	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
ANEXO 1 - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	150
ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO SARC-F	152
ANEXO 3 - MINI AVALIAÇÃO NUTRICIONAL (MAN)	153
ANEXO 4 - INFORMAÇÕES SOBRE REGULAMENTOS APLICADOS AOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES	157

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 1,25(OH)D3 – 1,25-dihidroxicolecalciferol
- 25(OH)D3 – 25-hidroxicolecalciferol
- 5M-THF – 5-metil-tetrahidrofolato
- 6MWT – *Six-Minute Walk Test*
- AA – *Arachidonic acid* – ácido araquidônico
- Ab – *Amyloid-beta* beta-amiloide
- ABCA7 – *ATP-binding cassette transporter A7* – transportador transmembrana dependente do ATP, A7
- ABN – Academia Brasileira de Neurologia
- AI – *Adequate Intake* ¹
- AJ – Altura do joelho
- ALA – *Alpha-linolenic acid* – ácido alfa-linolênico
- ALT/TGP – Alanino aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica
- ApoE – Apolipoproteína E
- APP – *Amyloid precursor protein* – proteína precursora amiloide
- ASHT – *American Society of Hand Therapists*
- ASPEN – *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*
- AST/TGO – Aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico-oxaloacética
- ATP – Adenosina trifosfato
- ATS – *American Thoracic Society*
- AVDs – Atividades da vida diária
- AVE – Acidente vascular encefálico
- BCAA – *Branch Chain Amino Acids*
- BDNF – *Brain derived neurotrophic factor* – fator neurotrófico derivado do cérebro
- BIN1 – *Bridging integrator 1* – integrador de ponte 1
- CAT – Colina acetiltransferase
- CCL – Comprometimento cognitivo leve
- CD33 – Cluster de diferenciação 33

CDR – *Clinical Dementia Rating*

CF – Capacidade funcional

CLU – Clusterina

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

cP – Centipoise

CR1 – *Complement receptor 1* – receptor do sistema complemento 1

CTL – Contagem total de linfócitos

DA – Doença de Alzheimer

DAIP – Doença de Alzheimer de início precoce

DAIT – Doença de Alzheimer de início tardio

DATA-SUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCSE – Drega cutânea subescapular

DFE – *Dietetic Folate Equivalent*

DHA – *Docosahexaenoic acid* – ácido docosahexaenoico

DOSS – *Dysphagia Outcome and Severity Scale*

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRI – *Dietary Reference Intake*²

EAR – *Estimated Average Requirement*³

EPA – *Eicosapentaenoic acid* - ácido eicosapentaenoico

ERNs – *Espécies reativas de nitrogênio*

EROs – *Espécies reativas de oxigênio*

EWGSOP – *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FI – Fator intrínseco

Fmax – Força máxima

FPM – Força de preensão manual

FPP – Força de preensão palmar

FRT – *Functional Reach Test*

GABA – *Gamma-aminobutyric acid* – ácido gama-aminobutírico

GPx – Glutathiona peroxidase

Hb – Hemoglobina

HEI – *Healthy Eating Index* – Índice de Alimentação Saudável

HIV – *Human immunodeficiency virus* - vírus da imunodeficiência humana

IASad – Índice de Alimentação Saudável adaptado

IGF-1 – *Insulin growth factor 1* – fator de crescimento semelhante a insulina 1

IL6 – Interleucina-6

ILPI – Instituição de longa permanência para idosos

IMC – Índice de massa corporal

IN – Instrução Normativa

IQD – Índice de Qualidade da Dieta

IQDR – Índice de Qualidade da Dieta Revisado

LA – *Linolenic acid* – ácido linolênico

LDL – *Low density lipoprotein* – lipoproteína de baixa densidade

MAN – Mini Avaliação Nutricional

MAN-R – Mini Avaliação Nutricional Reduzida

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

MS – Ministério da Saúde

NE – Niacina Equivalente

NIA-AA – *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*

NMDA – N-metil-D-aspartato

NPD-1 – Neuroprotectina-1

NPY – Neuropeptídeo Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PB – Perímetro do braço

PCR – Proteína C reativa

PICALM – *Phosphatidyl inositol binding clathrin assembly protein* – proteína de montagem de clatrina de ligação ao fosfatidil inositol

PP – Perímetro da panturrilha

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

R24h – Recordatório de 24 horas

RA – Registro Alimentar

ERA – *Retinol Activity Equivalent*

RBP – *Retinol-binding protein* – proteína de ligação ao retinol

RDA – *Recommended Dietary Allowance*⁴

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RM – Ressonância magnética

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SORL1 – *Neuronal sortilin-related receptor 1* receptor relacionado à sortilina neuronal 1

T4 – Tetraiodotironina

TC – Tomografia computadorizada

TNF-Alpha – *Tumor necrosis factor Alpha* – fator de necrose tumoral alfa

TREM2 - *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2* – receptor de gatilho expresso em células mielóides 2

TSH – *Thyroid-stimulating hormone* – hormônio estimulante da tireoide

TUG – *Timed Up and Go*

UL – *Tolerable Upper Intake Level*⁵

USDA – *United States Department of Agriculture*

VDRL – *Venereal disease research laboratory* – laboratório para a pesquisa de doenças venéreas

VDR – *Vitamin D receptor* – receptor de vitamina D

VEGF – *Vascular endothelial growth factor* – fator de crescimento vascular endotelial

VLDL – *Very low density lipoprotein* – lipoproteína de muito baixa densidade

¹ AI – *Adequate Intake* – Ingestão estimada como adequada de um nutriente, com base em ajustes experimentais ou na observação de indivíduos saudáveis de um grupo específico.

² DRI – *Dietary Reference Intake* – Ingestão Dietética de Referência (também traduzida como Ingestão Dietética Recomendada, conforme observado no ANEXO 4).

³ EAR – *Estimated Average Requirement* – Mediana da distribuição de um nutriente entre os indivíduos saudáveis de um grupo específico.

⁴ RDA – *Recommended Dietary Allowance* – Ingestão dietética diária recomendada de um nutriente, suficiente para atender 97% a 98% das necessidades dos indivíduos saudáveis de um grupo específico.

⁵*UL – Tolerable Upper Intake Level* – Máxima ingestão tolerável de um nutriente, que não oferece riscos para a saúde de indivíduos saudáveis de um grupo específico.

PARTE I – DOENÇA DE ALZHEIMER

I.1. O QUE É DOENÇA DE ALZHEIMER?

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem em que células do cérebro (os neurônios), em áreas específicas (córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral) (1), sofrem lesões que se espalham e se aprofundam irreversivelmente conforme a doença progride, fazendo com que seja reduzida a comunicação entre as células (perdas sinápticas) e provocando a morte de muitas delas.

A DA pode ser detectada: 1) em seu estágio inicial (fase pré-clínica), que ocorre anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas, e é caracterizada pela presença de biomarcadores no cérebro e no fluido cerebrospinal; 2) no estágio intermediário, quando ocorre o comprometimento cognitivo leve (CCL), durante o qual embora o paciente apresente algumas dificuldades para realizar suas tarefas rotineiras, ele consegue manter-se independente; e 3) em seu estágio mais avançado, quando se instala a demência, fazendo com que o indivíduo se torne incapaz de realizar suas atividades do dia a dia (2-4). É o tipo mais comum de demência, e representa cerca de 60-70% dos casos diagnosticados (5).

I.2. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE DOENÇA DE ALZHEIMER NO BRASIL

O diagnóstico de DA em sua fase pré-clínica não é indicado no Brasil, por não existirem pontos de corte bem definidos para a sua classificação através do uso de biomarcadores (3), ficando este diagnóstico restrito a estudos de pesquisa clínica.

Em revisão sistemática, Boff e colaboradores examinaram 8 estudos brasileiros, que investigaram a prevalência de demência entre indivíduos idosos, publicados entre 2000 e 2014 (6), observando uma variação de 5,1% (7) a 17,5% (8). A prevalência média estimada foi de 11,15%, embora este número possa não refletir a realidade brasileira, uma vez que 7 dos 8 estudos examinados foram realizados na região Sudeste. Em todos os estudos a DA foi o tipo de demência que apresentou o maior número de casos, seguida da demência vascular (7-14). Os principais fatores associados à presença de demência foram o envelhecimento (7-14) e a baixa escolaridade (7-10, 12-14).

A incidência de DA foi investigada em dois estudos brasileiros: no estudo realizado por Nitrini e colaboradores na cidade de Catanduva, esta incidência foi de 7,7

por 1000 pessoas/ano (15); e no estudo de Chaves e colaboradores, realizado na cidade de Porto Alegre, ela foi de 14,8 por 1000 pessoas/ano (16). Em um estudo que investigou a taxa de mortalidade por DA nas capitais brasileiras, no período entre 2000 e 2009, Teixeira e colaboradores utilizaram dados populacionais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS), e foram consideradas declarações de óbito em que a DA constava como a causa básica da morte, e aquelas onde a DA foi mencionada (em qualquer parte). Embora a taxa de mortalidade tenha diminuído entre os idosos em geral, a mortalidade por DA mostrou um crescimento anual de 8,4% em mulheres na faixa entre 60 e 79 anos, e 15,5% naquelas com 80 anos ou mais; sendo este aumento de 7,7% em homens com idade entre 60 e 79 anos, e 14,4% naqueles com 80 anos ou mais (17).

I.3. ETIOPATOGENIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E MARCADORES HISTOPATOLÓGICOS

Atualmente, a principal teoria utilizada para explicar o desenvolvimento de DA é a hipótese da cascata amiloide (18-21). Segundo esta hipótese, o acúmulo do peptídeo beta-amiloide (Ab - *amyloid-beta*) em áreas do cérebro envolvidas com a memória e a cognição (que está relacionada às capacidades individuais) desencadeia uma série de eventos que vão provocar lesões características da DA e prejudicar o funcionamento dessas áreas afetadas gerando o CCL e posteriormente a demência.

I.3.1. SEQUÊNCIA DE EVENTOS PROPOSTA PELA HIPÓTESE DA CASCATA AMILOIDE

- Aumento da produção do peptídeo beta-amiloide a partir da quebra de uma proteína transmembrana presente nos neurônios, a proteína precursora de amiloide (APP - *amyloid precursor protein*) por enzimas beta-secretase e gama-secretase, gerando grande quantidade de peptídeos longos (com 42 aminoácidos ou mais), facilmente agregáveis, podendo também ocorrer redução na capacidade de remoção (*clearance*) desses peptídeos (22).

- Aumento da formação de oligômeros do peptídeo beta-amiloide. Os oligômeros atacam as conexões entre os neurônios (sinapses) alterando sua estrutura e prejudicando

o prolongamento da resposta sináptica que se dá através de estímulos elétricos potencializantes (potenciação de longa duração) (23).

- Os oligômeros provocam respostas inflamatórias locais pela ativação das células da microglia, que fazem parte do sistema imunológico inato do cérebro (22), e têm como função detectar partículas estranhas ao ambiente e a presença de lesões, e responder a estas situações por meio de sua remoção (fagocitose) ou pela liberação de substâncias com ação pró-inflamatória (24). Tornam os astrócitos reativos (22), o que reduz sua capacidade de liberar substâncias protetoras (enzimas antioxidantes) que impedem a formação de agentes reativos provenientes do oxigênio (espécies reativas de oxigênio) (24), e de atuar na regulação das concentrações de mensageiros químicos (neurotransmissores) em locais de contato entre os neurônios (fendas sinápticas) fazendo com que ocorra o acúmulo de neurotransmissores nestes locais, como é o caso do glutamato (25).

- Os oligômeros induzem a formação de depósitos insolúveis, que se acumulam no interior dos neurônios, e têm como principal componente a proteína tau anormalmente hiperfosforilada (os emaranhados neurofibrilares) (22).

- Formação de placas extracelulares, compostas predominantemente por polímeros do peptídeo beta-amiloide, organizados em fibrilas insolúveis (22).

I.3.2. REPERCUSSÕES DA AÇÃO DOS OLIGÔMEROS DO PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE NO CÉREBRO

- Os emaranhados neurofibrilares alteram a estrutura interna dos neurônios (citoesqueleto), desregulam diversas vias de sinalização celular e comprometem a função mitocondrial (26, 27).

- O processo inflamatório iniciado com a ativação da microglia se expande com a convocação de outras células de defesa (macrófagos e linfócitos) e a consequente liberação de substâncias pró-inflamatórias (citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral-alfa, entre outras), produzindo lesões vasculares e no tecido cerebral e acelerando a progressão da doença (28).

- O aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica provoca a estimulação excessiva dos receptores glutamatérgicos presentes, o que pode levar a

excitotoxicidade, com perda das conexões entre as células (perdas sinápticas) e até à morte celular (25). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, tem importante atuação em locais envolvidos com as habilidades funcionais e a memória, como o córtex temporal e o hipocampo (25).

- Ocorre perda de neurônios colinérgicos, principalmente em áreas límbicas e temporoparietais, com degeneração das projeções colinérgicas originárias do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal e diminuição da atividade da enzima colina acetiltransferase (CAT) responsável pela síntese do neurotransmissor acetilcolina (29). Acredita-se que o sistema colinérgico esteja relacionado a processos de memória e aprendizagem (29).

I.4. DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE (DAIP)

Na DA familiar com início precoce os sintomas clínicos aparecem antes dos 65 anos, e ela é responsável por 5% de todos os casos da doença (30). A DAIP é transmitida através de herança autossômica dominante. Foram identificados 3 genes que apresentam mutações (alterações permanentes na sequência de nucleotídeos ou na disposição do DNA, que ocorrem com uma frequência inferior a 1% da população) relacionadas à sua transmissão, são estes: o gene da APP (cromossomo 21), que interfere na quebra dessa proteína; o gene da presenilina-1 - PSEN-1 (cromossomo 14); e o gene da presenilina-2 - PSEN-2 (cromossomo 1). As mutações no gene da presenilina-1 são responsáveis pela maioria dos casos de DAIP (30). As presenilinas fazem parte do complexo enzimático gama-secretase, que quebra a APP em um local específico que faz com que seja gerado o peptídeo Ab. Tanto mutações no gene da APP quanto nos genes das presenilinas aumentam a produção de peptídeos Ab mais longos (com 42 aminoácidos ou mais) com o consequente aumento da relação Ab42:Ab40 (22).

O polimorfismo da apolipoproteína E (ApoE) (cromossomo 19) que origina a forma alélica E4, é decorrente de uma alteração na sequência de nucleotídeos do DNA, o que faz com que seja decodificada uma proteína com uma cadeia de aminoácidos diferente daquelas observadas nas outras isoformas alélicas comuns dessa apolipoproteína (E2 e E3) (31). A ApoE2 apresenta o aminoácido cisteína nas posições 112 e 158 da cadeia, a ApoE3 tem a cisteína na posição 112 e a arginina na posição 158, e a ApoE4 contém arginina em ambas as posições (32). Em oposição às mutações, nos

polimorfismos as alterações no DNA ocorrem em uma frequência maior que 1% da população (33). A presença da isoforma alélica E4 da ApoE aumenta tanto o risco de desenvolver DAIP quanto DA de início tardio (DAIT) e este risco está relacionado com a redução da idade em que aparecem os primeiros sintomas clínicos (34). A ApoE participa do transporte de lipídios através do plasma e de outros fluidos corporais, atuando no cérebro na redistribuição de colesterol e triglicerídeos (35), sendo aí produzida principalmente pelos astrócitos, menos expressivamente pelas células da microglia, e em condições de lesão ou estresse, também pelos neurônios (36). Estudos vêm demonstrando que ela também participa da remoção do peptídeo Ab, sendo esta remoção menos eficiente em indivíduos com ApoE4, e mais eficiente naqueles com ApoE2, o que parece conferir a ApoE2 um papel protetor contra o desenvolvimento de DA (37). Além disso, a ApoE4 possui mais baixa afinidade pela proteína tau (em comparação à ApoE3), tornando esta proteína mais disponível para ser fosforilada (38).

1.5. DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO TARDIO (DAIT)

Na DAIT os sintomas clínicos aparecem após os 65 anos, sendo esta forma a responsável pela grande maioria dos casos diagnosticados (29, 30). Ela parece desenvolver-se em consequência de interações de vários genes de susceptibilidade com diferentes fatores ambientais (39). Parentes de primeiro grau de indivíduos com DAIT apresentam um aumento do risco para o desenvolvimento da doença que varia entre 10% e 30%, o que pode estar relacionado à fatores genéticos e/ou ambientais (40). A presença da isoforma alélica E4 da ApoE é o principal fator de risco genético para o aparecimento de DA esporádica de início tardio: quando o indivíduo possui apenas uma isoforma alélica E4 este risco é 3 vezes maior que aquele apresentado por pessoas com duas isoformas alélicas E3, e indivíduos com duas isoformas alélicas E4 possuem um risco 12 vezes maior (41). A média de idade em que se iniciam os sintomas clínicos é de 68 anos para os que apresentam duas isoformas alélicas E4, e 84 anos para os que possuem duas isoformas alélicas E3 (41).

Diferentes mutações no gene TREM2 (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) localizado no cromossomo 6, provocam um risco 3 vezes mais elevado para o desenvolvimento de DAIT (42). O TREM2 é um receptor transmembrana expresso em células mielóides 2, responsável por sustentar a resposta da microglia à deposição do

peptídeo beta-amiloide e manter a sua captação (fagocitose) (43). Acredita-se que mutações no gene TREM2 podem prejudicar o transporte do receptor para a superfície celular, interferindo na resposta microglial a deposição amiloide (44).

Foram observadas mutações no gene ABCA7 (*ATP-binding cassette transporter A7*) localizado no cromossomo 19, que aumentam em 3 vezes o risco para o aparecimento de DAIT (45). O ABCA7 é um transportador de lipídios, expresso em neurônios, na microglia e em macrófagos periféricos; transporta lipídios do interior das células para as lipoproteínas e regula a captação de partículas anormalmente presentes (fagocitose) (22). O ABCA7 está envolvido na remoção do peptídeo Ab (46).

Alterações em diversos outros genes aumentam a susceptibilidade para o desenvolvimento de DAIT. Entre esses genes encontram-se: genes que decodificam proteínas envolvidas no metabolismo do colesterol, como o CLU (clusterina) localizado no cromossomo 8 (47); genes que decodificam proteínas relacionadas à resposta microglial à deposição do peptídeo Ab e à sua remoção (fagocitose) como o CD33 (cluster de diferenciação 33) localizado no cromossomo 19 (48) e CR1 (*complemente receptor 1*) localizado no cromossomo 1 (47); genes que codificam proteínas associadas à resposta inflamatória, como o IL-6 (interleucina-6) localizado no cromossomo 7 (49); e genes que decodificam proteínas envolvidas na quebra da APP, realizada em pequenos compartimentos no interior da célula (vesículas endossômicas) como o BIN1 (*bridging integrator 1*) localizado no cromossomo 2 (50), o PICALM (*phosphatidyl inositol binding clathrin assembly protein*) localizado no cromossomo 11 (51) e o SORL1 (*neuronal sortilin-related receptor 1*) localizado no cromossomo 11 (52).

Os principais fatores de risco para DAIT não associados a fatores genéticos incluem: envelhecimento; possuir parentes que tenham a doença; ser do sexo feminino; ter diabetes; apresentar o hábito de fumar; não fazer exercício físico; não haver frequentado a escola ou tê-la frequentado durante pouco tempo; não praticar atividades que envolvam raciocínio, memória, aprendizagem e outras capacidades relacionadas; e haver sofrido traumatismo craniano (53, 54, 55). Estudos vêm demonstrando que a adoção de dietas que atuam na prevenção de enfermidades que aumentam o risco vascular e cursam com inflamação (como diabetes e obesidade), em combinação com o aumento da atividade física, reduz o risco para o aparecimento de DA (55, 56). A diminuição da incidência de DA vem sendo associada a dietas com baixo índice glicêmico (57-59), com

elevado percentual de ácidos graxos poliinsaturados n-3, pobres em gorduras saturadas e ricas em antioxidantes, conforme observado na dieta mediterrânea (55, 56, 58, 60).

I.6. BIOMARCADORES DE DOENÇA DE ALZHEIMER

Estudos demonstraram que o intervalo de tempo decorrido entre a detecção dos biomarcadores e o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos da doença foi similar na DAIP e na DAIT (61, 62). Deste modo, foi estabelecida a seguinte sequência cronológica: 1) a diminuição das concentrações do peptídeo beta-amiloide (contendo 42 aminoácidos) no fluido cerebrospinal ocorre aproximadamente 25 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas de CCL; 2) o desenvolvimento de placas de amiloide no cérebro acompanhado pelo aumento das concentrações de proteína tau no fluido cerebrospinal e a atrofia cerebral progressiva são observáveis cerca de 15 anos antes do início dos sintomas de CCL; e 3) a redução do metabolismo dos neurônios é identificável aproximadamente 10 anos antes do aparecimento de CCL (27, 61-63).

I.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS COMUNS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais observados na DA manifestam-se em pelo menos dois dos seguintes domínios: memória: o paciente não consegue guardar novas informações, lembrar-se de fatos recentes, aprender novas coisas, repete as mesmas perguntas e assuntos, esquece compromissos, esquece de realizar tarefas rotineiras e do local onde guardou objetos; funções executivas (que permitem a realização de tarefas complexas): o paciente não consegue manter o raciocínio, fazer julgamentos, compreender situações de risco, tomar decisões, manipular dinheiro, e realizar tarefas que exigem o planejamento de atividades em sequência, como por exemplo cozinhar, fazer compras, dirigir automóvel, entre outras.

habilidades visuais-espaciais: o paciente não consegue reconhecer faces e/ou objetos familiares, localizar objetos dentro do campo visual, utilizar utensílios e/ou vestir-se; linguagem: o paciente não consegue utilizar a linguagem, seja esta a linguagem falada (dificuldades para se expressar e/ou compreender palavras, erros ao falar com trocas de palavras e/ou fonemas), ou linguagem escrita (dificuldades para compreender o

significado de mensagens escritas, para formular mensagens escritas, com trocas de palavras e/ou letras).

personalidade ou comportamento: o paciente apresenta comportamento(s) atípico(s) como variações do humor, agitação, desinibição, irritabilidade, desinteresse pelos acontecimentos e pessoas que o cercam, isolamento social, entre outros (2, 3).

I.8. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA pode ser diagnosticada em qualquer dos seus estágios: fase pré-clínica, CCL ou após desenvolvida a demência (2, 3). O diagnóstico da DA em sua fase pré-clínica com base na investigação da presença de biomarcadores no cérebro e no fluido cerebrospinal não é recomendado no Brasil por não existirem pontos de corte bem definidos para sua interpretação e pela falta de padronização nos métodos empregados para a realização dos exames, ficando restrito a estudos de pesquisa (3, 64). Neste manual o diagnóstico de CCL será discutido simultaneamente com o diagnóstico da demência da DA, uma vez que os instrumentos utilizados e os exames recomendados para esse fim são os mesmos (3, 64). Tanto o CCL quanto a demência acarretam um declínio das capacidades funcionais utilizadas pelo indivíduo para desempenhar suas atividades rotineiras (sejam estas, atividades ocupacionais, sociais ou de lazer) com a diferença de que no CCL embora o paciente apresente dificuldades na realização das tarefas, ele ainda consegue desenvolvê-las de forma independente, enquanto na demência o mesmo não é capaz de manter sua independência (em consequência da perda total ou parcial de suas habilidades) (2, 4).

I.8.1. ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA POR DOENÇA DE ALZHEIMER

Com base nas recomendações do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (2) e da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (3) o Ministério da Saúde (MS) elaborou o "PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER" visando padronizar o diagnóstico e o tratamento de DA no Brasil (64). Segundo esse Protocolo o diagnóstico de CCL e de demência da DA devem incluir as seguintes etapas:

1) História clínica completa: obtida a partir da realização de anamnese com o paciente e entrevista com o familiar ou cuidador.

2) Aplicação da Escala de Avaliação Clínica da Demência: a CDR (*Clinical Dementia Rating*) (65-68).

3) Aplicação de teste neuropsicológico: o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (69, 70).

4) Solicitação de exames laboratoriais (sangue): hemograma completo; eletrólitos (sódio, potássio e cálcio); glicose; ureia e creatinina; alanino aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase / transaminase glutâmico-oxaloacética (AST/TGO); vitamina B12; ácido fólico; tiroxina livre/T4 (tetraiodotironina) livre e hormônio estimulante da tireoide, TSH (*thyroid-stimulating hormone*); VDRL (*venereal disease research laboratory*) e sorologia para pesquisa de HIV (*human immunodeficiency virus*) em pacientes com idade inferior a 60 anos.

5) Exame de imagem cerebral: realização de tomografia computadorizada (TC) ou preferencialmente ressonância magnética (RM) do crânio.

I.9. ESCALA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DEMÊNCIA - *CLINICAL DEMENTIA RATING* (CDR)

A CDR é uma escala utilizada para investigar a presença de demência (de qualquer etiologia) e classificar a sua gravidade (65-68). Ela avalia as capacidades funcionais que o indivíduo dispõe para manter-se independente e as repercussões do declínio dessas capacidades (declínio cognitivo) sobre a realização das atividades da vida diária (AVDs).

- A CDR consiste de entrevista subdividida em duas partes: a primeira parte é dirigida ao familiar cuidador principal do paciente, ou pode ser respondida por um cuidador não pertencente à família, desde que ele saiba informar sobre a história e a rotina do mesmo; a segunda parte é dirigida ao paciente. O familiar/cuidador é entrevistado acerca do desempenho do indivíduo a ser avaliado em 6 categorias: 1) memória; 2) orientação; 3) julgamento e solução de problemas; 4) participação em grupos sociais (na prática de atividades sociais e de trabalho); 5) realização de atividades domésticas e de lazer; e 6) cuidados pessoais. Na segunda parte o paciente é testado em relação à: 1) memória; 2) orientação; e 3) capacidade de julgamento e solução de problemas.

Com base nos dados obtidos são atribuídos escores que variam de 0 a 3 para cada categoria, e o escore global é aquele que for observado na maioria das categorias avaliadas. Para a atribuição do escore global a memória deve ser considerada como categoria primária (de grande importância na orientação do diagnóstico), e as demais categorias como secundárias.

I.9.1. CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESCORE GLOBAL DA ESCALA CDR

- Escore 0, indivíduo saudável: desempenho adequado em todas as categorias avaliadas.

- Escore 0,5 - demência questionável: esquecimento leve, lembrança parcial de eventos; plenamente orientado; leve comprometimento na solução de problemas e no julgamento de semelhanças e diferenças; atividades domésticas e interesses intelectuais levemente prejudicados; plenamente capaz de realizar cuidados pessoais.

- Escore 1 - demência leve: perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; dificuldade moderada para orientar-se no tempo (dia, mês, ano), podendo também apresentar dificuldades para orientar-se geograficamente; dificuldade moderada para solucionar problemas e no julgamento de semelhanças e diferenças; consegue realizar algumas atividades sociais; desiste de desempenhar atividades domésticas e de lazer que apresentem maior complexidade; necessita de assistência ocasional para a realização de cuidados pessoais.

- Escore 2 - demência moderada: perda de memória grave; geralmente apresenta desorientação; tem muita dificuldade para solucionar problemas e no julgamento de semelhanças e diferenças; realiza apenas tarefas simples; tem poucos interesses e não consegue mantê-los por muito tempo; requer assistência permanente para a realização de cuidados pessoais.

- Escore 3 - demência grave: perda de memória grave; desorientação; não consegue solucionar problemas nem fazer qualquer julgamento crítico; não consegue desempenhar nem mesmo atividades mais simples; requer muito auxílio para a realização de cuidados pessoais, geralmente apresenta incontinência (urinária e/ou fecal).

I.10. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é um instrumento desenvolvido para avaliar habilidades específicas: orientação (no tempo e no espaço), memória imediata, atenção, evocação, linguagem (nomeação, repetição, comando verbal, leitura e comando, escrita e habilidade visual-construcional (ANEXO 1) (69). É amplamente utilizado por ser de fácil aplicabilidade, ter rápida execução e apresentar grande sensibilidade (65). Seu escore máximo é de 30 pontos, e embora haja discussões quanto à sua interpretação, no Brasil os pontos de corte mais usados são aqueles propostos por Bertolucci e colaboradores (70), a saber: 13 pontos para analfabetos; 18 pontos para indivíduos com baixa/média Escolaridade; e 26 pontos para os que apresentam escolaridade elevada.

I.11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Situações que ocorrem comumente e podem desencadear alterações nas habilidades funcionais e desenvolver quadros demenciais devem ser investigadas no momento do diagnóstico (64). O exame de imagem do encéfalo (TC de crânio ou RM de crânio) é utilizado para descartar a presença de tumor cerebral, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal e infarto cerebral (64, 72). O exame de sangue deve excluir: anemia e sangramento por plaquetopenia (hemograma completo), quadros de deficiências nutricionais (vitamina B12 e ácido fólico), alterações nas concentrações de eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), disfunção renal (ureia e creatinina), disfunção hepática (ALT/TGP e AST/TGO), alterações nas concentrações de glicose, infecções por HIV (sorologia para HIV) e por sífilis (VDRL) em indivíduos com idade menor que 60 anos, disfunção tireoidiana (T4 livre e TSH) (64).

I.12. CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Demência da DA provável: 1) o paciente preenche os critérios para o diagnóstico de demência; 2) o quadro vem se desenvolvendo ao longo de um período extenso (meses ou anos); 3) existe uma história clara de perda das capacidades funcionais (referida pelo informante, familiar ou cuidador); 4) a capacidade mais prejudicada (cuja alteração deverá ter sido observada desde o início do quadro) corresponde à: capacidade de

aprendizagem e de recordar informações recentes (apresentação amnésica), ou capacidade de utilização da linguagem, capacidades visuais-espaciais ou funções executivas (apresentação não amnésica). O diagnóstico de demência da DA provável não se aplica quando: 1) existe evidência de doença cerebrovascular definida por história de acidente vascular encefálico (AVE) ocorrido ao mesmo tempo em que se iniciou a perda das capacidades funcionais, ou a presença de infartos (múltiplos e/ou extensos), ou lesões acentuadas na substância branca (evidenciadas por exames de neuroimagem); 2) o paciente apresenta características evidentes de outro tipo de demência; 3) existe outra doença concomitante e ativa (neurológica ou não); 4) o paciente faz uso de medicação que pode interferir em suas capacidades cognitivas.

Demência da DA possível – Este diagnóstico é aplicável quando embora o paciente preencha a maior parte dos critérios clínicos para a demência da DA ele apresenta alguma(s) das seguintes situações: 1) a doença mostra um curso atípico (início abrupto ou processo evolutivo incomum); 2) existem características evidentes de outro tipo de demência (em curso simultâneo com a DA), sendo este quadro identificado como demência mista; 3) o paciente possui outra doença neurológica ou qualquer enfermidade capaz de promover alterações neurológicas; 4) o paciente faz uso de medicação que pode interferir em suas capacidades cognitivas; e 5) as informações obtidas na história clínica não são suficientes para caracterizar a instalação e a evolução do quadro.

Demência da DA definida – Este diagnóstico se aplica quando o paciente preenche os critérios clínicos para demência da DA e a presença da doença pode ser demonstrada no exame neuropatológico (diagnóstico realizado *post-mortem*) segundo os critérios do NIA-AA (2) e do *Reagan Institute Working Group* (73).

I.13. CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE DEVIDO À DOENÇA DE ALZHEIMER

Com base na história clínica: queixa de declínio da memória e/ou de outras capacidades funcionais, referida pelo paciente ou por um informante.

Com base na aplicação de um teste neuropsicológico (como o MEEM), evidência de comprometimento de uma ou mais das seguintes capacidades: memória, função executiva, uso da linguagem, e habilidades visuais-espaciais.

Com base em entrevista ministrada ao paciente (ou a um informante) acerca de suas atividades rotineiras: o indivíduo é capaz de manter sua independência na realização de tarefas complexas (como preparar refeições, pagar contas, fazer compras, entre outras).

Com base na história clínica, em exames laboratoriais de sangue e de imagem do encéfalo: 1) o paciente não apresenta outra doença sistêmica ou neurológica que possa desencadear um declínio cognitivo; 2) não apresenta alterações vasculares significativas ou sinais de degeneração lobar frontotemporal (observáveis em exames de neuroimagem) e 3) o paciente não faz uso de medicação que possa interferir em suas capacidades funcionais.

I.14. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Segundo Forlenza (74) o tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis: 1) terapêutica específica, que tem como objetivo reverter processos patológicos que conduzem à morte neuronal e à demência; 2) abordagem profilática, que visa retardar o início da demência e prevenir declínio cognitivo adicional; 3) tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes; e 4) terapêutica complementar, que trata as manifestações não cognitivas do quadro, como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono.

As opções de tratamento farmacológico da DA recomendadas no Brasil incluem: 1) inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina); 2) Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase; e 3) Memantina em monoterapia (64).

Inibidores da acetilcolinesterase

Os inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina) são indicados para o tratamento da demência da DA em suas fases leve e moderada. Representam as principais drogas utilizadas para o tratamento específico da doença, e seu uso tem como fundamento o aumento da disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, através da inibição da enzima acetil colinesterase, que atua na degradação desse neurotransmissor (64). Esses três medicamentos apresentam o mesmo grau de eficácia, e

a substituição de um fármaco por outro só é justificável se o substituto for melhor tolerado pelo paciente (75, 76).

São elegíveis para o tratamento com inibidores da acetil colinesterase os pacientes que preencherem os seguintes critérios: 1) apresentarem diagnóstico de demência da DA provável segundo os critérios do NIA-AA (2) e da ABN (3); 2) MEEM com escore entre 12 e 24 para indivíduos com mais de 4 anos de escolaridade, e escores entre 8 e 21 para aqueles com escolaridade menor ou igual a 4 anos; 3) escores na escala CDR de 1 (demência leve) ou 2 (demência moderada); e 4) não possuírem outras doenças que possam provocar o declínio das capacidades funcionais e/ou quadros demenciais (conforme demonstrado por exames laboratoriais de sangue e por exames de imagem do encéfalo) (64).

Não são elegíveis para o tratamento com inibidores da acetil colinesterase os pacientes que exibirem pelo menos uma das seguintes condições: 1) demonstrar ser incapaz de aderir ao tratamento; 2) ser observada (em exame de neuroimagem) a presença de lesão cerebral não compensada; 3) ser constatada por exames laboratoriais de sangue a existência de insuficiência hepática ou renal grave; 4) haver a ocorrência de insuficiência ou arritmia cardíaca grave; 5) o paciente apresentar hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos; 6) escore da escala CDR igual a 3 (demência grave); e 7) escores do MEEM menores que 8 para indivíduos com escolaridade menor ou igual a 4 anos, ou escores menores que 12 para aqueles com escolaridade maior que 4 anos (64).

Esquemas de tratamento para a administração dos inibidores da acetil colinesterase (64)

Donepezila – O médico deve iniciar a administração de donepezila com 5 mg/dia (comprimido) por via oral durante 4 a 6 semanas, após o que a dose pode ser aumentada para 10 mg/dia. É recomendado que os comprimidos sejam administrados à noite, imediatamente antes do paciente deitar-se para dormir, e sua ingestão pode ser ou não acompanhada por alimentos.

O tratamento com donepezila deve ser monitorado mais rigorosamente em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca, em pacientes que estejam em uso de fármacos que reduzem a frequência cardíaca, naqueles com

história de convulsão, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e nos pacientes que apresentem risco para desenvolver úlcera péptica.

Os efeitos adversos mais comuns da donepezila incluem: insônia, náuseas, vômitos, diarreia, redução ou perda do apetite, desconforto abdominal produzido por lentidão nos processos digestivos, câimbras musculares e fadiga. Outros efeitos menos comuns são: cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda ponderal, aumento da frequência urinária, diminuição da frequência cardíaca e artrite.

Indutores enzimáticos como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital e álcool, aumentam a metabolização da donepezila diminuindo suas concentrações no sangue, e conseqüentemente, reduzindo seus efeitos terapêuticos. Inibidores da enzima CYP3A4 como o cetoconazol, e da CYP2D6 como a quinidina, inibem o metabolismo da donepezila aumentando suas concentrações no sangue, o que resulta na elevação do risco para o aparecimento de efeitos adversos.

Galantamina – O médico deve iniciar o tratamento com galantamina com 8 mg/dia (capsulas de liberação prolongada) por via oral, durante 4 semanas, após o que a quantidade pode ser aumentada, sendo a dose de manutenção de 16 mg/dia (sustentada por no mínimo 12 meses). A dose máxima indicada para sua administração é de 24 mg/dia. É recomendado que a capsula seja ingerida uma vez ao dia, pela manhã, preferencialmente acompanhada por alimentos. Se o paciente apresentar insuficiência renal ou hepática (moderada) a dose máxima utilizada não deve ultrapassar 16 mg/dia. Ao se optar por este medicamento deve-se monitorar regularmente as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/TGP e AST/TGO). Além disso, também devem ser monitorados com maior rigor pacientes com atraso na condução cardíaca e indivíduos em uso de fármacos que retardam a condução (no nodo AS ou no nodo AV), e aqueles que exibem história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Os efeitos adversos mais comuns da galantamina incluem: náuseas, vômitos, diarreia, redução ou perda do apetite, perda ponderal, dor abdominal, desconforto abdominal produzido por lentidão nos processos digestivos, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga e insônia ou sonolência. Outros efeitos menos comuns são: incontinência urinária, infecção do trato urinário, presença de sangue na urina, anemia,

tremores, rinite e aumento das concentrações sanguíneas da enzima hepática fosfatase alcalina.

Rivastigmina - O médico deve iniciar o tratamento com rivastigmina com 3 mg/dia (comprimido) por via oral, durante duas semanas, após o que a dose poderá ser aumentada para 6 mg/dia. Ajustes subsequentes da dose (para 9 mg/dia e 12 mg/dia) podem ser realizados, respeitando-se a tolerância do paciente, e após um intervalo de duas semanas (a cada vez). A dose máxima indicada é de 12 mg/dia. É recomendado que o medicamento seja administrado em duas vezes, junto às refeições. Pacientes com insuficiência hepática ou renal devem ser monitorados com maior frequência, e para aqueles que apresentam insuficiência hepática as doses utilizadas devem ser as menores possíveis.

Considerando-se os vários efeitos adversos produzidos pelos inibidores da acetil colinesterase, principalmente aqueles relacionados à alimentação (como náuseas e vômitos), foi desenvolvido um adesivo para aplicação transdérmica da rivastigmina. Ao optar pelo emprego do adesivo, o médico deve iniciar o tratamento com a dose de 5 cm² durante 4 semanas, após o que a dose poderá ser aumentada para 10 cm² (sendo esta, a dose efetiva). É recomendada a aplicação de um adesivo a cada 24 horas, em um dos lados da parte superior do braço ou do peito, ou nas costas (parte superior ou inferior). Pacientes em tratamento com rivastigmina administrada por via oral podem ser transferidos para o tratamento com aplicação de adesivo obedecendo a seguinte conduta: aqueles que estiverem recebendo uma dose menor que 6 mg/dia deverão usar o adesivo com 5 cm²; e os que estiverem recebendo doses que variam entre 6 mg/dia e 12 mg/dia deverão utilizar o adesivo com 10 cm².

No tratamento com rivastigmina devem ser monitorados com maior rigor os pacientes que apresentarem úlcera péptica, e aqueles com história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

Os efeitos adversos mais comuns da rivastigmina incluem: tontura, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, redução ou perda do apetite, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Outros efeitos menos comuns são: depressão, sonolência, ansiedade, alucinações, hipertensão, desconforto abdominal produzido por lentidão nos processos digestivos, diminuição do trânsito intestinal, flatulência, perda ponderal, infecção do trato urinário, fraqueza, tremores, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas.

Benefícios a serem atingidos no tratamento com inibidores da acetil colinesterase (64)

O paciente deve ser avaliado após 3 a 4 meses decorridos a partir do início do tratamento com inibidores da acetil colinesterase. O médico deve proceder uma avaliação clínica, com a aplicação do MEEM e da escala CDR. Os benefícios a serem atingidos com este tratamento incluem: redução da velocidade de progressão da doença e melhora da atenção e da memória. Após a primeira avaliação, o indivíduo deve ser reavaliado em intervalos de 6 meses.

Crterios para a interrupção do tratamento com inibidores da acetil colinesterase (64)

O tratamento com inibidores da acetil colinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) deve ser interrompido caso ocorra alguma(s) das seguintes situaões: 1) se após 3 a 4 meses decorridos a partir do início do tratamento não for observada melhora ou estabilização do quadro clínico do paciente (falta de benefício); 2) se o paciente apresentar escore do MEEM abaixo de 8 (para indivíduos com escolaridade menor ou igual à 4 anos), e abaixo de 12 (para aqueles com escolaridade superior à 4 anos); 3) se o paciente apresentar o escore na escala CDR igual a 3; e 4) se o paciente mostrar-se intolerante à todos os inibidores da acetil colinesterase, sem que haja a possibilidade de substituição de um medicamento por outro.

Memantina

O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC-2017) recomendou a incorporação da memantina combinada aos inibidores da acetil colinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) para o tratamento da demência da DA moderada, e o uso da memantina em monoterapia para o tratamento da demência da DA grave (77).

A memantina é um antagonista não competitivo do neurotransmissor glutamato. Ela se liga aos receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) permitindo sua ativação durante processos de formação de memória. Exerce ação semelhante aos íons magnésio (Mg⁺⁺) bloqueando os receptores NMDA durante o estado de repouso, e se deslocando do seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica, o que impede sua ativação patológica (74). O emprego da memantina é fundamentado pela redução dos

efeitos excitotóxicos produzidos pelo glutamato no córtex temporal e no hipocampo, e embora a melhora observada na funcionalidade e no comportamento dos pacientes tenha sido pequena, esta foi significativa, e influenciou favoravelmente não só a sua qualidade de vida, mas também a qualidade de vida de seus cuidadores (77).

São elegíveis para o tratamento com memantina combinada aos inibidores da acetil colinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) os pacientes que preencherem os seguintes critérios: 1) apresentarem diagnóstico de demência da DA provável segundo os critérios do NIA-AA (2) e da ABN (3); 2) score na escala CDR igual a 2 (demência moderada); 3) escores do MEEM entre 12 e 19 para pacientes com escolaridade maior que 4 anos, e entre 8 e 15 para aqueles com escolaridade menor ou igual a 4 anos; e 4) não possuírem outras doenças que possam provocar o declínio das capacidades funcionais e/ou quadros demenciais, conforme demonstrado por exames laboratoriais de sangue e por exames de imagem do encéfalo (64).

São elegíveis para o tratamento com memantina em monoterapia os pacientes que preencherem os seguintes critérios: 1) apresentarem diagnóstico de demência da DA provável segundo os critérios do NIA-AA (2) e da ABN (3); 2) score na escala CDR igual a 3 (demência grave); 3) score no MEEM entre 5 e 11 para pacientes com escolaridade maior que 4 anos, e escores entre 3 e 7 para aqueles com escolaridade menor ou igual a 4 anos; e 4) não possuírem outras doenças que possam provocar o declínio das capacidades funcionais e/ou quadros demenciais (64).

Não são elegíveis para o tratamento com memantina os pacientes que exibirem pelo menos uma das seguintes condições: 1) demonstrarem ser incapaz de aderir ao tratamento ou apresentarem hipersensibilidade ao fármaco ou à algum componente presente em sua fórmula; 2) score na escala CDR igual a 1 (demência leve); e 3) escores do MEEM inferiores a 5 para pacientes com escolaridade maior que 4 anos, ou escores inferiores a 3 para aqueles com escolaridade menor ou igual a 4 anos (64).

O médico deve iniciar o tratamento com memantina com 5 mg/dia (meio comprimido) por via oral, durante uma semana, e continuar aumentando a dose em 5 mg por semana até que o paciente esteja recebendo 20 mg (10 mg duas vezes ao dia) na quarta semana (64).

Os efeitos adversos mais comuns da memantina incluem: cefaleia, cansaço e tontura. Outros efeitos menos comuns são: alucinações, alterações de marcha, redução ou

perda do apetite, ansiedade, dor nas articulações, bronquite, cistite, redução do trânsito intestinal, diarreia, confusão, dor lombar, edema periférico, hipertensão, infecção do trato respiratório, insônia, aumento da libido, náuseas, vômitos e sonolência (64).

O paciente deve ser avaliado após 3 a 4 meses decorridos a partir do início do tratamento com memantina. O médico deve proceder uma avaliação clínica, com a aplicação do MEEM e da escala CDR. Os benefícios a serem atingidos com este tratamento incluem: redução da velocidade de progressão da doença e melhora da atenção e da memória. Após a primeira avaliação o indivíduo deve ser reavaliado em intervalos de 6 meses (64).

O tratamento com memantina deve ser interrompido se ocorrer alguma(s) das seguintes situações: 1) se após 3 a 4 meses decorridos a partir do início do tratamento não for observada melhora ou estabilização do quadro clínico do paciente (falta de benefício); 2) escores do MEEM inferiores a 5 para indivíduos com escolaridade maior que 4 anos, e inferiores a 3 para aqueles com escolaridade menor ou igual a 4 anos; e 3) se o paciente mostrar-se intolerante ao medicamento (64).

I.15. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Estudos que investigaram a eficácia da prática de atividade física em retardar ou impedir a progressão da demência em pacientes com DA demonstraram que diferentes tipos de exercício podem produzir efeitos benéficos sobre às capacidades funcionais (funções cognitivas) desses indivíduos, especialmente atenção e funções executivas (78-80). Discute-se que a melhora clínica observada em pacientes com demência da DA por meio da prática de exercício esteja associada ao estímulo para angiogênese cerebral com melhora na vascularização (81) e à indução do aumento da expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - *brain derived neurotrophic factor*), o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1 - *insulin growth factor-1*) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) (82). Os fatores neurotróficos constituem-se em uma família de biomoléculas (quase todos peptídeos ou pequenas proteínas) que contribuem para a modulação das sinapses, e para a diferenciação e a longevidade dos neurônios (82).

Embora tenha sido demonstrado que a prática de exercício físico contribui para a melhora das capacidades funcionais do paciente com DA (mesmo de forma temporária), não foi possível estabelecer recomendações sobre o tipo de atividade física sistematizada a ser utilizada, seu tempo de duração, frequência, e grau de intensidade, devido à grande heterogeneidade dos estudos realizados (64, 78-80).

Outros tratamentos não farmacológicos utilizados com a finalidade de reduzir ou interromper o declínio das capacidades funcionais e manter a independência de pacientes com demência da DA nos estágios leve ou moderado, bem como tratar os sintomas neuropsiquiátricos por eles apresentados (como depressão, agitação, agressividade, entre outros), incluem: estimulação cognitiva (83, 84), reabilitação cognitiva (83, 84), modificações ambientais e ações educativas envolvendo o paciente e o cuidador (85, 86) e musicoterapia (87, 88).

A estimulação cognitiva tem como objetivo melhorar as habilidades funcionais do paciente (como comunicação, raciocínio, julgamento, entre outras). A seleção das atividades a serem utilizadas deve ser orientada por uma avaliação neuropsicológica (por exemplo, com base na aplicação do MEEM), para que o profissional possa identificar quais são as capacidades prejudicadas, e escolher tarefas direcionadas às áreas afetadas. As atividades selecionadas devem exigir esforço para sua resolução, mas não podem apresentar um grau de complexidade muito elevado, incompatível com a capacidade atual do paciente. Atividades empregadas para estimulação cognitiva incluem: conversação, leitura, montagem de quebra-cabeça, exploração da memória biográfica com base em fotografias, entre outras (83, 84).

A reabilitação cognitiva compreende atividades orientadas às metas individuais de cada paciente (84). É realizada no contexto real visando estimular às habilidades funcionais, com a utilização de exercícios que reproduzem situações comuns do dia a dia, introduzindo-se estratégias compensatórias (como o reaprendizado das AVDs, o uso de calendários e diários, entre outras) (83, 84).

Modificações ambientais e ações educativas envolvendo o paciente e o cuidador (treinamento de técnicas de comunicação para o cuidador, mapeamento dos cuidados essenciais), vêm se mostrando eficazes em melhorar o senso de competência entre os cuidadores, reduzir sua sobrecarga de trabalho, além de aumentar a funcionalidade do paciente e a sua qualidade de vida (85, 86).

O emprego da musicoterapia no tratamento da DA baseia-se no fato de que a memória musical permanece preservada em estágios leve e moderado da demência da DA, e sua evocação associa-se a recordações de fatos ocorridos no passado (memórias autobiográficas), resultando em um aumento no número de recordações mantidas pelo paciente (87). Além disso, ela também reduz o aparecimento de depressão, agressividade e estresse (88).

PARTE II – AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER

II.1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A antropometria estuda as medidas de tamanho e proporções do corpo humano (89). Embora existam outros métodos mais precisos para avaliar a composição corporal (como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada), a antropometria é o mais amplamente utilizado devido à sua praticidade, baixo custo, grande alcance (por ser empregada em diferentes ambientes, incluindo domicílios e instituições de longa permanência para idosos – ILPI), e pela sua capacidade de identificar precocemente alterações do estado nutricional (90). Algumas modificações relacionadas ao processo de envelhecimento afetam a mensuração e a interpretação das medidas antropométricas, incluindo: redução da estatura; presença de distúrbios posturais e/ou de mobilidade; desenvolvimento de edema ou desidratação; diminuição da massa muscular e da densidade óssea; aumento e redistribuição da gordura corporal; e redução da elasticidade da pele (90, 91). As medidas antropométricas que serão abordadas neste manual incluem: peso corporal, estatura, altura do joelho, dobra cutânea subescapular, perímetro do braço e perímetro da panturrilha.

II.1.1. PESO CORPORAL

O peso corporal tende a diminuir em indivíduos idosos (a partir dos 65 anos em homens e 75 anos em mulheres), como consequência de redução da massa muscular e da água corporal (92). Segundo Fried e colaboradores (93) uma perda de peso não

intencional maior ou igual a 4,5 quilogramas ou equivalente a 5% do peso usual no último ano, representa um risco elevado para o desenvolvimento de fragilidade entre os idosos.

Classificação da perda ponderal de acordo com Blackburn e colaboradores (94)

Perda ponderal significativa: = 1% a 2% do peso usual em uma semana; = 5% do peso usual em um mês; = 7,5% do peso usual em três meses; = 10% do peso usual em seis meses.

Perda ponderal severa: > 2% do peso usual em uma semana; > 5% do peso usual em um mês; > 7,5% do peso usual em três meses; > 10% do peso usual em seis meses.

Para a mensuração do peso corporal: 1) deve-se utilizar uma balança calibrada; 2) o paciente deve estar descalço, vestindo roupas leves, posicionado no centro da plataforma da balança, com o peso distribuído entre os dois pés (92, 94).

ESTIMATIVA DO PESO CORPORAL

Quando o paciente não consegue manter-se posicionado em pé na balança (cadeirantes, indivíduos agitados, acamados, amputados), pode-se estimar o peso corporal utilizando-se equações especificamente desenvolvidas para esse fim, como as equações para a estimativa do peso corporal em idosos por Chumlea e colaboradores (95), que apresentaremos neste manual.

Homens: $\text{Peso estimado} = (1,16 \times \text{AJ}) + (0,37 \times \text{DCSE}) + (0,98 \times \text{PP}) + (1,73 \times \text{PB}) - 81,69$

Mulheres: $\text{Peso estimado} = (0,87 \times \text{AJ}) + (0,40 \times \text{DCSE}) + (1,27 \times \text{PP}) + (0,98 \times \text{PB}) - 62,35$

Legenda: AJ – altura do joelho; DCSE – dobra cutânea subescapular; PP – perímetro da panturrilha; PB – perímetro do braço.

II.1.2. ESTATURA

O envelhecimento está associado à redução da estatura que resulta da curvatura da coluna, causada pelo achatamento dos discos intervertebrais, e outras alterações

características desse grupo populacional, incluindo: osteoporose, cifose dorsal, escoliose, diminuição do tônus muscular, arqueamento dos membros inferiores e achatamento do arco plantar (91). Embora não exista um consenso quanto ao déficit estatural em idosos, acredita-se que este represente de 0,5 cm a 2 cm por década após os 60 anos, acentuando-se em idades mais avançadas (92).

Na mensuração da estatura: 1) Deve ser utilizado um estadiômetro de parede, ou quando não for possível, uma fita métrica afixada em parede lisa (sem rodapé), sendo a estatura verificada com o auxílio de um esquadro de acrílico. 2) O paciente deve estar descalço, ou usando meias. 3) Posicionar o paciente em pé, com as pernas e os pés paralelos, estando o peso distribuído entre os dois pés, os braços relaxados ao longo do corpo, com as palmas das mãos voltadas para dentro. 4) Fazer com que os calcânhares, panturrilhas, nádegas, escápulas e a parte posterior da cabeça do paciente estejam encostadas ao estadiômetro/parede. 5) A cabeça do paciente deve estar erguida, com o mesmo olhando para um ponto fixo na altura dos olhos, posicionada de acordo com o plano de Frankfurt: arco orbital inferior alinhado em plano horizontal com o pavilhão auricular. 6) Quando não for possível posicionar os cinco pontos encostados ao estadiômetro/parede (calcânhares, panturrilhas, nádegas, escápulas e parte posterior da cabeça), deve-se fazer o paciente encostar pelo menos três pontos (calcânhares, nádegas e escápulas), mantendo a cabeça posicionada de acordo com o plano de Frankfurt. 7) Abaixar devagar a parte móvel do estadiômetro, fixando-a contra a cabeça do paciente, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. Caso esteja utilizando a parede para realizar a mensuração, deve-se fazer o mesmo procedimento utilizando o esquadro de acrílico. 8) Após efetuada a marcação da estatura, retirar o paciente e realizar a leitura sem soltar a parte móvel do estadiômetro/o esquadro de acrílico (90, 91, 92).

ESTIMATIVA DA ESTATURA

Quando o paciente apresenta desordens posturais acentuadas, que impedem o seu posicionamento adequado para a mensuração da estatura, ou no caso de cadeirantes, indivíduos agitados, acamados, entre outros, pode-se utilizar equações especificamente criadas para estimar a estatura de idosos, como àquela desenvolvida por Chumlea e colaboradores (95, 96), a qual mostraremos neste manual.

Homens: Estatura estimada = $64,19 - (0,04 \times \text{idade em anos}) + (2,02 \times \text{AJ})$

Mulheres: Estatura estimada = $84,88 - (0,24 \times \text{idade em anos}) + (1,83 \times \text{AJ})$

Legenda: AJ – altura do joelho

ALTURA DO JOELHO (AJ)

A altura do joelho (AJ) parece sofrer poucas modificações com o envelhecimento, motivo pelo qual tem sido utilizada para estimar a estatura (103).

Para a mensuração da altura do joelho: 1) posicionar o paciente sentado, com os pés descalços, apoiados no chão, estando o tornozelo e o joelho flexionados em ângulo reto; 2) posicionar a base da régua antropométrica sob o calcanhar do pé direito, e a haste pressionando a cabeça da tíbia (extremidade óssea proeminente localizada logo abaixo da rótula) (104)].

II.1.3. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

O índice de massa corporal (IMC) avalia a relação entre a massa corporal e a estatura, e é calculado através da divisão do peso corporal (em quilogramas) pela estatura (em metros) elevada ao quadrado (kg/m^2) (92). O IMC é o indicador antropométrico mais utilizado para avaliar o risco nutricional, devido à sua simplicidade, por apresentar baixo custo, ser não invasivo e de fácil aplicação, além de ser de fácil mensuração (91, 92, 97). É um bom preditor de morbimortalidade (92), embora apresente algumas limitações como: não considerar as alterações da composição corporal e da distribuição de gordura corporal que ocorrem durante o processo de envelhecimento; ter a sua aplicabilidade comprometida pelos fatores que prejudicam a mensuração do peso e da estatura, e/ou pela presença de fatores confundidores como edema, ascite, entre outros; e não possuir pontos de corte universalmente definidos para sua classificação em indivíduos idosos (91, 97, 98).

PONTOS DE CORTE PARA A CLASSIFICAÇÃO DO IMC DE INDIVÍDUOS IDOSOS

Embora os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sejam os mais utilizados para classificação do IMC, vem sendo questionada a sua adequação para interpretar o IMC de idosos, uma vez que a OMS não considera as mudanças na composição corporal resultantes do envelhecimento (99). A seguir apresentaremos quatro pontos de corte distintos, desenvolvidos para classificar o IMC de idosos.

Classificação do IMC de idosos segundo a Organização Mundial da Saúde (92):

- baixo peso – IMC menor que $18,5 \text{ kg/m}^2$;
- eutrofia – IMC maior ou igual a $18,5 \text{ kg/m}^2$, menor que 25 kg/m^2 ;
- sobrepeso – IMC maior ou igual a 25 kg/m^2 , menor que 30 kg/m^2 ;
- obesidade – IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 .

Classificação do IMC de idosos segundo Lipschitz (100):

- baixo peso – IMC menor que 22 kg/m^2 ;
- eutrofia – IMC maior ou igual a 22 kg/m^2 , menor ou igual a 27 kg/m^2 ;
- excesso de peso – IMC maior que 27 kg/m^2 , menor que 30 kg/m^2 ;
- obesidade – IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 .

Classificação do IMC de idosos segundo o *Nutrition Screening Initiative* (101):

- desnutrição – IMC menor que 20 kg/m^2 ;
- peso normal – IMC maior ou igual a 20 kg/m^2 , menor ou igual a 25 kg/m^2 ;
- excesso de peso – IMC maior que 25 kg/m^2 .

Classificação do IMC de idosos segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (102):

- baixo peso – IMC menor ou igual a 23 kg/m^2 ;
- peso normal – IMC maior que 23 kg/m^2 , menor que 28 kg/m^2 ;
- pré-obesidade – IMC maior ou igual a 28 kg/m^2 , menor que 30 kg/m^2 ;
- obesidade – IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 .

II.1.4. DOBRA CUTÂNEA SUBESCAPULAR (DCSE)

A dobra cutânea subescapular (DCSE) pode ser utilizada como um indicador de reserva calórica (103), embora a mensuração de dobras cutâneas venha sendo cada vez menos usada devido à sua difícil reprodutibilidade e à sua substituição por técnicas mais modernas e acuradas de avaliação da composição corporal (como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (105), e por não serem confiáveis as medidas obtidas em grandes obesos e em indivíduos edemaciados (105). De acordo com a classificação por percentis populacionais: serão considerados desnutridos os idosos que se encontrarem abaixo do percentil 5, e obesos, aqueles que estiverem acima do percentil 85 (106).

Para a mensuração da dobra cutânea subescapular: 1) Utilizar um adipômetro, calibrado para exercer uma pressão de 10 g/m^2 . 2) Despir o local onde será realizada a mensuração (mensurar preferencialmente o lado não dominante). 3) Posicionar o paciente com o braço esquerdo atrás das costas (lado não dominante) de modo a formar um ângulo de 90 graus na parte posterior do corpo. 4) Com o paciente posicionado, identificar e marcar o local que será mensurado. 5) A 1 cm do ponto marcado, destacar a dobra formada pela pele e pelo tecido adiposo segurando-a com os dedos polegar e indicador da mão esquerda. 6) Manter a dobra entre os dedos até o final da mensuração. 7) Pinçar a dobra com o adipômetro exatamente no local marcado. 8) Considerar para a leitura o milímetro mais próximo. 9) Repetir o procedimento três vezes. 10) Considerar a medida da dobra o valor médio obtido com base nas três mensurações (105).

II.1.5. PERÍMETRO DO BRAÇO (PB)

O perímetro do braço (PB) é utilizado como indicador de reserva calórica e proteica (103). A classificação dessa medida pode ser realizada de acordo com o percentil populacional, sendo considerados desnutridos os indivíduos que se encontrarem em um percentil menor ou igual a 5, e obesos aqueles que estiverem em um percentil maior ou igual a 85 (106).

Para a mensuração do perímetro do braço: 1) posicionar o braço não dominante do paciente em um ângulo de 90 graus; 2) palpar a extremidade da proeminência do acrômio da escápula e do olecrano da ulna, e com uma caneta marcar estes dois pontos; 3) utilizando uma fita métrica inextensível, mensurar a distância entre os dois pontos marcados e assinalar com a caneta o seu ponto médio; 4) com a fita métrica inextensível, estando o braço relaxado, contornar o braço do paciente no local onde foi assinalado o ponto médio, fazendo com que a fita fique aderida à pele sem pressionar os tecidos moles. E 5] fazer a leitura com a fita em torno do braço do paciente (105).

II.1.6. PERÍMETRO DA PANTURRILHA (PP)

Segundo a OMS, o perímetro da panturrilha (PP) é a medida mais sensível para avaliação de alterações na massa muscular de idosos (92). É particularmente recomendado na avaliação de pacientes restritos ao leito (107, 108). Sua mensuração é de fácil aplicabilidade, baixo custo, não invasiva, sendo esta medida relevante para a avaliação da capacidade funcional de idosos (93, 107). É considerado adequado PP maior ou igual a 31 cm, e valores abaixo de 31 cm indicam risco nutricional, o qual está associado à presença de sarcopenia, à incapacidade funcional e ao risco de quedas (103, 106-108).

Para a mensuração do perímetro da panturrilha: 1) Posicionar o paciente sentado, com a perna esquerda formando um ângulo de 90 graus com o joelho. 2) Com uma fita métrica inextensível, contornar a parte mais protuberante da perna. 3) Fazer a leitura com a fita em torno da perna do paciente (105).

II.2. FRAGILIDADE EM IDOSOS

A fragilidade é um fenômeno clínico distinto do envelhecimento, com potencial para reversibilidade por meio de intervenções clínicas. Vem sendo observado na prática clínica que nem todas as pessoas com declínio funcional são frágeis, e nem todas as pessoas frágeis apresentam declínio funcional (109).

As principais mudanças relacionadas à idade associadas ao desenvolvimento de fragilidade são: alterações neuromusculares (principalmente sarcopenia); desregulação do sistema neuroendócrino; e disfunção do sistema imunológico (93). Fried e colaboradores (93) construíram um fenótipo relacionado à fragilidade, que inclui cinco componentes mensuráveis: 1) Uma perda de peso não intencional maior ou igual a 4,5 quilogramas ou equivalente a 5% do peso usual no último ano. 2) Fadiga autorreferida, em resposta as seguintes questões: “Com que frequência na última semana o(a) Sr(a) sentiu que tudo o que fez exigiu um grande esforço, ou que não consegue fazer nada?” 3) Diminuição da força de preensão medida com dinamômetro (na mão dominante), ajustada quanto ao sexo e ao IMC. 4) Redução do nível de atividade física, (medido pelo gasto energético semanal em kcal), ajustado segundo o sexo, com base em autorrelato do paciente sobre suas atividades rotineiras e exercícios físicos praticados. 5) Diminuição da velocidade de marcha em segundos (utilizando-se a distância de 4,5 metros) ajustada para o sexo e a estatura. Foi demonstrado que três ou mais componentes do fenótipo estão presentes em idosos frágeis, e que quando existe a presença de um ou dois desses componentes o paciente corre um risco elevado de desenvolver fragilidade (93). A fragilidade é um preditor independente de quedas, dependência para a realização das AVDs, hospitalização e morte em idosos (93).

II.3. SARCOPENIA

A sarcopenia é caracterizada pela diminuição progressiva e generalizada da massa, força e função muscular (110) A presença de sarcopenia eleva o risco para quedas, dependência funcional, hospitalização, institucionalização e morte em idosos (111, 112). Segundo o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (110) o diagnóstico de sarcopenia deve estar baseado na identificação de massa muscular reduzida (critério 1), em associação a pelo menos um dos seguintes itens: identificação de força muscular reduzida (critério 2), ou capacidade funcional reduzida (critério 3). A

partir dos critérios estabelecidos pelo EWGSOP (110), a sarcopenia pode ser classificada em diferentes estágios, a saber: pré-sarcopenia – quando o paciente apresenta somente o critério 1; sarcopenia – quando ele exibe o critério 1 em associação ao critério 2 ou 3; e sarcopenia grave – quando o indivíduo mostra os três critérios simultaneamente (1, 2 e 3).

Malmstrom e Morley desenvolveram o questionário SARC-F (ANEXO 2) com a finalidade de investigar o risco para sarcopenia (113). O SARC-F é composto por cinco perguntas a partir das quais são avaliados os seguintes itens: força muscular; necessidade de assistência para caminhar; capacidade de levantar-se e sentar-se em uma cadeira; subir escadas; frequência de quedas. A pontuação atribuída a cada item varia entre 0 e 2, sendo o escore máximo desse questionário igual a dez e seu escore mínimo igual a zero. Indivíduos que apresentam escore menor ou igual a três são classificados como “sem risco para sarcopenia”, enquanto os que exibem escore maior ou igual a quatro classificam-se como “em risco para sarcopenia”.

II.3.1. AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR

Para verificar a redução de massa muscular foi estabelecido que o indivíduo sarcopênico deve apresentar dois desvios padrão a partir dos valores de massa muscular exibidos por adultos jovens, de acordo com: exames de imagem como a TC, a RM ou a absorptometria de raios-X de dupla energia (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA); ou exames que estimam a massa muscular como a impedância bioelétrica (110). Quando não estiverem disponíveis os exames citados, pode-se utilizar o PP, sendo considerada massa muscular reduzida PP menor que 31 cm (110).

II.3.2. AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

O método atualmente mais empregado para avaliar a força muscular de idosos é a mensuração da força de preensão manual (FPM) (114). Existem dois tipos básicos de preensão manual: a de força, que consiste na ação de flexionar os dedos sobre a região palmar (força de preensão palmar); e a de precisão, efetuada através da aproximação dos dedos polegar e indicador (114). A força de preensão palmar (FPP) é considerada um indicador de força e potência muscular (relacionando-se aos músculos esqueléticos em

geral) (115), e sua diminuição associa-se ao aumento da mortalidade (116). Não existem valores normativos universalmente aceitos para avaliar a FPP, o que pode ser explicado pela presença de fatores que interferem nesta variável, entre os quais destacam-se: sexo, idade, dominância, horário de avaliação, posicionamento corporal e características antropométricas do indivíduo (114). A mensuração da FPP é realizada através do uso de dinamômetros. Os dinamômetros não extensiométricos mensuram o pico de força máxima (Fmax) empregada durante a apreensão, e os extensiométricos fornecem outros componentes da curva de força, além da Fmax, como a taxa de desenvolvimento de força, a taxa de perda de força (observada entre a Fmax e a força final), a força final e o trabalho realizado (impulso) (115, 117).

A *American Society of Hand Therapists* (ASHT) recomenda para a mensuração da FPP: 1) Posicionar o paciente sentado em uma cadeira sem braços, com a coluna ereta, e o joelho flexionado em ângulo de 90 graus. 2) Manter o ombro em posição neutra com o cotovelo flexionado em ângulo de 90 graus. E 3) Manter o braço suspenso (sem apoio) e a mão posicionada no dinamômetro, que deverá ser sustentado pelo avaliador (118). A FPP pode ser avaliada de três formas distintas: utilizando-se uma única mensuração; ou adotando-se a média dos valores obtidos em duas ou três mensurações; ou assumindo-se o melhor desempenho alcançado em duas ou três mensurações (114).

Vem sendo observada uma relação positiva entre a FPP e diferentes variáveis antropométricas, como: a estatura em ambos os sexos (119, 120); a massa corporal em homens (120); e o IMC em mulheres (120). Também foi encontrada relação positiva entre a Fmax e a média da força aplicada durante 30 segundos de pressão contínua com: o perímetro do antebraço; o perímetro do punho; a largura da palma da mão; o tamanho da palma da mão; a massa corporal; e a estatura (121). As dimensões da mão e o tamanho da empunhadura podem influenciar o desempenho da FPP (114). O tamanho da empunhadura corresponde à distância existente entre o apoio da palma da mão e o apoio dos dedos, ao mensurarmos a FPP utilizando-se um dinamômetro (114). Essa distância varia de acordo com o tipo de dinamômetro que esteja sendo usado, podendo a empunhadura ser classificada como: fixa (quando o dinamômetro não permite qualquer regulação); ou discreta (quando o aparelho possibilita uma regulação restrita da sua amplitude); ou de ajuste contínuo (quando o dinamômetro permite o ajuste de acordo com as dimensões da mão) (114). Ruiz-Ruiz e colaboradores (122) propuseram a utilização de um tamanho de empunhadura fixo para homens adultos igual a 55 mm, e para mulheres

adultas foi sugerida uma equação baseada no tamanho da mão (aplicável para o uso de dinamômetros de ajuste contínuo), a saber:

$$Y = X/5 + 15 \text{ mm} \text{ Onde: } Y - \text{empunhadura; } X - \text{tamanho da mão.}$$

O tamanho da mão (mencionado na literatura como *Hand Span*) corresponde à distância existente entre a extremidade do dedo mínimo e a extremidade do dedo polegar, mensurada com a mão aberta ao máximo (114). De modo geral, as fórmulas desenvolvidas por Ruiz-Ruiz e colaboradores (122) são as mais recomendadas quando são empregados dinamômetros de ajuste contínuo, enquanto que para dinamômetros com ajuste discreto da empunhadura o posicionamento auto-sugerido parece permitir um melhor desempenho (114). Dias e colaboradores (114), em artigo de revisão, sugeriram alguns procedimentos básicos a serem adotados na mensuração da FPP, são eles: 1) padronizar um horário para a mensuração; 2) mensurar a FPP em ambas as mãos; 3) realizar pelo menos três mensurações em cada mão; 4) adotar um posicionamento postural padrão (aquele recomendado pela ASHT); 5) ajustar o tamanho da empunhadura levando em consideração o tamanho da mão; e 6) usar incentivo verbal e/ou visual na tentativa de garantir o esforço máximo por parte do paciente.

II.3.3. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL

A capacidade funcional (CF) pode ser definida como a capacidade do indivíduo para realizar de forma independente e eficiente as AVDs, atendendo ao desempenho tanto de tarefas básicas quanto de atividades que apresentam elevada complexidade (123, 124). O comprometimento da CF pode ser identificado por meio da utilização de ferramentas desenvolvidas para testar as diferentes habilidades que contribuem para a manutenção de um desempenho funcional satisfatório. A seguir, serão apresentadas algumas dessas ferramentas.

- *Six-minute Walk Test* (6MWT) – O 6MWT é um teste de caminhada, que tem a duração de seis minutos, e sua avaliação é feita com base na distância percorrida pelo indivíduo durante este intervalo de tempo (125). Este teste foi padronizado pela *American Thoracic Society* (ATS) (125), e o seu grau de desempenho é significativamente

relacionado à força e a potência dos músculos envolvidos nas articulações do joelho e do tornozelo, refletindo a habilidade do indivíduo para a execução de tarefas que requerem estes grupos de músculos, como por exemplo, subir degraus (126). O baixo desempenho neste teste correlaciona-se positivamente com o aumento do risco de dependência funcional (126).

- Teste de velocidade da marcha – No teste de velocidade da marcha é avaliado o tempo gasto pelo indivíduo para percorrer uma distância pré-estabelecida (m/s), que pode variar entre 6 e 30 metros, estando o mesmo em superfície plana (123, 127-130). A velocidade da marcha sofre um decréscimo que varia entre 16% e 21% por década após os 60 anos (123). A redução da velocidade da marcha relaciona-se positivamente com o aumento do risco de mortalidade em idosos (131), o aumento da incidência de quedas (123, 128) e o desenvolvimento de dependência funcional (129, 131).

- *Timed up and go test* (TUG Test) – O TUG é um teste que vem sendo amplamente utilizado para avaliar a mobilidade de indivíduos idosos (132-134). Sua avaliação baseia-se no tempo gasto pelo paciente para executar uma sequência de tarefas, sendo estas: erguer-se de uma cadeira, caminhar três metros, girar o corpo, caminhar de volta para a cadeira, e sentar-se (132-134). O desempenho neste teste pode ser afetado pela redução da força muscular nos membros inferiores, comprometimento do equilíbrio e velocidade de marcha diminuída (135). O baixo desempenho no TUG relaciona-se positivamente com o aumento do risco de quedas (133) e de dependência funcional (132).

- Teste de apoio unipedal – O teste de apoio unipedal avalia o equilíbrio estático, e consiste em mensurar o tempo durante o qual o indivíduo consegue manter-se em pé, sustentado pelo apoio de apenas uma das pernas, com o pé não utilizado erguido à aproximadamente dez centímetros acima do chão (123, 130, 136). Este teste reflete a estabilidade postural do paciente, e seu baixo desempenho relaciona-se positivamente com o aumento do risco de quedas e de dependência funcional (123, 127).

- *Functional Reach Test* (FRT) – O FRT avalia o equilíbrio dinâmico, e consiste na mensuração da máxima distância que o indivíduo consegue atingir projetando o tronco para frente com o braço estendido, sem mover os calcanhares do chão (considerando-se como válida a melhor de três tentativas) (137). O baixo desempenho no FRT relaciona-se positivamente com o aumento do risco de quedas e de dependência funcional (127).

II.4. EXAME FÍSICO NUTRICIONAL

O exame físico em idosos deve ser realizado de forma cuidadosa, uma vez que alguns sinais de deficiência de nutrientes podem ser erroneamente atribuídos ao processo de envelhecimento. Este exame deve iniciar-se pela cabeça (incluindo olhos, face, e a boca que compreende lábios, gengivas e língua), e estender-se para o tronco e os membros (138, 141).

Olhos - Os olhos de indivíduos saudáveis devem apresentar mucosas e membranas coradas, úmidas e sem manchas. A ocorrência de palidez conjuntival é sugestiva de anemia. As causas mais comuns de anemia são deficiências de ferro, vitamina B12 e ácido fólico (138-141). A observação de manchas ovaladas, brancoacizentadas, localizadas na superfície da conjuntiva (manchas de *Bitot*), acompanhadas por ressecamento conjuntival e consequente esclerose (xeroftalmia), em associação com a queixa de não enxergar bem à noite, em ambientes com pouca luz (nictalopia) são indicativos de hipovitaminose A (138-141).

Face – A atrofia da musculatura temporal está associada com a falta de mastigação e a ingestão de dietas hipocalóricas (141). É um achado frequente em pacientes com hiporexia, anorexia e disfagia (141). Naqueles que apresentam deficiência proteico energética prolongada é encontrada a atrofia da musculatura temporal acompanhada pela perda da bola de Bichat (depósito de gordura localizado na região das bochechas), observável quando o indivíduo é examinado de perfil (141). Edema de face e seborreia nasolabial são sugestivos de deficiência de proteínas, ferro e vitamina B2 (138, 141).

Boca – Os principais achados observáveis na boca, sugestivos de deficiências nutricionais são: lábios com mucosas pálidas - anemia por deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico (138-141); afecções inflamatórias próximas às comissuras labiais (estomatite angular) - deficiência de vitamina B2 (138-140); gengivas esponjosas, exibindo sangramentos frequentes - deficiência de vitamina C (138, 141); língua inflamada, com aspecto liso em consequência da perda das papilas gustativas (glossite atrófica) - deficiência de vitaminas do complexo B (138, 141).

Tronco – Flacidez acentuada na região das vertebrae com diminuição significativa de tecido subcutâneo e de massa muscular é sugestivo de desnutrição proteico energética. A atrofia da musculatura paravertebral reduz a capacidade de sustentação da coluna provocando muitas vezes um desvio de convexidade posterior (cifose), com consequente

diminuição da capacidade ventilatória pulmonar (138, 141). Outro sinal de desnutrição proteico energética é a presença de abdome escavado (138, 141). Pacientes desnutridos que sofrem de insuficiência hepática vão ter o abdome distendido devido à ascite (138, 141).

Membros – A atrofia da musculatura da porção interna das coxas (que pode ser observada quando o paciente fecha as pernas encostando os dois joelhos e esta posição assume um formato semelhante à letra X), e a atrofia da musculatura da panturrilha (detectável pela sua flacidez) são sugestivas de desnutrição proteico energética (138, 141). A ocorrência de edema em membros inferiores pode estar relacionada à hipoproteinemia e à hipoalbuminemia. Valores de proteínas inferiores à 5,0 g/dL ou valores de albumina menores que 2,5 g/dL podem ocasionar edema (138, 141). O edema de cacifo é característico de desnutrição proteica e sua identificação pode ser feita por meio da pressão digital sobre a pele por no mínimo 5 segundos, ao fim dos quais deverá se formar uma depressão (cacifo) (138, 141).

A desidratação é um achado muito comum entre os idosos, e é entendida como qualquer estado associado a um déficit de fluidos corporais (142). O organismo sofre normalmente perdas de água pelas vias respiratória e urinária, pelas fezes, e por meio da formação de suor (143). Esta água é repostada pela produção endógena (através da oxidação de substratos), pela ingestão de alimentos contendo água e pela ingestão de líquidos (143, 144). A ingestão de água é parcialmente determinada pela sensação de sede, desencadeada pela ativação de osmorreceptores hipotalâmicos em resposta a um aumento da pressão osmótica no compartimento extracelular, que ocorre quando as perdas de água superam a sua ingestão (143). A ativação dos receptores hipotalâmicos também provoca a liberação de vasopressina pela neuro-hipófise, a qual contribui para a sensação de sede (143). Diferentes mecanismos fisiológicos compensatórios são comprometidos com o envelhecimento, o que torna os idosos mais propensos a sofrerem condições de desequilíbrio como a desidratação. Entre estes mecanismos destacam-se: sensação de sede; capacidade de concentrar a urina; taxa de filtração glomerular; atividade da renina; e secreção da aldosterona (145). Déficits de fluidos superiores a 1% do peso corporal, menores ou iguais a 5% do peso corporal, correspondem a uma desidratação moderada, geralmente acompanhada por comprometimento na termorregulação (146). Déficits de fluidos superiores a 5% do peso corporal representam desidratação grave, com sintomas que podem incluir: cefaleia, sonolência e irritabilidade (146).

De acordo com a proporção de água e sódio perdidos pelo organismo, a desidratação pode ser classificada em: isotônica, hipertônica e hipotônica (143). Na desidratação isotônica existe uma perda equilibrada de água e sódio. Esta perda provoca diminuição do volume do compartimento extracelular com aumento da viscosidade sanguínea. Suas principais causas são diarreia e vômitos (143, 147). A desidratação hipertônica ou hipernatrêmica, também designada como desidratação intracelular, corresponde à perda excessiva de água e caracteriza-se por hiperosmolaridade (maior que 300 mmol/kg) e por hipernatremia (maior que 145 mmol/L) (147). A hipertonidade do compartimento extracelular provoca a transferência de água do compartimento intracelular. A redução inicial de água extracelular pode ser causada por ingestão insuficiente, perda excessiva, ou pela combinação de ambos (143, 147). A causa mais frequente de desidratação hipertônica é a ocorrência de quadros agudos de doenças (que requerem aumento no consumo de água), como febre, vômitos, diarreia, combinada à incapacidade de aumentar a ingestão (143). Tratamentos com diuréticos ou capacidade motora prejudicada também podem predispor à desidratação hipertônica (148). A desidratação hipotônica ocorre quando há redução predominante das concentrações de sódio no compartimento extracelular (menor que 135 mmol/L) (143), como no uso excessivo de diuréticos (144).

Conforme a gravidade e a duração da desidratação, podem ser observados os seguintes sinais e sintomas: 1) desidratação leve a moderada (aguda) – cefaleia, tonturas, vertigens, astenia (diminuição ou perda da energia do músculo), fadiga muscular, xerostomia (secura da boca devida à secreção insuficiente ou inexistente de saliva), xeroftalmia, oligúria (redução da produção de urina, incompatível com a ingestão de líquidos), urina de cor muito escura; 2) desidratação leve a moderada (crônica) – urolitíase, constipação intestinal, lesões articulares e musculares, alterações hepáticas e do metabolismo do colesterol; e 3) desidratação grave (aguda) – olhos encovados, extremidades frias, taquicardia, pulso fraco, hipotensão, sinal da dobra cutânea (quando a pele do paciente é pinçada pelos dedos indicador e polegar do avaliador formando uma dobra que engloba a pele e o tecido subcutâneo, a qual demora a se desfazer após retirado o pinçamento), xerostomia, xeroftalmia, anúria, irritabilidade, letargia, confusão mental, podendo ocorrer até perda da consciência (143).

Cinco sinais clínicos são considerados alarmantes na avaliação do idoso desidratado, são eles: 1) perda de peso; 2) estados confusionais (causados pela diminuição

do volume intracelular no cérebro); 3) câimbras e fadiga muscular (devidas à diminuição do volume intracelular no músculo); 4) astenia 5) colúria (143, 148). Ao avaliar-se o indivíduo idoso, é preciso atentar para que condições relacionadas ao processo de envelhecimento não sejam confundidas com sinais clínicos de desidratação, entre estas condições incluem-se: redução da elasticidade da pele pela diminuição das concentrações de elastina, xerostomia pela utilização da medicação anticolinérgica e diminuição da gordura periorbital (149). Assim, torna-se importante ressaltar que os sinais clínicos de desidratação são desprovidos de valor preditivo, exceto se forem considerados em conjunto (143).

II.5. AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

Diferentes estudos vêm demonstrando que a sensibilidade e a especificidade dos biomarcadores utilizados para a triagem e o diagnóstico nutricional podem variar de acordo com a forma pela qual a desnutrição se apresenta (150-153). Segundo a *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) a desnutrição pode apresentar-se de três maneiras distintas: 1) desnutrição relacionada à ingestão alimentar deficiente, sem a presença de doença concomitante e de inflamação; 2) desnutrição crônica, relacionada à presença de doença(s), cursando simultaneamente com inflamação crônica (em estágio leve ou moderado); e 3) desnutrição relacionada à doença aguda ou lesões, cursando simultaneamente com inflamação aguda (em estágio grave) (150). De acordo com Jensen (153) a inflamação influencia os requerimentos de nutrientes e a ingestão alimentar (podendo provocar hiporexia ou anorexia), aumenta o catabolismo muscular e interfere na evolução de doenças.

As proteínas viscerais são os biomarcadores mais utilizados para avaliar o estado nutricional. Elas são sintetizadas principalmente no fígado, e sua produção é influenciada pelo consumo de proteínas e energia na dieta, pela função hepática e pela presença de inflamação (154).

Albumina – A albumina é a proteína mais abundante no plasma. Ela atua como transportadora de diversos compostos como cálcio, ácidos graxos de cadeia longa, medicamentos, entre outros (154). Suas concentrações diminuem com o aumento da idade e existe uma clara associação entre baixas concentrações de albumina e a mortalidade em idosos (155). Durante quadros inflamatórios são observadas baixas concentrações de

albumina, especialmente quando a IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha* – TNF-alfa) encontram-se elevados (156). As concentrações de albumina também podem ser reduzidas por perdas renais na síndrome nefrótica, e por perdas devidas às enteropatias perdedoras de proteínas (157). Na inflamação sistêmica as concentrações de albumina são drasticamente reduzidas, pela diminuição de sua síntese em concomitância com o aumento do seu catabolismo e pela perda transcápicular presente nesta condição (154). A aplicabilidade da albumina como indicador do estado nutricional é limitada, devido à sua meia-vida longa (aproximadamente 20 dias), e à baixa especificidade (158).

Pré-albumina – A pré-albumina é uma proteína transportadora de hormônio tireoidiano, sintetizada pelo fígado e parcialmente catabolizada pelos rins (154). Suas concentrações podem estar aumentadas em situações de disfunção renal, terapia com corticosteroides e desidratação (159). As concentrações desta proteína podem estar diminuídas devido ao estresse fisiológico, infecções, disfunção hepática e super-hidratação (159). Concentrações de pré-albumina inferiores à 10 mg/dL são positivamente associadas à desnutrição (160). A utilização da pré-albumina como um indicador do estado nutricional vem sendo amplamente defendida, considerando-se os seguintes aspectos: ela tem uma meia-vida curta (aproximadamente 2 a 3 dias); não está sujeita a sofrer perdas intestinais; e apresenta correlação negativa com o risco de mortalidade e o tempo de permanência hospitalar (154, 157). Foi demonstrado que um aumento na relação proteína C reativa - PCR/pré-albumina, em pacientes críticos está positivamente associado a um aumento da mortalidade (161), enquanto a redução desta relação, em pacientes cirúrgicos, mostrou correlação positiva com o fechamento bem sucedido de fístulas gastrointestinais (162). A utilização da pré-albumina como indicador do estado nutricional não é recomendada para pacientes que estejam apresentando quadros de inflamação aguda (PCR > 15 mg/L) (154).

Transferrina – A transferrina é uma proteína transportadora de ferro. As concentrações de transferrina aumentam quando há deficiência de ferro, e diminuem quando existe excesso deste mineral no organismo (154). Sua síntese é influenciada pelo estado do ferro, pela função hepática e pela presença de inflamação (154). As concentrações de transferrina aumentam com a insuficiência renal devido à redução do seu catabolismo (163). Existem divergências quanto à sua aplicabilidade na avaliação do estado nutricional, uma vez que sua meia-vida é relativamente longa (aproximadamente

10 dias) (164), e sua redução não tem sido observada em quadros leves de desnutrição (165).

Proteína de ligação ao retinol – A proteína de ligação ao retinol (*retinol-binding protein* – RBP) transporta o retinol do fígado para os órgãos-alvo (154). Esta é a proteína visceral que apresenta a meia-vida mais curta (aproximadamente 12 horas) (166). Suas concentrações são influenciadas pelo status da vitamina A no organismo (167). A RBP é de difícil mensuração, e não é rotineiramente utilizada na avaliação do estado nutricional (154, 167).

Colesterol total – Baixas concentrações de colesterol sérico apresentam uma associação positiva com o aumento da mortalidade (168), entretanto, sua aplicabilidade como indicador do estado nutricional é muito limitada, mostrando sensibilidade e especificidade baixa (154).

Contagem total de linfócitos (CTL – A contagem total de linfócitos (CTL) relaciona-se ao estado imunológico (167). Ela diminui em pacientes com desnutrição (< 1500 mm³) devido a um comprometimento na maturação dessas células (167). No entanto, o uso da CTL como indicador nutricional é questionável, uma vez que a reação ao estresse também pode reduzir a maturação linfocitária, as concentrações de linfócitos podem ser influenciadas por doença apresentada pelo paciente, sua elevação é lenta (inapropriada para avaliar a eficácia de intervenções nutricionais), e a CTL mostra sensibilidade e especificidade baixa (154).

Hemoglobina (Hb) – A hemoglobina (Hb) é uma proteína presente no interior dos eritrócitos, responsável pelo transporte de oxigênio (169). A meia-vida dos eritrócitos é de aproximadamente 120 dias. A Hb pode ser encontrada sob várias formas: oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, meta-hemoglobina e outros compostos menores (169). As concentrações desta proteína tendem a diminuir em idosos, devido à uma redução da capacidade da medula óssea para responder a estímulos adversos, como: sangramento, infecções, danos citotóxicos e aumento das concentrações circulantes de citocinas pró-inflamatórias (169). Baixas concentrações de Hb, mesmo em idosos não-anêmicos, relacionam-se positivamente com diminuição da força muscular, dependência funcional e aumento do risco de mortalidade (170, 171). A utilização da Hb como indicador do estado nutricional é limitada, uma vez que suas concentrações podem ser

influenciadas pela presença de inflamação e outros estímulos adversos, mostrando sensibilidade e especificidade baixa (169, 170).

II.6. AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar apresenta os seguintes objetivos: 1) avaliar quantitativamente o consumo de nutrientes; 2) avaliar o consumo de alimentos por grupos específicos; e 3) avaliar o padrão alimentar (172).

II.6.1. ANAMNESE ALIMENTAR

A anamnese alimentar constitui-se em entrevista com o paciente (ou informante, caso o paciente esteja impossibilitado de responder as perguntas formuladas), que deve incluir não só a aplicação de inquéritos alimentares, mas também apresentar questões acerca de: habilidades mantidas pelo avaliado (mastigação, deglutição, entre outras); manutenção do apetite, presença de doenças que possam prejudicar a ingestão e/ou digestão e/ou absorção e/ou metabolização de nutrientes ou que envolvam em seu tratamento dietas restritivas ou medicamentos que possam interferir na biodisponibilidade de nutrientes; hábitos de estilo de vida como (tabagismo, etilismo, prática de exercício físico); tratamentos nutricionais anteriormente realizados pelo paciente; alergia e/ou intolerância alimentar; preferências e aversões por alimentos, tabus alimentares; e uso de produtos com finalidades especiais (como prebióticos, probióticos, produtos diet ou light, suplementos alimentares, entre outros) (173).

II.6.2. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DIETA

Os métodos de avaliação da dieta são utilizados para investigar o consumo de alimentos, utilizando os seguintes instrumentos: Recordatório de 24 horas (R24 h); Registro Alimentar (RA) e o Questionário de Frequência Alimentar (QFA).

II.6.2.1. RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

O recordatório de 24 horas (R24h) é um método retrospectivo, que tem por objetivo identificar, quantificar e avaliar todos os alimentos, produtos alimentares e bebidas consumidos pelo paciente nas últimas 24 horas, ou, mais comumente utilizado, nas 24 horas do dia anterior (173). A aplicação do R24h é feita por meio de entrevista, sendo este considerado um instrumento de rápida aplicação, baixo custo, grande acessibilidade (pode ser administrado à indivíduos com qualquer grau de escolaridade, incluindo analfabetos (173). Os alimentos consumidos durante o período investigado devem ser ordenados de forma cronológica. Para melhorar a precisão da informação podem ser disponibilizados álbuns contendo fotos com diversos tipos de alimentos (mostrados em porções de diferentes tamanhos), utensílios usados para manusear alimentos (xícaras, copos, conchas, colheres, entre outros) em vários tamanhos, e réplicas tridimensionais de alimentos. Os resultados do R24h podem ser influenciados pela habilidade do avaliador em conduzir a entrevista de forma neutra (sem direcionamento), e criar empatia com o entrevistado, e pela motivação do avaliado para responder as perguntas (seu grau de cooperação e atenção), e a sua capacidade para recordar pormenorizadamente ações realizadas no dia anterior (173). Este instrumento não deve ser aplicado a indivíduos com comprometimento da memória, incluindo pacientes com DA. Caso venha a ser empregado na avaliação destes pacientes, a entrevista deve ser feita com um informante capacitado. As informações obtidas através do R24h podem fornecer uma estimativa das quantidades de macronutrientes consumidas ao longo de um dia (que pode não refletir a prática rotineira do indivíduo. O uso deste instrumento não deve ser considerado isoladamente, mas em conjunto com o emprego de outros instrumentos, capazes de abranger um período de tempo maior (como o RA) e que avaliem a qualidade da dieta (como o QFA) (172).

II.6.2.2. REGISTRO ALIMENTAR

O registro alimentar (RA) é um método prospectivo que tem como objetivo identificar, quantificar e avaliar todos os alimentos, produtos alimentares e bebidas consumidos pelo paciente durante um período que pode variar entre 3, 5 ou 7 dias (173). O avaliado deve anotar de forma detalhada o que consumir, utilizando para isso medidas caseiras, ou caso este tenha sido treinado e disponha de uma balança, anotar a quantidade

em gramas (173). Nos registros realizados devem ser observados os seguintes itens: se o alimento foi consumido em seu estado natural ou dentro de preparações; formas de preparo, ingredientes usados (incluindo a marca comercial dos mesmos); produtos alimentares consumidos (bem como suas especificidades – como pouco sal, zero açúcar, light, entre outras), e sua marca comercial; e tipos de bebidas consumidas, suas especificidades e marca comercial (172, 173). É recomendado que o registro seja feito imediatamente após o consumo a fim de evitar deturpações (172, 173). Para facilitar o preenchimento correto, o avaliador pode dispor de fotos, utensílios e réplicas tridimensionais de alimentos, demonstrativos das medidas caseiras. O RA deve ser aplicado em dias alternados, incluindo um dia do final de semana (173). Este instrumento não é dependente da memória do avaliado, uma vez que o registro deve ser efetuado imediatamente após o consumo, no entanto, ele pode ser comprometido pela sua inabilidade em classificar as porções e pela alteração intencional de seus hábitos alimentares com a finalidade de corresponder a um padrão considerado saudável (172).

II.6.2.3. QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

O questionário de frequência alimentar (QFA) é um método retrospectivo, que tem por objetivo avaliar qualitativamente o consumo alimentar, no que tange o consumo de nutrientes; alimentos, produtos alimentares e bebidas; e o padrão alimentar (174). Consiste de uma lista de alimentos (que devem ser representativos dos componentes normalmente encontrados na dieta do grupo estudado), apresentada ao avaliado em associação com opções de frequência de consumo: vezes por dia; vezes por semana; vezes por mês; e, vezes por ano (173). Recomenda-se que o avaliador, ao elaborar o QFA, pesquise as características sociais e culturais da população alvo, seus hábitos alimentares, a fim de formular um instrumento com o máximo de adequação possível (172, 173). Este instrumento pode ser classificado em: qualitativo, semiquantitativo e quantitativo. O QFA qualitativo investiga apenas a frequência de consumo dos alimentos, por exemplo: “quantas vezes por semana você come bolo?” O QFA semiquantitativo, além de investigar a frequência de consumo, apresenta uma abordagem semiquantitativa, utilizando porções previamente definidas, por exemplo: “quantas vezes por semana você come uma fatia (média) de bolo?” O QFA quantitativo, investiga a frequência de consumo e a quantidade consumida, nele, o avaliado poderá escolher entre opções de tamanho de porção, por exemplo: “quantas vezes por semana você come uma fatia – (pequena) ou

(média) ou (grande) de bolo?” Geralmente, na aplicação do QFA quantitativo são mostradas ao avaliado fotografias para serem usadas como referências de tamanho das porções (172-174). O QFA deve conter entre 5 e 10 opções de frequência de consumo e as listas de alimentos não devem ser pequenas (com menos de 50 itens), nem muito grandes (com mais de 100 itens) para não tornarem o preenchimento muito cansativo para o avaliado (173). Suas principais vantagens incluem: apresenta baixo custo; pode ser autoadministrado ou administrado através de entrevista ou e-mail; possibilita a identificação do padrão alimentar; pode ser usado em estudos epidemiológicos permitindo a correlação do consumo alimentar com a incidência de doenças; e possibilita a classificação dos indivíduos em categorias de consumo (172, 174). O QFA não deve ser empregado para avaliar a adequação da ingestão de nutrientes (com base nas recomendações nutricionais): por não abranger todos os alimentos consumidos pelo indivíduo; as porções indicadas pelo avaliado podem não corresponder ao seu real consumo; e alguns desses questionários utilizam grupos de alimentos e não o alimento individualmente (172).

II.6.3. AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Com base nas informações obtidas a partir da aplicação de instrumentos quantitativos, o consumo de nutrientes deve ser quantificado convertendo-se as medidas caseiras em gramas e mililitros. Para isso, devem ser utilizadas tabelas brasileiras ou software baseado em tabelas brasileiras (172). Para os instrumentos que investigam o consumo em mais de um dia, como o RA, deve-se calcular a média de nutrientes consumidos nos dias avaliados (172).

A adequação do consumo alimentar pode ser avaliada através da comparação entre as quantidades de nutrientes observadas na dieta do indivíduo e as recomendações nutricionais propostas pelo *Institute of Medicine* em conjunto com a *Health Canada*, as *Dietary Reference Intakes* (DRIs) (175-178). As DRIs são compostas por quatro categorias de valores de referência, a saber: 1) *Estimated Average Requirement* (EAR); 2) *Recommended Dietary Allowances* (RDA); 3) *Adequate Intake* (AI); e 4) *Tolerable Upper Intake Level* (UL) (175-178). A EAR corresponde à mediana das necessidades de um nutriente para um grupo de indivíduos saudáveis, do mesmo sexo, que estejam em um mesmo estágio da vida, e atende a 50% dessa população. A RDA é derivada da EAR, e

deve atender às necessidades de um nutriente para 97% a 98% de um grupo de indivíduos saudáveis, do mesmo sexo, que estejam no mesmo estágio da vida. A AI baseia-se em informações provenientes de dados experimentais, ou estimativas de ingestão de nutrientes por grupo(s) de pessoas saudáveis, nem sempre consistentes o suficiente para o estabelecimento da EAR. Os valores de AI devem ser utilizados quando os valores de EAR e de RDA não foram determinados. A UL representa o maior valor de ingestão diária prolongada de um nutriente, que aparentemente não oferece riscos à saúde de quase todos os indivíduos de um grupo de pessoas saudáveis, do mesmo sexo, que estejam em um mesmo estágio da vida. A EAR e a UL são as categorias de referência mais adequadas para a avaliação de dietas, enquanto a RDA (ou a AI) devem ser aplicadas como metas de ingestão alimentar. Valores de consumo habitual mais baixos que a EAR indicam grande probabilidade de inadequação na oferta de um nutriente, e valores acima da UL aumentam significativamente a chance do aparecimento de efeitos adversos (179).

A avaliação da adequação da dieta pode ser feita através da utilização do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQDR) (180, 181), também denominado Índice de Alimentação Saudável adaptado (IASad) (182). Os índices dietéticos permitem avaliar e monitorar a aderência de indivíduos e/ou populações às recomendações nutricionais, por meio da classificação da qualidade da dieta (182). Em 2004 Fisberg e colaboradores adaptaram e validaram o *Healthy Eating Index* (HEI) para ser aplicado no Brasil, com a denominação de Índice de Qualidade da Dieta (IQD) (180). O HEI foi criado em 1995 pela *United States Department of Agriculture* (USDA) para avaliar a adequação de dietas tendo como referência o Guia Alimentar norte-americano (183, 184). Em 2011, Previdelli e colaboradores revisaram o IQD a fim de incorporar as atualizações apresentadas no Guia Alimentar para a População Brasileira elaborado pelo Ministério da Saúde, criando o IQDR (181, 185). O IQDR é formado por doze componentes (de acordo com os grupos alimentares presentes no Guia Alimentar do Ministério da Saúde) e avalia o percentual calórico que cada componente ocupa na dieta, de modo a refletir diferentes aspectos da adequação de sua qualidade (181, 182).

II.7. MINI AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A Mini Avaliação Nutricional (MAN) é uma ferramenta desenvolvida para investigar o risco nutricional e a desnutrição em idosos (186). Ela se correlaciona com parâmetros bioquímicos (albumina, pré-albumina, transferrina, retinol, 25-hidroxicolecalciferol e zinco), parâmetros hematológicos (hematócrito e hemoglobina), com a ingestão energética e de nutrientes (carboidratos, fibras, cálcio, vitamina D, ferro, vitamina B6 e vitamina C) (187-189). A MAN pode ser aplicada em sua forma reduzida (Mini Avaliação Nutricional Reduzida – MAN-R como instrumento de triagem para avaliar o risco nutricional, e na sua versão completa (“Triagem” mais “Avaliação Global”) para classificar o estado nutricional (187). A MAN-R é constituída por 6 questões, e apresenta o escore máximo de 14 pontos, sendo a sua classificação: escore menor ou igual a 7 pontos – provável desnutrição; escore entre 8 e 11 pontos – em risco de desnutrição; e, escore entre 12 e 14 pontos – provável eutrofia (187). Quando o paciente apresentar na Triagem escore menor que 12 pontos, o avaliador deverá aplicar a segunda parte da MAN (que consiste na “Avaliação Global”) para classificar o estado nutricional (ANEXO 3) (186, 187). A Avaliação Global compõe-se de 12 questões, com um escore máximo de 16 pontos. A MAN em sua versão completa contém 18 questões, e seu escore máximo é de 30 pontos (186, 187). De acordo com os escores da MAN o estado nutricional pode ser classificado em: escore menor que 17 pontos – desnutrição; escore entre 17 e 23,5 pontos – em risco de desnutrição; e, escore maior que 23,5 pontos – eutrofia (186, 187).

Entre as principais vantagens da MAN incluem-se: é um instrumento simples, de baixo custo, rápida aplicação, não é invasivo, pode ser aplicado por qualquer profissional de saúde treinado, em serviços de atenção primária de saúde e em visitas domiciliares (quando não for possível mensurar o peso e/ou a estatura) pode-se utilizar o PP em substituição ao IMC (190, 191). Entre as principais desvantagens encontram-se: este instrumento não detecta a obesidade, exceto quando está associada à uma doença catabólica; só pode ser aplicado a idosos com comprometimento cognitivo quando os mesmos estão acompanhados por um informante; sua aplicação à pacientes em estado crítico e em terapia nutricional não foi validada; e, não é capaz de distinguir a causa da desnutrição (190, 191).

O risco nutricional deve ser investigado no momento em que é feito o diagnóstico de demência e reavaliado em intervalos que podem variar entre três e seis meses (192, 193). Este intervalo deve ser reduzido quando: 1) o paciente apresentar diagnóstico de uma outra doença ou piora clínica de doença(s) pré-existente(s); 2) quando o paciente exibir comprometimento na capacidade de se alimentar; e/ou 3) quando ocorrerem alterações no comportamento alimentar, como diminuição do apetite, entre outras (193).

PARTE III – INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER

III.1. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA O PACIENTE EUTRÓFICO COM DOENÇA DE ALZHEIMER

O paciente eutrófico com DA que não apresentar alterações cognitivas, sintomas neuropsiquiátricos e/ou comorbidades que possam interferir na ingestão alimentar, deve receber dieta balanceada, semelhante àquela recomendada ao idoso saudável (193), que apresente as seguintes características: 30 kcal/kg/dia (sendo 50-55% do valor energético total proveniente de carboidratos e o consumo de gorduras baseado em ácidos graxos mono e poliinsaturados); 1 g de proteína/kg/dia; com oferta de 25-30 g de fibras (194). Os requerimentos de energia podem ser influenciados pelo sexo, idade, composição corporal, estado nutricional, grau de atividade física e condição clínica (194). Para idosos com IMC menor ou igual a 21 kg/m² é recomendada a ingestão de 32 a 38 kcal/kg/dia (195). Os requerimentos de proteína podem estar aumentados em situações como desnutrição, cicatrização de feridas, infecção e inflamação (194). Ainda não existe consenso quanto as quantidades adicionais de proteínas a serem ofertadas a fim de suprirem essas demandas, sendo sugerido por alguns estudos a quantidade de 1,2 a 1,5 g/kg de peso/dia (196, 197).

No Brasil, o Ministério da Saúde propôs como parte integrante da Atenção à Saúde do Idoso “Dez Passos para uma Alimentação Saudável” (198), a saber: 1) realizar pelo menos três grandes refeições ao longo do dia (desjejum, almoço e jantar) e dois pequenos lanches nos intervalos (preferir alimentos integrais na sua forma mais natural); 2) incluir diariamente na dieta alimentos do grupo dos cereais e tubérculos, em quantidades

adequadas (esses alimentos são as fontes mais importantes de energia, e devem compor a maioria das refeições); 3) consumir diariamente verduras, legumes e frutas, (variando ao longo do tempo segundo a safra); 4) consumir feijão com arroz todos os dias, ou pelo menos cinco vezes por semana (colocar no prato uma parte de feijão para duas partes de arroz cozido); 5) consumir diariamente leite e/ou derivados além de carne bovina ou ave, ou peixe, ou ovo; 6) consumir no máximo uma porção diária de gordura (azeite ou óleo vegetal ou manteiga); 7) evitar o consumo de açúcar refinado (doces, refrigerantes, sucos industrializados, biscoitos doces, recheados e/ou amanteigados, bolos e pães doces); 8) utilizar no máximo cinco gramas de cloreto de sódio (uma colher de chá rasa) distribuída ao longo do dia em todas as preparações a serem consumidas; 9) beber seis a oito copos de líquidos por dia e 10) praticar exercício físico por pelo menos 30 minutos todos os dias, evitando o consumo de álcool e o tabagismo.

Os pacientes eutróficos com DA que não apresentem qualquer comprometimento associado ao risco de desnutrição (incluindo perda ponderal não intencional e alterações cognitivas e/ou comportamentais relacionadas à redução da ingestão alimentar) devem ter seu estado nutricional reavaliado em intervalo de no máximo três meses (193).

III.2. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA PERDA PONDERAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

A perda ponderal é um achado clínico característico da DA e pode ocorrer nos estágios iniciais ou em fases mais avançadas da doença (199-205). Esta condição acarreta diminuição da água corporal total, redução da massa muscular e aumenta o risco para infecções sistêmicas, úlceras de decúbito e quedas (202). Os valores baixos de IMC nestes pacientes foram positivamente correlacionados à atrofia do córtex mesial temporal (199), à redução do metabolismo da glicose no córtex cingulado anterior (204), à diminuição das concentrações do neuropeptídeo Y (NPY) e norepinefrina no lobo temporal, amígdalas e locus ceruleus (205) e à presença de elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias no cérebro e no fluido cerebrospinal (206, 207).

Diferentes fatores relacionados ao envelhecimento podem contribuir para a diminuição do consumo alimentar, dentre estes destacam-se: declínio funcional associado à redução da força muscular (o indivíduo passa a apresentar dificuldades para se deslocar

até o mercado, carregar compras mais pesadas, com maior volume); redução do olfato e/ou do paladar; desgaste ou perda dos dentes, xerostomia, constipação intestinal, dietas inadequadas em fibras, sedentarismo, polifarmácia, redução da resposta peristáltica, diarreia crônica por má absorção de nutrientes e/ou como efeito secundário do uso de medicamentos (121, 208, 209).

A presença de sintomas depressivos, apatia, de confusão mental e de irritabilidade, interfere no comportamento alimentar e prejudica a habilidade do paciente para alimentar-se sozinho (202, 205), o que pode ser agravado pelo uso de medicamentos que tenham efeito sedativo (210). Os estados de agitação podem aumentar o gasto energético (203). A atrofia de regiões do cérebro envolvidas com a regulação do apetite em associação com o comprometimento da memória, pode fazer com que o indivíduo omita refeições, por esquecimento ou repita várias vezes as refeições, por não se lembrar que se alimentou (193, 199).

Em estágios moderado e grave da DA o paciente pode apresentar apraxias, tornando-se incapaz de executar movimentos qualificados aprendidos, como vestir-se, banhar-se, alimentar-se (usar os talheres e levá-los à boca) e mastigar e engolir os alimentos (fase voluntária da deglutição) (211). A agnosia, também comumente observada nestes estágios é decorrente de lesões nos lobos temporal e/ou parietal e/ou occipital (212). Estes locais estão relacionados ao armazenamento de memórias que permitem a identificação de algo já conhecido. O comprometimento pode envolver um ou mais sentidos: visão, audição, olfato, paladar ou tato (212). A agnosia visual é a mais observada na DA (quando o paciente não consegue reconhecer objetos e/ou rostos familiares) (212). Essa condição além de dificultar o manejo de talheres, copos, e outros utensílios envolvidos com a alimentação, também interfere na manutenção dos hábitos alimentares, e conseqüentemente da dieta usual, uma vez que as preferências adquiridas ao longo da vida não podem ser identificadas (193, 202, 205)

A agnosia tátil oral (quando o indivíduo não consegue identificar a textura do que está comendo) e a apraxia da deglutição aumentam o risco para o desenvolvimento de disfagia (193, 213, 214). Várias áreas corticais que participam do controle da deglutição podem estar afetadas na DA, incluindo: ínsula, córtex cingulado anterior frontal, áreas corticais motoras e sensoriais primárias e áreas motoras complementares (214-216), sendo a disfagia um achado frequente em estágios moderado e grave da doença (213).

Considera-se disfagia qualquer dificuldade efetiva na condução do alimento desde a boca até o estômago, e suas manifestações mais comuns incluem: engasgos frequentes durante as refeições (podendo ocorrer especificamente com líquidos ou sólidos), dor e/ou tosse durante a deglutição, excesso de saliva, regurgitação nasal e acúmulo de alimento na cavidade oral (217).

Alguns efeitos adversos produzidos pelos inibidores da acetil colinesterase (principal categoria de drogas utilizada no tratamento da DA) pode contribuir de forma importante para a perda ponderal, são estes: náuseas, vômitos, diarreia, inapetência e lentidão nos processos digestivos com flatulência e desconforto abdominal (64).

A perda de peso aumenta o risco de mortalidade em pacientes com demência (201, 218, 219) e está associada ao aparecimento de desnutrição (193, 194), desencadeando o desenvolvimento de um quadro de agravamento, uma vez que a perda ponderal acompanhada por desnutrição acelera a progressão da DA e o conseqüente aumento do declínio da capacidade funcional piora o estado nutricional (201, 220, 221).

Pacientes com DA que estejam apresentando perda de peso devem ter seu estado nutricional reavaliado após um mês decorrido desde a data em que foi iniciada a intervenção (193). Para o acompanhamento de alterações no peso corporal as mensurações deverão ser realizadas no mesmo período do dia (manhã ou tarde, se possível em horários próximos), utilizando uma única balança, tomando-se o cuidado para que não sejam atribuídos valores adicionais (como por exemplo, o conteúdo de fezes e/ou urina presente em fraldas) (193).

Para o planejamento da intervenção nutricional, as possíveis causas da perda ponderal devem ser investigadas e abordadas especificamente. Pacientes cuja mastigação estiver sendo prejudicada por falta de dentes e/ou dentes danificados e/ou uso de prótese dentária inadequada devem ser encaminhados para avaliação odontológica. Aqueles com implicações decorrentes de efeitos adversos de medicamentos ou que estiverem apresentando sintomas neuropsiquiátricos importantes, devem ser avaliados pelo médico quanto á possível necessidade de alterações no tratamento farmacológico. Não é recomendado o uso sistemático de estimuladores do apetite por pacientes com demência (193). Quando a redução ou perda do apetite cursa simultaneamente com sintomas

depressivos, podem ser administrados antidepressivos que promovem a recuperação do apetite nestes pacientes (222).

Idosos com IMC menor ou igual a 21 kg/m^2 , que estejam perdendo peso ou não, devem receber dieta com cerca de 35 kcal/kg/dia , objetivando ganho ponderal (195). Pacientes cujo IMC for considerado adequado ou aqueles com sobrepeso que estejam perdendo peso ou não, devem receber dieta contendo cerca de 30 kcal/kg/dia , para sua estabilização (194). Diferentes estudos contraindicam a perda ponderal para idosos com sobrepeso, por aumentar o risco de mortalidade (223-225). A perda de peso, intencional ou não, promove depleção de massa muscular, elevando o risco para sarcopenia, fragilidade, declínio funcional, fraturas e desnutrição (226-228). Além disso, foi demonstrado que o peso adquirido após uma perda se constitui predominantemente de um aumento da adiposidade, sem que seja observada a recuperação de massa muscular, e a repetição frequente deste processo aumenta o risco para o desenvolvimento de obesidade sarcopênica (227). Para manter o peso estável, os idosos com sobrepeso devem ser orientados a aumentar sua atividade, se possível incluindo a prática de exercício físico (229). Para aqueles com obesidade, os benefícios da perda de peso devem ser considerados quando houver comorbidades associadas a esta condição, como pacientes com lesões ortopédicas, limitações funcionais graves, os que estejam apresentando risco cardiovascular e/ou metabólico (230-233). Nestes casos deve ser efetuada restrição calórica moderada, de até 500 kcal/dia com base na energia requerida para a manutenção do peso ($30 \text{ kcal} \times \text{peso atual} - 500 \text{ kcal}$), com ingestão proteica de 1 g/kg de peso/dia, visando a perda de $0,25$ a 1 kg de peso por semana, $5-10\%$ do peso corporal inicial no intervalo de seis meses ou mais (226, 230, 234).

Quando as necessidades estimadas de energia e proteína do paciente não puderem ser atingidas através da dieta usual em decorrência da presença de alterações clínicas que comprometem a ingestão alimentar, a densidade energética e proteica das preparações pode ser aumentada com o acréscimo de alimentos e produtos como azeite de oliva, óleo vegetal, farinhas de cereais, leite, ovo, entre outros (194). O enriquecimento da dieta também deve prover quantidades adequadas de micronutrientes. Se o enriquecimento da dieta não for bem tolerado pelo paciente, ou se não for suficiente para atingir as necessidades estimadas de nutrientes, é recomendada a utilização de suplementos alimentares (consultar ANEXO 4) (193, 194). Podem ser encontrados no mercado suplementos alimentares com diferentes especificidades com densidade energética

variando entre 1 kcal/ml (ou grama) a 3 kcal/ml (ou grama) do produto, sendo considerados suplementos com elevada densidade energética os que fornecem valores iguais ou superiores a 1,5 kcal/ml (194, 197). Os suplementos com elevada densidade proteica devem fornecer 20% ou mais do seu valor energético total proveniente de proteínas (194, 197). Os suplementos alimentares a serem utilizados por idosos desnutridos ou em risco de desnutrição devem prover o mínimo de 400 kcal/dia e fornecer pelo menos 30 g de proteína/dia (194, 197). Idosos desnutridos ou em risco de desnutrição, estando ou não em uso de suplementos, devem ter o seu estado nutricional reavaliado após um mês decorrido desde o início da intervenção nutricional (194).

III.3. ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ALIMENTAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Alterações como apraxia, agnosia, confusão mental, entre outras, comumente presentes em pacientes com DA, podem ser abordadas utilizando-se estratégias que possibilitam melhorar a capacidade de alimentação destes indivíduos. A seguir apresentaremos alguns exemplos de possíveis estratégias (235, 236).

- Dividir a dieta em 5/6 refeições diárias, mantendo um intervalo de no máximo três horas entre as refeições.

- Se o paciente não estiver consumindo quantidades adequadas de alimentos por refeição, deve-se aumentar o fracionamento da dieta e a densidade energética das preparações.

- Incentivar o paciente a alimentar-se sozinho sempre que possível.

- Manter rotina de horários e locais para a realização das refeições.

- Servir as refeições em local reservado, evitando possíveis distrações como rádio, televisão, dentre outras.

- Usar utensílios de cores variadas ao servir as refeições, para que o paciente diferencie nitidamente cada um deles.

- Utilizar toalhas e guardanapos de plástico, que podem ser limpos com maior facilidade.
- Evitar encher de líquidos copos e xícaras para facilitar seu manuseio.
- Servir somente um ou dois alimentos por vez, limitando as opções de escolha do paciente.
- Se o paciente estiver comendo muito rapidamente (sem mastigar), deve-se oferecer apenas um alimento por vez.
- Se o paciente mantiver o alimento na cavidade oral (sem mastigar e/ou engolir) deve-se utilizar comandos verbais para indicar a ação a ser realizada.
- Se o paciente mantiver o alimento na cavidade oral durante longo período de tempo (sem engolir) pode-se introduzir uma colher vazia para estimular a deglutição.
- Se o paciente necessitar de auxílio para levar a comida à boca, cada porção de alimento servida na colher só deve ser oferecida após o cuidador certificar-se de que a cavidade oral foi esvaziada.
- Para os pacientes que não conseguem utilizar talheres, deve-se oferecer alimentos que possam ser manipulados com as mãos, como pães e frutas.
- A temperatura do alimento deve ser verificada antes que o mesmo seja oferecido ao paciente.
- Para os pacientes que requerem muito tempo para alimentar-se, a possível necessidade de utilizar um prato térmico deve ser avaliada.
- Para os pacientes que apresentam reflexo de mordida devem ser adotadas colheres revestidas.

III.4. SUGESTÕES PARA O ENRIQUECIMENTO DE PREPARAÇÕES NA DIETA DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Os pacientes com DA que apresentam redução ou perda do apetite e comprometimentos cognitivos e/ou comportamentais que dificultam sua alimentação não conseguem suprir as necessidades de energia e nutrientes. Muitas vezes estes pacientes deixam de consumir alimentos de um grupo específico (como verduras por exemplo) devido à problemas na mastigação e/ou deglutição, entre outros. Para que os requerimentos nutricionais sejam alcançados é importante que a dieta inclua todos os grupos alimentares nas quantidades adequadas. Assim, faz-se necessário o enriquecimento de preparações (193).

- A densidade energética pode ser aumentada acrescentando-se azeite de oliva (saladas, caldo de feijão, sopas, purês); farinhas de cereais (preparações a base de leite, polenta, pirão); e frutas (preparações a base de leite e saladas).

- A densidade proteica pode ser elevada adicionando-se leite em pó desnatado (preparações a base de leite, polenta e purês); clara de ovo cozida (saladas, sanduiches, sopas, suflês e purês); peito de frango cozido e desfiado ou picado ((sopas cremosas, polenta, purês e suflês).

- Se o paciente não conseguir consumir verduras em saladas, as mesmas poderão ser incluídas (bem cozidas e picadas) em purês, suflês, polentas e sopas cremosas.

- As hortaliças podem ser oferecidas cozidas (picadas, amassadas, em purês ou suflês).

- As frutas podem ser consumidas cruas (inteiras, picadas, amassadas, raspadas, batidas com leite ou sob a forma de sucos e refrescos) ou cozidas.

- O arroz cozido pode ser substituído por purês (aipim, inhame, batata baroa, batata doce, batata inglesa), polenta ou pirão, se estes forem melhor tolerados pelo paciente.

III.5. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA DISFAGIA DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

A disfagia pode ser classificada de acordo com sua localização em disfagia orofaríngea ou disfagia alta (quando as alterações patológicas estão situadas entre a boca e o esfíncter cricofaríngeo), e disfagia esofágica ou baixa (quando se manifesta abaixo do esfíncter cricofaríngeo) (237). A disfagia orofaríngea é um achado frequente em pacientes com DA, e suas principais consequências são: desnutrição, desidratação e pneumonia aspirativa (238). Ela pode ser definida como a presença de dificuldade e/ou desconforto na formação e/ou deslocamento do bolo alimentar desde a boca até o esôfago (239).

Pacientes que desenvolvem esta condição podem apresentar alterações em uma ou mais das seguintes fases da deglutição: 1) fase oral preparatória - consiste na colocação do alimento na boca e sua manipulação para a preparação do bolo (o alimento é mastigado e misturado à saliva através de movimentos voluntários); 2) fase oral – propulsão voluntária do bolo alimentar para a parte posterior da língua, a fim de desencadear o reflexo deglutório; e 3) fase faríngea – se realiza por meio do reflexo deglutório (involuntário), que promove o deslocamento do bolo alimentar ao longo da faringe para alcançar o esôfago (240). Deficiências em uma ou mais destas fases podem acarretar a passagem de parte do bolo alimentar para o sistema respiratório facilitando o desenvolvimento de complicações respiratórias graves, como a pneumonia aspirativa e a asfixia (240).

III.5.1. GRAVIDADE DA DISFAGIA

A classificação da gravidade da disfagia é feita pelo fonoaudiólogo, com base na avaliação dos diferentes componentes e processos envolvidos na deglutição. Para este fim são utilizadas escalas específicas, como a desenvolvida por O'Neil e colaboradores (241), a *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS).

III.5.2. CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DISFAGIA SEGUNDO A ESCALA DOSS

- Nível 1 - disfagia grave – Neste nível é contraindicada a nutrição por via oral. O paciente não consegue conter o bolo alimentar na cavidade oral, é incapaz de engolir, apresenta retenção faríngea grave (impossível de limpar) com aspiração silenciosa em duas ou mais consistências e tosse voluntária ineficaz.

- Nível 2 - disfagia moderadamente grave – Neste nível é contraindicada a nutrição por via oral. O paciente apresenta retenção grave do bolo alimentar na faringe, podendo se acompanhar de retenção na cavidade oral ou incapacidade de conter o alimento nesta cavidade; aspiração com duas ou mais consistências (sem tosse); tolera pelo menos uma consistência com segurança.

- Nível 3 - disfagia moderada – Neste nível é indicada a nutrição por via oral com dieta modificada (restrita em duas ou mais consistências). O paciente apresenta retenção do bolo alimentar na faringe; retenção na cavidade oral; penetração sem tosse na via respiratória com duas ou mais consistências; aspiração com duas consistências (com tosse fraca ou ineficaz), ou aspiração com uma consistência sem tosse.

- Nível 4 - disfagia leve a moderada – Neste nível é indicada nutrição por via oral, com dieta modificada (restrita em uma ou duas consistências). O paciente pode apresentar uma ou mais das seguintes alterações: retenção do bolo alimentar na faringe; retenção na cavidade oral; penetração na via respiratória com tosse com duas consistências ou penetração sem tosse com uma consistência; aspiração com uma consistência (com tosse fraca ou ineficaz).

- Nível 5- disfagia leve – Neste nível é indicada nutrição por via oral, com dieta modificada (podendo necessitar da restrição de uma consistência). O paciente apresenta redução da mastigação ou retenção do bolo alimentar na cavidade oral (com limpeza espontânea); retenção faríngea, limpa espontaneamente; penetração na via respiratória, limpa espontaneamente; aspiração de líquidos (mas com reflexo de tosse eficaz).

- Nível 6- deglutição funcional – Neste nível é indicada nutrição por via oral com a dieta contendo todas as consistências (o indivíduo requer mais tempo para se alimentar). O paciente pode apresentar retardo na movimentação faríngea, retenção do bolo alimentar

na supraglote, mas consegue limpar os resíduos espontaneamente; não ocorrem penetração na via respiratória nem aspiração com as diferentes consistências.

- Nível 7- deglutição normal -Neste nível é indicada a nutrição por via oral (o indivíduo não requer modificações na dieta quanto à consistência, nem tempo adicional para se alimentar). O paciente encontra-se adequado em todas as etapas da deglutição.

Adaptado de: O'Neil et al., 1999 (241).

As recomendações para modificações na dieta de acordo com a gravidade da disfagia orofaríngea estão abaixo listadas (238, 241):

- Deglutição normal (dieta contendo todas as consistências, sem modificações).
- Deglutição funcional (dieta branda)
- Disfagia leve (dieta pastosa)
- Disfagia leve a moderada (dieta pastosa)
- Disfagia moderada (dieta pastosa homogênea)
- Disfagia moderadamente grave (nutrição enteral)
- Disfagia grave (nutrição enteral)

Cuidados ao alimentar o paciente com disfagia

Para que seja iniciada a refeição, o paciente com disfagia deve estar sentado, em posição ereta (em cadeira em que o encosto para as costas seja reto, sem inclinação), com a cabeça ligeiramente fletida para frente (239).

Se o paciente não conseguir se alimentar sozinho, ele e o cuidador que estiver administrando a comida devem estar posicionados na mesma altura, a fim de evitar a hiperextensão do pescoço (239).

III.6. ALTERAÇÕES NA CONSISTÊNCIA DAS DIETAS

As modificações na dieta devem ser individualizadas, efetuadas de acordo com o tipo de disfunção e a capacidade de mastigação e deglutição de cada paciente (242).

III.6.1. DIETA BRANDA

Esta dieta pode conter líquidos em todas as consistências: líquidos finos (como água, caldos, sucos de frutas, café e leite), que apresentam viscosidade entre 1 e 50 centipoise (cP); líquidos com a consistência de néctar (como néctar de frutas e suco de tomate), que possuem viscosidade entre 51 e 350 cP; líquidos com a consistência de mel (como mingaus e purês), que mostram viscosidade entre 351 e 1750 cP; e semi-sólidos com a consistência de pudim (como pudim e purê de frutas), com viscosidade maior que 1750 cP (242). Pode conter alimentos sólidos homogêneos (como banana e mamão), sólidos desintegráveis (como pães macios e bolos), sólidos com texturas misturadas (como ensopado de legumes e macarrão com carne moída), além de preparações que misturam consistências (como feijão cozido – caldo mais caroço) (238, 242). Devem ser evitados alimentos sólidos crocantes (como torradas e biscoitos crocantes) verduras e hortaliças cruas, preparações que tornem a textura do alimento áspera (como frituras e farofa), por serem de mais difícil mastigação (238, 242).

III.6.2. DIETA PASTOSA

A consistência dos líquidos oferecidos na dieta deve ser adequada à tolerância do paciente. Em geral, indivíduos com disfagia motora de origem neurológica, mesmo apresentando grau leve, não conseguem engolir líquidos finos. Para que estes sejam incluídos na dieta, necessitam ser espessados em preparações cuja consistência seja tolerável (néctar ou mel ou pudim). Para esta finalidade, vários tipos de espessantes podem ser utilizados, como poupa de frutas, farinhas de cereais, amido modificado (cereais pré-cozidos), gomas, pectinas, derivados de celulose, entre outros (238, 242). Devem ser evitadas preparações com mistura de consistências, preparações que tornem a textura do alimento áspera, alimentos sólidos crocantes. A dieta deve incluir preparações como: caldo de feijão engrossado, purê de batata, purê de legumes, purê de peito de frango

ou de carne vermelha cozida, leite engrossado com poupa de fruta, mingaus, purê de frutas, sucos espessados, pudins, flans e cremes. As preparações devem ser coadas para homogeneização da textura (242).

III.6.3. DIETA PASTOSA HOMOGÊNEA

Esta dieta deve constituir-se de alimentos e preparações semi-sólidas, na consistência de pudim, e de alimentos sólidos homogêneos (oferecidos sob a forma de purês semi-sólidos) (238, 240). Devem ser evitados líquidos finos, líquidos na consistência de néctar e de mel. Também devem ser excluídos alimentos sólidos desintegráveis, crocantes, preparações e alimentos com textura áspera, preparações com texturas misturadas ou aquelas com consistências misturadas. As preparações devem ser coadas e peneiradas antes de serem oferecidas ao paciente (238, 242). A dieta inclui preparações como purê de batata, purê de legumes, polenta, mingaus, pudins, flans, purê de frutas, purê de frango (238). Devem ser evitadas preparações como gelatina, que se liquefazem à temperatura ambiente.

Exemplos de preparações espessadas em diferentes consistências:

- Consistência néctar: leite de vaca - meio copo duplo nivelado (100 mL); açúcar (sacarose) – uma colher de chá; Mucilon de milho – oito colheres de chá.
- Consistência mel: leite de vaca – meio copo duplo nivelado (100 mL); açúcar (sacarose) – uma colher de chá; Mucilon de milho – dez colheres de chá.
- Consistência pudim: leite de vaca – meio copo duplo nivelado (100 mL); açúcar (sacarose) – uma colher de chá; Mucilon de milho – doze colheres de chá.

Observação: As preparações devem repousar durante 2 a 3 minutos após a adição de espessantes sintéticos, para então serem oferecidas ao paciente.

Adaptado de: Najas et al., 2011 (238).

III.7. NECESSIDADES E DEFICIÊNCIAS DE NUTRIENTES DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Diferentes nutrientes desempenham papel importante para o funcionamento do cérebro: atuando como constituintes de membranas neuronais (ácidos graxos), agindo como precursores de neurotransmissores (aminoácidos), participando como cofatores em vias de metabolização (vitaminas do complexo B), exercendo efeito antioxidante (vitamina A, vitamina C, vitamina E, selênio, cobre), entre outros. Os requerimentos de várias destas substâncias podem estar alterados em pacientes com DA, em decorrência de processos inflamatórios e oxidativos que cursam com a doença, o que pode ser agravado pela baixa ingestão de muitas delas, como consequência de perdas de habilidades e alterações comportamentais que dificultam a alimentação.

III.7.1. ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS

Os ácidos graxos estão distribuídos em todas as células do organismo, e são encontrados em maiores quantidades em membranas celulares e nas células armazenadoras de gorduras (adipócitos) (243). São classificados como ácidos graxos saturados aqueles que não apresentam duplas ligações em sua cadeia de carbonos; monoinsaturados, os que possuem apenas uma dupla ligação na cadeia; e poliinsaturados, os que exibem duas ou mais duplas ligações (243, 244). Os ácidos graxos poliinsaturados são divididos em n-3 (quando a primeira dupla ligação ocorre no carbono 3, a contar do grupo metil terminal), e n-6 (quando a primeira dupla ligação acontece no carbono 6, a contar do grupo metil terminal) (243). O organismo é capaz de sintetizar ácidos graxos n-3 e n-6 a partir de precursores de origem vegetal (ácidos graxos essenciais, obtidos através da dieta), sendo estes, o ácido alfa-linolênico (18:3n-3) e o ácido linoleico (18:2n-6) respectivamente (243). Estes ácidos graxos essenciais sofrem a ação de enzimas dessaturases (que atuam oxidando dois carbonos da cadeia, provocando a formação de duplas ligações) e elongases (que adicionam dois átomos de carbono à cadeia, produzindo seu alongamento) (243). Os ácidos graxos n-3 e n-6 competem pelas mesmas enzimas para sua dessaturação e alongação, sendo que estas enzimas possuem maior afinidade pelos n-3 (243, 244).

O ácido alfa-linolênico (ALA – *alpha-linolenic acid*) pode ser encontrado em grandes quantidades na semente de linhaça, enquanto o ácido linoleico (LA – *linoleic acid*) tem como fontes os óleos de milho, girassol, soja, entre outros (243). O ALA é convertido em ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) e docosahexaenoico (22:6n-3), enquanto o LA é transformado em ácido araquidônico (20:4n-6). As concentrações plasmáticas de EPA e de DHA não refletem a ingestão de ALA, uma vez que o ALA e o LA competem pelas mesmas enzimas para sua dessaturação e alongação, além disso, na via metabólica onde o EPA é convertido para DHA a enzima 6-dessaturase é ocupada por dois substratos (metabólitos), o 24:5n-3 e o 24:6n-3 (sendo este último oxidado a fim de formar o DHA) (245). Deste modo, as concentrações de DHA e de EPA vão estar relacionadas a razão entre ácidos graxos n-6 e ácidos graxos n-3 presentes na dieta (n-6/n-3), podendo estarem reduzidas, mesmo em situações em que ocorre grande ingestão de ALA (243, 246). Foram observadas razões elevadas de n-6/n-3 no sangue periférico de pacientes com DA, enquanto baixas razões n-6/n-3 foram associadas à incidência reduzida da doença (247).

O DHA e o EPA desempenham diversos papéis no cérebro. O DHA é incorporado aos fosfolipídios das membranas celulares (como fosfatidil-colina, fosfatidil-etanolamina e fosfatidil-serina), aumentando assim a fluidez e permeabilidade das mesmas (ao reduzir a espessura da sua bicamada e contribuir para a diminuição da razão colesterol/fosfolipídios), devido ao seu elevado grau de insaturação; modula a atividade de proteínas ligadas às membranas (como receptores, enzimas e canais iônicos); e interage com outros componentes lipídicos como a esfingomielina (245, 248, 249). O EPA modula a plasticidade sináptica por meio da ativação da via metabólica fosfatidil-inositol 3-quinase (250), aumenta a expressão de proteínas envolvidas na mielinogênese (251) e exerce efeito anti-inflamatório servindo como substrato para a formação de ecosanoides (mediadores lipídicos envolvidos na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória) (245, 252). Os ecosanoides são sintetizados a partir do EPA e do AA, os quais são liberados dos fosfolipídios de membrana pela ação da enzima fosfolipase A2 (que catalisa a hidrólise de ácidos graxos ligados ao glicerol na posição 2). O AA dá origem a prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina da série 2, e leucotrienos da série 4, que promovem uma resposta inflamatória maior e mais intensa que aquela produzida pelos ecosanoides derivados do EPA, sendo estes, prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina da série 3, e leucotrienos da série 5 (252). O DHA, embora não participe

da formação de ecosanoides, também contribui para a redução da resposta inflamatória, ao inibir, juntamente com o EPA, a liberação de AA das membranas celulares (252). Em condições adversas como inflamação e isquemia cerebral, o DHA é liberado dos fosfolípidios de membrana pela ação da fosfolipase A2 a fim de formar a neuroprotectina D-1 (NPD-1), que atua na manutenção da integridade e função das membranas neuronais, preservação das vias de sinalização, reduzindo a morte dessas células (253). O EPA também origina mediadores pró-resolução da inflamação, as resolvinas da série E. Entre as atividades exercidas por estes compostos incluem-se: regulação da migração de neutrófilos e regulação da expressão superficial de integrinas (proteínas de adesão presentes nas membranas celulares) em leucócitos periféricos (254).

A OMS recomenda para o consumo de ácidos graxos poliinsaturados razões n-6/n-3 entre 5:1 e 10:1 (255), e o *Institute of Medicine* recomenda a ingestão de 1,6 g/dia de DHA para homens (>18 anos) e 1,1 g/dia para mulheres (>18 anos) (177). A síntese de ácidos graxos de cadeia longa a partir de precursores vegetais diminui com o envelhecimento (243, 256). O EPA e o DHA podem ser encontrados em grandes quantidades nos peixes que habitam águas profundas com baixas temperaturas, como salmão, sardinha, atum, truta, entre outros, e nos óleos de peixe (256).

O consumo de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (EPA e DHA) está inversamente associado ao risco relativo para o desenvolvimento de DA (257). Estes ácidos graxos atuam no controle da neuroinflamação, contribuem para a neurotransmissão e modulação dos canais iônicos e exercem efeito neuroprotetor (257, 258). Estudos realizados com indivíduos idosos que apresentavam CCL ou queixa de esquecimento, demonstraram que a suplementação de ácidos graxos n-3 (DHA e EPA) pode produzir melhora em alguns domínios isolados como atenção, aprendizagem e memória (257, 258), entretanto, não foram observadas alterações em pacientes com demência da DA leve ou moderada (257, 259, 260), e as concentrações de DHA dos pacientes com DA nem sempre foram diferentes daquelas encontradas em controles normocognitivos (260). Assim, não existem evidências suficientes para a recomendação de suplementação de ácidos graxos n-3 para pacientes com DA, com a finalidade de prevenir ou reverter o declínio cognitivo ou impedir sua progressão (193, 256, 257).

III.7.2. HOMOCISTEÍNA E VITAMINAS DO COMPLEXO B

A homocisteína é um aminoácido sulfurado, formado a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou do catabolismo proteico (261). Concentrações elevadas desse aminoácido no sangue vêm sendo associadas ao aumento do risco para o aparecimento de declínio cognitivo em idosos saudáveis (262), desenvolvimento de DA (263) e a maior progressão do declínio cognitivo quando já instalada a doença (264). A hiper-homocisteinemia além de ser considerada um fator de risco vascular, também exerce efeitos neurotóxicos (265-267). Entre os principais mecanismos identificados para explicar sua ação no cérebro incluem-se: a homocisteína atua, juntamente com o seu metabólito, o ácido homocisteico, como agonista glutamatérgico nos receptores NMDA, provocando excitotoxicidade, e ativa vias de síntese celular no retículo endoplasmático, ambos os processos desencadeando apoptose neuronal (266, 267); promove aumento da agregação plaquetária (265, 267); eleva a formação de espécies reativas de oxigênio e a peroxidação de moléculas de LDL-colesterol (*low density lipoprotein*), produzindo lesão endotelial e proliferação da musculatura lisa vascular (265-267).

São consideradas adequadas, concentrações plasmáticas de homocisteína entre 5 micromols/L e 15 micromols/L (268). A hiper-homocisteinemia pode ser classificada em: moderada – quando a concentração plasmática de homocisteína é maior que 15 micromols/L, e menor ou igual a 30 micromols/L; intermediária – quando a concentração é maior que 30 micromols/L e menor ou igual a 100 micromols/L; e grave – quando a concentração é maior que 100 micromols/L (268).

A homocisteína pode sofrer remetilação adquirindo um grupo metil do 5-metil-tetrahidrofolato ou da betaína, para formar a metionina. A reação com o 5-metil-tetrahidrofolato ocorre em todos os tecidos corporais e tem como cofator a vitamina B12, enquanto a reação com a betaína acontece principalmente no fígado e nos rins. Este aminoácido é catabolizado por transulfuração se condensando com a serina para formar a cistationina através de uma reação irreversível, dependente de piridoxalfosfato (vitamina B6), culminando com a formação de cisteína. Deficiências de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6 estão relacionadas ao aumento das concentrações de homocisteína (268).

A hiper-homocisteinemia está associada com baixas concentrações plasmáticas de ácido fólico e vitamina B12 em pacientes com DA (257, 269). O Rotterdam Scan Study mostrou uma relação positiva entre as concentrações plasmáticas de ácido fólico e a função cognitiva global, independentemente das concentrações de homocisteína (270). O ácido fólico (ou ácido pteroilglutâmico – vitamina B9), da família dos folatos, é absorvido em sua forma livre pelas células da mucosa do duodeno e do jejuno, onde sofre hidrólise, redução e metilação consecutivamente, convertendo-se em sua forma ativa, o 5-metil tetrahydrofolato (5M-THF) (271). O 5M-THF é transportado por proteínas plasmáticas (principalmente a albumina). O ácido fólico é armazenado no fígado, sob a forma de poliglutamato, e sua reserva hepática pode atingir 10 a 15 mg (261, 271). O tetrahydrofolato formado a partir do 5M-THF além de atuar na conversão de homocisteína em metionina, também participa da conversão de serina em glicina, e da síntese do DNA, exercendo maior efeito em locais onde ocorrem frequentes processos de divisão celular, como na medula óssea (devido à eritropoiese) (261, 271). Boas fontes de ácido fólico são: vegetais folhosos, cereais integrais, leguminosas, oleaginosas, vísceras, moluscos e gema de ovo (256, 271).

Um outro estudo, o *Framingham Heart Study* (272) apontou uma associação entre baixas concentrações de vitamina B12 (entre 187 mol/L e 256,8 mol/L) e declínio cognitivo (272). A vitamina B12 (também denominada cianocobalamina por conter cobalto em sua molécula), é absorvida no íleo terminal, requerendo para a sua deslocação um mecanismo específico capaz de protegê-la da ação de enzimas proteolíticas presentes na luz intestinal. Ao atravessar o estômago, a vitamina B12 se liga ao fator intrínseco (Fi) que consiste em uma lipoproteína secretada pelas células parietais, a fim de formar um complexo constituído por duas moléculas de FI e duas moléculas de B12 (261, 271). Ao atingir o íleo terminal, o complexo (2FI 2B12) adere às vilosidades das células da mucosa (na presença de cálcio iônico e em pH acima de 6), dissociando-se do FI (que é expelido pelo intestino) para então ser absorvida (261, 271). A B12 é transportada por duas proteínas, as transcobalaminas I e II, sendo esta última a mais importante fisiologicamente (271). Esta vitamina é armazenada principalmente no fígado, sob a forma de coenzima B12, e suas reservas normalmente variam entre 2000 microgramas e 5000 microgramas, podendo estas reservas perdurarem durante 3 ou 4 anos (271). A deficiência de vitamina B12 é frequentemente observada em idosos, devido à atrofia da mucosa gástrica e redução da secreção de ácido clorídrico e de FI (170), e embora ela seja

produzida por bactérias residentes no intestino grosso, sua absorção não pode ser efetuada, uma vez que esta ocorre no íleo (271). A B12 atua como cofator para a ação das enzimas metionina sintase (que realiza a síntese de metionina a partir da homocisteína) e da L-metilmalonilCoA mutase (responsável pela conversão de L-metilmalonilCoA em succinilCoA, que é um importante substrato no ciclo do ácido cítrico, essencial para a produção de energia a partir de gorduras e proteínas (271). Além disso, a B12 também participa da síntese do DNA, (261, 271). A deficiência de B12 pode provocar alterações hematopoiéticas (com redução da síntese de eritrócitos e o desenvolvimento de anemia), degeneração combinada da medula espinal, encefalopatia, neuropatia, sintomas depressivos, declínio cognitivo, entre outros comprometimentos (271-273). Boas fontes de vitamina B12 são: músculos, ovos e laticínios (257, 271).

A vitamina B6 pode ser encontrada nos alimentos sob a forma de piridoxina, piridoxal e piridoxamina (podendo cada uma destas formas converter-se em uma das demais). A piridoxamina (sua forma mais estável) é encontrada principalmente em alimentos de origem vegetal, enquanto as outras formas estão presentes em maior proporção em alimentos de origem animal. A B6 é absorvida no jejuno por difusão passiva. O piridoxal 5-fosfato está envolvido em várias reações do metabolismo de aminoácidos, atua como cofator na síntese de neurotransmissores: como serotonina, epinefrina, norepinefrina, dopamina e GABA (*gamma-aminobutyric acid*); participa da conversão de triptofano em niacina (vitamina B3); é utilizado como cofator pela enzima glicogênio fosforilase (importante tanto para a glicogenólise quanto para a gliconeogênese); e é essencial para a síntese de esfingolipídios (271). Considera-se que os requerimentos de B6 aumentam conforme se eleva o conteúdo de proteínas da dieta. Devido à sua participação na síntese de neurotransmissores, a deficiência de B6 pode causar quadros de confusão mental, porém, sua deficiência raramente ocorre de forma isolada, não associada a de outras vitaminas do complexo B (256, 261, 271). Boas fontes de vitamina B6 são: vísceras, músculos, laticínios, cereais integrais, leguminosas, oleaginosas e gema de ovo (256, 271).

Vem sendo demonstrado que o consumo de ácido fólico em quantidades superiores às recomendadas pelas DRIs, em combinação com concentrações adequadas de vitamina B12, parecem reduzir o declínio cognitivo em idosos (257, 274). Embora tenha sido observado concentrações plasmáticas de ácido fólico mais baixas em pacientes com DA (275), estudos que investigaram a suplementação de vitamina B6, B12

e ácido fólico nestes pacientes, não identificaram diminuição na progressão do declínio cognitivo, mesmo com a redução das concentrações de homocisteína (262, 276, 277). Deste modo, não existem evidências suficientes para a recomendação do uso de suplementos de ácido fólico, ou vitamina B12, ou vitamina B6, com a finalidade de prevenir ou reverter, ou reduzir a progressão do declínio cognitivo em pacientes com DA, sendo indicada a suplementação somente quando houver deficiência (clinicamente comprovada) desses nutrientes (193, 256, 257). Os pacientes com DA devem obter uma ingestão adequada destas vitaminas a fim de garantir uma disponibilização eficiente, e manter baixas concentrações plasmáticas de homocisteína (193, 256, 257).

III.7.3. NUTRIENTES ANTIOXIDANTES

O cérebro é particularmente vulnerável a ação de processos oxidativos, por apresentar elevado consumo de oxigênio e possuir grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados (278). Estresse oxidativo é a condição gerada pelo desequilíbrio entre a produção exagerada de radicais livres e os mecanismos disponíveis para eliminá-los e reparar os danos causados por eles (279). Radicais livres são moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados, tornando-se por isso instáveis e reativas, a fim de atrair elétrons de outras moléculas para o seu pareamento (280). Assim, as moléculas cujos elétrons foram atraídos pelos radicais livres, tornam-se instáveis e reativas, convertendo-se em novos radicais livres (280). As principais substâncias capazes de gerar radicais livres são: o superóxido, a hidroxila, o tiol, o triclorometil e o óxido nítrico (280). Quando os elétrons não pareados da molécula estão centrados no oxigênio são denominados espécies reativas de oxigênio (EROs), e quando se encontram no nitrogênio são designados como espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (281).

O estresse oxidativo no cérebro de pacientes com DA se manifesta pelo aumento da oxidação proteica, da peroxidação lipídica, e pela oxidação do DNA e do RNA mensageiro (280, 282, 283). A peroxidação lipídica parece preceder a formação dos emaranhados neurofibrilares (284, 285), contribuindo para o desenvolvimento da doença. O peptídeo beta-amiloide inibe a cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria neuronal, diminuindo a taxa respiratória e induzindo a liberação de EROs, podendo

também causar neurotoxicidade por meio da produção direta de EROs através de sua interação com metais de transição (280).

Com base nos achados acima citados, os pacientes com DA são incentivados a incluírem em suas dietas substâncias protetoras, capazes de contribuir para o combate aos radicais livres e/ou para a reparação dos danos por estes efetuados, os antioxidantes, que por sua vez podem atuar em um ou mais estágios do processo oxidativo: desencadeamento, propagação ou finalização (286). Vários estudos vêm investigando os efeitos protetores da ingestão dietética e suplementação de antioxidantes (como a vitamina E, vitamina C e selênio) sobre o declínio cognitivo em idosos, o desenvolvimento de DA, e a progressão do declínio cognitivo em pacientes com DA.

III.7.3.1. VITAMINA E

A vitamina E é um micronutriente essencial, representada por oito compostos diferentes. Estes compostos são formas esteroisoméricas da molécula tocol (isomerismo óptico atribuído aos carbonos assimétricos nas posições 2, 4 e 8), originando os tocoferóis alfa, beta, gama e delta; e os tocotrienóis alfa, beta, gama e delta. Todos eles são antioxidantes (287). O alfa-tocoferol é o mais amplamente distribuído na natureza. A absorção de vitamina E ocorre no intestino delgado, juntamente com as gorduras, na presença de sais biliares. Ela é armazenada no fígado, incorporada às VLDLs (*very low density lipoproteins*), e transportada deste órgão para os tecidos extra-hepáticos pelos quilomícrons. Esta vitamina também atua em processos de regulação gênica e sinalização celular (271).

Foi demonstrado que elevadas concentrações plasmáticas de vitamina E em associação com o consumo de diferentes formas desta vitamina, pode reduzir o risco para o desenvolvimento de DA (288, 289). Embora os possíveis benefícios da suplementação de vitamina E para a redução da progressão do declínio cognitivo e/ou declínio funcional em pacientes com DA leve e moderada tenham sido indicados em alguns estudos (290, 291), estes resultados não foram unânimes (292, 293). Além disso, foi observada uma associação entre a ingestão de altas doses de vitamina E durante longos períodos e a ocorrência de hemorragia e infarto hemorrágico (290). Não existem evidências suficientes para a recomendação da suplementação de vitamina E em pacientes com Da,

com a finalidade de prevenir, reverter ou reduzir a progressão do declínio cognitivo. Esta suplementação deverá ser indicada somente para pacientes que estejam apresentando deficiência clinicamente comprovada deste nutriente (193, 256, 257). As principais fontes alimentares de vitamina E são: óleos vegetais, oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas, amendoins, avelãs, germe de trigo, aveia, fígado e gema de ovo (256, 271).

III.7.3.2. VITAMINA C

A vitamina C ou ácido ascórbico é um micronutriente essencial, que desempenha diferentes funções no organismo, entre elas destacam-se: é um importante antioxidante, que atua neutralizando os radicais livres produzidos em inúmeros processos, e doando elétrons para a regeneração da molécula de outros compostos antioxidantes, como vitamina E, glutatona, entre outros; participa da síntese de serotonina, noradrenalina), alguns hormônios peptídicos, carnitina, mielina e colágeno; contribui para o metabolismo iônico de certos minerais (como ferro, cobre e zinco) (280, 294, 295). A absorção de vitamina C ocorre no intestino delgado, principalmente no íleo (271). Baixas concentrações plasmáticas desta vitamina foram observadas tanto em pacientes com DA como naqueles com CCL (296), sugerindo que a sua suplementação em indivíduos idosos poderia prevenir o desenvolvimento de ambas as condições (296, 297). Entretanto, não existem evidências suficientes para recomendar a suplementação de vitamina c com a finalidade de prevenir, reverter ou reduzir a progressão do declínio cognitivo em pacientes com DA, exceto quando houver deficiência clinicamente comprovada deste nutriente (257, 279, 297). A vitamina C é facilmente destruída, sendo a sua oxidação acelerada em elevadas temperaturas, no contato com o ar e em meio alcalino (271). As fontes alimentares de vitamina C são: frutas como laranja, limão, acerola, kiwi, tangerina, morango, caju e goiaba; folhas verdes como couve e brócolis (256, 271).

III.7.3.3. SELÊNIO

O selênio é um micronutriente essencial. Apesar de não necessitarem deste oligoelemento para o seu desenvolvimento ou sobrevivência, as plantas assimilam compostos inorgânicos de selênio presentes no solo (predominantemente selenatos e

selenitos). Solos rochosos e ácidos apresentam concentrações de selênio menores que aquelas observadas em solos alcalinos e de regiões mais secas. A disponibilidade de selênio no solo também pode ser influenciada pelo tipo de adubo que é utilizado e pela quantidade de matéria orgânica aí encontrada (298).

No intestino delgado o selênio é absorvido em compostos inorgânicos (selenatos e selenitos), ou incorporado em ligações orgânicas (onde existe como análogo de aminoácidos sulfurados, principalmente a selenometionina e a selenocisteína (299). A selenometionina pode ser obtida em alimentos de origem vegetal e de origem animal, e a selenocisteína está presente somente em alimentos de origem animal. O selenito é absorvido por difusão passiva em quantidade proporcional àquela observada no lumen intestinal, enquanto o selenato e a selenometionina são absorvidos por transporte ativo (298). O selênio encontra-se difundido por todo o organismo: músculo esquelético, sangue, glândula tireoide, cérebro, fígado e rins (299), sendo armazenado principalmente no fígado, rins e glândula tireoide (300).

A selenocisteína está incorporada ao centro catalítico (local ativo) de várias enzimas, entre as quais destacam-se: as glutathione peroxidases (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 e GPx6) (301), e a 5-deiodinase (302). As glutathione peroxidases catalisam a oxidação da glutathione reduzida, protegendo os lipídios de membrana e outros componentes celulares dos danos oxidativos (301). A 5-deiodinase catalisa a conversão de tetraiodotironina (T4) para triiodotironina (T3), hormônio biologicamente ativo da tireoide (302). O selênio também está envolvido na síntese de ubiquinona (ou CoenzimaQ10), a qual, por participar da produção de adenosina-trifosfato (ATP), encontra-se em maiores concentrações em órgãos que apresentam elevadas demandas de energia, como cérebro, coração, rins e fígado (303).

As baixas concentrações plasmáticas de selênio foram associadas ao aumento do risco de declínio cognitivo em idosos (304), e podem estar relacionadas ao aumento do risco de demência e a progressão do declínio cognitivo em pacientes com demência (305). Entretanto, não existem evidências suficientes para recomendar a suplementação de selênio para pacientes com DA, com a finalidade de prevenir, reverter ou reduzir a progressão do declínio cognitivo nestes indivíduos (193, 257, 305). As fontes de selênio são: castanha do Pará, sementes de girassol, cereais integrais, feijão, vísceras, músculo, aves, mariscos, ovo e laticínios (271).

III.7.4. VITAMINA D

Os precursores naturais da vitamina D, o ergosterol e o 7-dehidrocolesterol, são esteroides que diferem estruturalmente em sua cadeia lateral hidrocarbonada. O ergosterol origina o ergocalciferol (vitamina D₂) em plantas, e o 7-dehidrocolesterol, secretado pelas glândulas sebáceas, origina o colecalciferol (vitamina D₃). O colecalciferol é formado na pele (derme e epiderme), por ação dos raios ultravioleta. Esta vitamina é absorvida no jejuno e no íleo (em presença de sais biliares) e transportada para a circulação sistêmica via ducto torácico linfático. No fígado ela pode ser estocada, ou sofrer hidroxilação em seu carbono 25, formando a 25-hidroxicolecalciferol – 25(OH)D₃. Nos rins, a 25(OH)D₃ sofre uma segunda hidroxilação convertendo-se em 1,25-dihidroxicolecalciferol – 1,25(OH)₂D₃, que é a forma biologicamente ativa desta vitamina. A síntese de 1,25(OH)₂D₃ é regulada pelas paratireoides, e entre as suas principais ações destacam-se: aumenta a absorção de cálcio (e secundariamente a de fósforo) no lumen intestinal, e promove a mobilização desses minerais do osso, contribuindo para a manutenção de concentrações adequadas no plasma; e estimula a síntese de colágeno, a fim de fornecer nova matriz orgânica para a calcificação óssea (271).

Receptores de vitamina D (VDRs – *vitamin D receptors*) foram identificados em diferentes regiões do cérebro, a saber: núcleo accumbens, córtex temporal, amígdala, tálamo, neurônios piramidais do hipocampo e sistema olfatório (306). A vitamina D interfere na sinalização neurotrófica, através da regulação do fator de crescimento derivado das células gliais, e do fator de crescimento neural, sendo indispensável para a sobrevivência e a migração de neurônios em desenvolvimento (306). Além disso, foi sugerido que ela estimula a fagocitose do peptídeo beta-amiloide pelos macrófagos em pacientes com DA (307). Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D foram associadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de demência (308), e baixas concentrações deste nutriente também foram observadas em pacientes com DA (309, 310), embora estas alterações não tenham sido identificadas em todos os estudos (311, 312). Deste modo, não existem evidências suficientes para recomendar a suplementação de vitamina D para pacientes com DA, com a finalidade de prevenir, reverter ou reduzir a progressão do declínio cognitivo nestes indivíduos (193, 256, 311, 312). As concentrações plasmáticas de vitamina D podem ser influenciadas por diferentes fatores, como: exposição à luz solar; pigmentação da pele; uso de roupas que encobrem a pele; e

ingestão alimentar (313). Os pacientes devem ser orientados a se expor ao sol, se possível diariamente por pelo menos 30 minutos, utilizando roupas que deixem grande parte da pele descoberta (313). As fontes alimentares de vitamina D são: gema de ovo, peixe (como sardinha, corvina, truta, salmão, dourado, enguia e linguado), e óleos de fígado de peixe (256, 271).

III.8. RECOMENDAÇÕES PARA O CONSUMO DE NUTRIENTES NA DIETA

As recomendações apresentadas neste manual foram propostas *pelo Institute of Medicine* em conjunto com o *Health Canada* (174-178) e correspondem às *Recommended Dietary Allowances* (RDAs). A RDA deve atender às necessidades de um nutriente para 97% a 98% dos indivíduos saudáveis de um grupo específico (pessoas do mesmo sexo, que estejam no mesmo estágio da vida).

Recomendações para a ingestão dietética diária dos nutrientes abordados neste manual encontram-se descritas abaixo:

- vitamina B12 – homens e mulheres >18 anos – 2,4 microgramas/dia;
- vitamina B6 – homens >50 anos – 1,7 miligramas/dia; mulheres >50 anos – 1,5 miligramas/dia;
- folato (como DFE - *Dietary Folate Equivalent*) – homens e mulheres >18 anos – 400 microgramas/dia;
- vitamina C – homens >18 anos – 90 miligramas/dia; mulheres >18 anos – 75 miligramas/dia;
- vitamina D – homens e mulheres entre 19 e 70 anos – 15 microgramas/dia (600 UI/d); homens e mulheres >70 anos – 20 microgramas/dia (800 UI/d);
- vitamina E (como alfatocoferol) – homens e mulheres >18 anos – 15 miligramas/dia;
- selênio – homens e mulheres >18 anos – 55 microgramas/dia.

III.9. ORIENTAÇÕES SOBRE COMO PRESERVAR OS NUTRIENTES CONTIDOS NOS ALIMENTOS

Geralmente os alimentos que requerem algum tipo de preparo, mesmo aqueles consumidos em sua forma crua (em saladas ou sucos) perdem grande parte de seus nutrientes em decorrência do manejo inadequado na elaboração das refeições. Este fato acarreta uma discrepância entre o conteúdo de nutrientes citado nas tabelas de composição de alimentos e aquele fornecido na dieta. A seguir são apresentadas orientações sobre como preservar os nutrientes contidos nos alimentos.

- Os alimentos devem ser selecionados e armazenados inteiros (incluindo talos e cabos), sem rupturas na casca produzidas por quedas ou picadas de insetos, a fim de evitar a oxidação de alguns de seus nutrientes (através do contato com o oxigênio do ar) e a contaminação por micro-organismos.
- Deve-se evitar utilizar parte de um alimento e armazenar o restante, mesmo que seja em refrigerador.
- Sempre que possível, deve-se optar por alimentos orgânicos. Os alimentos não orgânicos além de receberem agroquímicos também necessitam de um maior número de procedimentos a fim de torná-los aptos para o consumo (ficando submersos por longos períodos em água, vinagre, sabão, cloro, entre outros tratamentos) o que pode produzir maior perda de nutrientes.
- Os alimentos deixados submersos por muito tempo em água, sofrem perdas de suas vitaminas hidrossolúveis.
- Deve-se incluir alimentos crus na dieta (frutas inteiras ou sob a forma de sucos) e verduras e legumes em saladas.
- Os sucos naturais de frutas devem ser consumidos imediatamente após o seu preparo.
- As folhas grandes como a alface devem ser rasgadas (empregando-se os dedos), evitando-se a utilização de faca.
- Deve-se cozinhar os alimentos utilizando-se pouca água, durante o menor tempo possível, optando-se preferencialmente pelo cozimento a vapor.
- Os legumes e tubérculos devem ser cozidos com casca.

- Aqueles alimentos que necessitarem sofrer redução antes de serem cozidos devem ser cortados em pedaços grandes a fim de diminuir o número de superfícies em contato com a água.
- O alimento só deve ser colocado no interior da panela quando a água de cocção estiver fervendo.
- A água derivada da cocção de alimentos deve ser reutilizada em outras preparações como arroz cozido, feijão cozido, sopas e massas.
- Para cozinhar alimentos que necessitam ser amolecidos e suavizados (como leguminosas e certos tipos de carne animal) deve-se utilizar a panela de pressão a fim de reduzir o tempo de cocção.
- Ao se grelhar uma carne deve-se iniciar o processo com o fogo alto, a fim de que seja formada uma crosta protetora capaz de reter os sucos nutritivos presentes no alimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão de mecanismos que podem produzir alterações no estado nutricional do paciente com DA (relacionados à evolução da doença e ao processo de envelhecimento) deve contribuir para a formulação de condutas dietoterápicas mais efetivas e para o seu monitoramento. Ainda não foi estabelecida a correlação entre a suplementação dos nutrientes abordados neste manual e a prevenção ou redução da progressão do declínio cognitivo em indivíduos com demência da DA. A manutenção de um bom estado nutricional, com concentrações plasmáticas adequadas de nutrientes, parece interferir positivamente na capacidade funcional do paciente, garantindo-lhe maior autonomia e conseqüentemente melhorando sua qualidade de vida, com diminuição do risco para o aparecimento de comorbidades e o aumento do tempo de sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braak H, Braak E. Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research* 1997; 3: 235-247.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRJ, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 263-269.
3. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, da Silva AB et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol* 2011; 5(Suppl 1): 5-10.
4. APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.* Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.
5. WHO, World Health Organization. *Towards a dementia plan: a WHO Guide.* Geneva: World Health Organization, 2018.
6. Boff MS, Sekyia FS, Bottino CMC. Prevalência de demência entre a população brasileira: revisão sistemática. *Rev Med (São Paulo)* 2015; 94(3): 154-161.
7. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LM et al. OP. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(2): 394-405.
8. César KG. Estudo da prevalência de comprometimento cognitivo leve e demência na cidade de Tremembé, estado de São Paulo. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Dissertação de Mestrado, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-15082014-161857/pt-br.php>>. Acesso em: 2 jun. 2019.
9. Meguro K, Meguro M, Caramelli P, Ishizaki J, Ambo H, Chubaci RY et al. Elderly Japanese emigrants to Brazil before World War II: Prevalence of senile dementia. *Int J Geriatr Psychiatr* 2001; 16(8): 775-779.
10. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alz Dis Assoc Disord* 2002; 16(2): 103-108.
11. Yamada T, Kadokaru H, Matsumoto S, Inada H, Tanabe M, Moriguchi EH et al. Prevalence of dementia in the older Japanese Brazilian population. *Psychiatr Clin Neurosci* 2002; 56(1): 71-75.
12. Bottino CMC, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26(4): 291-299.

13. Lopes MA, Ferrioli E, Nakano EY, Litvoc J, Bottino CMC. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alz Dis* 2011; 32(2): 307-316.
14. Correa PC, Lopes CS, Lourenço RA. Prevalence of dementia in elderly clients of a private health care plan: a study of the FIBRA-RJ, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 35(1-2): 77-86.
15. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M et al. Incidence of dementia in a Community-dwelling Brazilian population. *Alz Dis Assoc Disord* 2004; 18(4): 241-246.
16. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of Mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2009; 22(3): 181-187.
17. Teixeira JB, de Souza Júnior PRB, Higa J, Theme Filha, MM. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 2015; 31(4): 1-12.
18. Beyreuther K, Masters CL. Amyloid precursor protein (APP) and beta amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function. *Brain Pathol* 1991; 1: 241-251.
19. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmac* 1991; 12: 383-388.
20. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 6: 487-498.
21. Hardy JA, Higgins G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184-185.
22. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 595-608.
23. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837-842.
24. Gomes FCA, Tortelli VP, Diniz L. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. *Estudos Avançados* 2013; 27(77): 61-84.
25. Sweet RA, MacDonald ML, Kirkwood CM, Schempf YD, Jones-Laughner J, Kofler J et al. Apolipoprotein E4 (APOE4) genotype is associated with altered levels of glutamate signaling proteins and synaptic coexpression networks in the prefrontal cortex in mild to moderate Alzheimer's disease. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc* 2016. Disponível em: < <http://www.mcponline.org> > Acesso em: 30 nov. 2019.
26. Jin M, Shepardson N, Yang T, Chen G, Walsh D, Selkoe DJ et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau

hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Nat Acad Sci USA* 2011; 108: 5819-5824.

27. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 207-216.

28. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 388-405.

29. Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 2013; 521: 4124-4144.

30. Li H-L, Jiang B, Wu Z-Y. The correlation between genotype and phenotype of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2018; 8(1): 1004-1017.

31. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the Alz Gene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.

32. Weisgraber KH, Rall SJ, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981; 256: 9077-9083.

33. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem* 2003; 84: 1215-1236.

34. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of AD. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2010; 23(4): 213-227.

35. Mahley RW, Rall SJ. Apolipoprotein E: far transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 507-537.

36. Xu Q, Bernardo A, Walker D, Kanegawa T, Mahley RW, Huang Y. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J Neurosci* 2006; 26: 4985-4994.

37. Huynh T-PV, Davis AA, Ulrich JD, Holtzman DM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. *J Lipid Res* 2017; 58: 824-836.

38. Shi Y, Yamada K, Liddel SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature* 2017; 549: 523-527.

39. Kamboh MI. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Ann Hum Genet* 2004; 68: 381-404.

40. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's Disease: a Centennial Review. *Neurol Clin* 2007; 25(3): 611-667.

41. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
42. Lue LF, Schmitz C, Walker DG. What happens to microglial TREM2 in mutation in the elderly Finnish population. *Neurobiol Aging* 2013; 34(1518): 1511-1513.
43. Wang Y, Cella M, Mallinson KJ, Ulrich JD, Young KL, Robinette ML et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell* 2015; 160: 1061-1071.
44. Kleinberger G, Yamanishi Y, Suarez-Calvet M, Czirr E, Lohmann E, Cuyvers E et al. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci Transl Med* 2014; 6: 243-286.
45. Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, Johannsdottir H, Ingason A, Helgason H et al. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2015; 47: 445-447.
46. Kim WS, Li H, Ruberu Chan KS, Elliott DA, Low JK, Cheng D et al. Deletion of Abca7 increases cerebral amyloid-beta accumulation in the 20 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 33: 4387-4394.
47. Lambert JC, Heath S, Even G, Champion D, Sleegers K, Hiltunen M et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094-1099.
48. Bertram L, Lange C, Mullin K, Parkinson M, Hsiao M, Hogan MF et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 623-632.
49. Licastro F, Grimaldi LME, Bonafè M, Martina C, Olivieri F, Cavallone L et al. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 921-926.
50. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1452-1458.
51. Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, Halliday MR, Kong P, Kisler K et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance. *Nat Neurosci* 2015; 18: 978-987.
52. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39: 168-177.
53. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* 2010; 75: 786-91.
54. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(12): 1299-1306.

55. Baumgart M, Snyder HM, Carrilo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015; 11(6): 718-726.
56. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimers disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(2): 483-492.
57. Luchsinger J, Tang M, Mayeux R. Glycemic load and risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition Health Aging* 2007; 11(3): 238-242.
58. Francis HM, Stevenson RJ. Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behav Neurosci* 2011; 125(6): 943-955.
59. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(6): 1463-1470.
60. Gu y, Schupf N, Cosentino S, Luchsinger J, Scarmeas N. Nutrient intake and plasma-amyloid. *Neurology* 2012; 78(23): 1832-1840.
61. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
62. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 357-367.
63. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 2013; 80: 1347-1358.
64. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas Acessado em: 2 jun. 2019.
65. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140(5): 566-572.
66. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-2414.
67. Montañó MBM, Ramos LR. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6): 912-917.
68. Moelter ST, Glenn MA, Xie SX, Chittams J, Clark CM, Watson M et al. The dementia severity rating scale predicts clinical dementia rating sum of boxes scores. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015; 29: 158-160.
69. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.

70. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in an outpatient population: influence of literacy. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 1-7.
71. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 777-781.
72. Cooper C, Ketley D, Livingston G. Systematic review and meta-analysis to estimate potential recruitment to dementia intervention studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(5): 515-525.
73. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1095-1097.
74. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiquiatr* 2005; 32(3): 137-148.
75. Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(1): 101-109.
76. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open* 2016; 6(4): e010767.
77. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Memantina para o tratamento da doença de Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde 2017; Disponível em: www.conitec.gov.br/imagens/relatorios/2017/recomendacao_relatorio_memantina-doencadealzheimer_310_final.pdf. Acessado em: 21 de fevereiro de 2020.
78. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(10): 1694-1704.
79. Coelho FGM, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Stella F. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31(2): 163-170.
80. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2014; 26(1): 9-18.
81. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol* 2008; 43(6): 499-504.
82. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences* 2013; 17(10): 525-544.

83. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T et al. Non-pharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30(2): 161-178.
84. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD003260.
85. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioral disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-On Top series. *BMJ Open* 2017; 7(3): e012759.
86. Bernardo LD, Raymundo TM. Physical and social environment in the occupational therapeutic intervention process for elderly with Alzheimer's disease and their caregivers: a systematic review of the literature. *Cad Bras Ter Ocup, São Carlos* 2018. 26(2): 463-477.
87. Groussard M, Mauger C, Platel H. La mémoire musicale à long terme au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11(1): 99-109.
88. Aleixo MAR, Santos RL, Dourado MC do N. Efficacy of music therapy in the neuropsychiatric symptoms of dementia: systematic review. *J Bras Psiquiatr* 2017; 66(1): 52-61.
89. BRASIL. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO ORÇAMENTO E GESTÃO. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações - LANPOP. Manual de Antropometria. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.
90. Tavares EL, dos Santos DM, Ferreira AA, de Menezes MFG. Nutritional assessment for the elderly: modern challenges. *Rev Bras Geriatr Gerontol, Rio de Janeiro* 2015; 18(3): 643-654.
91. Sampaio LR. Avaliação nutricional no envelhecimento. *Rev Nutr* 2007; 17(4): 507-514.
92. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: Report Series n. 854, 1995.
93. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journal of Gerontology* 2001; 56(3): 146-156.
94. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *J Parenter Enter Nutr* 1977; 1(S1): S11-S22.
95. Chumlea WC, Roche AF, Mukherjee D. Nutritional assessment of the elderly through anthropometry. Columbus (OH): Ross Laboratories; 1987.
96. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatric Soc* 1985; 33: 116-120.

97. Mastroeni MF, Mastroeni SSBS, Erzinger GS, Marucci MN. Antropometria de idosos residentes no município de Joinville - SC, Brasil. *Rev Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 2010; 13(1): 29-40.
98. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001; 2(3): 141-147.
99. Martins TI, Meneguci J, Damião R. Pontos de corte do índice de massa corporal para classificar o índice de massa corporal em idosos. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social* 2015; 3(2): 78-87.
100. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care* 1994; 1(21): 55-67.
101. Nutrition Screening Initiative. Incorporating nutrition screening and interventions into medical practice: a monograph for physicians. Washington DC: Nutrition Screening Initiative; 1994.
102. OPAS, Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta Multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina el Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité asesor de investigaciones en Salud; 9-11 Jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS, 2002. Disponível em: <www.opas.org/program/sabe.htm> - acessado em 2 de junho de 2019.
103. Najas MS, Sachs A. Avaliação nutricional do idoso. In: Papaléo Netto M. *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 242-247.
104. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, Enzi G. Anthropometric measurements in the elderly: Age and gender differences. *Br J Nutr* 2007; 87(2): 177.
105. Visser M, Heuvel EVD, Deurenberg P. Prediction equations for the estimation of body composition in the elderly using anthropometric data. *Br J Nutr* 1994; 71: 823-833.
106. Sizer R, editor. Standards and guidelines for nutritional support of patients in hospitals. Woreestershire: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; 1996.
107. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and practice in the elderly. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical programme, v. 1, 1999.
108. Yamatto TH. Avaliação Nutricional. In: Toniolo Neto J, Pintarelli VL, Yamatto TH. *A Beira do Leito: Geriatria e Gerontologia na prática Hospitalar*. Barueri: Manole; 2007. p 23.
109. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Fragilidade em Idosos. Cadernos de Atenção Básica – n. 19. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): 2006; p. 50-54.
110. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412-423.
111. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159(4): 413-421.

112. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well functioning older persons. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(3): 324-333.113.
113. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(8): 531-532.
114. Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Borges-Júnior NG. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010; 12(3): 209-216.
115. Ikemoto Y, Demura S, Yamaji S, Minami M, Nakada M, Uchiyama M. Force-time parameters during explosive isometric grip correlate with muscle power. *Sport Sci Health* 2007; 2(2): 64-70.
116. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5): 636-641.
117. Myers DB, Grennan DM, Palmer DG. Hand grip function in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61(8): 369-373.
118. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical assessment recommendations*. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41-45.
119. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005; 24(2): 250-258.
120. Mitsionis G, Pakos EE, Stafilas KS, Paschos N, Papakostas T, Beris AE. Normative data on hand grip strength in a Greek adult population. *Int Orthop* 2009; 33(3): 713-717.
121. Nicolay CW, Walker AL. Grip strength and endurance: Influencies of anthropometric variation, hand dominance, and gender. *Int J Ind Ergonom* 2005; 35(7): 605-618.
122. Ruiz-Ruiz J, Mesa JLM, Gutiérrez A, Castillo MJ. Hand size influences optimal grip span in women but not in men. *J Hand Surg* 2002; 27(5): 897-901.
123. Rogers ME, Rogers NL, Takeshima N, Islam MM. Methods to assess and improve the physical parameters associated with fall risk in older adults. *Prev Med* 2003; 36(3): 255-264.
124. Camara FM, Gerez AG, Miranda ML de J, Velardi M. Capacidade funcional do idoso: formas de avaliação e tendências. *ACTA FISIÁTRICA*, São Paulo, 2008; 15(4): 249-256.
125. American Thoracic Society (ATS). *ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.

126. Bean JF, Kiely DK, Leveille SG, Herman S, Huynh C, Fielding R et al. The 6-minute walk test in mobility-limited elderly: What is being measured? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(11): 751-756.
127. Shubert TE, Schrodt LA, Mercer VS, Busby-Whitehead J, Giuliani CA. Are scores on balance screening tests associated with mobility in older adults? *J Geriatr Phys Ther* 2006; 29(1): 33-39.
128. Hageman PA, Thomas VS. Gait performance in dementia: the effects of a 6-week resistance training program in an adult day-care setting. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 329-334.
129. Purser JL, Weinberger M, Cohen HJ, Pieper FF, Morrey MC et al. Walking speed predicts health status and hospital costs for frail elderly male veterans. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42(4): 535-546.
130. Ringsberg K, Gerdhen P, Johansson J, Obrant KJ. Is there a relationship between balance, gait performance and muscular strength in 75-years old women? *Age Ageing* 1999; 28(3): 289-293.
131. Lopopolo RB, Greco M, Sullivan D, Craik RL, Mangione KK. Effect of therapeutic exercise on gait speed in community-dwelling elderly people: a meta-analysis. *Phys Ther* 2006; 86(4): 520-540.
132. Bohannon RW, Schaubert K. Long-term reliability of the timed up and go test among community-dwelling elderly. *J Phys Ther Sci* 2005; 17(2): 93-96.
133. Thrane G, Joakimsen RM, Thornquist E. The association between timed up and go test and history of falls: the Tromso Study. *BMC Geriatr* 2007; 7(1): 1-7.
134. Morris S, Morris ME, Ianssek R. Reliability of measurements obtained with the Timed up and go in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2001; 81(2): 810-818.
135. Lamoureux E, Sparrow WA, Purphy A, Newton RU. The effects of improved strength on obstacle negotiation in community-living older adults. *Gait Posture* 2003; 17(3): 273-283.
136. Nnodim JO, Alexander NB. Assessing falls in older adults. A comprehensive fall evaluation to reduce fall risk in older adults. *Geriatrics* 2005; 60(10): 24-29.
137. Hausdorff JM, Nelson ME, Kaliton D, Layne JE, Bernstein MJ, Nuernberger A et al. Etiology and modification of gait instability in older adults: a randomized controlled trial of exercise. *J Appl Physiol* 2001; 90(6): 2117-2129.
138. Gois BP, Cirqueira PKS. Exame físico nutricional. In: Lopes Ec, Pereira RJ, Rezende FAC. *NUTRIÇÃO DO ADULTO - DIRETRIZES PARA A ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL*. Palmas: EDUFT, 2019. p. 12-21.
139. Sampaio LR. *Avaliação nutricional*. Salvador: EDUFBA 2012.
140. Waitzberg DL. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. Ed 4. São Paulo: Atheneu, 2009.

141. Duarte ACG. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. Ed 1. São Paulo: Atheneu, 2007.
142. Vivanti A, Harvey K, Ash S, Battistutta D. Clinical assessment of dehydration in older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47(3): 340-355.
143. Lopes ARC. Desidratação no idoso. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Trabalho com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina, 2014.
144. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(2): 115-123.
145. Andrew D, Weinberg MKLM. American Medical Association. Dehydration: Evaluation and Management in Older Adults. *JAMA* 1995; 274: 1552-1556.
146. Secher M, Ritz P. Hydration and cognitive performance. *The J Nutr Health Aging* 2012; 16(4): 325-329.
147. Bryant H. Dehydration in older people: Assessment and management. *Emergency Nurse* 2007; 15: 22-26.
148. Ferry M. Strategies for ensuring good hydration in the elderly. *Nutr Rev* 2005; 63(S6): S22-S29.
149. Rosler A, Krause FLT, Wirth R. von Renteln-Kruse W. Nutritional and hydration status in elderly subjects: Clinical rating versus bioimpedance analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: 881-885.
150. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Position Paper Nutrition in Clinical Practice* 2021; 36(1): 22-28.
151. Poulia K-A, Yannakoulia M, Karageorgou D, Gamaletsou M, Panagiotakos DB, Sipsas NV et al. Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr* 2012; 31: 378-385.
152. Kirkland LL, Kashiwagi DT, Brantley S, Scheurer D, Varkey P. Nutrition in the hospitalized patient. *J Hosp Med* 2013; 8: 52-58.
153. Jensen GL. Malnutrition and Inflammation--"Burning Down the House". *J Parenter Enter Nutr* 2015; 39: 56-62.
154. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *J Clin Med* 2019; 8(775): 1-11.
155. Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum Albumin Level and Physical Disability as Predictors of Mortality in Older Persons. *JAMA* 1994; 272: 1036-1042.
156. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta-analysis. *Maturitas* 2015; 81: 17-27.

157. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 1963-1965.
158. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 9: 229-255.
159. Dellièrre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr* 2017; 36: 364-370.
160. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: A Marker for Nutritional Evaluation. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1575-1580.
161. Li L, Dai L, Wang X, Wang Y, Zhou L, Chen M et al. Predictive value of the C-reactive protein-to-prealbumin ratio in medical ICU patients. *Biomark Med* 2017; 11: 329-337.
162. Harriman S, Rodych N, Hayes P, Moser MA. The C-reactive protein-to-prealbumin ratio predicts fistula closure. *Am J Surg* 2011; 202: 175-178.
163. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H et al. Malnutrition: Laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep* 2016; 4: 272-280.
164. Shetty PS, Jung RT, Watrasiewicz KE, James WP. Rapid-turnover transport proteins: An index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979; 314: 230-232.
165. Sergi G, Coin A, Enzi G, Volpato S, Inelmen EM, Buttarrello M et al. Role of visceral proteins in detecting malnutrition in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 203-209.
166. Spiekerman A. Nutritional assessment (protein Nutriture). *Anal Chem* 1995; 67: 429-436.
167. Shenkin A, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein-energy status. *Clin Chim Acta* 1996; 253: 5-9.
168. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee D-J, Sherwin R et al. Serum Cholesterol Level and Mortality Findings for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
169. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46: 159-165.
170. Penninx BWJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 719-724.
171. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" Study. *PLoS One* 2008; 3: E1920.

172. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(5): 617-624.
173. Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas*. São Paulo: Manole; 2005. p. 1-31.
174. Fisberg RM, Colucci ACA, Morimoto JM, Marchioni DML. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3): 550-554.
175. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington: National Academy Press; 2000
176. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients)*. Washington: National Academy Press; 2005.
177. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium*. Washington: National Academy Press; 2011.
178. USA. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Health and Medicine Division. *Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease*. The National Academies Collection. Washington: National Academy Press; 2017.
179. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary Reference Intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr Campinas* 2006; 19(6): 741-760.
180. Fisberg RM, Slater B, Barros RR, Lima FD, Carandina L, Barros MBA et al. Índice de qualidade da dieta: avaliação e aplicabilidade. *Rev Nutr* 2004; 17(3): 301-318.
181. Previdelli AN, Andrade SC, Pires MM, Ferreira SR, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para a população brasileira. *Rev Saúde Pública* 2011; 45(4): 794-798.
182. Mendes A, Gavioli L, Previdelli AN, Fisberg RM, Marchioni DML. Índice de qualidade da dieta e adequação de energia fornecida por macronutrientes. *Rev Nutr Campinas* 2015; 28(4): 341-348.
183. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(10): 1103-1108.
184. Bowman SA, Linn M, Gerrior SA, Basiotis PP. *The Healthy Eating Index, 1994-96*. Washington: US Department of Agriculture; 1998.
185. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. *Guia alimentar para a população brasileira*:

promovendo a alimentação saudável. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): 2006.

186. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol* 1994; 4(Suppl 2): 15-59.

187. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi E, Bennahum D, Lauque S et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116-122.

188. Vellas B, Guigoz Y, Baumgartner M, Garry PJ, Lauque S, Albaredo JL. Relationships between nutritional markers and the Mini Nutritional Assessment in 155 older persons. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1300-1309.

189. Dorner TE, Luger E, Tschinderle J, Stein KV, Haider S, Kapan A et al. Association between nutritional status (MNA-SF) and frailty (SHARE-FI) in acute hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2014; 18(3): 264-269.

190. Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC. The Mini Nutritional Assessment: its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 388-396.

191. Abellan Van Kan G, Vellas B. Is the Mini Nutritional Assessment an appropriate tool to assess frailty in older adults? *J Nutr Health Aging* 2011; 15(3): 159-161.

192. Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 38-48.

193. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Fruhwald T, Landi F, Suominen MH et al. ESPEN Guideline on Nutrition in Dementia. *Clin Nutr* 2015; 34: 1052-1073.

194. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L et al. ESPEN Guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition* 2018. 30: 1-38.

195. Gaillard C, Alix E, Salle A, Berrut G, Ritz P. Energy requirements in frail elderly people: a review of the literature. *Clin Nutr* 2007; 26(1): 16-24.

196. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(8): 542-559.

197. Gonçalves TJM, Horie LM, Gonçalves SEAB, Bacchi MK, Bailer MC, Barbosa-Silva TG et al. DIRETRIZ BRASPEN DE TERAPIA NUTRICIONAL NO ENVELHECIMENTO. *BRASPEN J* 2019; 34(Supl3): 2-58.

198. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Dez Passos para uma Alimentação Saudável. *Cad Saúde do Idoso*, Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009.

199. Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology* 1996; 46(6): 1585-1591.
200. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Weight loss precedes dementia community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1147-1152.
201. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(10): 1223-1227.
202. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, de Glizezinski I, Ousset PJ, Riviere D et al. Weight loss in Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(S2): S637-S642.
203. Poehlman ET, Dvorak RV. Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(S2): S650-S655.
204. Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Maruyama M, Itoh M, et al. Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2002; 26(7-8): 1285-1289.
205. Guerin O, Andrieu S, Schneider SM, Milano M, Boulahssass R, Brocker P et al. Different modes of weight loss in Alzheimer's disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 435-441.
206. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999; 19: 223-230.
207. Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2009; 28: 100-102.
208. Campos MTF, Monteiro JBR, Ornelas APRC. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Rev Nutr* 2000; 13(3): 157-165.
209. Gavanski OS, Baratto I, Gatti RR. Avaliação do hábito intestinal e ingestão de fibras alimentares em uma população de idosos. *Rev Bras Obes Nutr Emagrecimento* 2015; 9(49): 3-11.
210. Lechowski L, de Stampa M, Denis B, Tortrat D, Chassagne P, Robert P et al. Patterns of loss of abilities in instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease: the REAL cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 46-53.
211. Green RC, Goldstein FC, Mirra SS, Alazraki NP, Baxt JL, Bakay RAE. Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 312-315.
212. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 14-22.

213. Suh M, Kim H, Na DL. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 178-184.
214. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Singh KD, Barlow J, Hughes DG et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nat Med* 1996; 2: 1217-1224.
215. Humbert IA, McLaren DG, Kosmatka K, Fitzgerald M, Johnson S, Porcaro E et al. Early deficits in cortical control of swallowing in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 1185-1197.
216. Suntrup S, Teismann I, Wollbrink A, Warnecke T, Winkels M, Pantev C et al. Altered cortical swallowing processing in patients with functional dysphagia: a preliminary study. *PLoS One* 2014; 19: 9.
217. Sato E, Hirano H, Watanabe Y, Edahiro A, Sato K, Yamane G et al. Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(3): 549-555.
218. Guerin O, Andrieu S, Schneider SM, Cortes F, Cantet C, Gillette-Guyonnet S et al. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr* 2009; 28: 141-146.
219. Hanson LC, Ersek M, Lin FC, Carey TS. Outcomes of feeding problems in advanced dementia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1692-1697.
220. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 66-71.
221. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Andrieu S, Nourhashemi F et al. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 28: 647-654.
222. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 363-370.
223. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
224. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(4): 875-890.
225. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388(10046): 776-786.
226. Mathus-Vliegen EM, Basdevant A, Finer N, Hainer V, Hauner H, Micic D et al. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts* 2012; 5(3): 460-483.

227. Parr EB, Coffey VG, Hawley JA. Sarcobesity: a metabolic conundrum. *Maturitas* 2013; 74(2): 109-113.
228. Cetin DC, Nasr G. Obesity in the elderly: more complicated than you think. *Cleve Clin J Med* 2014; 81(1): 51-61.
229. Volpe SL, Sukumar D, Milliron B-J. Obesity prevention in older adults. *Curr Obes Rep* 2016; 5(2): 166-175.
230. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. *Obesity* 2005; 13(11): 1849-1863.
231. Gill LE, Bartels SJ, Batsis JA. Weight management in older adults. *Curr Obes Rep* 2015; 4(3): 379-388.
232. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22(S3): S1-S203.
233. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing obesity in aging patients. *Med Clin* 2018; 102(1): 65-85.
234. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan AG, Garisch J, Hunt R et al. World Gastroenterology Organization global guidelines on obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(7): 555-561.
235. MAYO CLINIC. Alzheimer's and dementia care: Making mealtimes easier. Mayo Clinic, Education in Alzheimer's Disease and Dementia 2004. Disponível em: <www.mayoclinic.org/alzheimers.art-20047918.htm> - Acessado em 18 de fevereiro de 2020.
236. Rehman S, Likupe G, Watson R. Mealtime difficulty in older people with dementia. *Wiki Journal of Medicine* 2019. 6(1): 1-8.
237. Da Cruz LDF, Lunardi TCP, Okubo P de CMI, Moriguti EKV, dos Santos VM de CB, Tanaka NYY et al. Adequação e padronização de dietas utilizadas por pacientes com disfagia orofaríngea do HCFMRP - USP. *Revista Qualidade HC USP* 2012; 3: 14-22.
238. Najas M, Simomura F, Soares PA de O, Yamatto TH, Bilton T. I Consenso Brasileiro de Nutrição e Disfagia em Idosos Hospitalizados. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Barueri: Manole; 2011.
239. Velasco M, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Rev Nutrición Clínica en Medicina* 2007; 1(3): 174-202.
240. Correia SM. Avaliação fonoaudiológica da deglutição na doença de Alzheimer em fases avançadas. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, (USP), 2010.
241. O'Neil KH, Purdy M, Falk J. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia* 1999; 14: 139-145.

242. Gonzalez MLG. Viscosidad en la dieta de pacientes diagnosticados de disfagia orofaríngea. Programa de Doctorado en Tecnología Agroalimentaria y Biotecnología. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), 2017.
243. Perini JA de L, Stevanato FB, Sargi SC, Viscentainer JEL, Dalalio MM de O, Matshushita M et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Rev Nutr Campinas* 2010; 23(6): 1075-1086.
244. Cederholm T, Salem Jr N, Palmblad J. Omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr* 2013; 4: 672-676.
245. Song C, Shieh C, Wu Y, Kalueff A, Gaikwad S, Su K. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: Acting separately or syner. *Progress in Lipid Research* 2016; 62: 41-54.
246. Barceló-Coblijn G, Collison LW, Jolly CA, Murphy EJ. Dietary alpha-linolenic acid increase brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels. *Lipids* 2005; 40(8): 787-798.
247. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35: 1305-1312.
248. Wassall SR, Stillwell W. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain formation in membrans. *Biochem Biophys Acta* 2009; 1788: 24-32.
249. Grimm MO, Zimmer VC, Lehmann J, Grimm HS, Hartmann T. The impact of cholesterol, DHA, and sphingolipids on Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 814390.
250. Kawashima A, Harada T, Kami H, Yano T, Imada K, Mizuguchi K. Effects of eicosapentaenoic acid on synaptic plasticity, fatty acid profile and phosphoinositide 3-kinase signaling in rat hippocampus and differentiated cells. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 268-277.
251. Salvati S, Natali F, Attorri L, Di Benedetto R, Leonardi F, Di Biase A et al. Eicosapentaenoic acid stimulates the expression of myelin proteins in rat brain. *J Neurosci Res* 2008; 86: 776-784.
252. Czlonkowska A, Kurkowska-Jastrzebska I. Inflammation and gliosis in neurological disease – clinical implications. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 78-85.
253. Hy T. Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cells. *J Biol Chem* 2007; 282(26): 18661-18665.
254. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA. Papel dos ácidos graxos ômega-3 na resolução dos processos inflamatórios. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2011; 44(3): 234-240.
255. WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. *Nutr Rev* 1995; 53: 202-205.

256. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde. Nutrição e Doença de Alzheimer. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Lisboa: Direção Geral da Saúde, 2015.
257. Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JWC, Kamphuis PJGH. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* 2013; 29(9): 1080-1089.
258. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6(6): 456-464.
259. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaD study, a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-1408.
260. Cunnane SC, Chouinard-Watkins R, Castellano CA, Barberger-Gateau P. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88(1): 61-70.
261. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19(1): 217-246.
262. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andrés E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int j Clin Pract* 2009; 63: 1061-1067.
263. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579-587.
264. Oulhaj A, Refsum H, Beaumont H, Williams J, King E, Jacoby R et al. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 82-90.
265. Wang H, Tan H, Yang F. Mechanisms in homocysteine-induced vascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2005; 2(1): 25-31.
266. Zhuo JM, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(9): 562-571.
267. Vilaça C de O, de Freitas MRG, do Nascimento OJM, Orsini M, Leite MAA, de Souza JA. Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas. *Rev Bras Neurol* 2015; 51(3): 73-78.
268. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. ASHG/ACMG Statement: Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1541-1543.
269. Van Dam F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 425-430.

270. de Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 728-734.
271. Smith P, Johnson L. Micronutrients. *Biochem Nutr* 2016; 45: 21-47.
272. Morris MS, Selhub J, Jacques PF. Vitamin B12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1467-1474.
273. Grober U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12 – underestimated neurological significance. *Nutrients* 2013; 5(12): 5031-5045.
274. Smith AD. Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 3-5.
275. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 398-402.
276. Sun Y, Lu CJ, Chien KL, Chen ST, Chen RC. Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week randomized double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin Ther* 2007; 29: 2204-2214.
277. Aisen OS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1774-1783.
278. Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Richard-Hartson S, Decanps A, Reignier B et al. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing* 2001; 30(3): 235-251.
279. Mayne TS. Oxidative stress, dietary antioxidant supplements and health: Is the glass half full or half empty? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2013; 22(12): 2145-2148.
280. Cardoso BR, Cozzolino SMF. Estresse oxidativo na doença de Alzheimer – o papel das vitaminas C e E. *Nutrire: Rev Soc Bras Alim* 2009; 34(3): 249-259.
281. Rover-Júnior L, Hoehr NF, Vellasco AP. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quim Nova* 2001; 24(1): 112-119.
282. Lovell MA, Markesbery WR. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 392-396.
283. Butterfield DA, Perluigi M, Sultana R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur J Pharmacol* 2006; 545(1): 39-50.

284. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 827(1): 65-75.
285. Migliore L, Fontana I, Colognato R, Coppede F, Siciliano G, Murri L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5): 587-595.
286. Cui K, Luo X, Xu K, Vem Murthy MR. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(5): 771-799.
287. Guinazi M, Milagres RCRM, Pinheiro Sant'ana HM, Chaves JBP. Tocoferóis e tocotrienóis em óleos vegetais e ovos. *Quim Nova* 2009; 32(8): 2098-2103.
288. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT et al. Relation of the tocoferol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 508-514.
289. Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 253-258.
290. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M, Siervo M. Nutrition and dementia – a review of available research. London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2014.
291. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallâki M, Llorente M et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the Team-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311(1): 33-44.
292. Lloret A, Badía MC, Mora NJ, Pallardó FV, Alonso MD, Vina J. Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009; 17(1): 143-149.
293. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamine E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *COCHRANE Database Syst Rev* 2012; 11: CD002854.
294. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. *J Nutr Health Aging*, 2006; 10(5): 377-385.
295. Cozzolino SMF. Vitamina C. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 2. Ed. Barueri: Manole, 2007. 305-324.
296. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 915-919.
297. Harrison FE. A critical review of vitamin C for the prevention of age related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 711-726.

298. Nóbrega PT. Selênio e a importância para o organismo humano – benefícios e controvérsias. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2015.
299. Bodnar M, Konieczka P, Namiesnik J. The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms. *Journal of Environmental Science and Health*, 2012; 30(3): 225-252.
300. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment* 2008; 400(1-3): 115 -141.
301. Weeks SB, Hanna SM, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. *Medical Science Monitor* 2012; 18(8): 127-132.
302. Farina M. Selênio: Funções biológicas e efeitos tóxicos. *Rev Ciência e Natura* 2000; 22: 59-81.
303. Viaro RS, Viaro MS, Fleck J. Importância biológica do selênio para o organismo humano. *Ciênc Biol e da Saúde* 2001; 2(1): 17-21.
304. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet* 2012; 379(9822): 1256-1268.
305. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging* 2013; 8: 531-542.
306. Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath J. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 5(147): 121-127.
307. Fiala M, Mizwicki MT. Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients. *Functional Foods in Health and Disease* 2011; 1(12): 545-554.
308. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klettings I, Hammer R et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017; 17: 16.
309. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1397-1405.
310. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Disease* 2013; 33: 659-674.
311. Zhao Y, Sun Y, Ji HF, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29: 828-832.
312. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 485-502.
313. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 671-680.

314. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de Alimentos (GGALI). MACROTEMA DE ALIMENTOS: SUPLENENTOS ALIMENTARES. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Sexta Edição, 2020.

ANEXO 1. – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Habilidades avaliadas no MEEM

1 - Orientação no tempo (5 pontos)

"Que dia é hoje?"

"Em que mês nós estamos?"

"Em que ano nós estamos?"

"Em que dia da semana nós estamos?"

"Qual a hora aproximada?"

2 - Orientação no espaço (5 pontos)

"Em que local nós estamos?"

"Qual é o nome desse lugar?"

"Em que cidade nós estamos?"

"Em que estado nós estamos?"

"Em que país nós estamos?"

3 - Memória imediata (3 pontos)

"Vou dizer 3 palavras, e depois você deverá repeti-las: carro, vaso e tijolo."

4 - Opção 1 - Atenção e cálculo (5 pontos)

100 - 7 = "93"

93 - 7 = "86"

86 - 7 = "79"

79 - 7 = "72"

72 - 7 = "65"

4 - Opção 2 - Atenção (5 pontos)

"Soletre inversamente a palavra mundo."

5 - Evocação (3 pontos)

"Quais foram as palavras que você repetiu anteriormente?"

6 - Linguagem e nomeação (2 pontos)

Apontar um relógio e uma caneta.

"Você sabe o nome desses dois objetos que eu estou mostrando?"

7 - Linguagem e repetição (1 ponto)

"Repita a frase que eu vou dizer: - Nem aqui, nem ali, nem lá."

8 - Linguagem e comando (3 pontos)

"Faça o que eu vou pedir:"

"Pegue este papel com a mão direita."

"Dobre o papel ao meio."

"Coloque o papel no chão."

9 - Linguagem, leitura e comando (1 ponto)

"Faça o que está escrito nesta frase."

"Feche os olhos."

10 - Linguagem e escrita (1 ponto)

Escrever uma frase completa.

11 - Habilidade visual-construcional (1 ponto)

Copiar o desenho de um polígono complexo.

Adaptado de: FOLSTEIN et al., 1975 (69).

ANEXO 2. – QUESTIONÁRIO SARC-F

O SARC-F compreende cinco questões a serem respondidas pelo entrevistado.

A - Força muscular – “Você teve dificuldade para levantar o peso de 4,5 quilogramas?”

- Nenhuma dificuldade (0)
- Alguma dificuldade (1)
- Muita dificuldade ou não consegui fazer isso (2)

B – Necessidade de assistência para caminhar: “Você tem dificuldade ao caminhar em uma sala?”

- Nenhuma dificuldade (0)
- Alguma dificuldade (1)
- Muita dificuldade ou só consigo fazer isto apoiando-me na parede/em alguém ou utilizando moleta/bengala ou não consigo fazer isso (2)

C – Levantar-se e sentar-se em uma cadeira: “Você tem dificuldade para levantar-se de uma cadeira e sentar-se novamente?”

- Nenhuma dificuldade (0)
- Alguma dificuldade (1)
- Muita dificuldade ou só consigo fazer isso apoiando-me na parede/em alguém ou utilizando moleta/bengala ou não consigo fazer (2)

D - Subir escadas: “Você teve dificuldade para subir este lance de dez degraus?”

- Nenhuma dificuldade (0)
- Alguma dificuldade (1)
- Muita dificuldade ou não consigo fazer isso (2)

E – Quedas: “Quantas quedas você sofreu no último ano?”

- Não sofreu quedas no último ano (0)
- Sofreu 1 a 3 quedas no último ano (1)
- Sofreu quatro ou mais quedas no último ano (2)

Interpretação:

- Escore menor ou igual a 3 – sem risco para sarcopenia
- Escore maior ou igual a 4 – risco para sarcopenia

Adaptado de: MALMSTROM; MORLEY, 2013 (113).

ANEXO 3 – MINI AVALIAÇÃO NUTRICIONAL (MAN)

Apresentação da MAN e pontuação atribuída a cada item

Parte 1. – Triagem

A – Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido à perda do apetite, problemas digestivos ou dificuldades para mastigar ou deglutir?

- diminuição severa da ingestão – (0)
- diminuição moderada da ingestão – (1)
- sem diminuição da ingestão – (2)

B – Perda de peso nos últimos três meses:

- superior a três quilos – (0)
- não sabe informar – (1)
- entre um e três quilos – (2)
- sem perda de peso – (3)

C – Mobilidade:

- restrito ao leito ou à cadeira de rodas – (0)
- deambula mas não é capaz de sair de casa – (1)
- normal – (2)

D – Passou por algum estresse ou doença aguda nos últimos três meses?

- sim - (0)
- não – (2)

E – Problemas neuropsicológicos:

- demência ou depressão graves – (0)
- demência leve – (1)
- sem problemas psicológicos – (2)

F – Índice de massa corporal (kg/m²):

- IMC menor que 19 – (0)
- IMC maior ou igual a 19, menor que 21 – (1)
- IMC maior ou igual a 21, menor que 23 – (2)
- IMC maior ou igual a 23 – (3)

Observação: Em situações onde não for possível mensurar o peso e/ou a estatura do paciente, pode-se substituir o IMC pelo PP (perímetro da panturrilha)

F – Perímetro da panturrilha (PP em cm):

- menor que 31 – (0)
- maior ou igual a 31 – (3)

- Quando o indivíduo apresentar na “Triagem” escore menor que 12 pontos, o avaliador deverá aplicar a “Avaliação Global”.

Parte 2. – Avaliação Global

G – O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)?

- não – (0)
- sim – (1)

H – Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?

- sim – (0)
- não – (1)

I – Lesões de pele ou escaras:

- sim – (0)
- não – (1)

J – Quantas refeições faz por dia?

- uma refeição – (0)
- duas refeições – (1)
- três refeições – (2)

K – O paciente consome:

- pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)?

sim não

- duas ou mais porções semanais de legumes ou ovos?

sim não

- consome carne, peixe ou aves todos os dias?

sim não

- nenhuma ou uma resposta “sim” – (0)

- duas respostas “sim” – (0,5)

- três respostas “sim” – (1)

L – O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?

- não – (0)

- sim – (1)

M – Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?

- menos de três copos – (0)

- três a cinco copos – (0,5)

- mais de cinco copos – (1)

N – Modo de se alimentar:

- não é capaz de se alimentar sozinho – (0)

- alimenta-se sozinho, porém com dificuldade – (1)

- alimenta-se sozinho, sem dificuldade – (2)

O – O paciente acredita ter algum problema nutricional?

- acredita estar desnutrido – (0)
- não sabe dizer – (1)
- acredita não ter problema nutricional – (2)

P – Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?

- não muito boa – (0)
- não sabe informar – (0,5)
- boa – (1)
- melhor – (2)

Q – Perímetro do braço (PB em cm):

- PB menor que 21 – (0)
- PB entre 21 e 22 – (0,5)
- PB maior que 22 – (1)

R – Perímetro da panturrilha (PP em cm):

- PP menor que 31 – (0)
- PP maior ou igual a 31 – (1)

Classificação do estado nutricional: escore menor que 17 – desnutrição; escore entre 17 e 23,5 – em risco de desnutrição; escore maior que 23,5 – eutrofia.

Adaptado de: GUIGOZ et al., 1994 (186).

ANEXO 4. – INFORMAÇÕES SOBRE REGULAMENTOS APLICADOS AOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES

1 – O que são suplementos alimentares?

- Suplementos alimentares são produtos desenvolvidos para ingestão oral, apresentados em formas farmacêuticas, destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis, com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados.

- As formas farmacêuticas que podem ser utilizadas em suplementos alimentares são aquelas a serem administradas por via oral, nas consistências sólida, semissólida ou líquida, incluindo: cápsulas, comprimidos, pastilhas, pós, barras, géis, gomas de mascar e líquidos.

- Os suplementos alimentares podem ser administrados pela via sublingual (ao serem colocados debaixo da língua e absorvidos através da mucosa oral), uma vez que esta via também depende da ingestão oral.

- Os suplementos alimentares devem ser obrigatoriamente designados como “Suplemento Alimentar” acrescido da sua forma farmacêutica, conforme é mostrado nos exemplos a seguir: “Suplemento Alimentar em Cápsulas”, “Suplemento Alimentar em Comprimidos”, “Suplemento Alimentar Líquido”. Opcionalmente, a designação pode ser complementada com outras informações, a saber: nutrientes individuais, substâncias bioativas ou enzimas, como por exemplo: “Suplemento Alimentar de Vitamina C em Cápsulas”; categorias de nutrientes, substâncias bioativas ou enzimas, como por exemplo: “Suplemento Alimentar de Vitaminas em Cápsulas”; a fonte da qual foi extraído o nutriente, a substância bioativa ou a enzima, como por exemplo: “Suplemento Alimentar de Licopeno de Tomate em Cápsulas”. Para suplementos alimentares que contenham probióticos a designação pode conter complementarmente a linhagem ou o nome comercial do micro-organismo.

2 -Quanto ao uso de probióticos

- Probióticos são micro-organismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde dos indivíduos.

- Para que um probiótico seja utilizado em alimentos o mesmo deve ter comprovada sua segurança e eficácia (benefícios fornecidos), com a caracterização e identificação de sua linhagem. A viabilidade ou estabilidade da cepa em questão deve também estar comprovada, sendo a demonstração de sua sobrevivência às condições observadas no trato digestório humano um requisito para a comprovação dos seus benefícios, estando diretamente relacionado à eficácia deste, conforme estabelecido no Artigo 14 da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Número 241/2018.

3 – O que diferencia os suplementos alimentares dos medicamentos específicos?

- A partir da publicação das RDCs Número 242/2018 e Número 243/2018, alterando a RDC Número 24/2011 e revogando as Portarias Número 32/1998 e Número 40/1998 do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), são considerados medicamentos específicos os produtos a base de vitaminas ou minerais ou aminoácidos ou proteínas, apresentados de forma isolada ou associada, para uso oral, que possuam alegações terapêuticas bem estabelecidas. Desta forma, os valores de ingestão diária recomendada (IDR) não são mais a referência para a definição de medicamentos específicos, estando substituído o critério pelo qual esta denominação era aplicada à produtos que contivessem quantidades de nutrientes superiores a 100% dos valores de IDR.

- Os medicamentos específicos possuem indicações terapêuticas (alegações medicamentosas) que descrevem o efeito da substância no tratamento e/ou profilaxia da doença como por exemplo: “a vitamina D auxilia no tratamento da osteoporose”. Os suplementos alimentares apresentam alegações estabelecidas para alimentos, que descrevem o papel exercido pela substância no metabolismo e/ou na fisiologia humana (como por exemplo: “a vitamina D auxilia na absorção de cálcio e fósforo”).

4 – Quanto à composição de nutrientes

- De acordo com o Inciso IV do Artigo 7 da RDC Número 243/2018 óleos e gorduras parcialmente hidrogenados não são permitidos na composição de suplementos alimentares. Evidências científicas demonstram que estes ingredientes são as principais fontes de gorduras alimentares e gorduras trans industrial para a população brasileira. Estas gorduras aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e ainda não foi estabelecido um limite seguro para o seu consumo.

- O Anexo I da Instrução Normativa (IN) Número 28/2018 em suas Notas V e VI limita o uso de constituintes fontes de sódio e potássio apenas para suplementos líquidos de carboidratos e eletrólitos. Estes nutrientes somente são autorizados para compor suplementos de carboidratos e eletrólitos destinados à manutenção do equilíbrio de fluidos e eletrólitos e atender ao desempenho em exercícios físicos de resistência, e sua inclusão deve obedecer requisitos de composição específicos. Vem sendo demonstrado por evidências científicas que o potássio suplementar pode levar à toxicidade aguda em indivíduos saudáveis, e além disso, o consumo crônico deste nutriente pode provocar hipercalemia em pessoas com excreção urinária deficiente, sendo a suplementação de sódio também contraindicada para indivíduos saudáveis.

-O uso da alegação “Isotônico” está restrito àqueles suplementos alimentares de carboidratos e eletrólitos que preencham os seguintes requisitos: (a) forneçam carboidratos como principal fonte de energia; (b) contenham no mínimo 80 kcal/L e no máximo 350 kcal/L; (c) apresentem no mínimo 75% da energia fornecida derivada de carboidratos metabolizáveis; (d) contenham o mínimo de 20 mmol/L de sódio sob a forma de Na⁺ (460 mg/L) e o máximo de 50 mmol/L (1150 mg/L); (e) possuam osmolalidade entre 270 mOsm/kg de água e 330 mOsm/kg de água. O conteúdo de potássio desses suplementos não deve ultrapassar 700 mg/L. A alegação “Isotônico” só pode ser aplicada a suplementos consumidos sob a forma de líquido.

- Suplementos comercializados sob a forma de pó, mas que necessitem para o seu consumo um preparo com diluição em água, e que sejam apresentados como suplementos de carboidratos e eletrólitos, podem ser adicionados de sódio e potássio e trazerem a alegação “Isotônico”.

- De acordo com o Parágrafo 1 da RDC Número 243/2018 os constituintes autorizados para uso na composição de suplementos alimentares podem ser utilizados em combinação, desde que não exista restrição descrita nas condições aprovadas. Desta forma, os suplementos de carboidratos e eletrólitos podem ser adicionados de outros constituintes, como nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos.

- A RDC Número 136/2017 determina que a declaração da presença de lactose seja obrigatória nos alimentos, incluindo: bebidas, ingredientes, aditivos alimentares, coadjuvantes de tecnologias e suplementos alimentares. O critério para o uso da advertência de lactose em suplementos alimentares é o mesmo estabelecido para os alimentos em geral, ou seja, se o produto contiver quantidade de lactose maior que 100 mg por 100 g ou 100 ml do alimento (tal como exposto à venda) a advertência “contém lactose” deve ser declarada seguindo os requisitos de legibilidade estabelecidos na RDC Número 136/2017. As alegações “não contém lactose”, “livre de lactose”, “zero lactose” “sem lactose” e “isento de lactose” podem ser utilizadas caso o suplemento alimentar contenha quantidade de lactose menor ou igual a 100 mg na recomendação diária do alimento pronto para consumo, ou quantidade de lactose menor ou igual a 100 mg por 100 g ou 100 ml do alimento (tal como exposto à venda).

- A advertência “este produto pode ter efeito laxativo” deve ser adicionada aos suplementos alimentares quando a previsão de consumo resultar em uma ingestão diária superior a 20 g de manitol ou 50 g de sorbitol ou 90 g de polidextrose ou outros polióis capazes de produzir efeito laxativo.

- A Lei Número 10674/2003 obriga os produtos alimentícios industrializados (incluindo os suplementos alimentares) a informarem sobre a presença ou ausência de glúten a fim de prevenir ou tratar a doença celíaca. Por conseguinte, todos os suplementos alimentares deverão conter em seu rótulo obrigatoriamente a informação “contém glúten” ou “não contém glúten”. Como a referida Lei não estabeleceu um limite a ser ultrapassado para a declaração de presença de glúten, qualquer quantidade desta substância deve ser declarada.

- O Anexo VII da IN Número 28/2018 define a lista das quantidades de aminoácidos essenciais da proteína de referência. Para a construção desta tabela foi utilizada uma adaptação da Tabela 23 do documento “WHO Technical Report Series 935. Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition 2007”. A abordagem considerou as necessidades diárias mínimas de aminoácidos por grama de proteína para estabelecer um critério de perfil de aminoácidos de uma proteína de alto valor biológico.

- Se o suplemento trazer alegações autorizadas de proteínas constantes do Anexo V da IN Número 28/2018, como “Suplemento Alimentar Fonte de Proteína” ou as proteínas auxiliam na formação de músculos e ossos”, o mesmo deverá possuir quantidades de aminoácidos essenciais por gramado produto que alcancem os valores mínimos para a proteína de referência.

- Suplementos alimentares que contenham aminoácidos de cadeia ramificada em sua composição (leucina, isoleucina e valina) conforme Artigo 12 da RDC Número 243/2018 podem ser denominados opcionalmente como “Suplemento Alimentar” seguido da designação de sua forma farmacêutica, ou “Suplemento Alimentar de Aminoácidos” acrescido da sua forma farmacêutica, ou “Suplemento Alimentar de Valina, Isoleucina e Leucina” acompanhado pela indicação da sua forma farmacêutica. Por ser a sigla BCAA a abreviação de “*Branch Chain Amino Acids*” que corresponde a “Aminoácidos de Cadeia Ramificada” na tradução para o português, entende-se não haver impedimento para a sua utilização na rotulagem destes produtos, a fim de complementar a terminologia em português.

5 – Fatores de conversão de nutrientes

- Os fatores de conversão de nutrientes são unidades estabelecidas para expressar o conteúdo de alguns nutrientes específicos que apresentam formas químicas com diferentes biodisponibilidades.

- Os valores estabelecidos de vitamina A estão expressos como RAE (*Retinol Activity Equivalent*). Considera-se que: 1 RAE = 3,33 UI (Unidade Internacional) de vitamina A. O limite máximo de vitamina A nos suplementos alimentares é estabelecido conforme o Anexo IV da IN Número 28/2018, segundo o qual, um suplemento formulado exclusivamente com betacaroteno como fonte de vitamina A não precisa atender o limite máximo estabelecido, uma vez que os carotenoides são precursores para a produção de vitamina A no organismo (conhecidos como provitamina A).

- Os valores estabelecidos de vitamina D estão expressos como colecalciferol. Considera-se que: 1 micrograma de colecalciferol = 40 UI de vitamina D. A equivalência entre colecalciferol e ergocalciferol é a mesma, considerando a quantidade em UI de vitamina D.

- Os valores estabelecidos de niacina estão expressos como Niacina Equivalente (NE). Niacina Equivalente compõe-se do teor de ácido nicotínico e nicotinamida somados ao teor de nicotina proveniente da eventual presença de triptofano.

- Os valores estabelecidos de ácido fólico são expressos como DFE (*Dietetic Folate Equivalent*). Considera-se que: 1 DFE = 1 micrograma de folato (proveniente de alimento) = 0,6 microgramas de ácido fólico (proveniente de suplementos alimentares).

- Os valores estabelecidos de vitamina E são expressos como alfatocoferol. Considera-se que: 1 mg de acetato de rac2alfatocoferol (forma sintética disponível atualmente) = 1 UI de vitamina E.

Adaptado de: BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, Sexta Edição, 2020 [314]

6. CONCLUSÃO

Os tópicos apresentados no manual englobam questões fundamentais para a definição do tratamento nutricional. Além de discutir as possíveis interações entre a DA e o estado nutricional, ele inclui questões diretamente envolvidas com a prática clínica, como a influência de fatores relacionados ao envelhecimento, complicações da doença que requerem intervenções dietoterápicas especializadas e a avaliação nutricional do paciente com DA, o que torna este, um instrumento capaz de contribuir para a capacitação do profissional nutricionista.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELLAN VAN KAN, G.; VELLAS, B. **Is the Mini Nutritional Assessment an appropriate tool to assess frailty in older adults?** J Nutr Health Aging, v. 15, n. 3, p. 159-161, 2011.

ABRAHA, I. et al. **Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia.** The SENATOR-ON Top Series. BMJ Open, v. 7, n. 3, e012759, 2017.

ADUNSKY, A. et al. **Plasma homocysteine levels and cognitive status in long-term stay geriatric patients: a cross-sectional study.** Arch Gerontol Geriatr, v. 40, n. 2, p. 129-138, 2005.

AISEN, P. S. et al. **High-dose B vitamins supplementation and cognitive decline in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial.** JAMA, v. 300, p. 1774-1783, 2008.

AKBARALY, N. T. et al. **Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly.** Epidemiology, v. 18, p. 52-58, 2007.

ALEIXO, M. A. R.; SANTOS, R. L.; DOURADO, M. C. do N. **Efficacy of music therapy in the neuropsychiatric symptoms of dementia: systematic review.** J Bras Psiquiatr, v. 66, n. 1, p. 52-61, 2017.

AN, Y. et al. **Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12, can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1.** Clin Epigenetics, v. 11, p. 139, 2019.

ANDREW, D.; WEINBERG, M. K. L. M. American Medical Association. **Dehydration: Evaluation and Management in Older Adults.** JAMA, v. 274, p. 1552-1556, 1995.

ANÉAS, G. C. G.; DANTAS, R. O. **A videofluoroscopia da deglutição na investigação da disfagia oral e faríngea.** Jornal Português de Gastroenterologia, v. 21, n. 1, p. 21-25, 2014.

ANNWEILER, C. et al. **Higher vitamin D dietary intake is associated with power risk of Alzheimer's disease: A 7-year follow-up.** J Gerontol A Biol Med Sci, v. 67, n. 11, p. 1205-1211, 2012.

ANNWEILER, C.; LLEWELLYN, D. J.; BEAUCHET, O. **Low sérum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis.** J Alzheimers Disease, v. 33, p. 659-674, 2013.

APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.* Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.

ARAYA-QUINTANILA, F. et al. **Efectividad de la suplementación de ácidos grasos ômega-3 em pacientes com enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática com metaanálisis.** Neurologia, v. 35, n. 2, p. 105-114, 2020.

ATS, AMERICAN THORACIC SOCIETY. **ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.** Am J Respir Crit Care Med, v. 166, p. 111-117, 2002.

BAHAR-FUCHS, A.; CLARE, L.; WOODS, B. **Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia.** Cochrane Database Syst Rev, v. 6, CD0033260, 2013.

BALION, C. et al. **Vitamin D, Cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis.** Neurology, v. 79, p. 1397-1405, 2012.

BARBALHO, S. M. et al. **Papel dos ácidos graxos ômega-3 na resolução dos processos inflamatórios.** Medicina (Ribeirão Preto), v. 44, n. 3, p. 234-240, 2011.

BARCELÓ-COBLIJIN, G. et al. **Dietary alpha-linolenic acid increase brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels.** Lipids, v. 40, n. 8, p. 787-798, 2005.

BARRETT-CONNOR, E. et al. **Weight loss precedes dementia in Community-dwelling older adults.** J Am Geriatr Soc, v. 44, p. 1147-1152, 1996.

BATEMAN, R. J. et al. **Clinical and biomarker changes in dominantl inherited Alzheimer's disease.** N Engl J Med, v. 367, p. 795-804, 2012.

BATSIIS, J. A.; ZAGARIA, A. B. **Addressing obesity in aging patients.** Med Clin, v. 102, n. 1, p. 65-85, 2018.

BAUER, J. et al. **Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group.** J Am Med Dir Assoc, v. 14, n. 8, p. 542-559, 2013.

BAUER, J. M. et al. **The Mini Nutritional Assessment: its history, today's practice, and future perspectives.** Nutr Clin Pract, v. 23, p. 388-396, 2008.

BAUMGART, M. et al. *Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective.* Alzheimers Dement, v. 11, n. 6, p. 718-726, 2015.

BEAN, J. F. et al. **The 6-Minute Walk Test in mobility-limited elderly: What is being measured?** J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v. 57, n. 11, p. 751-756, 2002.

BECK, F. K.; ROSENTHAL, T. C. **Prealbumin: A marker for nutritional evaluation.** Am Fam Physician, v. 65, p. 1575-1580, 2002.

BECKHAUSER, T. F.; FRANCIS-OLIVEIRA, J.; DE PASQUALE, R. **Reactive oxygen species: Physiological and physiopathological effects on synaptic plasticity.** J Exp Neurosci, v. 10, p. 23-48, 2016.

BEKRIS, L. M. et al. **Genetics of AD.** Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, v. 23, n. 4, p. 213-227, 2010.

BERNARDO, L. D.; RAYMUNDO, T. M. **Physical and social environment in the occupational therapeutic intervention process for elderly with Alzheimer's disease and their caregivers: a systematic review of the literature.** Cad Bras Ter Ocup, São Carlos, v. 26, n. 2, p. 463-477, 2018.

BERR, C.; ARNAUD, J.; AKBARALY, N. T. **Selenium and cognitive impairment: a brief review based on results from the EVA study.** Bio Factors, v. 38, p. 139-144, 2012.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. **The Mini-Mental State Examination in na outpatient population: influence of literacy.** Arq Neuropsiquiatr, v. 52, p. 1-7, 1994.

BERTRAM, L. et al. **Systematic meta-analysis of Alzheimer disease genetic association studies: the Alzheimer Gene database.** Nat Genet, v. 39, p. 17-23, 2007.

BERTRAM, L. et al. **Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to ApoE.** Am J Hum Genet, v. 83, p. 623-632, 2008.

BEYREUTHER, K.; MASTERS, C. L. **Amyloid precursor protein (APP) and beta amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function.** Brain Pathol, v. 1, p. 241-251, 1991.

BHARADWAJ, S. et al. **Malnutrition: Laboratory markers vs nutritional assessment.** Gastroenterol Rep, v. 4, p. 272-280, 2016.

BHATIA, P.; SINGH, N. **Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression.** Fundam Clin Pharmacol, v. 29, p. 522-528, 2015.

BLACKBURN, G. L. et al. **Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients.** J Parenter Enter Nutr, v. 1, s. 1, p. s11-s22, 1977.

BODNAR, M.; KONIECZKA, P.; NAMIESNIK, J. **The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms.** Journal of Environmental Science and Health, v. 30, n. 3, p. 225-252, 2012.

BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; BOTTINO, C. M. C. **Prevalência de demência entre a população brasileira: revisão sistemática.** Rev Med, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 154-161, 2015.

BOHANNON, R. W.; SCHAUBERT, K. **Long-term reliability of the Timed up and Go Test among community-dwelling elderly.** J Phys Ther Sci, v. 17, n. 2, p. 93-96, 2005.

BOTTINO, C. M. C. et al. **Estimate of dementia prevalence in a Community sample from São Paulo, Brazil.** Dement Geriatr Cogn Disord, v. 26, n. 4, p. 291-299, 2008.

BOURDEL-MARCHASSON, I. et al. **Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients.** Age Ageing, v. 30, n. 3, p. 235-251, 2001.

BOURRE, J. M. **Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain.** J Nutr Health Aging, v. 10, n. 5, p. 377-385, 2006.

BOWMAN, S. A. et al. **The Healthy Eating Index, 1994-6**. Washington: USDepartment of Agriculture, 1998.

BRAAK, E. et al. **Neuropathology of Alzheimer's disease: What is new since A. Alzheimer?** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, v. 249, p. 14-22, 1999.

BRAAK, H.; BRAAK, E. **Neuroanatomy of Alzheimer's disease**. Alzheimer's Research v. 3, p. 235-247, 1997.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). GERÊNCIA GERAL DE ALIMENTOS (GGALI). **MACROTEMA DE ALIMENTOS: SUPLEMENTOS ALIMENTARES**. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sexta Edição, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. **Fragilidade em idosos**. Cadernos de Atenção Básica – n. 19. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): 2006. P. 50-54

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Dez passos para uma alimentação saudável**. Cad Saúde do Idoso. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Memantina para o tratamento de doença de Alzheimer**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: www.conitec.gov.br/imagens/relatorios/2017/recomendacao/relatorio/memantina-doencadealzheimer_310_final.pdf Acesso em: 21 de Fevereiro de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas. Acessado em: 2 jun. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO ORÇAMENTO E GESTÃO. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações – LANPOP. **Manual de Antropometria**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.

BRUCKI, S. M. D. et al. **Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil**. Arq Neuropsiquiatr, v. 61, p. 777-781, 2003.

BRYANT, H. **Dehydration in older people: Assessment and management**. Emergency Nurse, v. 15, p. 22-26, 2007.

BUTTERFIELD, D. A.; PERLUIGI, M.; SULTANA, R. **Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics**. Eur J Pharmacol, v. 545, n. 1, p. 39-50, 2006.

CABRERIZO, S. et al. **Serum albumin and health in older people: Review and meta-analysis**. Maturitas, v. 81, p. 17-27, 2015.

CAMARA, F. M. et al. **Capacidade funcional do idoso: formas de avaliação e tendências**. ACTA FISIÁTRICA São Paulo, v. 15, n. 4, p. 249-256, 2008.

CAMPOS, M. T. F. S.; MONTEIRO, J. B. R.; ORNELAS, A. P. R. C. **Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso**. Rev Nutr, v. 13, n. 3, p. 157-165, 2000.

CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. **Estresse oxidativo na doença de Alzheimer – o papel das vitaminas C e E**. Nutrire: Rev Soc Bras Alim, v. 34, n. 3, p. 249-259, 2009.

CARDOSO, B. R. et al. **Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients**. Br J Nutr, v. 103, n. 6, p. 803-806, 2010.

CARDOSO, B. R.; COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. **Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease**. Clinical Interventions in Aging, v. 8, p. 531-542, 2013.

CARDOSO, B. R. et al. **Selenium status in the elderly: relation to cognitive decline**. J Trace Elem Med Biol, v. 28, p. 422-426, 2014.

CARDOSO, B. R. et al. **Selenium levels in sérum, red blood cells, and cerebrospinal fluido f Alzheimer's disease patients: a report from the Australian Imaging Biomarker Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBLF)**. J Alzheimers Dis, v. 57, p. 183-193, 2017.

CEDERHOLM, T.; SALEM, J. N.; PALMBLAD, J. **Omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans**. Adv Nutr, v. 4, p. 672-676, 2013.

CESAR, K. G. **Estudo da prevalência de comprometimento cognitivo leve e demência na cidade de Tremembé, estado de São Paulo**. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade

de Medicina, Dissertação de Mestrado, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-15082014-161857/pt-br.php>>. Acesso em: 2 jun. 2019.

CETIN, D. C.; NASR, G. **Obesity in the elderly: more complicated than you think**. *Clee Clin J Med*, v. 81, n. 1, p. 51-61, 2014.

CHAVES, M. L. et al. **Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil**. *J Geriatr Psychiatr Neurol*, v. 22, n. 3, p. 181-187, 2009.

CHIU, C. et al. **The effects of ômega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminar randomized double-blind placebo controlled study**. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 32, p. 1538-1544, 2008.

CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. **Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age**. *J Am Geriatric Soc*, v. 33, p. 116-120, 1985.

CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F.; MUKHERJEE, D. **Nutritional assessment of the elderly through anthropometry**. Columbus (OH): Ross Laboratories, 1987.

COELHO, F. G. M. et al. **Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática**. *Ver Bras Psiquiatr*, v. 31, n. 2, p. 163-170, 2009.

CONQUER, J. A. et al. **Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease: other types of dementia and cognitive impairment**. *Lipids*, v. 35, p. 1305-1312, 2000.

COOPER, C.; KETLEY, D.; LIVINGSTON, G. **Systematic review and meta-analysis to estimate potential recruitment to dementia intervention studies**. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 29, n. 5, p. 515-525, 2014.

CORDER, E. H. et al. **Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families**. *Science*, v. 261, p. 921-923, 1993.

CORREA, P. C.; LOPES, C. S.; LOURENÇO, R. A. **Prevalence of dementia in elderly clientes of private health care plan: a study of the FIBRA-RJ, Brazil**. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 35, n. 1-2, p. 77-86, 2013.

CORREIA, S. M. **Avaliação fonoaudiológica da deglutição na doença de Alzheimer em fases avançadas.** Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010.

CORTI, M-C et al. **Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons.** JAMA, v. 272, p. 1036-1042, 1994.

COZZOLINO, S. M. F. **Vitamina C.** In: COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes.** 2. Ed. Barueri: Manole, p. 305-324, 2007.

CRUZ-JENTOFT et al. **Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis.** Reporto f European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Aging, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

CUI, K. et al. **Role of oxidative stress in neurodegeneration: recente developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, v. 28, n. 5, p. 771-799, 2004.

CUNNANE, S. C. et al. **Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence?** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, v. 88, n. 1, p. 61-70, 2013.

CZLONKOWSKA, A.; KURKOWSKA-JASTRZEBSKA, I. **Inflammation and gliosis in neurological disease – clinical implications.** J Neuroimmunol v. 231, p. 78-85, 2011.

DA CRUZ, L. D. F. et al. **Adequação e padronização de dietas utilizadas por pacientes com disfagia orofaríngea do HCFMRP – USP.** Revista Qualidade HC USP, v. 3, p. 14-22, 2012.

DE JAGER, P. L. et al. **Alzheimer's disease: Early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci.** Nat Neurosci, v. 17, p. 1156-1163, 2014.

DE LAU, L. M. et al. **Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study.** Am J Clin Nutr, v. 86, p. 728-734, 2007.

DE WILDE, M. C. et al. **Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analysis.** Alzheimers Dement, v. 3, p. 416-431, 2017.

DELLIÉRE, S.; CYNOBER, L. **Is transthyretin a good marker of nutritional status?** Clin Nutr, v. 36, p. 364-370, 2017.

DI ANGELANTONIO, E. et al. **Body-mass index and all-cause mortality: individual participants-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.** Lancet, v. 388, n. 10046, p. 776-786, 2016.

DIAS, J. A. et al. **Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida.** Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum, v. 12, n. 3, p. 209-216, 2010.

DOMECQ, J. P. et al. **Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis.** J Clin Endocrinol Metab, v. 100, p. 363-370, 2015.

DONG, Y. et al. **Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people. Evidence from a meta-analysis of case-control studies.** Int J Geriatr Psychiatry, v. 33, p. 257-263, 2018.

DORNER, T. E. et al. **Association between nutritional status (MNA-SF) and frailty (share-fi) in acute hospitalized elderly patients.** J Nutr Health Aging, v. 18, n. 3, p. 264-269, 2014.

DUARTE, A. C. G. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais.** Ed 1. São Paulo: Atheneu, 2007.

DYSKEN, M. W. et al. **Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the Team-AD – a cooperative randomized trial.** JAMA, v. 311, n. 1, p. 33-44, 2014.

ENGELHART, M. J. et al. **Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease.** JAMA, v. 287, n. 24, p. 3223-3229, 2002.

ERTEKIN-TANER, N. **Genetics of Alzheimer's Disease: a Centennial Review.** Neurol Clin, v. 25, n. 3, p. 611-667, 2007.

ETGEN, T. et al. **Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis.** Dement Geriatr Cogn Disord, v. 33, p. 297-305, 2012.

EVANS, D. C. et al. *The use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper.* Position Paper Nutrition in Clinical Practice, v. 36, n. 1, p. 22-28, 2021.

EYES, D. J. et al. **Distribution of the vitamin D receptor and 1alpha-hydroxylase in human brain.** J Chem Neuroanat, v. 29, p. 21-30, 2005.

FARINA, M. **Selênio: funções biológicas e efeitos tóxicos.** Rev Ciência e Natura, v. 22, p. 59-81, 2000.

FARINA, N. et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. COCHRANE Database Syst Rev, v. 11, CD 002854, 2012.

FARINA, N.; RUSTED, J.; TABET, N. **The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review.** Int Psychogeriatr, v. 26, n. 1, p. 9-18, 2014.

FERRY, M. **Strategies for ensuring good hydration in the elderly.** Nutr Rev, v. 63, s. 6, p. s22-s29, 2005.

FESS, E. E. **Grip strength.** In: CASANOVA, J. S. Clinical Assessment recommendations. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists, 1992. P. 41-45.

FIALA, M.; MIZWICKI, M. T. **Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexanoic acid in Alzheimer disease patients.** Functional Foods in Health and Disease, v. 1, n. 12, p. 545-554, 2011.

FILLIT, H. et al. **Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease.** Neurosci Lett, v. 28, p. 100-102, 2009.

FISBERG, R. M. et al. **Índice de qualidade da dieta: avaliação e aplicabilidade.** Rev Nutr, v. 17, n. 3, p. 301-318, 2004.

FISBERG, R. M.; MARTINI, L. A.; SLATER, B. **Métodos de inquéritos alimentares.** In: FISBERG, R. M. et al. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. São Paulo: Manole, 2005. P. 1-31.

FISBERG, R. M. et al. **Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional.** Rev Saúde Pública, v. 42, n. 3, p. 550-554, 2008.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. **Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica.** Arq Bras Endocrinol Metab, v. 53, n. 5, p. 617-624, 2009.

FLEGAL, K. M. et al. **Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis.** JAMA, v. 309, n. 1, p. 71-82, 2013.

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

FORLENZA, O. V. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.** Rev Psiqu Clin, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

FRANCIS, H. M.; STEVENSON, R. J. *Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal dependent memory and sensitivity to interoceptive signals.* Behav Neurosci, v. 125, n. 6, p. 943-955, 2011.

FREUND-LEVI, Y. et al. **Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study: A randomized double-blind trial.** Arch Neurol, v. 63, p. 1402-1408, 2006.

FRIED, L. P. et al. **Frailty in older adults: Evidence for a phenotype.** Journal of Gerontology, v. 56, n. 3, p. 146-156, 1995.

FROTA, N. A. F. et al. **Crítérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer.** Dement Neuropsychol, v. 5, s. 1, p. 5-10, 2011.

GAILLARD, C. et al. **Energy requirements in frail elderly people: a review of the literature.** Clin Nutr, v. 26, n. 1, p. 16-24, 2007.

GAO, S. et al. **Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese.** Afr J Pharm, v. 165, p. 955-965, 2007.

GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. **Comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity.** Endocr Pract, v. 22, s. 3, p. 1-203, 2016.

GAVANSKI, O. S.; BARATTO, I.; GATTI, R. R. **Avaliação do hábito intestinal e ingestão de fibras alimentares em uma população de idosos.** Rev Bras Obes Nutr Emagrecimento, v. 9, n. 49, p. 3-11, 2015.

GILL, L. E.; BARTELS, S. J.; BATSIS, J. A. **Weight management in older adults.** Curr Obes Rep, v. 4, n. 3, p. 379-388, 2015.

GILLETTE-GUYONNET, S. et al. **Weight loss in Alzheimer's disease.** Am J Clin Nutr, v. 71, s. 2, p. 637-642, 2000.

GILLETTE-GUYONNET, S. et al. **IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease.** J Nutr Health Aging, v. 11, p. 38-48, 2007.

GOIS, B. P.; CIRQUEIRA, P. K. S. **Exame físico nutricional.** In: LOPES, E. C.; PEREIRA, R. J.; REZENDE, F. A. C. NUTRIÇÃO DO ADULTO – DIRETRIZES PARA A ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL. Palmas: EDUFT, 2019. P. 12-21.

GOMES, F. C. A.; TORTELLI, V. P.; DINIZ, L. **Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão.** Estudos Avançados, v. 27, n. 77, p. 61-85, 2013.

GONZALEZ, M. L. G. **Viscosidad em la dieta de pacientes diagnosticados de disfagia orofaríngea.** Programa de Doctorado em Tecnología Agroalimentaria y Biotecnología. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), 2017.

GOTI, D. et al. **Uptake of lipoprotein-associated alpha-tocopherol by primary porcine brain capillary endothelial cells.** J Neurochem, v. 74, p. 1374-1383, 2000.

GRIMM, M. O. et al. **The impact of cholesterol, DHA, and sphingolipids on Alzheimer's disease.** Biomed Res Int, 2013: 814390, 2013.

GREEN, R. C. et al. **Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease.** Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 59, p. 312-315, 1995.

GROUSSARD, M.; MAUGER, C.; PLATEL, H. **La mémoire musicale à longo terme au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer.** Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, v. 11, n. 1, p. 99-109, 2013.

GRUNDMAN, M. et al. **Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy.** *Neurology*, v. 46, n. 6, p. 1585-1591, 1996.

GU, Y. et al. *Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimers disease.* *J Alzheimers Dis*, v. 22, n. 2, p. 483-492, 2010.

GU, Y. et al. *Nutrient intake and plasma-amyloid.* *Neurology*, v. 78, n. 23, p. 1832-1840, 2012.

GUERIN, O. et al. **Different modes of weight loss in Alzheimer's disease: a prospective study of 395 patients.** *Am J Clin Nutr*, v. 82, n. 2, p. 435-441, 2005.

GUERIN, O. et al. **Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up.** *Clin Nutr*, v. 28, p. 141-146, 2009.

GUIGOZ, Y.; VELLAS, B.; GARRY, P. J. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for the nutritional state of elderly patients. **Facts Res Gerontol**, v. 4, s. 2, p. 15-59, 1994.

GUIGOZ, Y.; VELLAS, B.; GARRY, P. J. **Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the elderly.** Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical Programme, v. 1, 1999.

GUINAZI, M. et al. **Tocoferóis e tocotrienóis em óleos vegetais e ovos.** *Quim Nova*, v. 32, n. 8, p. 2098-2103, 2009.

HAGEMAN, P. A.; THOMAS, V. S. **Gait performance in dementia: the effects of a 6-week resistance training program in na adult day-care setting.** *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 17, p. 329-334, 2002.

HAMDY, S. et al. **The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease.** *Nat Med*, v. 2, p. 1217-1224, 1996.

HANSON, L. C. et al. **Outcomes of feeding problems in advanced dementia in a nursing home population.** *J Am Geriatr Soc*, v. 61, p. 1692-1697, 2013.

HARDY, J.; ALLSOP, D. **Amyloid deposition at the central event in the aetiology of Alzheimer's disease.** *Trends in Pharmac*, v. 12, p. 383-388, 1991.

HARDY, J.; HIGGINS, G. **Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis**. Science, v. 256, p. 184-185, 1992.

HARRIMAN, S. et al. **The C-reactive protein-to-prealbumin ratio predicts fistula closure**. Am J Surg, v. 202, p. 175-178, 2011.

HARRISON, F. E. et al.; MAY, J. M. **Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2**. Free Radic Biol Med, v. 46, p. 719-730, 2009.

HARRISON, F. E. **A critical review of vitamin C for the prevention of age related cognitive decline and Alzheimer's disease**. J Alzheimers Dis, v. 29, p. 711-726, 2012.

HAUSDORFF, J. M. et al. **Etiology and modification of gait instability in older adults: a randomized controlled trial of exercise**. J Appl Physiol, v. 90, n. 6, p. 2117-2129, 2001.

HEBERT, L. E. et al. **Change in risk of Alzheimer disease over time**. Neurology, v. 75, p. 786-791, 2010.

HENEKA, M. T. et al. **Neuroinflammation in Alzheimer's disease**. Lancet Neurol, v. 14, p. 388-405, 2015.

HERRERA, E. J. et al. **Epidemiologic survey of dementia in a Community-dwelling brazilian population**. Alz Dis Assoc Disord, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002.

HEYN, P.; ABREU, B. C.; OTTENBACHER, K. J. **The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis**. Arch Phys Med Rehabil, v. 85, n. 10, p. 1694-1705, 2004.

HU, X. et al. **Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study**. Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry, v. 26, n. 7-8, p. 1285-1289, 2002.

HUGHES, C. P. et al. **A new clinical scale for the staging of dementia**. Br J Psychiatry, v. 140, n. 5, p. 566-572, 1982.

HUMBERT I. A. et al. **Early déficits in cortical controlo f swallowing in Alzheimer's disease**. J Alzheimer's Dis, v. 19,p. 1185-1197, 2010.

HUYNH, J-P. L. et al. **Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins.** J Lipid Res, v. 58, p. 824-836, 2017.

HYMAN, B. T.; TROJANOWSKI, J. Q. **Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease.** J Neuropathol Exp Neurol, v. 56, p. 1095-1097, 1997.

HY, T. **Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cells.** J Biol Chem, v. 282, n. 26, p. 18661-18665, 2006.

IBGE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisa. **Censo Demográfico 2010.** Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

IBGE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisa. Departamento de População e Indicadores Sociais. **Estudos de Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade** para o Período de 1980-2050, Revisão 2013. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.

IKEMOTO, Y. et al. **Force-time parameters during explosive isometric grip correlated with muscle power.** Sport Sci Health, v. 2, n. 2, p. 64-70, 2007.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids.** Washington: National Academy Press, 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients).** Washington: National Academy Press, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium.** Washington: National Academy Press, 2011.

IRIER, H. A.; JIN, P. **Dynamics of DNA methylation in aging and Alzheimer's disease.** DNA Cell Biol, v. 31, s. 1, p. s42-s48, 2012.

JACK, C. R. et al. **Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers.** Lancet Neurol, v. 12, p. 207-216, 2013.

JACK, C. R.; HOLTZMAN, D. M. **Biomarker modeling of Alzheimer's disease.** Neuron, v. 80, p. 1347-1358, 2013.

JANSSEN, I. et al. **Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women.** Am J Epidemiol, v. 159, n. 4, p. 413-421, 2004.

JENSEN, G. L. **Malnutrition and Inflammation – “Burning Down the House”.** J Parenter Enter Nutr, v. 39, p. 56-62, 2015.

JÉQUIER, E.; CONSTANT, F. **Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration.** Eur J Clin Nutr, v. 64, n. 2, p. 115-123, 2010.

JIN, M. et al. **Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration.** Proc Nat Acad Sci USA, v. 108, p. 5819-5824, 2011.

JORM, A. F.; KORTEN, A. E.; HENDERSON, A. S. **The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature.** Acta Psychiatr Scand, v. 76, p. 465-479, 1987.

KAMBOH, M. I. **Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease.** Ann Hum Genet, v. 68, p. 381-404, 2004.

KAWASHIMA, A. et al. **Effects of eicosapentaenoic acid on synaptic plasticity, fatty acid profile and phospho-inositide 3-kinase signaling in rat hippocampus and differentiated cells.** J Nutr Biochem, v. 21, p. 268-277, 2010.

KELLER, U. **Nutritional laboratory markers in malnutrition.** J Clin Med, v. 8, n. 775, p. 1-11, 2019.

KENNEDY, E. T. et al. **The Healthy Eating Index: design and applications.** J Am Diet Assoc, v. 95, n. 10, p. 1103-1108, 1995.

KESBY, J. P. et al. **The effects of vitamin D on brain development and adult brain function.** Mol Cell Endocrinol, v. 5, n. 147, p. 121-127, 2011.

KIM, S. M. et al. **Consumption of high-dose of vitamin C (1250 mg per day) enhances functional and structural properties of serum lipoprotein to improve anti-oxidant, anti-atherosclerotic, and anti-aging effects via regulation of anti-inflammatory micro-RNA.** *Food Funct*, v. 6, p. 3604-3612, 2015.

KIM, W. S. et al. **Deletion of ABCA7 increases cerebral amyloid-beta accumulation in the 20 mouse model of Alzheimer's disease.** *J Neurosci*, v. 33, p. 4387-4394, 2013.

KIRKLAND, L. L. et al. **Nutrition in the hospitalized patient.** *J Hosp Med*, v. 8, p. 52-58, 2013.

KLEINBERGER, G. et al. **TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis.** *Sci Transl Med*, v. 6, p. 243-286, 2014.

LAMBERT, J. C. et al. **Genome-wide association study identifies variants of CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease.** *Nat Genet*, v. 41, p. 1094-1099, 2009.

LAMBERT, J. C. et al. **Meta-analysis of 74.046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease.** *Nat Genet*, v. 45, p. 1452-1458, 2013.

LAMOUREUX, E. et al. **The effects of improved strength on obstacle negotiation in community-living older adults.** *Gait Posture*, v. 17, n. 3, p. 273-283, 2003.

LANDAU, S. M. et al. **Associations between cognitive function and and FDG-PET measures of decline in AD and MCI.** *Neurobiol Aging*, v. 32, p. 1207-1218, 2011.

LANGE-ASSCHENFELDT, C.; KOJDA, G. **Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons.** *Exp Gerontol*, v. 43, n. 6, p. 499-504, 2008.

LAVER, K. et al. **Interventions to delay functional decline in people with dementia: A systematic review of systematic reviews.** *BMJ*, v. 6, n. 4, E 010767, 2016.

LAWS, S. M. et al. **Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles APOE promotes polymorphisms and alterations in APOE transcription.** *J. Neurochem*, v. 84, p. 1215-1236, 2003.

LECHOWSKI, L. et al. **Patterns of loss of abilities in instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease: the REAL cohort study.** Dement Geriatr Cogn Disord, v. 25, p. 46-53, 2008.

LEVITT, D. G.; LEVITT, M. D. **Human sérum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of sérum albumin measurements.** Int J Gen Med, v. 9, p. 229-255, 2016.

LI, F. J.; SHEN, L.; JI, H. F. **Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis.** J Alzheimers Dis, v. 31, p. 253-258, 2012.

LI, H-L.; JIANG, B.; WU, Z-N. **The correlation between genotype and phenotype of Alzheimer's disease.** Alzheimers Dis Parkinsonism, v. 8, n. 1, p. 1004-1017, 2018.

LI, L. et al. **Predictive value of the C-reactiveprotein-to-prealbumin ratio in medical ICU patients.** Biomark Med, v. 11, p. 329-337, 2017.

LICASTRO, F. et al. **Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain.** Neurobiol Aging, v. 24, p. 921-926, 2003.

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

LLORET, A. et al. **Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental.** Journal of Alzheimer's Disease, v. 17, n. 1, p. 143-149, 2009.

LLORET, A. et al. **The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease.** Int J Mol Sci, v. 20, n. 879, p. 1-17, 2019.

LOPES, A. R. C. **Desidratação no idoso.** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Trabalho com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina, 2014.

LOPES DA SILVA, S. et al. **Plasma nutriente status of patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis.** Alzheimers Dement, v. 10, p. 485-502, 2014.

LOPES, M. A. et al. **High prevalence of dementia in a Community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education.** J Alz Dis, v. 32, n. 2, p. 307-316, 2011.

LOPOPOLO, R. B. et al. **Effect of therapeutic exercise on gait speed in Community-dwelling elderly people: a meta-analysis.** Phys Ther, v. 86, n. 4, p. 520-540, 2006.

LOVELL, M. A.; MARKESBERY, W. R. **Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer's disease ventricular cerebrospinal fluid.** Arch Neurol, v. 58, n. 3, p. 392-396, 2001.

LUCCA, U. et al. **Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" Study.** PLOS One, v. 3, E1920, 2008.

LUCHSINGER, J.; TANG, M.; MAYEUX, R. *Glycemic load and risk of Alzheimer's disease.* The Journal of Nutrition Health Aging, v. 11, n. 3, p. 238-242, 2007.

LUCHSINGER, J. A. et al. **Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly.** Arch Neurol, v. 64, p. 86-92, 2007.

LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R. **Dietary factors and Alzheimer's disease.** Lancet Neurol, v. 3, p. 579-587, 2004.

LUE, L. F.; SCHMITZ, C.; WALKER, D. G. **What happens to microglial TREM2 in mutation in the elderly Finnish population.** Neurobiol Aging, v. 34, n. 1518, p. 1511-1513, 2013.

LUNA-HEREDIA, E.; MARTÍN-PEÑA, G.; RUIZ-GALIANA, J. **Handgrip dynamometry in healthy adults.** Clin Nutr, v. 24, n. 2, p. 250-258, 2005.

MAHLEY, R. W.; RALL, S. J. **Apolipoprotein E: far transport protein.** Annu Rev Genomics Hum Genet, v. 1, p. 507-537, 2000.

MALMSTROM, T. K.; MORLEY, J. E. *SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia.* J AM Med Dir Assoc, v. 14, n. 8, p. 531-532.

MARIANI, E. et al. **Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview.** J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci, v. 827, n. 1, p. 65-75, 2005.

MARTINS, T. I.; MENEGUCI, J.; DAMIÃO, R. **Pontos de corte do índice de massa corporal para classificar o índice de massa corporal em idosos.** Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social, v. 3, n. 2, p. 78-87, 2015.

MASTROENI, M. F. et al. **Antropometria de idosos residentes no município de Joinville-SC, Brasil.** Rev Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 13, n. 1, p. 29-40, 2010.

MATHUS-VLIEGEN, E. M. et al. **Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline.** Obes Facts, v. 5, n. 3, p. 460-483, 2012.

MATHUS-VLIEGEN, L. et al. **World Gastroenterology Organization global guidelines on obesity.** J Clin Gastroenterol, v. 46, n. 7, p. 555-561, 2012.

MAYEUX, R.; STERN, Y. **Epidemiology of Alzheimer disease.** Cold Spring Harb Perspect Med, v. 2, p. 8, 2012.

MAYNE, T. S. **Oxidative stress, dietary antioxidante supplements and health: Is the glass half full or half empty?** Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, v. 22, n. 12, p. 2145-2148, 2013.

MAYO CLINIC. **Alzheimer's and dementia care: Making mealtimes easier.** Mayo Clinic, Education in Alzheimer's Disease and Dementia, 2004. Disponível em: www.mayoclinic.org/alzheimers.art-20047918.htm Acessado em: 18 de Fevereiro de 2020.

MCKHANN G. M. et al. **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

MEGURO, K. et al. **Elderly Japanese emigrants to Brazil before World War II: Prevalence of senile dementia.** Int J Geriatr Psychiatr, v. 16, n. 8, p. 775-779, 2001.

MENDES, A. et al. **Índice de qualidade da dieta e adequação de energia fornecida por macronutrientes.** Rev Nutr Campinas, v. 28, n. 4, p. 341-348, 2015.

MENG, H. et al. **The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficiente population in China.** Medicine, v. 98, p. 17970, 2019.

MESULAM, M. M. **Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease.** J Comp Neurol, v. 521, p. 4124-4144, 2013.

MI, W. et al. **Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease.** Nutrition, v. 29, n. 9, p. 1080-1089, 2013.

MIGLIORE, L. et al. **Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases.** Neurobiol Aging, v. 26, n. 5, p. 587-595, 2005.

MITSIONIS, G. et al. **Normative data on hand grip strength in a Greek adult population.** Int Orthop, v. 33, n. 3, p. 713-717, 2009.

MOELTER, S. T. et al. **The dementia severity rating scale predicts clinical dementia rating sum of boxes scores.** Alzheimer Dis Assoc Disord, v. 29, p. 158-160, 2015.

MONACELLI, F. et al. **Vitamin C, aging and Alzheimer's disease.** Nutrients, v. 9, n. 670, p. 1-26, 2017.

MONTANO, M. B. M.; RAMOS, L. R. **Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating.** Rev Saúde Pública, v. 39, n. 6, 912-917, 2005.

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

MORRIS, M. C. et al. **Relation of the tocoferol forms to incidente Alzheimer disease and to cognitive change.** Am j Clin Nutr, v. 81, p. 508-514, 2005.

MORRIS, M. S.; SELHUB, J.; JACQUES, P. F. **Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the Mini-Mental State Examination in the Framingham Heart Study.** J Am Geriatr Soc, v. 60, p. 1467-1474, 2012.

MORRIS, S.; MORRIS, M. E.; IANSEK, R. **Reliability of measurements obtained with the Timed Up and Go in people with Parkinson disease.** Phys Ther, v. 81, n. 2, p. 810-818, 2001.

MYERS, D. B.; GRENNAN, D. M.; PALMER, D. G. **Hand grip function in patients with rheumatoid arthritis**. Arch Phys Med Rehabil, v. 61, n. 8, p. 369-373, 1980.

NAJAS, M.; SACHS, A. **Avaliação nutricional do idoso**. In: PAPALÉO NETTO, M. Gerontologia. São Paulo: Atheneu, 2005. P. 242-247.

NAJAS, M. et al. **I Consenso Brasileiro de Nutrição e Disfagia em Idosos Hospitalizados**. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Barueri: Manole, 2011.

NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. **Selenium in food and the human body: A review**. Science of the Total Environment, v. 400, n. 1-3, p. 115-141, 2008.

NEATON, J. D. et al. **Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial**. Arch Intern Med, v. 152, p. 1490-1500, 1992.

NICOLAY, C. W.; WALKER, A. L. **Grip strength and endurance: Influencies of anthropometric variation, hand dominance, and gender**. Int J Ind Ergonom, v. 35, n. 7, p. 605-618, 2005.

NITRINI, R. et al. **Incidence of dementia in a Community-dwelling Brazilian population**. Alz Dis Assoc Disord, v. 18, n. 4, p. 241-246, 2004.

NNODIM, J. O.; ALEXANDER, N. B. **Assessing falls in older adults: A comprehensive fall evaluation to reduce fall risk in older adults**. Geriatrics, v. 60, n. 10, p. 24-29, 2005.

NÓBREGA, P. T. **Selênio e a importância para o organismo humano – benefícios e controvérsias**. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015.

NUALART, F. et al. **Vitamin C transporters recycling and the bystander effect in the nervous system: SVCT2 versus gluts**. J Stem Cell Res Ther, v. 4, n. 209, p. 1-15, 2014.

NUTRITION SCREENING INITIATIVE. **Incorporating nutrition screening and interventions into medical practice: a monograph for physicians**. Washington DC: Nutrition Screening Initiative, 1994.

O'NEIL, K. H.; PURDY, M.; FALK, J. **Dysphagia Outcome and Severity Scale**. Dysphagia, v. 14, p. 139-145, 1999.

OHRVALL, M.; TENGBLAD, S.; VESSBY, B. **Lower tocoferol serum levels in subjects with abdominal adiposity.** J Intern Med, v. 234, p. 53-60, 1993.

OLAZARÁN, J. et al. **Non-pharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy.** Dement Geriatr Cogn Disord, v. 30, n. 2, p. 161-178, 2010.

OPAS, ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta multicêntrica Salud, Bienestar Envejecimiento (SABE) em **América Latina El Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité Asesor de la Investigaciones en Salud, 9-11 Jun 2001. Kingston, Jamaica: OPAS, 2002. Disponível em: www.opas.org/program/sabe.htm Acessado em: 2 de Junho de 2019.**

OULHAJ, A. et al. **Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease.** Int J Geriatr Psychiatry, v. 25, p. 82-90, 2010.

OUSSET, P. J. et al. **Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease.** Alzheimer Dis Assoc Disord, v. 22, p. 66-71, 2008.

PACKER, L.; WEBER, S. U.; RIMBACH, G. **Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidante action and cell signalling.** J Nutr, v. 131, p. 369-373, 2001.

PADOVANI, R. M. et al. **Dietary Reference Intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais.** Rev Nutr Campinas, v. 19, n. 6, p. 741-760, 2006.

PARR, E. B.; COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. **Sarcobesity: a metabolic conundrum.** Maturitas, v. 74, n. 2, p. 109-113, 2013.

PENNINX, B. W. J. R. et al. **Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly.** J Am Geriatr Soc, v. 59, p. 719-724, 2004.

PERINI, J. A. de L. et al. **Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune.** Rev Nutr Campinas, v. 23, n. 6, p. 1085-1086, 2010.

PERISSINOTTO, E. et al. **Antropometric measurements in the elderly: Age and gender differences.** Br J Nutr, v. 87, n. 2, p. 177, 2007.

PETERSEN, R. C. et al. **Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment.** N Engl J Med, v. 352, p. 2379-2388, 2005.

POEHLMAN, E. T.; DVORAK, R. V. **Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease.** Am J Clin Nutr, v. 71, s. 2, p. 650-655, 2000.

PORTUGAL. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. **Nutrição e Doença de Alzheimer.** Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Lisboa: DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2015.

POULIA, K-A. et al. **Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly.** Clin Nutr, v. 31, p. 378-385, 2012.

PRENTICE, A. M.; JEBB, S. A. **Beyond body mass index.** Obes Rev, v. 2, n. 3, p. 141-147, 2001.

PREVIDELLI, A. N. et al. **Índice de Qualidade da Dieta Revisado para a população brasileira.** Rev Saúde Pública, v. 45, n. 4, p. 794-798, 2011.

PRICE, E. A. et al. **Anemia in older persons: etiology and evaluation.** Blood Cells Mol Dis, v. 46, p. 159-165, 2011.

PRINCE, M. et al. **Nutrition and dementia – a review of available research.** London: Alzheimer's Disease International, 2014.

PRINCE, M. et al. **World Alzheimer Report 2015 - the global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.** London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2015.

PURSER, J. L. et al. **Walking speed predicts health status and hospital costs for frail elderly male veterans.** J Rehabil Res Dev, v. 42, n. 4, p. 535-546, 2005.

QIU, C. et al. **Diabetes markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study.** Ann Neurol, v. 75, n. 1, p. 138-146, 2014.

QUINN, J. F. et al. **Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized trial.** JAMA, v. 304, p. 1903-1911, 2010.

RABITO, E. I. et al. **Weight and height prediction of imobilized patients.** Rev Nutr Campinas, v. 19, n. 6, p. 655-661, 2006.

RAMOS, M. I. et al. **Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging.** Am J Clin Nutr, v. 82, n. 6, p. 1346-1352, 2005.

RANTANENA, T. et al. **Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism.** J Am Geriatr Soc, v. 51, n. 5, p. 636-641, 2003.

RAYMAN, M. P. **Selenium and human health.** The Lancet, v. 379, n. 9822, p. 1256-1268, 2012.

REBEC, G. V.; PIERCE, R. C. **A vitamin as neuromodulator: Ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission.** Prog Neurobiol, v. 43, p. 537-565, 1994.

REHMAN, S.; LIKUPE, G.; WATSON, R. **Mealtime difficulty in older people with dementia.** WikiJournal of Medicine, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2019.

RINALD, P. et al. **Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease.** Neurobiol Aging, v. 24, p. 915-919, 2003.

RINGSPERG, K. et al. **Is there a relationship between balance, gait performance and muscular strength in 75-years old women?** Age Ageing, v. 28, n. 3, p. 289-293, 1999.

RIVIÉRE, S. et al. **Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet.** Int J Geriatr Psychiatry, v. 13, n. 11, p. 749-754, 1998.

ROGAEVA, E. et al. **The neuronal sortilin-related receptor SORL3 is genetically associated with Alzheimer disease.** Nat Genet, v. 39, p. 168-177, 2007.

ROGERS, M. E. et al. **Methods to assess and improve the physical parameters associated with fall risk in older adults.** Prev Med, v. 36, n. 3, p. 255-265, 2003.

ROSLER, A. et al. **Nutritional and hydration status in elderly subjects: Clinical rating versus bioimpedance analysis.** Arch Gerontol Geriatr, v. 50, p. 881-885, 2010.

ROVER-JÚNIOR, L.; HOEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. **Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado à métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo.** Quim Nova v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

RUIZ-RUIZ, J. et al. **Hand size influences optimal grip span in women but not in men.** J Hand Surg, v. 27, n. 5, p. 897-901, 2002.

SALVATI, S. **Eicosapentaenoic acid stimulates the expression. Of myelin proteins in rat brain.** J Neurosci Res, v. 86, p. 776-784, 2008.

SAMPAIO, L. R. **Avaliação nutricional no envelhecimento.** Rev Nutr, v. 17, n. 4, p. 507-514, 2007.

SAMPAIO, L. R. **Avaliação nutricional.** Salvador: EDUFBA, 2012.

SANO, M. et al. **A controlled trial of slegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study.** N Engl J Med, v. 336, p. 1216-1222, 1997.

SATO, E. et al. **Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life.** Geriatr Gerontol Int, v. 14, n. 3, p. 549-555, 2014.

SCAZUFCA, M. et al. **High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil.** Int Psychogeriatr, v. 20, n. 2, p. 394-405, 2008.

SECHER, M.; RITZ, P. **Hydration and cognitive performance.** J Nutr Health Aging, v. 16, n. 4, p. 325-329, 2012.

SELKOE, D. J. **The molecular pathology of Alzheimer's disease.** Neuron, v. 6, p. 487-498, 1991.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25-years.** EMBO Mol Med, v. 8, p. 595-608, 2016.

- SELHUB, J. **Homocysteine metabolism**. *Annu Rev Nutr*, v. 19, n. 1, p. 217-246, 1999.
- SEM, C. K.; KHANNA, S.; ROY, S. **Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols**. *Life Sci*, v. 78, p. 2088-2098, 2002.
- SERGI, G. et al. **Role of visceral proteins in detecting malnutrition in the elderly**. *Eur J Clin Nutr*, v. 60, p. 203-209, 2006.
- SHANKAR, G. M. et al. **Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory**. *Nat Med*, v. 14, p. 837-842, 2008.
- SHENKIN, A. et al. **Laboratory assessment of protein-energy status**. *Clin Chim Acta*, v. 253, p. 5-9, 1996.
- SHETTY, P. S. et al. **Rapid-turnover transport proteins: An index of subclinical protein-energy malnutrition**. *Lancet*, v. 314, p. 230-232, 1979.
- SHI, Y. et al. **ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy**. *Nature*, v. 549, p. 523-527, 2017.
- SHUBERT, T. E. et al. **Are scores on balance screening tests associated with mobility in older adults?** *J Geriatr Phys Ther*, v. 29, n. 1, p. 33-39, 2006.
- SINGH, M. A. F. **Exercise comes of age rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription**. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, v. 57, n. 5, M262-M282, 2002.
- SIZER, R. **Standards and guidelines for nutritional support of patients in hospitals**. Woreestershire: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, 1996.
- SMITH, A. D.; REFSUM, H. **Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment**. *Annu Rev Nutr*, v. 36, p. 211-239, 2016.
- SOLOVYEV, N. D. et al. **Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: Is there a link?** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 1, p. 1-15, 2018.

SOMMER, I. et al. **Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis.** BMC Geriatr, v. 17, p. 1- 16, 2017.

SONG, C. et al. **The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: acting separately or syner...** Progress in Lipid Research, v. 62, p. 41-54, 2016.

SONG, X.; MITNITSKI, A.; ROCKWOOD, K. **Age-related deficit accumulation and the risk of late-life dementia.** Alzheimers Res Ther, v. 6, n. 5-8, p. 54, 2014.

SOTO, M. E. et al. **Weight loss and rapid cognitive decline in Community-dwelling patients with Alzheimer's disease.** J Alzheimers Dis, v. 28, p. 647-654, 2012.

SPIEKERMAN, A. **Nutritional assessment (protein nutriture).** Anal Chem, v. 67, p. 429-436, 1995.

STEIN, M. S. et al. **A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease.** Journal of Alzheimer's Disease, v. 26, p. 477-484, 2011.

STEINBERG, S. et al. **Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease.** Nat Genet, v. 47, p. 445-447, 2015.

SUH, M.; KIM, H.; NA, D. L. **Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular.** Alzheimer Dis Assoc Disord, v. 23, p. 178-184, 2009.

SUNTRUP, S. et al. **Altered cortical swallowing processing in patients with functional dysphagia: a preliminar study.** PLOS One, v. 19, p. 9, 2014.

SWEET, R. A. et al. **Apolipoprotein E4 (APOE4) genotype is associated with altered levels of glutamate signaling proteins and synaptic coexpression networks in the pré-frontal córtex in mild to moderate Alzheimer's disease.** The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc 2016. Disponível em: <http://www.cponline.org> Acesso em: 30 nov. 2019.

TADOKORO, K. et al., **Prevention of cognitive decline in Alzheimer's disease by Novel antioxidative supplements.** Int J Mol Sci, v. 21, p. 1974, 2020.

TAKEDA, H. et al. **Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy.** Hepato-Gastroenterology, v. 50, p. 1963-1965, 2003.

TARKOWSKI, E. et al. **Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent in Alzheimer disease and vascular dementia.** J Clin Immunol, v. 19, p. 223-230, 1999.

TAVARES, E. L. et al. **Nutritional assessment for the elderly: modern challenges.** Rev Bras Geriatr Gerontol Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 643-654, 2015.

TAYLOR, M. K. et al. *A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults.* Am J Clin Nutr, v. 106, n. 6, p. 1463-1470, 2017.

TEIXEIRA, J. B. et al. **Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009.** Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 1-12, 2015.

THRANE, G.; JOAKIMSEN, R. M.; THORNQUIST, E. **The association between Timed Up and Go Test and history of falls: the Tromso Study.** BMC Geriatr, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2007.

ULATOWSKI, L. et al. **Expression of the alpha-tocopherol transfer protein gene is regulated by oxidative stress and common single-nucleotide polymorphisms.** Free Radic Biol Med, v. 53, p. 2318-2326, 2012.

USA. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Health and Medicine Division. *Guiding Principles for the Inclusion of Chronic Disease Endpoints in Future Dietary Reference Intakes.* The National Academies Collection. Washington: National Academy Press, 2017.

VAN SCHOOR, N. M.; LIP, P. **Worldwide vitamin D status.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, v. 25, n. 4, p. 671-680, 2011.

VELASCO, M. et al. **Abordaje clínica de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento.** Rev Nutrición Clínica em Medicina, v. 1, n. 3, p. 174-202, 2007.

VELLAS, B. et al. **The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients.** Nutrition, v. 15, p. 116-122, 1999.

VELLAS, B. et al. **Relationships between nutritional markers and the Mini Nutritional Assessment in 155 older persons.** J Am Geriatr Soc, v. 48, p. 1300-1309, 2000.

VIARO, R. S.; VIARO, M. S.; FLECK J. **Importância biológica do selênio para o organismo humano.** Cieên Biol e da Saúde, v. 2, n. 1, p. 17-21, 2001.

VILAÇA, C. de O. et al. **Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas.** Rev Bras Neurol, v. 51, n. 3, p. 73-78, 2015.

VILLAREAL, D. T. et al. **Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society.** Obesity, v. 13, n. 11, p. 1849-1863, 2005.

VILLEMAGNE, V. L. et al. **Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study.** Lancet Neurol, v. 12, p. 357-367, 2013.

VIRTANEN, S. M. et al. **Predictors of adipose tissue tocoferol and toenail selenium levels in nine countries: The Euramic Study. European Multicenter Case-Control Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast.** Eur J Clin Nutr, v. 50, p. 599-606, 1996.

VISSER, M.; HEUVEL, E. V. D.; DEURENBERG, P. **Prediction equations for the estimation of body composition in the elderly using anthropometric data.** Br J Nutr, v. 71, p. 823-833, 1994.

VISSER, M. et al. **Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltrations as predictors of incident mobility limitations in well functioning older persons.** J Gerontol Ser A, Biol Sci Med Sci, v. 60, n. 3, p. 324-333, 2005.

VIVANTI, A. et al. **Clinical assessment of dehydration in older people.** Arch Gerontol Geriatr, v. 47, n. 3, p. 340-355, 2008.

VOGEL, T. et al. **Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature.** Int J Clin Pract, v. 63, p. 1061-1067, 2009.

VOLKERT, D. et al. **ESPEN Guideline on nutrition in dementia.** Clin Nutr, v. 34, p. 1052-1073, 2015.

VOLKERT, D. et al. **ESPEN Guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics**. Clin Nutr, v. 30, p. 1-38, 2018.

VOLPE, S. L.; SUKUMAR, D.; MILLIRON, B-J. **Obesity prevention in older adults**. Curr Obes Rep, v. 5, n. 2, p. 166-175, 2016.

VOSS, M. W. et al. **Bridging animal and human models of exercise induced brain plasticity**. Trends in Cognitive Sciences, v. 172, n. 10, p. 525-544, 2013.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. Ed 4. São Paulo: Atheneu, 2009.

WALLSTRÓM, P. et al. **Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking and general and central adiposity**. Am J Clin Nutr, v. 73, p. 777-785, 2001.

WANG, H.; TAN, H.; YANG, F. **Mechanisms in homocysteine-induced vascular disease**. Drug Discov Today Dis Mech, v. 2, n. 1, p. 25-31, 2005.

WANG, J. et al. **Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis**. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 86, n. 1, p. 101-109, 2015.

WANG, Y. et al. **TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in na Alzheimer's disease model**. Cell, v. 160, p. 1061-1071, 2015.

WASSALL, S. R.; STILLWELL, W. **Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain formation in membrans**. Biochem Biophys Acta, v. 1788, p. 24-32, 2009.

WEEKS, S. B.; HANNA, S. M.; COOPORPERSTEIN, D. **Dietary selenium and selenoprotein function**. Medical Science Monitor, v. 18, n. 8, p. 127-132, 2012.

WEISGRABER, K. H.; RALL, S. J.; MAHLEY, R. W. **Human apolipoprotein E heterogeneity cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the Apo-E isoforms**. J Biol Chem, v. 256, p. 9077-9083, 1981.

WHITE, H.; PIEPER, C.; SCHMADDER, K. **The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis.** J Am Geriatr Soc, v. 46, n. 10, p. 1223-1227, 1998.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Joint Consultation: fats and oils in human nutrition.** Nutr Rev, v. 53, p. 202-205, 1995.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Report Series n. 854 Geneva: World Health Organization, 1995.

WHO, World Health Organization. **Towards a dementia plan: a WHO Guide.** Geneva: World Health Organization, 2018.

WINTER J. E. et al. **BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis.** Am J Clin Nutr, v. 99, n. 4, p. 875-890, 2014.

XU, Q. et al. **Profile and regulation of apolipoprotein E (apoE) expression. In the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus.** J Neurosci, v. 26, p. 4985-4994, 2006.

XU, W. et al. **Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 86, n. 12, p. 1299-1306, 2015.

YAFFE, K. **Metabolic Syndrome and cognitive disorders: Is the sum greater than its parts?** Alzheimer Disease and Associated Disorders, v. 21, n. 2, p. 171, 2007.

YAMADA, T. et al. **Prevalence of dementia in the older Japanese Brazilian population.** Psychiatr Clin Neurosci, v. 56, n. 1, p. 71-75, 2002.

YAMATTO, T. H. **Avaliação nutricional.** In: NETTO, J. T.; PINTARELLI, V. L.; YAMATTO, T. H. à beira do leito: geriatria e gerontologia na prática hospitalar. Barueri: Manole, 2007. P. 23

YURKO-MAURO, K. et al. **Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline.** Alzheimers Dement, v. 6, n. 6, p. 456-464, 2010.

ZHAO, Y. et al. **Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's disease: A meta-analysis.** Nutrition, v. 29, p. 828-832, 2013.

ZHAO, Z. et al. **Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance.** Nat Neurosci, v. 18, p. 978-987, 2015.

ZHUO, J. M.; WANG, H.; PRATICÓ, D. **Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither?** Trends Pharmacol Sci, v. 32, n. 9, p. 562-571, 2011.