
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, ESTADO NUTRICIONAL E NÍVEIS
DE BACE1 E BACE2 EM IDOSOS NEUROLÓGICAMENTE
SAUDÁVEIS E COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Gilson Fuzaro Junior

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências – Universidade Estadual Paulista - campus Rio Claro, como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Ciências da Motricidade.

Dezembro 2015

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, ESTADO NUTRICIONAL E NÍVEIS
DE BACE1 E BACE2 EM IDOSOS NEUROLÓGICAMENTE
SAUDÁVEIS E COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Gilson Fuzaro Junior

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ LUIZ RIANI COSTA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências – Universidade Estadual Paulista - campus Rio Claro, como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Ciências da Motricidade.

Dezembro 2015

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é neurodegenerativa, progressiva e causa comprometimento cognitivo em idosos. Além da terapia medicamentosa, alternativas não farmacológicas, como atividade física e orientação nutricional, podem auxiliar no tratamento da doença. A influência desses fatores em alguns biomarcadores, como as β -secretases, tem sido relacionada a alterações em alguns quadros da doença. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar o nível de atividade física, estado nutricional e níveis plaquetários de BACE 1 e BACE 2 em idosos com doença de Alzheimer nos estágios leve e moderado e em idosos cognitivamente preservados. Ainda, comparar grupos e a correlacionar estas variáveis. Para tanto, participaram do estudo 32 idosos com DA e 32 idosos hígidos. Para verificar o nível de atividade física os idosos utilizaram um acelerômetro e responderam ao questionário Baecke modificado para idosos. A avaliação do estado nutricional consistiu na coleta das medidas antropométricas: peso (kg), estatura (m), circunferências e pregas cutâneas. Também foi aplicada a Mini Avaliação Nutricional. Por meio de coleta sanguínea, foram analisados os níveis plaquetários de BACE 1 e BACE 2 dos grupos. Além disso, foram aplicados testes de rastreamento da função cognitiva, estagiamento da DA e sintomas depressivos dos participantes. Para análise dos dados, foi verificada a normalidade da amostra por meio do teste de *Shapiro Wilk*. Para dados paramétricos, foi utilizado o teste *t* de Student e correlação de *Pearson*, para dados não paramétricos, foi utilizado o teste *U* de Mann-Whitney e correlação de *Spearman*. Foi admitido um nível de significância de $p < 0,05$. Os resultados indicam que houve diferença significativa nas médias de nível de atividade física, nas concentrações de BACE 1 e 2 e para a variável Mini Avaliação Nutricional entre os grupos, sendo que o grupo DA apresentou menor nível de atividade física, maiores concentrações de BACE e pior estado nutricional. Além disso, o teste de Spearman revelou correlação negativa entre a concentração de BACE 1 e 2 as variáveis relacionadas aos níveis de atividade física. A subdivisão dos grupos pelo nível de atividade física mostrou que os mais ativos apresentam um menor valor pra BACE e melhor estado nutricional. Dessa forma, podemos concluir que a atividade física e o estado nutricional influenciam diretamente as concentrações paquetárias de BACE, assim como o estado e progressão da doença.

Palavras-chave: Alzheimer; Atividade Física; Nutrição, β -secretase.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative, progressive and causes cognitive impairment in the elderly. Besides drug therapy, nonpharmacological alternatives such as physical activity and nutritional counseling, can help in treating the disease. The influence of these factors in some biomarkers such as β -secretase, has been related to changes in certain tables of the disease. The objective of this study was to analyze the level of physical activity, nutritional status and platelet levels of BACE BACE 1 and 2 in elderly patients with Alzheimer's disease in mild and moderate stages and cognitively preserved elderly. Also compare groups and to correlate these variables. To do so, participated in the study 32 elderly with AD and 32 healthy elderly. To check the level of physical activity the elderly used an accelerometer and the questionnaire Baecke modified for the elderly. The assessment of nutritional status consisted of the collection of anthropometric measurements: weight (kg), height (m), circumference and skinfold thickness. It has also been applied to Mini Nutritional Assessment. Through blood collection, platelet levels of BACE and BACE 1 of 2 groups were analyzed. Furthermore, screening tests were applied cognitive function, depressive symptoms and the staging of the attendees. For data analysis, the normality of the sample using the Shapiro-Wilk test was verified. For parametric data, we used the Student t test and Pearson's correlation to non-parametric data, the Mann-Whitney U test and Spearman correlation. It was admitted a significance level of $p < 0.05$. The results indicate a significant difference in the average level of physical activity at concentrations of BACE 1 and 2 and the variable Mini Nutritional Assessment between the groups, with the DA group had lower levels of physical activity, higher concentrations of BACE and worse nutritional status. In addition, the Spearman test showed negative correlation between the concentration of BACE 1 and 2 variables related to physical activity levels. The subdivision of the groups by the level of physical activity showed that the most active have a lower value for BACE and better nutritional status. Thus, we can conclude that physical activity and nutritional status directly influence the paquetárias concentrations of BACE, and the status and disease progression.

Keywords: Alzheimer's; Physical activity; Nutrition, β -secretase

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Comparação de cérebros de indivíduo saudável e outro com Doença de Alzheimer.....	10
Figura 2. Hiperfosforilação da proteína Tau.....	14
Figura 3. Representação esquemática do processamento de PPA, indicando os locais de clivagem da β , α e γ -secretase.....	15
Figura 4. Via Não Amiloidogênica.....	15
Figura 5. A via Amiloidogênica.....	16
Figura 6. Estrutura primária da BACE 1.....	23
Figura 7. Delineamento da pesquisa.....	38
Figura 8. Resultados da análise por Western Blot de BACE1 e BACE 2.....	58

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Hipóteses para a neurodegeneração presente na doença de Alzheimer.....	13
Tabela 2. Recomendações gerais de exercícios para prevenção e gestão de DA.....	29
Tabela 3. Nota de corte para de acordo com a escolaridade.....	41
Tabela 4. Pontos de corte para classificação do Índice de Massa Corporal em idosos.....	46
Tabela 5. Valores de RCQ associados à idade e risco para a saúde.....	46
Tabela 6. Pontos de corte para razão cintura estatura.....	47
Tabela 7. Valores da CC(cm) atrelados à riscos para doenças associadas à obesidade.....	47
Tabela 8. Classificação do estado nutricional segundo a circunferência do braço.....	48
Tabela 9. Classificação do estado nutricional segundo a circunferência da panturrilha.....	48
Tabela 10. Classificação do % de gordura para homens.....	49
Tabela 11. Classificação do % de gordura para mulheres.....	49
Tabela 12. Classificação do estado nutricional segundo o MAN.....	50
Tabela 13. Frequência absoluta dos grupos GC e DA quanto à classificação por cor/raça, sexo, idade, escolaridade e CDR.....	51
Tabela 14. Média e desvio padrão da amostra das variáveis idade, escolaridade, MEEM bruto, razão_MEEM e GDS.....	52
Tabela 15. Comorbidades em números absolutos.....	52
Tabela 16. Percentual das comorbidades apresentadas pelos idosos.....	52
Tabela 17. Valores expressos em média e desvio padrão da AF moderada/vigorosa, tempo comportamento sedentário, índice do questionário BAECK e total de counts dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente.....	53
Tabela 18. Média e Desvio Padrão para as variáveis estatura, peso, IMC, MAN CB e CPan. dos grupos doença de Alzheimer (DA) e cognitivamente preservados.....	54
Tabela 19. Classificação dos grupos DA e GC para variáveis que avaliam risco de desnutrição/desnutrição.....	55
Tabela 20. Variáveis que avaliam ou predizer os riscos para doenças associadas à obesidade.....	55
Tabela 21. Classificação dos grupos DA e GC para variáveis que avaliam ou predizer os riscos para doenças associadas à obesidade.....	57
Tabela 22. Valores de BACE1, BACE2, razão BACE1/ β actina e razão BACE2/ β actina.....	58
Tabela 23. Valores expressos em média e desvio padrão das variáveis: peso, altura, escolaridade, MEEM, CDR, IMC, MAN, CB, CC, CPan, %G, RCEst, RCQ, QBMI, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE 2 e Razão BACE2/ β actina dos grupos DAA e DAMA.....	59
Tabela 24. Classificação segundo referências para as variáveis IMC, MAN e CB para os grupos DAA e DAMA.....	60
Tabela 25. Classificação segundo referencias para as variáveis CC, RCEst e RCQ para os grupos DAA e DAMA.....	60
Tabela 26. Valores expressos em média e desvio padrão das variáveis: peso, altura, escolaridade, MEEM, CDR, IMC, MAN, CB, CC, CPan, %G, RCEst, RCQ, QBMI, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE 2 e Razão BACE2/ β actina dos grupos GCA e GCMA.....	61
Tabela 27. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 1 e razão BACE1/ β actina com AFMV, razão BACE2/ β actina e CDR.....	62
Tabela 28. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 2 e razão BACE2/ β actina com AFMV, Total de Counts em atividade física, razão BACE1/ β actina e CDR.....	63
Tabela 29. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da razão BACE1/ β actina e BACE2/ β actina CB e MAN.....	63

Tabela 30. Coeficiente de correlação de Pearson referente às variáveis de nível de atividade física e estado nutricional.....	64
Tabela 31. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 1 e razão BACE1/ β actina com variáveis referente a nível de atividade física.....	65
Tabela 32. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 2 e razão BACE2/ β actina com AFMV.....	65
Tabela 33. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da razão BACE1/ β actina e BACE2/ β actina com variáveis do estado nutricional.....	66
Tabela 34. Coeficiente de correlação de Pearson referente às variáveis de nível de atividade física com estado nutricional.....	66

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	DIAGNÓSTICO DA DA	14
2.2	FISIOPATOLOGIA DA DA	15
2.3	TRATAMENTO	21
2.4	BIOMARCADORES	22
2.5	DOENÇA DE ALZHEIMER E B-SECRETASES	25
2.6	ATIVIDADE FÍSICA, ESTADO NUTRICIONAL E DOENÇA DE ALZHEIMER	28
2.6.1	<i>Nível de atividade física e Doença de Alzheimer</i>	<i>28</i>
2.6.2	<i>Estado Nutricional e Doença de Alzheimer</i>	<i>33</i>
3	OBJETIVO	39
3.1	OBJETIVO GERAL	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4	HIPÓTESE	40
5	MÉTODOS	41
5.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	41
5.2	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	41
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
5.4	RECRUTAMENTO E AMOSTRA	41
5.5	PROCEDIMENTO PARA COLETA DOS DADOS	43
5.6	INSTRUMENTOS E TESTES PARA COLETA DE DADOS	43
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
7	RESULTADOS.....	56
7.1	CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA	56
7.2	NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA	58
7.3	ESTADO NUTRICIONAL	59
7.4	BACE	62
7.5	COMPARAÇÃO INTRAGRUPOS (COM BASE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA).....	63
7.6	CORRELAÇÕES.....	67
7.6.1	<i>GRUPO DA</i>	<i>67</i>
7.6.2	<i>GRUPO GC.....</i>	<i>69</i>
8	DISCUSSÃO.....	72
9	CONCLUSÃO	81
10	REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é um fato que se verifica, não só pelos números absolutos como também pela proporção relativamente a outras faixas etárias. Esta tendência atinge a maioria dos países e aparentemente representa um crescimento exponencial. De 2000 até 2050, estima-se que a população mundial com 60 anos ou mais irá triplicar, passando de 600 milhões para 2 bilhões, sendo que o maior aumento se dá em países menos desenvolvidos (WHO, 2011).

Esse cenário é resultado da redução da natalidade, redução da mortalidade e aumento da expectativa de vida (NERI, 2001). No Brasil, a expectativa de vida, em 2010, era de aproximadamente 73 anos e em 2050 poderá alcançar 81 anos; O mesmo senso mostra ainda que a população atual de idosos¹ no Brasil é de mais de 20 milhões e, as projeções mostram que em 2050 será de mais de 64 milhões (IBGE, 2011). Esse fenômeno implicará em adequações nas políticas sociais, particularmente aquelas voltadas para atender as crescentes demandas nas áreas da saúde, previdência e assistência social (IBGE, 2008).

O envelhecimento, na maioria dos casos, está relacionado com a perda progressiva da funcionalidade do organismo. A diminuição de força e resistência muscular, flexibilidade e massa corporal magra são algumas das características desse processo. Outras alterações influenciam diretamente aspectos da alimentação desse grupo, como diminuição das papilas gustativas e da secreção salivar, entre outros, associadas ou não a perda de dentes (VELLOZO, 2004). Está ainda associado ao aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, como a demência, quando se considera a idade com um dos fatores de risco (TAYLOR, 2010).

A demência é definida como uma síndrome clínica, de natureza crônica e progressiva, na qual ocorre perturbação de múltiplas funções cognitivas, entre elas, memória, atenção e aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento. Além disso, há declínio apreciável no funcionamento intelectual, que interfere nas atividades diárias, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação e atividades fisiológicas (BRASIL, 2006).

¹ Conforme o Estatuto do Idoso, a população idosa brasileira é constituída por indivíduos com 60 anos ou mais (BRASIL, 2003).

Dentre os diversos subtipos de demências, a Doença de Alzheimer² (DA) é a mais prevalente, correspondendo, isoladamente ou em associação a outras doenças, por 50% ou mais dos casos em países ocidentais. De modo geral, a DA acomete idosos a partir de 65 anos, atingindo valores de prevalência superior a 50% em indivíduos com 95 anos ou mais. No Brasil, os valores se assemelham. Pesquisa feita em Catanduva (SP) revelou que 7,1% das pessoas com 65 anos ou mais são acometidas por algum tipo de demência, sendo 55,1% desses casos diagnosticados como DA (HERRERA et al., 2002; LOPES et al., 2002). Outro estudo (HEBERT et al., 2013) estima que, nos Estados Unidos, o número de casos no período entre 2010 e 2050 aumentará, passando de 4,7 milhões de indivíduos com idade de 65 anos ou mais com doença de Alzheimer para 13,8 milhões, sendo que 7 milhões com idade de 85 anos ou mais. Em países desenvolvidos, a DA é a terceira causa isolada de incapacidade e mortalidade em indivíduos que se encontram na faixa etária compreendida entre 75 e 84 anos de idade, e a quarta maior causa de óbito (MACHADO, 2002).

Assim como outras doenças crônicas, a DA é resultado de vários fatores. Uma causa conhecida é a mutação genética, que acomete pequena porcentagem dos casos, provavelmente menos de 1%. Essas raras mutações envolvem o gene precursor da proteína amiloide, no cromossomo 21, o gene da proteína presinilina 1 (PS1), no cromossomo 14 e o gene da proteína presinilina 2 (PS2), no cromossomo 1. Nestes indivíduos, a doença tende a se desenvolver antes dos 65 anos de idade, a partir dos 30 anos. A doença com essa característica é chamada de DA de início precoce ou DA familiar (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2011).

A outra forma conhecida da DA, é a de início tardio, que acomete principalmente idosos acima de 65 anos. Nestes casos, o diagnóstico inicial e a redução dos fatores de risco podem diminuir potencialmente a ocorrência da doença (SADOWISK et al., 2004).

O primeiro e mais marcante aspecto clínico presente é a deficiência da memória recente. Além disso, dificuldades de atenção, fluência verbal e outras funções cognitivas deterioram à medida que a doença evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos e habilidades visuoespaciais. Ainda estão presentes neste quadro o declínio do sistema locomotor e das capacidades físicas; Associados a todo este quadro, a DA está marcada ainda por distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (LINDEBOOM E WEINSTEIN, 2004).

² A Doença de Alzheimer (DA) foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1906, como uma doença de declínio progressivo das funções cognitivas, com perda de memória, alucinações, ilusões e comprometimento psicossocial.

Os sintomas e sinais da DA possuem três diferentes tipos de estágios: leve, moderado e grave. No estágio leve ocorrem confusões e perdas da memória, desorientação espacial, dificuldade progressiva no cotidiano, mudanças na personalidade e na capacidade de julgamento. O estágio moderado é caracterizado por dificuldades no âmbito da vida diária (especialmente no banhar-se, vestir-se, alimentar-se), ansiedade, delírios e alucinações, agitação noturna, alterações do sono, dificuldades de reconhecimento de amigos e familiares. Já no estágio grave ocorre a diminuição do vocabulário, diminuição do apetite e do peso, assim como descontrole urinário e fecal, e dependência progressiva do cuidador (CANINEU, 2002).

Neurodegenerativa, progressiva e irreversível, a DA é caracterizada do ponto de vista histopatológico, pela presença de placas senis no meio extracelular, e pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares no meio intracelular, sendo que a concentração e a distribuição estão relacionadas com a gravidade da doença. Este quadro leva perda sináptica maciça e morte neuronal em diversas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como: córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (Figura 1) (BRAAK; BRAAK, 1996; ALMEIDA, 1997; BRAAK; BRAAK, 1997).

Entre os componentes do núcleo das placas senis, há a presença do peptídeo β -amilóide ($A\beta$), formado pela clivagem “errada” da Proteína Precursora da Amilóide (PPA) (LOBO *et al.*, 2000). Outros indicativos sugerem que a deposição desse peptídeo desencadeia a hiperfosforilação da proteína tau, o que no limite, leva a morte neuronal (NITRINI, 2003). Vários fatores podem levar ao aparecimento da mesma, tais como ambientais, psíquicos, genéticos, estilo de vida, morbidades associadas, dentre outros.

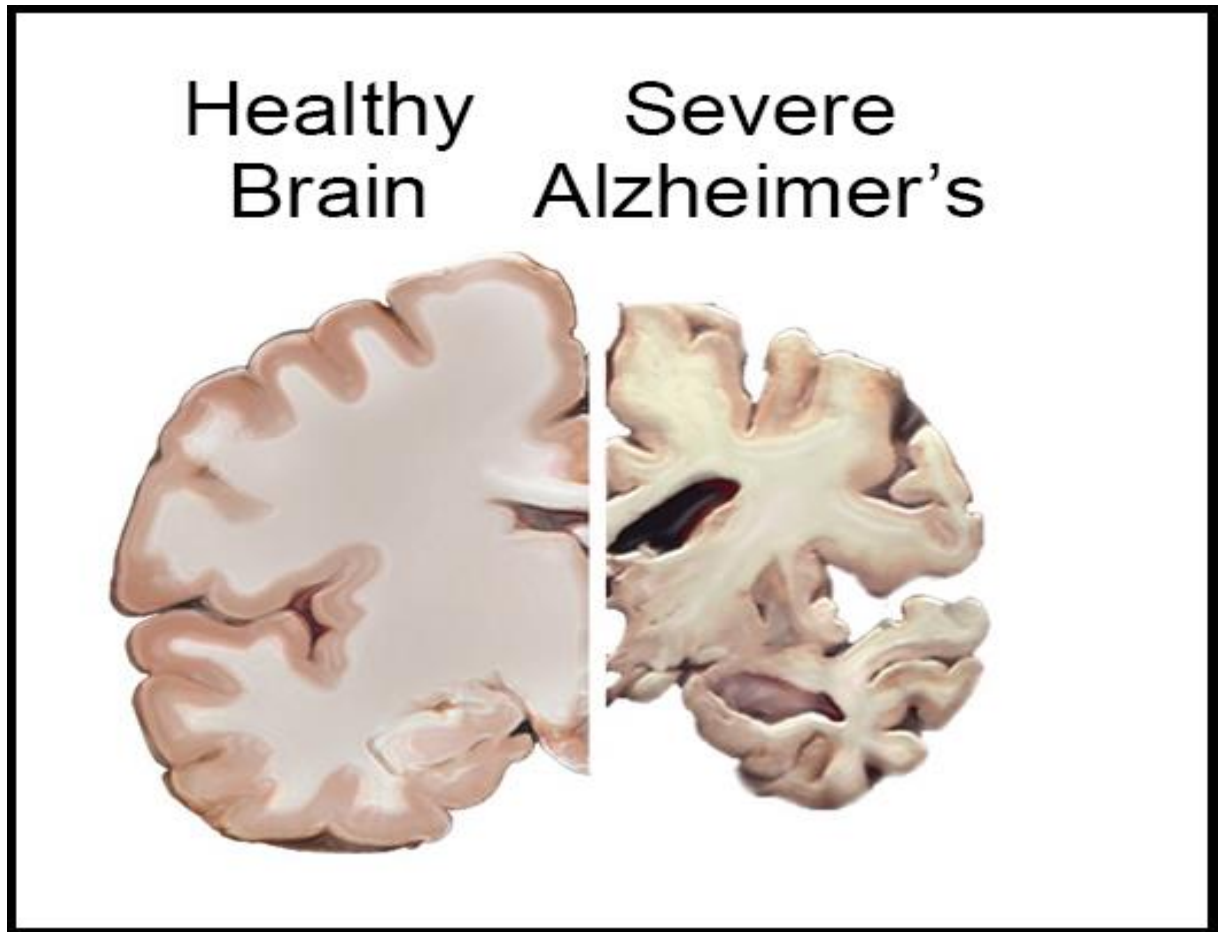


Figura 1. Comparação de cérebros de indivíduo saudável e outro com Doença de Alzheimer. Evidentes características morfológicas da doença: diminuição da camada cinzenta e dos giros e alargamento de ventrículos. Fonte: National Institute of Aging. www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet, acessado em 28/09/2015.

Atualmente, a análise dos níveis de beta-amiloide ($A\beta$) e proteína Tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano tem sido indicada para confirmação do diagnóstico de DA com base na suspeita clínica ou para diferenciar de outras demências com os mesmos sintomas (SJOGREN et al., 2002).

Assim, trabalhos que buscam encontrar biomarcadores³ na fase inicial da doença são fundamentais. Recentemente, a análise dessas substâncias encontradas no sangue tem sido proposta como ferramenta de diagnóstico, uma vez que é menos invasiva e altamente sensível e específica. Uma série de estudos têm identificado esses biomarcadores da DA no sangue e demonstraram resultados promissores. Porém vale destacar que, segundo a Academia

³ Biomarcadores são indicadores que sinalizam “ações” em sistemas biológicos, seja natural ou patogênico (exposição, efeito ou suscetibilidade), devem estar presentes momento do diagnóstico ou até mesmo para identificar riscos de ocorrência da doença (Alzheimer Association Workgroup, 2001). São parâmetros (fisiológico, bioquímico, anatômico) que podem ser medidos *in vivo* e refletem as características específicas da doença relacionadas com os processos e estágios fisiopatológicos da mesma (JACK Jr. et al., 2011).

Brasileira de Neurologia e a *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* a utilização de biomarcadores somente é aceita no momento do diagnóstico quando o objetivo for pesquisas científicas e não para o diagnóstico clínico, uma vez que estes estudos realizados ainda não trazem pontos de cortes específicos para tais diagnósticos (FROTA *et al.*, 2011; JACK Jr. *et al.*, 2011).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diagnóstico da DA

No Brasil as primeiras recomendações para o diagnóstico da DA foram elaboradas em 2005 pelos membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da academia Brasileira de Neurologia, recomendando o critério do Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) para o diagnóstico de demência e o do National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA) para o diagnóstico da DA, por serem, na época, os mais usados e os que apresentavam maior sensibilidade e especificidade (FROTA, 2011). Porém, com avanços importantes nos últimos anos no entendimento da DA, como a observação de diversos aspectos clínicos além do clássico e o aumento nos estudos e entendimento dos processos fisiopatológicos da doença, fez necessária uma atualização desses critérios.

Uma das mudanças foi o lançamento em 2013 do DSM – V, a nova versão do manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, apresenta mudanças significativas, entre estas, destaque para a eliminação do termo “demência”, sendo substituído por transtorno neurocognitivo maior ou menor. Uma das causas dessa mudança é que a palavra demência era estigmatizante para idosos.

O transtorno cognitivo menor está caracterizado pelos déficits cognitivos que são insuficientes para interferir com a autonomia nas atividades de vida diária, principalmente as mais complexas, mas será necessário um maior esforço ou estratégias compensatórias para mantê-las. Já o transtorno cognitivo maior apresenta evidências de declínio cognitivo substancial a partir de um nível anterior de desempenho. Os déficits cognitivos são suficientes para interferir com a autonomia, ou seja, necessita de ajuda com as atividades instrumentais.

Dentro dos critérios utilizados anteriormente, a DA era diagnosticada apenas quando havia a presença da demência enquanto na nova proposta, a DA pode ser diagnosticada em três fases ou estágios: DA pré-clínica (restrito apenas para pesquisa), comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e demência (CARAMELLI, 2011).

Exames de neuroimagem funcional (tomografia por emissão de pósitrons (PET); e da tomografia por emissão de fóton único (SPECT)), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica e auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. O exame do líquido cefalorraquidiano é preconizado em casos de demência de início pré-senil. O eletroencefalograma de rotina auxilia no diagnóstico diferencial de síndrome demencial com outras condições que interferem no funcionamento cognitivo. A

utilização de biomarcadores relacionados às alterações moleculares da DA ainda são de uso exclusivo em protocolos de pesquisa (CARAMELLI, 2011).

De acordo com o diagnóstico, a DA pode ser classificada como:

Provável – Preenche critérios para transtorno cognitivo e tem adicionalmente as seguintes características: Início insidioso (meses ou anos); história clara ou observação de piora cognitiva; déficits cognitivos iniciais.

Alguns itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da DA provável: Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas; Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2); Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional).

Possível – Curso atípico, início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo; Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias dos critérios de demência da DA provável (doença cerebrovascular concomitante; características de demência com corpos de Lewy; outra doença neurológica ou uma comorbidade não-neurológica ou uso de medicação as quais possam ter efeito substancial sobre a cognição); detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

Definida – Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA e exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA segundo os critérios do NIA e do Reagan Institute Working Group (SADOCK, 2003).

2.2 Fisiopatologia da DA

A maioria dos mecanismos patológicos subjacentes da DA ainda são desconhecidos, e são alvos de extensas pesquisas. Baseado nos marcadores neuropatológicos, duas hipóteses principais são propostas (Tabela 1), a fim de explicar a etiologia da doença: 1) a hipótese colinérgica, a qual é caracterizada pela degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença. Nesta hipótese, a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória em modelos animais, a qual é semelhante à DA (AULD et al., 2002); 2) a hipótese da cascata amiloida, aceita neste estudo, será abordada neste capítulo.

Tabela 1. Hipóteses para a neurodegeneração presente na doença de Alzheimer

Hipótese	Mecanismo Molecular	Mecanismo Secundário	Efeito Final
Cascata amiloidal	Clivagem proteolítica anormal da PAA; Produção, agregação e deposição de placas senis extracelulares; Formação de novos neurofibrilares intracelulares	Produção de radicais Livres; Ativação da Glia; e Inflamação	Danos tóxicos neurais, sinápticos e desenvolvimento de demência; Morte Celular
Colinérgica	Redução da atividade da colina acetiltransferase; Redução da atividade da acetilcolinesterase	Redução dos níveis de acetilcolina; Redução na transmissão colinérgica	Prejuízo cognitivo

PPA= Proteína Precursora da Amiloide. Adaptado de: Sereniki e Vital, 2008

Esta hipótese é caracterizada por duas estruturas clássicas que determinam a morte neuronal, a formação intracelular dos emaranhados neurofibrilares e o acúmulo de placas beta-amiloides no tecido extracelular do encéfalo (LESNE *et al.*, 2006).

Os emaranhados neurofibrilares (Figura 2) são resultantes da hiperfosforilação da proteína *tau* que ocorre dentro do neurônio. Esta proteína tem a função de estabilizar os microtúbulos, que são componentes estruturais do neurônio, os quais permitem o transporte intraneuronal de oxigênio, de nutrientes e de neurotransmissores. Com a hiperfosforilação da proteína *tau*, ocorrem mudanças na conformação estrutural dos microtúbulos, ou seja, os microtúbulos desestabilizam e consequente impedem o transporte axonal de substâncias e nutrientes essenciais para a sobrevivência da célula neuronal. Assim, a hiperfosforilação da proteína *tau* contribui para morte neuronal (YAARI; BLOOM, 2007; BRAAK, 1997, 1998).

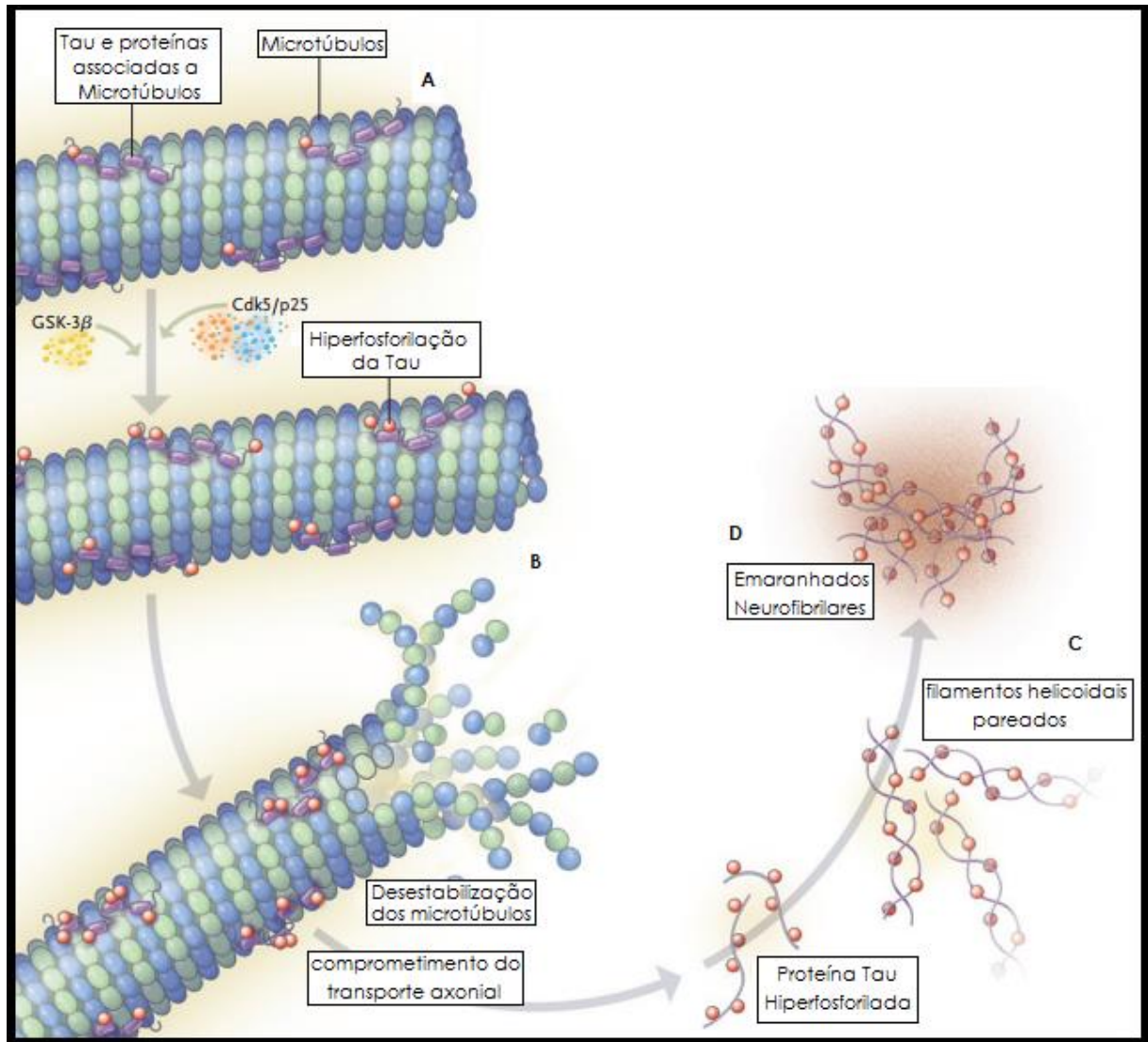


Figura 2. Hiperfosforilação da proteína Tau. A) A proteína tau tem a função de estabilizar os microtúbulos, os quais dão suporte aos neurônios. B) A Hiperfosforilação em sítios serina/treonina desestabilizam os microtúbulos, comprometendo o transporte axonal. C) A Tau hiperfosforilada se dissocia dos microtúbulos formando filamentos helicoidais pareados. D) Formação dos emaranhados neurofibrilares, agregados insolúveis que contribuem para a disfunção sináptica e morte celular. Adaptado de (Querfurth e Laferla, 2010).

Por outro lado, a formação e acúmulo de placas beta-amiloides (βA) é decorrente da clivagem da proteína precursora da amiloide (PPA). O produto da clivagem da PPA pode levar a duas vias: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica. Na figura 3 abaixo podemos ver os locais onde é a PPA é clivada pelas secretases.

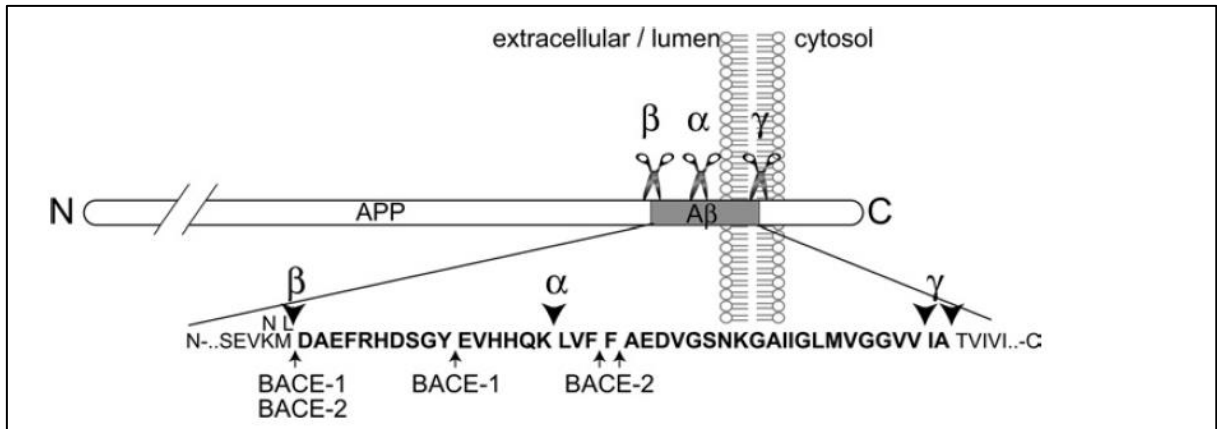


Figura 3. Representação esquemática do processamento de PPA, indicando os locais de clivagem da β , α e γ -secretase. A composição de aminoácidos da β A está em negrito. Os locais conhecidos de clivagem das secretases estão indicados por setas, dando um maior destaque para as β -secretase. Adaptado de (Stockley e O'Neill, 2007).

Na via não-amiloidogênica, as α -secretases juntamente com a γ -secretases clivam a PPA de modo a impedir a formação do peptídeo β -amilóide, formando uma substância solúvel e neuroprotetora chamada α APPs (LAFERLA et al., 2007) (Figura 4).

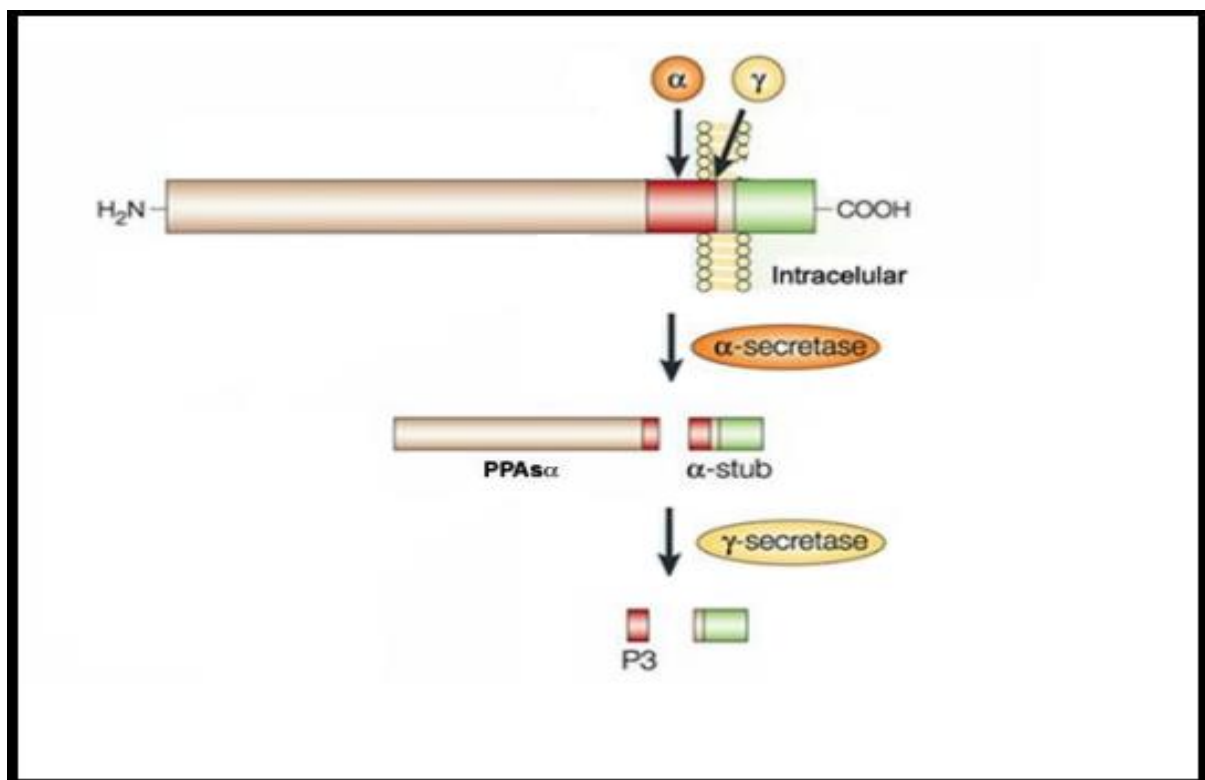


Figura 4. Via Não Amiloidogênica. Esta via é predominante em nosso organismo. A clivagem da PPA ocorre pela ação, primeiramente, da α -secretase na região central do domínio do peptídeo β A, liberando um fragmento solúvel ($sAPP\alpha$) no meio extracelular. O fragmento restante é clivado pela ação da γ -secretase, liberando um fragmento atóxico ($p3$). Adaptado de (LaFerla, 2002).

Por outro lado, a via amiloidogênica (Figura 5) ocorre pelas clivagens sequenciais realizadas por β e γ secretases formando assim um peptídeo que possui de 39 a 43 aminoácidos. A principal isoforma e mais neurotóxica é a βA_{42} . Este fragmento é mais hidrofóbico e predisposto a se agregar na forma de fibrilas, que são extremamente tóxicas aos neurônios. Em condições normais, apenas 10% dos peptídeos liberados são do tipo $A\beta_{42}$. Na DA, porém, há uma alteração nessa proporção, aumentando a produção da forma mais neurotóxica (Burdick et al., 1992). A presença de BACE1 é o fator limitante na liberação do $A\beta$ e, por isso, o metabolismo e expressão dessa enzima têm sido amplamente estudados, como um possível alvo terapêutico para o controle da DA.

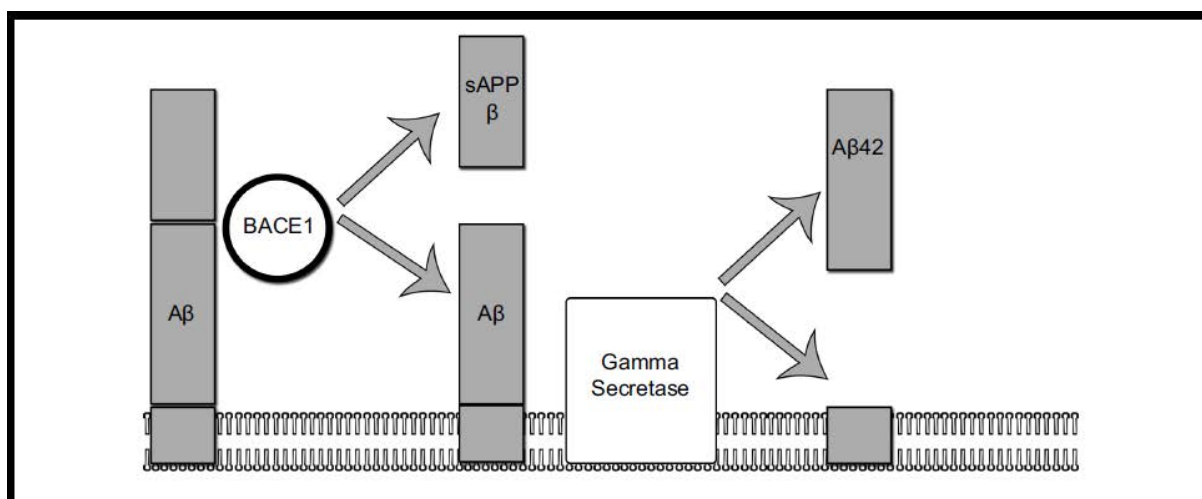


Figura 5. A via Amiloidogênica. Na via amiloidogênica, a PPA é clivada em dois passos sequenciais: No primeiro momento, pela ação da β -secretase dando um fragmento ligado a membrana e libertar sAPP para o espaço intersticial. No segundo momento, pela ação da γ -secretase, que cliva o fragmento remanescente ligado à membrana libertando um fragmento βA . Adaptado de (RITTER, A. & CUMMINGS, 2015).

O acúmulo do βA nos neurônios promove a formação dos oligômeros que por sua vez se agregam formando as placas senis, o depósito do βA é acompanhado por neurites distróficas, microglias ativadas e astrócitos reativos, representando uma resposta inflamatória local. (ZIMMERMANN, 2004; ENDRES, 2012).

A PPA é uma proteína transmembranar⁴ tipo I encontrada na superfície de diversos tipos celulares, principalmente no sistema nervoso central, mas também em células musculares, epiteliais e sanguíneas. Essa proteína é expressa principalmente por meio de três isoformas, derivadas a partir de um único RNAm (DI LUCA et al., 2000; SKOVRONSKY et

⁴ Proteínas transmembranar são anfipáticas e ultrapassam a bicamada lipídica, uma única vez (proteína transmembrana de passagem única ou unipasso) ou diversas vezes (proteínas transmembrana multipassagem ou multipasso). Possui formato de uma hélice ou barris e podem exercer a função de transporte de íons, ou ainda, funcionar como receptores ou como enzimas. (LODISH et al., 2000)

al., 2001; RACCHI E GOVONI 2003). Podemos considerar as plaquetas como uma de suas principais fontes, uma vez que aproximadamente 95% da PPA circulante são encontradas nestas células, em concentrações equivalentes as encontradas no tecido cerebral (POSTINA et al., 2012). Plaquetas vem sendo utilizadas como marcadores clínicos para muitas desordens neuropsiquiátricas, como a DA. Nessa perspectiva, diferentes autores observaram anormalidades na fisiologia e função das plaquetas em indivíduos com esta doença, como alteração na fluidez da membrana, anormalidades no citoesqueleto, deficiência de citocromo-oxidase, anormalidade nos fluxos de cálcio citoplasmáticos e na atividade do transportador de glutamato, diminuição da atividade da fosfolipase C e aumento dos níveis de proteína quinase no citosol (DI LUCA et al., 2000). Estudos têm mostrado uma redução da PPA em plaquetas tanto em DA como em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, e que essa redução pode prever a conversão do comprometimento cognitivo leve para doença de Alzheimer (ZAINAGHI et al., 2012).

Ainda não se conhece o mecanismo exato no qual as placas amiloides exercem efeito neurotóxico, embora, existam algumas evidências da existência de um efeito mediado pela formação de radicais livres e efeito inflamatório. No entanto, já existem evidências que o acúmulo destas substâncias parece ser o principal sinalizador para desencadear respostas imunes de ativação da micróglia, astrócitos e macrófagos que por consequência levam as células a uma exposição crônica às citocinas inflamatórias (ABBAS *et al.*, 2002) e desencadeiam uma cascata que expõe células saudáveis a mecanismos pró-inflamatórios. Existem indícios de que a deposição de material amiloide desencadeia a hiperfosforilação da proteína tau, deflagrando a degeneração sináptica e a morte neuronal (BOTTINO, 2006).

Ainda existem outras teorias que tentam explicar os mecanismos fisiopatológicos da doença. Simbolizada pelo estudo de Drachman (2014), uma nova linha de pesquisa contesta o que nos últimos 20 anos têm dominado as investigações, a “hipótese amiloide”, na qual a β amiloide teria um papel causal na cascata neurodegenerativa da DA. Para este pesquisador, esta proteína é um marcador, uma consequência das mudanças mais significativas que levam a perdas neuronais e sinápticas, e não a causa. Neste quadro, a patogênese estaria relacionada com a insuficiência microvascular e diminuição da angiogênese relacionada com a maior vulnerabilidade ocasionada processo de envelhecimento. Múltiplos fatores, intrínsecos e extrínsecos, relacionados à idade podem prejudicar a integridade do cérebro idoso, o que aceleraria o declínio neural e cognitivo, característico da doença. Estratégias que melhorem a função microvascular e aumentem a angiogênese cerebral podem ser alternativas para amenizar alterações degenerativas da DA neste caso.

Outro quadro importante a se considerar, dentro deste quadro de alterações sistêmicas, é a possível relação da resistência à insulina, doenças ligadas à obesidade e esteatohepatite não alcoólica como fatores de risco que aceleram a instalação do processo neurodegenerativo. Por causa da resistência á insulina, o metabolismo lipídico pode estar desregulado, assim como pode intensificar a resposta inflamatória e o estresse oxidativo. Neste processo, as substâncias neurotóxicas são lançadas na circulação periférica, podendo atingir o sistema nervoso central uma vez que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Tais substâncias podem provocar danos nas células neurais, o que resultaria no processo de inflamação neural e apoptose (DE LA MONTE, 2012).

Estas alterações neuropatológicas iniciam-se em regiões do lobo temporal, e com o avanço da doença atingem o córtex entorrinal, hipocampo e isocórtex, pode levar a atrofia cerebral (SWERDLOW, 2007; BRAAK *et al.*, 1999; BRAAK; BRAAK, 1996).

Outra estrutura que parece estar envolvida na DA seria o Núcleo basal de Meynert. Este núcleo é um importante centro colinérgico, ou seja, é responsável pela produção de acetilcolina, neurotransmissor responsável pela atividade cognitiva. O núcleo basal de Meynert possui conexões com o córtex cerebral e sistema límbico, e a sua neurodegeneração causa o déficit da atividade colinérgica nestas regiões, o que leva às alterações na memória e nas funções psíquicas (AULD *et al.*, 2002; MACHADO, 2000).

Na DA, o déficit da função colinérgica central também pode ser devido à quantidade de receptores muscarínicos em diversas regiões cerebrais, e a sinalização intracelular induzida por esses receptores. Este déficit resulta em uma diminuição da enzima colina acetiltransferase, que é responsável pela produção de acetilcolina (VENTURA *et al.*, 2010).

Todas essas alterações neuropatológicas, relatadas acima, resultam no déficit cognitivo e nos distúrbios de comportamento característicos da DA (LANARI *et al.*, 2006; BRAAK *et al.*, 1999). Desta forma, as alterações neuropatológicas na DA contribuem de forma significativa para o agravamento dos sintomas da DA, o que torna necessário um maior aprofundamento sobre a formação desses marcadores clássicos, bem como, suas consequências.

2.3 Tratamento

Mesmo que incurável, não existem medicamentos capazes de interromper ou impedir a progressão da DA, esta doença é tratável. A cada estágio e/ou momento da doença, surge diferentes demandas e necessidade de uma intervenção interdisciplinar, uma vez que se pode

fazer muito pelo paciente e seus familiares. O tratamento eficaz deve abordar todas as pessoas que estão envolvidas no processo: paciente, os familiares e os cuidadores, objetivando o melhor resultado possível (MACHADO, 2002). Porém os resultados do tratamento limitam-se a um retardo na progressão da doença, possibilitando apenas uma melhora na funcionalidade temporariamente deste paciente (REQUIA E OLIVEIRA, 2006).

Neste sentido, o tratamento ideal deve visar à melhora da qualidade de vida, do desempenho funcional e promover o mais alto grau de autonomia em cada um dos estágios da doença. Além disso, é fundamental que as intercorrências clínicas relacionadas com outros problemas médicos agudos ou comorbidades pré-existentes sejam sempre identificadas e tratadas o mais precocemente possível para que as intercorrências dos pacientes com a Doença de Alzheimer não sejam agravadas ainda mais (MACHADO, 2002).

O tratamento inclui abordagens farmacológicas e não farmacológicas: O farmacológico, que consiste no uso de medicamentos como os anticolinesterásicos e a memantina (JONES JR, 2006); e não farmacológico, o qual procura de diversas formas amenizar os efeitos da DA nas atividades de vida diária. Os que recebem maior destaque são: atividade física, convívio social e alimentação.

2.4 Biomarcadores

Além de todas essas alterações clássicas citadas sobre a fisiopatologia da doença, é possível que outras alterações metabólicas possam estar ligadas a DA. Neste sentido, a Alzheimer Association Workgroup sugere que os marcadores biológicos (indicadores que sinalizam “ações” em sistemas biológicos, seja natural ou patogênico), sejam eles de exposição, de efeito ou de suscetibilidade, devem estar presentes no momento do diagnóstico ou até mesmo para identificar riscos de ocorrência da doença (GROUP, 2001). Outra possível utilidade seria verificar o efeito de diversos tratamentos (JACK *et al.*, 2011). Porém no Brasil a Academia Brasileira de Neurologia acredita que os biomarcadores devam estar presentes somente no momento do diagnóstico quando o objetivo do seu uso for pesquisas científicas (FROTA *et al.*, 2011).

A detecção dos fatores de risco da doença de Alzheimer através de técnicas específicas e sensíveis vem se tornando uma medida preventiva importante na fase pré-clínica assim como para diagnósticos precoces. Neste sentido, os biomarcadores, quando obtidos através de métodos não ou pouco invasivos, são importantes alternativas quando comparada às análises realizadas por meio do líquido cefalorraquidiano. Estas técnicas, mesmo que não analisem o

seu alvo diretamente, são capazes de atingir o objetivo, já que componentes sanguíneos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (KATZ, 2004).

E é neste quadro que faz necessário a apresentação e breve explanação algumas substâncias que apresentam relações importantes com a doença de Alzheimer. Entre elas, a Glicogênio Sintase Quinase 3 (GSK-3), quinase com funções como apoptose e metabolismo de glicose, pode estar relacionada com a perda seletiva de neurônios colinérgicos, o que reduziria a síntese de acetilcolina, conexo com déficits de memória observados na DA (HOOPER *et al.*, 2008). A GSK-3 pode estar relacionada ainda com a hiperfosforilação da proteína tau, acúmulo de beta-amiloide e intensificação das respostas inflamatórias. Assim, concentrações elevadas de GSK-3 podem estar relacionadas diretamente com os déficits observados decorrentes das perdas neurais na DA (HOSHI *et al.*, 1996).

Outro biomarcador que se destaca com a instalação do processo neurodegenerativo é o fator de necrose tumoral (TNF- α), grupo de citocinas capaz de provocar a morte de celular e que possuem uma ampla gama de ações pró-inflamatórias. Sabe-se que indivíduos diabéticos apresentam altas concentrações plasmáticas e musculares (MISHIMA *et al.*, 2001) e está associada à redução da capacidade de captação de glicose por meio da insulina (YOUD *et al.*, 2000; SARISKY *et al.*, 2001). O processo inflamatório também deixa o tecido endotelial mais suscetível aos efeitos da tensão de cisalhamento e conseqüentemente a um aumento do risco cardiovascular, deixando o indivíduo mais suscetível a doenças cardiovasculares (KRITCHEVSKY *et al.*, 2005).

A obesidade também pode ter relação direta com o início da cascata inflamatória, já que o tecido adiposo tem a capacidade de produzir fatores pró-inflamatórios, entre eles o TNF- α . Estudo de Pedersen *et al.* (2003) mostra uma relação direta entre esse grupo de citocinas com a gordura corporal. Todo este quadro inflamatório por diversos fatores, entre eles a obesidade, pode ser um fator de risco para doenças neurodegenerativas.

Porém existe outro grupo de proteínas, as quais desenvolvem um papel protetor no processo de envelhecimento; conhecidos como fatores neurotróficos, estes marcadores podem ser identificados como agentes terapêuticos no processo pré-clínico assim como estão associados à ação protetora do sistema nervoso central contra danos ao longo processo neurodegenerativo da DA (HOOZEMANS *et al.* 2011).

Entre os marcadores neuroprotetores, o principal peptídeo é o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) cuja função está ligada a neurogênese e plasticidade sináptica, ou seja, esta proteína endógena é responsável por regular a sobrevivência neuronal e o rearranjo das redes neurais do sistema nervoso periférico e central, assim como faz um

contraponto com as substâncias inflamatórias, atenuando os efeitos (BERCHTOLD *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2011). Estudos mostraram a relação de níveis de BDNF e desempenho em testes cognitivos, o que indica que a presença deste peptídeo pode aumentar a proteção neural e consequentemente a manutenção nas funções cognitivas (GUNSTAD *et al.*, 2008; KOMULAINEN *et al.*, 2008). Por outro lado, estudo de revisão realizado por Coelho *et al.* (2013) mostrou que os níveis desta substância podem ser alterados a partir da atividade física, onde exercício físico moderado a intenso parece ser o mais efetivo para aumentar os níveis periféricos de BDNF em idosos. Indo além, o estudo mostrou que o exercício aeróbico agudo foi capaz de alterar os níveis de BDNF em idosos com DA no estágio leve da doença e em idosos preservados cognitivamente. Ainda, mostrou que o treinamento aeróbico de 12 semanas foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos de BDNF do grupo treinamento quando comparado ao grupo controle em idosos com DA. Ademais o grupo treinamento foi efetivo para manter as funções cognitivas e melhorar a capacidade aeróbia dos idosos com DA (COELHO, 2014).

Relacionado aos benefícios do exercício físico na saúde mental de idosos com doença de Alzheimer (DA), outro biomarcador que se destaca é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenha um importante papel nos processos de neurogênese e angiogênese, além de estimular a divisão e migração de células endoteliais. O VEGF também é um vasodilatador e incrementa a permeabilidade vascular. Estudo de Vital (2015) mostrou que idosos com DA apresentam menores concentrações de VEGF, antes e após o teste incremental em esteira, quando comparados ao grupo de idosos preservados cognitivamente.

Outra marcador cuja função está ligada com a proteção do sistema é o Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), proteína com papel importante no crescimento, controle da glicemia e altera a oxidação lipídica, assim como aumenta a síntese de proteínas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Sabe-se que pacientes sem demência com altos níveis de IGF-1 apresentam um menor risco de desenvolver doença de Alzheimer. Os modos com que o IGF-1 afeta o SNC é alvo de pesquisa, mas sabemos que ele divide as mesmas vias moleculares do BDNF, o qual está intimamente ligado à plasticidade e neurogênese (Westwood *et al.*, 2014).

Embora controverso e necessitando de um maior número de estudos neste campo de pesquisa, os biomarcadores chamam atenção para os mecanismos que permeiam o processo de envelhecimento, seja este patológico ou não, envolvendo diversos fatores que podem potencializar o processo degenerativo, como a inflamação crônica; ou maximizar efeito

protetor seja com a manutenção da integridade, atenuação o stress oxidativo, assim como reparação de tecidos.

Assim, quantificar dos marcadores biológicos pode nos fornecer informações valiosas sobre os mecanismos relacionados ao processo de envelhecimento e das doenças neurodegenerativas, como é o Alzheimer; além do mais, pode ser uma ferramenta importante na criação de terapias para esta população.

2.5 Doença de Alzheimer e β -secretases

Como explicado anteriormente, são possíveis duas maneiras diferentes de clivagens proteolíticas da proteína precursora amiloide (APP), que é suscetível a diversos eventos, resultando na liberação de produtos.

Os produtos da clivagem da APP podem levar a duas vias: não amiloidogênica e amiloidogênica. A não-amiloidogênica é resultado das clivagens realizadas por α e γ secretases, formando uma substância solúvel e neuroprotetora.

Já a via amiloidogênica ocorre pelas clivagens sequenciais realizadas por β e γ secretases formando o β -amilóide (β A), um peptídeo altamente hidrofóbico, insolúvel e tóxico aos neurônios (ENDRES, 2012). Acredita-se que a deposição progressiva da β A seja o fator causal primário na patogênese da DA.

Colciaghi e colaboradores (2002) verificaram que em pacientes com DA ocorre um desequilíbrio no balanço das atividades entre as α e β -secretases, sendo que a atividade da β -secretase (BACE) torna-se predominante.

Segundo estudos da última década, os níveis proteicos e a atividade da BACE estão aumentados no cérebro com DA, quando comparado com idosos neurologicamente saudáveis, mesmo nos estágios mais iniciais da DA, ou até mesmo antes do diagnóstico clínico da demência. Fato este pode indicar que esse aumento da atividade das β -secretases é a causa do desenvolvimento da neurodegeneração característica da doença (BASI et al. 2003; SUN et al. 2005). Outros estudos já encontraram que a expressão e atividade das β -secretases estão elevadas nas regiões do cérebro mais afetadas pela doença (YANG et al., 2003; JOHNSTON et al., 2005).

A BACE é uma proteína transmembranar a qual faz parte da família das pepsinas do grupo aspartil e estão expressas coordenadamente com a APP em muitas regiões do encéfalo, particularmente nos neurônios (SUH; CHECLER, 2002).

A enzima β -secretase foi descoberta há aproximadamente 10 anos. Existem duas formas maiores desta enzima, BACE1 (beta-site APP cleaving enzyme 1) e BACE2 (beta-site APP cleaving enzyme 2), as quais são aproximadamente 75% homólogas, com 45% de suas estruturas idênticas (BENNETT et al. 2000).

A BACE 1, conhecida também como memapsin-2 ou Asp-2, é formada por 501 aminoácidos (figura 6) e altamente expressa no cérebro e pâncreas, mas também é encontrada em outros órgãos em níveis muito mais baixos. Essa proteína transmembranar contém dois resíduos de aspartato sítio ativo no seu domínio extracelular da proteína e pode funcionar como um dímero (MARCINKIEWICZ; SEIDAH, 2000).

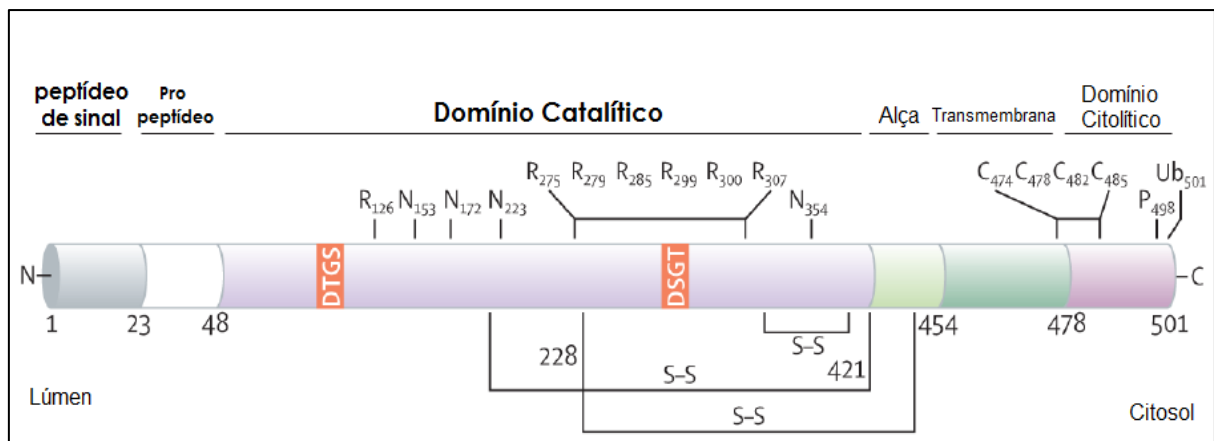


Figura 6. Estrutura primária da BACE 1. Os vários subdomínios de BACE1 são mostrados acima da estrutura. Os números referem-se às posições dos aminoácidos. S-S indica posições de pontes dissulfeto dentro do domínio catalítico. N representa posições dos sítios de glicosilação. R mostra as posições dos resíduos de arginina acetilados. C marca as posições dos resíduos de cisteína S-palmitoiladas. P mostra a fosforilação da serina 498. Ub indica a ubiquitinação de lisina 501. Fonte: Adaptado de Yan e Vassar (2014).

É uma protease aspártica-ácido importante na formação da bainha de mielina em células nervosas periféricas. Por conta dessa característica, sua expressão é maior em fases pós-natais quando comparado à fase adulta de ratos, justamente no período onde ocorre a mielinização. (WILLEN et al., 2006).

Por outro lado, BACE2 (ASP-1) está presente na maioria dos tecidos periféricos em níveis diferentes, mas também está presente no cérebro. Níveis de RNAm para BACE2 são menores no cérebro quando comparado a outros órgãos e mais de 10 vezes menor do que RNAm de BACE1 no cérebro (HUSSAIN et al., 2000). A atividade da BACE2 é pouco conhecida, tanto no desenvolvimento normal, quanto na função que desempenha no progresso da DA (BENNETT et al. 2000). Estudo realizado em 2012 por Abdul-Hay et al. apresentou resultados onde a BACE2 teria a capacidade de reduzir os níveis de β A através do processo

não-amiloidogénico da APP, apresentando um papel de protease que degrada a β A, baseada na sua elevada eficiência catalítica. Neste sentido, Azkona et al. (2010) sugere em seus resultados que a BACE 2 não está envolvida na via amiloidogénica, disfunção cognitiva ou degeneração colinérgica em modelo animal, os quais mostraram alteração no comportamento (ansiedade), juntamente com aumento do número de neurônios noradrenérgico, sugerindo assim uma nova função para a expressão elevada de BACE2. Todos estes dados apontam para um papel maior de proteção para BACE2 do que um fator favorável a formação de β A.

Todavia, estudo realizado por Ahmed e colaboradores (2010) mostrou que a atividade da BACE2 no cérebro com DA não está significativamente alterada, indicando que provavelmente a BACE1 contribui para a maior parte da β A produzida no cérebro, não sendo a BACE2 um provável contribuinte para tal ação. Existe uma forte evidencia que a BACE1 é a principal secretase responsável pela formação da β A no cérebro, o que pode ser evidenciado quando a eliminação da BACE1 em ratos aboliu completamente a produção e deposição de β A (VASSAR, 2004). Ao mesmo tempo, a deficiência de BACE1 foi capaz de reestabelecer o sistema colinérgico, atenuar a perda neuronal e os déficits de memória, além de promover uma grande redução nos níveis de A β 42 (LUO et al., 2001; OHNO et al., 2004; OHNO et al., 2007).

Por outro lado, animais submetidos a nocaute para BACE1 apresentaram hipomielinização e sensibilidade elevada à dor, muito provável pela função da BACE não atuar apenas na PPA, mas também em outros substratos, como a neuregulina⁵ que, após clivada pela BACE1, direciona o processo de mielinização dos nervos periféricos (LAIRD et al., 2005; HU et al., 2006; WILLEM et al., 2006).

Neste sentido, atrelado ainda ao tema desta dissertação, um estudo em modelo animal mostrou que o treinamento em esteira impediu o comprometimento da memória e reduziu a deposição de beta amiloide através da inibição da BACE1 e os seus produtos (KANG et al., 2013). No entanto, Adlard et al. (2005) descobriram que modelo animal com uma roda de corrida voluntária eliminou β A agregada através do aumento da atividade da Neprilisina⁶.

Porém outro resultado mostra que o exercício em esteira regulou negativamente a BACE1, o que tem relação direta com DA. Além do mais, melhorou significativamente a

⁵ As neuregulinas são uma família de quatro proteínas estruturalmente relacionadas que pertencem à família de proteínas do Fator de Crescimento Epidérmico. Estas proteínas têm diversas funções no sistema nervoso em desenvolvimento e desempenham múltiplos papéis essenciais na embriogênese de vertebrados, incluindo: desenvolvimento cardíaco, das células de Schwann e da diferenciação de oligodendrócitos, alguns aspectos do desenvolvimento neural bem como a formação de sinapses neuromusculares (Vartanian et al., 1999).

⁶ A neprilisina é uma metaloprotease presente em vários tecidos do corpo humano, como o cérebro. Entre suas diversas funções e atividades no organismo, recentemente foi demonstrado que, no sistema nervoso central, é capaz degradar o peptídeo β A, um dos responsáveis pelo surgimento e progressão da DA.

aprendizagem e desempenho da memória em ratos com idade avançada. Sugerem ainda que o exercício pode ser uma terapia eficaz para reduzir o declínio ou atenuar da aprendizagem e memória devido ao envelhecimento ou o aparecimento de doenças neurodegenerativas (YU et al., 2013).

Tanto a BACE1, por conta da sua função essencial na produção da βA , quanto a BACE2, por conta das duas atividades descritas acima, são alvos terapêuticos primordiais da DA.

2.6 Atividade Física, Estado Nutricional e Doença de Alzheimer

Desenvolver terapias neuroprotetoras ou que modifiquem o quadro da doença tem sido dificultado pelo limitado conhecimento com relação aos mecanismos patogênicos básicos. A grande parte dos estudos foca em mutações monogênicas raras, que não são necessariamente a maior fonte de informação sobre a demência, que por outro lado, combinações entre questões genéticas e fatores ambientais, como exercício físico e alimentação, parece exercer um fator fundamental.

Provas consideráveis sugerem que a vulnerabilidade dos neurônios ao envelhecimento e aos distúrbios associados pode ser modificada por fatores ambientais, incluindo alimentação e exercício. Os mecanismos responsáveis pelos efeitos neuroprotetores dos fatores ambientais são mediados, em parte, por alterações na transcrição de gene (STRANAHAN; MATTSON, 2011).

Além do mais, essas modificações no estilo de vida, como prática regular e sistematizada de atividade física e uma boa nutrição, podem reduzir significativamente a prevalência e incidência da DA, assim como melhorar a qualidade de vida, tanto dos pacientes como de seus cuidadores, podendo ainda reduzir gastos na área da saúde nesta população em questão.

Porém, não há um consenso sobre a relação da atividade física e aspectos nutricionais com alguns fatores bioquímicos da doença, como por exemplo, BACE1 e BACE2

2.6.1 Nível de atividade física e Doença de Alzheimer

Atividade física é compreendida como qualquer movimento corporal produzido em consequência da contração muscular que resulte em gasto calórico (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). De acordo com a quantidade de atividade física realizada por um sujeito este pode ser classificado como ativo, pouco ativo ou sedentário. Esta classificação

varia de acordo com o tipo de avaliação utilizada para tal finalidade. Entre esses instrumentos utilizados estão: questionários (medidas subjetivas indiretas) como o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e o Questionário de Atividade Física Modificado para Idosos (BAECKE) (HALLAL et al., 2004; VOORRIPS et al., 1991), utilizados geralmente para estudos epidemiológicos, pois são de fácil acessibilidade, aplicabilidade e de baixo custo. Outro modo para análise é a utilização de aparelhos (frequencímetro, pedômetro, acelerômetro) que são mais objetivos e diretos, porém tem seu custo mais elevado e exige maior dedicação e tempo dos avaliados. Podemos dizer então que a escolha do método a utilizar varia de acordo com o grupo a ser estudado, a especificidade, a reprodutibilidade e validade do método escolhido.

No entanto, medir o comportamento em relação à prática de atividades físicas não é uma tarefa fácil, principalmente em alguns subgrupos populacionais, como as crianças e os idosos (OMS, 2009).

Para Hallal et al. (2004) quantificar o nível de atividade física é de extrema importância, já que tais medidas dão indicadores para avaliação da situação de saúde, permitindo um melhor planejamento de intervenções, focando tanto a promoção da saúde através da prática de atividades físicas quanto à redução de comportamentos sedentários.

É consenso que idosos com DA tem baixo nível de atividade física. Utilizando o questionário BAECKE encontraram: 2,59 (CHRISTOFOLETTI et al., 2006), 1,2 (OLIANI, 2007), 2,39 (STEIN et al., 2012), 1,8 (VITAL et al., 2012) e 2,4 pontos (PEDROSO, 2012); Já com o pedômetro foi verificado $3418 \pm 3153,5$ passos (PEDROSO, 2012). Todos esses estudos classificaram que estes idosos possuem baixo nível de atividade física.

Outro estudo mostra que, independente do método empregado, seja por medidas indiretas ou diretas, o nível de atividade física de idosos com DA é baixo (LIMA, 2010). A medida utilizada dos pedômetros evidenciou que o número de passos que os sujeitos realizam em 30 minutos de caminhada supervisionada representa cerca de 45% do total de passos que esses sujeitos com DA habitualmente realizam num dia normal. A combinação do número de passos que os idosos realizam num dia normal mais o número de passos em 30 minutos de atividades físicas de intensidade moderada gera uma dose equivalente a 6 a 6,5 mil passos/dia, o que seria uma recomendação razoável para este público específico.

O comportamento sedentário vem aumentando na população e consequentemente gerando grandes implicações na saúde das pessoas. A inatividade física é um dos principais fatores de risco para as chamadas doenças e agravos não transmissíveis (DANTs). A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2009 apontou que a inatividade física é o quarto

principal fator de risco para mortalidade global, atrás da hipertensão, o consumo de tabaco e diabetes.

Além disso, a inatividade física é apontada como fator de risco para outras doenças como a DA. Em um estudo de revisão realizado por Norton et al. (2014) verificou-se que cerca de 13% dos novos casos da DA poderiam ser atribuídos a inatividade física. Ainda segundo o estudo, se houvesse uma redução de 10% da prevalência de pessoas inativas, 380.000 novos casos seriam prevenidos a nível mundial.

Já é consenso que a atividade física promove alterações positivas e a manutenção de um estilo de vida ativo vem sendo diretamente associado a uma maior qualidade de vida durante o processo de envelhecimento, tanto saudável, como patológico. No que diz respeito a doença de Alzheimer, o exercício físico é provavelmente o melhor meio para prevenir a doença, sendo melhor que medicamentos, atividades intelectuais, suplementos e dieta. Sendo estudo de Larson et al. (2006), a atividade física é um elemento importante na promoção da saúde e também pode ser uma estratégia eficaz para retardar o início da demência.

Pessoas que são fisicamente ativas tem um menor risco de desenvolver DA quando comparada a indivíduos sedentários. O exercício pode reverter todos os aspectos da síndrome metabólica, até mesmo nos casos de diabetes tipo 2, então é possível assumir que os mesmos benefícios serão obtidos para a DA. Exercício, especialmente resistência ou treinamento de peso, aumenta os níveis de testosterona, que podem ajudar a proteger as células do cérebro e preservar a função cognitiva (HEAD et al., 2012).

O “Exercise is Medicine” (2014) do American College of Sports Medicine (ACSM), apontam que a prática de exercício físico pode beneficiar as pessoas que já apresentam sinais da DA, melhorando sua qualidade de vida, retardando a progressão da doença e melhorar a funcionalidade motora. Além da atividade física, a interação social e estimulação cognitiva também pode retardar a progressão da doença. Neste sentido, exercitar em um ambiente de grupo com desafios mentais e mudança de exercício deve proporcionar um melhor benefício.

Segundo o mesmo grupo de pesquisa, o exercício pode ser considerado um “medicamento”, já que pode proporcionar: Retardo na progressão da doença; melhora na função física e mental, retarda ou reverte a perda de massa muscular, melhora o humor e depressão; e ameniza problemas relacionados a mudança de comportamento.

Outros diversos estudos apontam resultados semelhantes e no mesmo sentido, como: atenuação do declínio cognitivo (COELHO et al., 2009; HERNANDEZ et al., 2010), atenuação dos distúrbios neuropsiquiátricos (como sintomas depressivos, ansiedade, apatia, agressividade, entre outros) (VITAL et al., 2010; CANONICI et al., 2012; STELLA et al.,

2011), e melhora nos componentes físicos da capacidade funcional (como o equilíbrio, agilidade, força, etc.) (HERNANDEZ et al., 2010; CHRISTOFOLETTI et al., 2008). Além disso, tem sido observada redução no desgaste do cuidador (STELLA et al., 2011; CANONICI et al., 2012).

No que diz respeito ao sistema nervoso, o exercício, particularmente o aeróbio, é capaz de modular os níveis periféricos de Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)⁷ em humanos, aumentando os níveis séricos desta neurotrofina. (COELHO et al., 2012). Uma sessão aguda de exercício aumenta a concentração de norepinefrina em seres humanos e este aumento estaria relacionado a um melhor desempenho no processo mnemônico (ANTUNES et al., 2006). Este estudo ainda aponta que a atividade física regular influencia a plasticidade cerebral e aumenta a densidade vascular no córtex cerebelar. Além de manter a integridade cerebrovascular (evitando a diminuição da circulação cerebral por efeitos adversos), aumenta a capilarização e o número de conexões dendríticas.

Adlard et al. (2005) ainda apontam que o aumento no nível de atividade física pode diminuir os níveis de β A em ratos com DA através de uma modificação do metabolismo neural ocorrido por alterações no RNA mensageiro e nos níveis de presenilinas.

O mecanismo como o exercício físico pode promover tal benefício e preservar a função cerebral possivelmente está vinculado à melhora do fluxo sanguíneo cerebral, fornecimento de oxigênio e fator de crescimento de fibroblastos no hipocampo (COLCOMBE, 2003).

Para tais benefícios, o ACSM (2014) faz recomendações sobre quais exercícios realizar, assim como a intensidade, duração e frequência; Esses dados estão descritos na Tabela 2 abaixo.

⁷ O BDNF tem suas funções ligadas na promoção a plasticidade neuronal, retardado a morte celular, indução a regeneração e estimulação a sobrevivência neuronal. Essa substância pode atravessar a barreira hematoencefálica nas duas direções e, em vista disso, seus níveis periféricos podem representar uma importante reserva cerebral.

Tabela 2. Recomendações gerais de exercícios para prevenção e manejo da DA.

Tipo de Exercício	Intensidade	Duração	Frequência
O exercício aeróbico	60-90% da frequência cardíaca máxima	20-60 minutos	3-5 vezes na semana
Treino resistido	3 séries de 6-12 repetições com 8 exercícios por sessão	20-60 minutos	2 ou mais sessões por semana
Exercícios de flexibilidade para grandes grupos musculares	2-4 series para cada exercício	20-60 minutos	2-3 vezes na semana

Fonte: adaptado de www.exerciseismedicine.org.au

Além destes benefícios diretos na DA, a atividade física regular e sistematizada pode promover diversos benefícios. Garber et al. (2011) evidenciou que idosos com maiores níveis de atividade física (NAF) atenuaram o declínio da aptidão cardiorrespiratória quando comprado a indivíduos com menores NAF, o que mostra ser um importante fator para manutenção desta aptidão.

Ainda mais explorado pela literatura, o exercício físico é fundamental para a manutenção e melhora de aspectos relacionados à estrutura musculoesquelética. A sua prática regular minimiza a perda muscular (sarcopenia) durante o processo de envelhecimento, sendo que os exercícios resistidos são mais eficazes para a prevenção e recuperação da perda de massa muscular (DOHERTY, 2003).

O sistema imunológico também sofre influencias positivas com a prática regular de atividade física. Córdova et al. (1996) sugerem, através de estudo epidemiológico, que indivíduos idosos que praticam exercícios físicos têm menor incidência de infecções bacterianas e virais, e também de neoplasias.

Quanto a aspectos psicossociais um estudo mostrou comparando dois grupos, um que realizou exercício físico e outro não, atenuação da ansiedade e passaram da classificação de levemente deprimidos a não deprimidos (CHEIK et al., 2003).

Tais achados sugerem que exercício físico pode alterar alguns mecanismos biológicos da doença trazendo benefícios, tanto preventivos quanto terapêuticos. No entanto, os achados ainda são restritos. Pouco se sabe com relação ao efeito da atividade física em alguns fatores bioquímicos da doença, como por exemplo, a BACE.

2.6.2 Estado Nutricional e Doença de Alzheimer

Ao longo de todo o processo de envelhecimento, diversos fatores influenciam a saúde. Entre esses aspectos que contribuem para um estilo de vida saudável, a atividade física e a nutrição se mostram fundamentais e colaboram de maneira significativa para a saúde e a qualidade de vida (LUNN, 2007). O padrão alimentar e perfil nutricional sofreram mudanças ao longo da história, evidenciado pela redução da desnutrição e aumento da obesidade de forma significativa, sendo um dos graves problemas de saúde pública. Esse aumento está diretamente relacionado com o aumento do consumo de calorias e baixa prática de atividade física. O excesso de peso e a obesidade são responsáveis por 5% da mortalidade global. (BATISTA FILHO et al., 2008).

Neste sentido, sabe-se também que diversas doenças que se manifestam na população idosa estão intimamente relacionadas com problemas nutricionais ou alimentares, por exemplo: níveis alterados de colesterol e triglicérides, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e outras. Este quadro é o perfil de saúde da população brasileira, caracterizado pela predominância das doenças crônicas, responsáveis por 70% das mortes no país (SCHIMIDT et al., 2011). Entre idosos, 75% têm pelo menos uma doença crônica e 64%, mais de uma (IBGE, 2009).

Com o processo de envelhecimento ocorre uma alteração na composição e localização da gordura, concentrando-se na região abdominal, o que potencializa riscos de morbidade e mortalidade em comparação a pessoas que possuem uma distribuição periférica. Esta distribuição mais centralizada da gordura pode aumentar os riscos de desenvolver diabetes mellitus do tipo 2 e doenças cardiovasculares (LUNN, 2007).

Distúrbios nutricionais são comumente verificados em idosos, considerados equivocadamente como normais no processo natural de envelhecimento e podem afetar suas necessidades energéticas (MALAFAIA, 2008). Entre essas alterações, estão:

- Alterações sensoriais – A diminuição das sensações do paladar, olfato, audição, visão e tato podem reduzir o apetite e o prazer pela comida, levando à redução na ingestão de alimentos, o que, a longo prazo, representa um dos fatores da desnutrição. Estas alterações podem ser devidas a vários fatores como: diminuição das papilas gustativas e terminações nervosas, uso de prótese dentária, uso de medicações, intervenções médicas e cirúrgicas ou ainda ocasionadas por determinadas doenças neurodegenerativas (HARRIS, 2005);
- Baixa secreção salivar (xerostomia) – Entre as funções da saliva, destacam-se: remover os alimentos ao redor dos dentes e ação tampão (neutraliza o metabolismo do ácido

bacteriano). De acordo com estudos sobre o processo do envelhecimento, a produção e o fluxo salivar encontram-se diminuídos em idosos. Além disso, os idosos utilizam múltiplas medicações, como diuréticos e anti-inflamatórios, que favorecem a redução salivar, prejudicando a saúde oral, facilitando a perda dentária, inflamação de gengivas ou da mucosa oral (PHILLIPI, 1999; BÓS, 2007);

- Saúde bucal – Problemas dentários são fatores que contribuem diretamente à desnutrição do idoso (FRANK, SOARES, 2002). Entre as várias alterações bucais, a mais importante e significativa é a redução do número de dentes. Essa redução na dentição afeta diretamente a mastigação, digestão, fala, estética e predispõe a doenças gastrointestinais (MARQUES, 2006). O declínio da saúde oral em idosos está relacionado ao aumento de cárie dental, à infecções periodontais e diminuição da saliva (MONJON et al., 1999). Outro fator importante a ser considerado é a deficiência na higiene oral, que contribui para o desenvolvimento das referidas doenças. A higiene oral deficiente ou inadequada pode ser atribuída à diminuição da destreza manual, da percepção sensorial, da motivação e da capacidade cognitiva (WONG, 2005). A frequência com que ocorrem as doenças bucais, o estado de conservação dos dentes e a prevalência da perda de dentes são reflexos, principalmente, da condição de vida do idoso e do seu acesso às ações e serviços em saúde bucal e geral, com forte componente social (CAMPOS et al., 2000);

- Sistema digestivo – Existem evidências de que o envelhecimento influencia o seu pleno funcionamento. Neste período ocorre a diminuição da produção de ácido gástrico e pepsina que podem fazer com que haja uma redução na biodisponibilidade de vitamina B12, ácido fólico, cálcio e ferro. Outro fator importante é diminuição da secreção pancreática e sensibilidade da vesícula biliar, que pode interferir na digestão de gorduras e proteínas, produzindo efeitos negativos (LUNN, 2007). Idosos apresentam menor superfície de absorção quando comparado a adultos jovens, o que ocorre pela diminuição da superfície interna do intestino, conjuntamente com uma menor produção das enzimas digestivas, já citado anteriormente. Parece consenso na literatura que um dos únicos nutrientes que sua absorção parece não alterar ou até estar aumentada é a de açúcar. Nestes indivíduos ocorre um aumento de constipação intestinal e incidência de neoplasia. Esta constipação apresenta como causas principais o sedentarismo e a baixa ingestão de fibras e líquidos. (BÓS, 2007);

- Taxa metabólica basal (TMB) – Mede a quantidade mínima de energia necessária para manter as funções fisiológicas em repouso (WESTERTERP, 2001). Por diversos fatores, a TMB diminui com a idade, fato atribuído a: diminuição da massa magra, concomitante ao aumento da massa gorda, alterações nos fluidos e temperatura corporal,

alterações hormonais e estresse, genética e inatividade física (POEHLMAN et al., 1990; McARDLE, 1996; LUNN, 2007).

Embora tenhamos esse quadro instalado, a perda de peso é um problema nutricional característico no envelhecimento, tanto saudável quanto patológico. Entre os vários fatores que podem levar ao quadro de desnutrição, talvez o principal nesta população é a incapacidade funcional. Agravado ainda pela perda da capacidade de discernimento, isolamento socialmente e depressão. A deficiência nutricional e o risco de desnutrição levam a piora da performance cognitiva, mesmo em pacientes sem demência. (INELMEN, et al., 2009) e que a alteração no estado nutricional aparece como preditor de severidade e progressão do déficit cognitivo (VELLAS et al., 2006).

Além disso, a perda de peso e a caquexia⁸ são achados importantes em pacientes com DA, ocorrendo em aproximadamente 40% dos casos, sendo considerados sintomas para a definição do diagnóstico. Estas duas características podem estar presentes inclusive antes que seja feito um provável diagnóstico da doença (SERGI et al., 2013). Os idosos com demência apresentam perda ponderal importante e são inúmeras as hipóteses que explicam a perda de peso nesses casos: influência dos distúrbios neuropsiquiátricos, aumento do atrofia do córtex temporal mediano⁹, elevado gasto energético (associado à deambulação e movimentos despropositados levando a um aumento do metabolismo basal), levando a redução da massa muscular, perda da autonomia e dependência funcional, além de riscos de quedas, úlceras de decúbito e infecções (REMING, 2008; VELOSO, 2004).

Ao mesmo tempo, desordens cognitivas e/ou de comportamento podem comprometer ainda mais a nutrição, através de dificuldades de mastigação e deglutição, no deslocamento para o preparo das refeições, ou ainda alterações na atenção que os tornam distraídos durante as refeições, onde este desinteresse pela alimentação pode alterar a ingestão alimentar influenciando diretamente os hábitos alimentares adequados. Tudo isso pode fazer com que o desequilíbrio nutricional acarrete perda de peso e déficit nutricional. (GILLETE-GUYONNET et al., 2000).

Ao longo da evolução da DA, associadas à deterioração cognitiva e física, a alimentação e o estado nutricional do paciente ficam comprometidos. Perda de memória,

⁸ A caquexia é uma síndrome multifatorial e complexa caracterizada por: perda de peso, atrofia muscular, fadiga, fraqueza e perda de apetite. Muito similar à desnutrição, porém não pode ser tratada apenas com uma melhor alimentação. Desnutrição e caquexia diferenciam-se quanto a mobilização dos tecidos para obtenção de energia. Na desnutrição a preferência é por mobilização de gordura poupando o músculo esquelético, enquanto na caquexia a mobilização de gordura e tecido muscular é igual (VON HAEHLING S., ANKER S. D; 2010).

⁹ Córtex Temporal Mesial ou Mediano (CTM): área do cérebro responsável pelo controle do comportamento alimentar, que pode alternar o quadro de aumento ou não do apetite, além de desequilibrar os processos metabólicos envolvidos na regulação do peso corporal (MACHADO; FRANK; SOARES, 2006).

confusão, depressão, ansiedade, dificuldade de reconhecer sensações de fome, sede e saciedade contribuem para o aumento da dificuldade em alimentar-se e aumenta a progressão da perda de peso (REMING, 2008; VELOSO, 2004).

Outras alterações decorrentes do quadro da DA, como agnosia e apraxia, podem diminuir a ingestão de alimento levando a um balanço energético negativo e por consequência perda ponderal de peso, o que torna esse indivíduo cada vez mais dependente de seus familiares e cuidadores (MUÑOZ; AGUDELO; LOPERA, 2006).

O quadro de desnutrição está atrelado a uma série de complicações que podem levar à outras doenças, como: falência respiratória, insuficiência cardíaca, e inflamações; Contribuindo com o aumento da gravidade do caso e da mortalidade desses pacientes com DA. Neste sentido, um baixo Índice de Massa Corporal (IMC) ou um quadro de desnutrição está associado com ao aumento do risco de DA (STEWART et al., 2005; FITZPATRICK et al., 2009).

Analisando o estado nutricional de idosos com DA, estudo realizado por Olde Rikkert et al. em 2014, mostrou diferenças em níveis de alguns micronutrientes, no perfil de ácidos graxos e na Mini Avaliação Nutricional (MNA) de idosos com doença de Alzheimer nos estágios mais leves e ausentes de desnutrição proteico/energética quando comparado com idosos sem demência.

Por outro lado, estudo realizado por Machado et al. (2009) apontou que idosos com DA leve e moderada, em sua maior parte, apresenta estado nutricional de eutrofia, com consumo dietético adequado de carboidratos, proteínas, lipídeos e vitamina C, embora com baixo consumo alimentar de vitamina E.

Embora não tenhamos um consenso sobre o estado nutricional, a avaliação do estado nutricional pode ajudar a detectar os pacientes em risco de progressão em DA muito precoce. Sendo necessária a inclusão, na avaliação clínica de pacientes com DA no estágio inicial, de aspectos no campo nutricional. Provavelmente a desregulação de balanço energético, vitamina B12, folato e homocisteína, bem como de gorduras alimentares, desempenham papéis na patogênese da doença (MORRIS et al., 2005; RAVAGLIA et al., 2005). Mas como a DA é uma doença multifatorial, não está exatamente claro como esses fatores interagem com os vários fatores genéticos, ambientais e biológicos (GONZALEZ-GROS; MARCOS; PIETRZIK, 2001).

Uma dieta rica de nutrientes específicos como antioxidantes pode desempenhar um papel na proteção do paciente com DA ou até mesmo prevenir ou retardar o aparecimento, uma vez que seu início, ainda incerto, pode estar relacionado com o estresse oxidativo. Dessa

forma a suplementação combinada de antioxidantes, como as vitamina C e E, tem sido utilizada para reduzir a incidência de DA (MORTIZ, 2007). Vários estudos indicam que os indivíduos que consomem uma dieta contendo quantidades adequadas de frutas e vegetais apresentam menor incidência de doenças associadas ao envelhecimento, como a doença de Alzheimer. Sugere-se que os compostos polifenólicos¹⁰ contidos em frutas e legumes são ricos em antioxidantes e anti-inflamatórios (JOSEPH; SHUKITT-HALE; WILLIS, 2009).

Neste sentido, uma ingestão reduzida de gorduras hidrogenadas e saturadas associadas à alta ingestão de ácidos graxos poli-insaturados pode diminuir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e Alzheimer (MACHADO, FRANK e SOARES, 2006). Além do mais, indivíduos que consomem dietas ricas em colesterol e gorduras saturadas e pobres em fibras, vegetais e frutas podem apresentar uma maior prevalência. Por outro lado, uma alimentação equilibrada, rica em fibras, vitamina B12, B6 e ômega -3, ajudam a diminuir a incidência de doenças degenerativas em geral (MORRIS, 2003). Entretanto é necessário cuidado, o uso excessivo de ácidos graxos insaturados, como o ômega 6, pode ocasionar quadros inflamatórios no tecido cerebral, capaz de danificar estruturas vasculares da região, assim como interferir negativamente no pulsos nervosos, o que pode levar a quadros de distúrbios neurológicos (CARDOSO, 2003).

De fato, existem evidências de que uma maior adesão a uma dieta de tipo mediterrânea (dieta rica em altos níveis de consumo de gorduras de peixe, óleos vegetais, vegetais sem amido, frutas de baixo índice glicêmico e uma dieta baixa em alimentos com açúcares adicionados e com o consumo moderado de vinho) está associado com o declínio cognitivo mais lento, redução do risco de progressão do MCI para AD, redução do risco de AD e uma diminuição da mortalidade por todas as causas em pacientes com DA (SOLFRIZZI et al., 2011).

Ademais, uma maior ingestão de Omega 3 está associada a níveis plasmáticos mais baixos de A β 42, e ainda a um perfil relacionado à redução do risco de incidente AD e a um declínio cognitivo mais leve (GU et al., 2012).

Cuidados com a nutrição na população idosa com DA é muito importante, já que o mínimo de cuidado pode evitar que o paciente fique ainda mais vulnerável e proporciona uma melhor qualidade de vida, minimizando os sintomas e retardando a progressividade da doença. A dietoterapia nesses casos tem como o principal objetivo evitar o desbalanço nutricional o qual poderia levar um ganho ou perda de peso excessivo, assim como prevenir constipação, incentivar o paciente a comer sozinho, impedir a disfagia e principalmente nutrir

¹⁰ Os compostos fenólicos fazem parte dos componentes não essenciais da alimentação e apresentam bioatividade ligada à sua capacidade de quelatar metais, inibir a enzima lipoxigenase e sequestrar radicais livres.

de forma adequada tendo como objetivo evitar possíveis deficiências nutricionais (LIMA, 2008).

Não existem estudos que mostrem a dieta “ideal” para os pacientes com DA em seus diferentes estágios, embora uma dieta para redução do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas possa se adequar as necessidades desses pacientes (SOLFRIZZI, et al., 2011). Contudo, está evidenciado o problema comum entre estes pacientes: perda de peso e distúrbios nutricionais. Sendo assim, manter o estado nutricional adequado, em conjunto com um estilo de vida saudável, é fundamental para uma boa qualidade de vida, de modo que ajude a autonomia nas atividades de vida diária.

Uma vez confirmado o diagnóstico da DA, se torna fundamental a avaliação do estado nutricional tanto para analisar o risco de desnutrição como para uma melhor intervenção nutricional, visando sempre à melhora na qualidade de vida desses idosos. Entre as possíveis medidas a serem tomadas estão: adequar o volume e a densidade calórica da dieta e fracionar os alimentos a fim de evitar engasgos (REMING, 2008).

No que diz respeito à avaliação do estado nutricional de idosos com DA, não há um padrão de referência¹¹, no entanto o senso comum diz que esta avaliação deve ser uma combinação entre medidas antropométricas e análises bioquímicas.

Algumas medidas antropométricas, como a circunferência de braço (CB) e da panturrilha (CP), podem representar alterações na massa magra dos idosos decorrentes do processo natural de envelhecimento e da diminuição da prática de atividade física, sabendo que este quadro pode estar agravado quando o envelhecimento está associado a alguma doença. Outra medida antropométrica muito utilizada para classificar o estado nutricional geral é o Índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão do peso, em quilogramas, pela estatura, em metros, elevada ao quadrado ($IMC = kg/m^2$). De maneira geral, medidas antropométricas são ferramentas de baixo custo e fácil aplicabilidade (PFRIMER; FERRIOLLI, 2008).

Além disso, existem outros instrumentos sensíveis e capazes de avaliar o estado nutricional, como a Mini Avaliação Nutricional (MAN) (VELLAS et al., 2006). Este instrumento é composto por uma mistura entre medidas antropométricas (peso, estatura, circunferências do braço e panturrilha) e questões sobre saúde e nutrição, sendo uma ferramenta importantíssima na avaliação de desnutrição ou risco de desnutrição de idosos. Como resultado, este instrumento classifica o paciente em estado nutricional adequado, risco de desnutrição ou desnutrição.

¹¹ Ou Padrão-ouro: É um teste padrão que serve de comparação por parte de outros testes, com a finalidade de avaliar a exatidão dos mesmos, em resultados que nos assegurem o máximo de acertos de forma a estabelecer o diagnóstico real.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Analisar o nível de atividade física, estado nutricional e níveis plasmáticos de BACE1 e BACE2 em idosos com doença de Alzheimer nos estágios leve e moderado e em idosos neurologicamente saudáveis.

3.2 Objetivos específicos

a) Verificar e comparar o nível de atividade física, estado nutricional e níveis plasmáticos de BACE1 e BACE2 em idosos com Doença de Alzheimer e em idosos cognitivamente preservados.

b) Analisar a correlação entre o nível de atividade física, estado nutricional e níveis plasmáticos de BACE1 e BACE2 em idosos com Doença de Alzheimer e em idosos cognitivamente preservados.

4 HIPÓTESE

Idosos com doença de Alzheimer apresentam menor nível de atividade física, maiores níveis de BACE e pior estado nutricional geral quando comparados a idosos sem demência.

Tanto idosos sem demência, quanto aqueles com doença de Alzheimer com maior nível de atividade física apresentam menores valores de BACE e melhor estado nutricional quando comparados aos menos ativos.

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento da pesquisa

Do ponto de vista metodológico, este é um estudo transversal, tipo descritivo correlacional.

5.2 Procedimentos Éticos

Os cuidadores dos idosos com DA e os idosos participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), segundo às normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Protocolo nº 27252614.6.0000.5465).

5.3 Critérios de inclusão

Idosos com DA:

- Ter o diagnóstico clínico de DA, segundo os critérios do DSM-V, nos estágios leve e moderado.
- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Não apresentar outras condições neuropsiquiátricas.
- Os cuidadores dos idosos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Idosos cognitivamente preservados:

- Idosos preservados cognitivamente, segundo o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN *et al.*, 1975; BRUCKI *et al.*, 2003);
- Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido baseado na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5.4 Recrutamento e amostra

Os participantes da pesquisa foram recrutados no Programa de Cinesioterapia

Funcional e Cognitiva em idosos com Doença de Alzheimer (PRO-CDA), no Programa de Atividade Física para terceira Idade (PROFIT), programas estes do Departamento de Educação Física da Unesp – campus Rio Claro, e na comunidade em geral, através de divulgação na mídia impressa, televisiva e rádio.

A tentativa inicial da pesquisa era recrutar 100 participantes, sendo 50 idosos com DA e 50 idosos preservados cognitivamente. Ao longo do processo, 18 idosos preservados recusaram a participar e um cuidador de idosos com DA recusou a participação de seu par na pesquisa. Cabe ressaltar a dificuldade para encontrar participantes idosos com Alzheimer.

O resultado do recrutamento foi 70 idosos, divididos em dois grupos: Grupo de idosos com diagnóstico de doença de Alzheimer nos estágios leve e moderado (GDA): 38 idosos; e Grupo de idosos cognitivamente preservados ou controle (GC): 32 idosos.

No decorrer da pesquisa, 3 idosos com DA tiveram que ser excluídos da amostra em função de falhas na análise sanguínea, 1 idoso com DA faleceu e 2 idosos com DA não quiseram utilizar o aparelho acelerômetro. Assim, para análise dos dados a amostra foi composta por 32 idosos com DA e 32 idosos preservados cognitivamente.

O fluxograma da pesquisa está ilustrado na figura 7 abaixo.

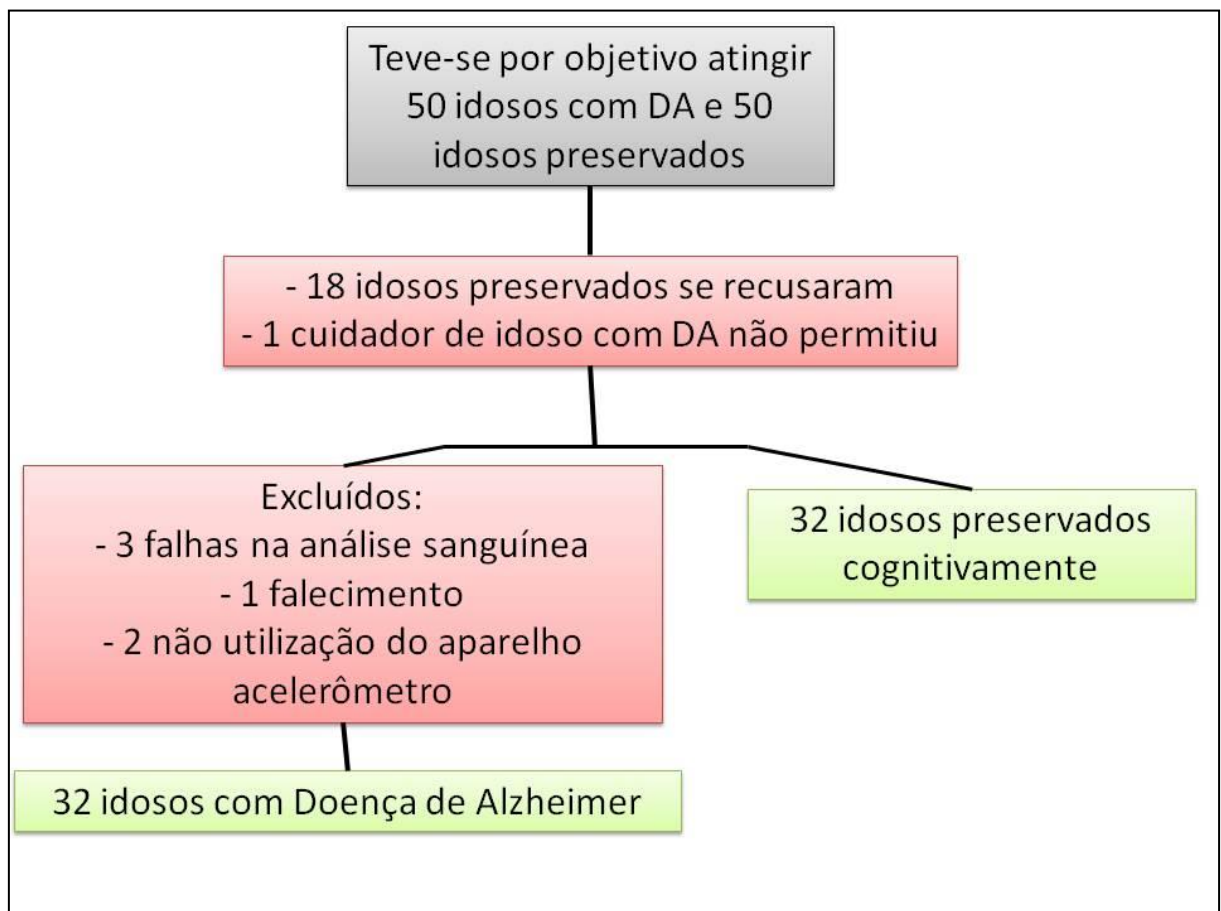


Figura 7. Delineamento da pesquisa. DA: Doença de Alzheimer.

5.5 Procedimento para coleta dos dados

Primeiramente, os participantes foram convidados a comparecer no LAFE às 7:30h com 12 horas de jejum para que fosse feita a coleta sanguínea, realizada por uma enfermeira devidamente capacitada. Logo após a coleta, o sangue foi levado para o laboratório de bioquímica, onde foi centrifugado a 1200 rpm durante 10 minutos a uma temperatura de 25° para a separação do plasma. Os plasmas de todos os sujeitos ficaram armazenados a uma temperatura de -80° até que fosse levado para o Laboratório de Biologia do Envelhecimento da UFSCar, em São Carlos, onde foram realizados os procedimentos de separação de plaquetas e dosagem de proteínas. Todas as análises foram realizadas pelo método *Western Blotting*, assim como a revelação das membranas para posterior análise pelo programa Image J foram realizadas na UNESP-RC.

Após a coleta sanguínea marcou-se novamente um novo horário para que o pesquisador pudesse levar até a casa do participante o acelerômetro e também para que pudessem ser aplicados os questionários (estes aplicados sempre pelo mesmo avaliador) e realizar as avaliações antropométricas. Todo esse procedimento foi realizado na mesma semana em que havia sido feita a coleta sanguínea. Cabe ressaltar que para os idosos com DA, seus cuidadores acompanhavam todo o procedimento.

Para os indivíduos com DA, foi entrevistado, preferencialmente um familiar, o cônjuge ou um filho com quem convivesse diariamente ou um indivíduo mais próximo a ele. Em alguns casos, quando o idoso vivia sozinho, entrava-se em contato com o parente mais próximo ou vizinho mais “amigo”. A entrevista foi realizada em uma sala sem qualquer interferência onde a pessoa pudesse se sentir a vontade para relatar o dia a dia do paciente.

5.6 Instrumentos e testes para coleta de dados

Os instrumentos utilizados tiveram como finalidade caracterizar a amostra e coletar as variáveis do estudo. Para tanto, os instrumentos e testes estão divididos em “Parte 1” e “Parte 2”. Na “Parte 1”, os instrumentos fazem referência às características amostrais. A “Parte 2” tem por objetivo descrever os instrumentos e testes que coletaram as variáveis do estudo.

Parte 1:

a) Anamnese

A avaliação sócio-demográfica e das características clínicas será feita por meio de uma Anamnese Estruturada, a ser respondida pelo cuidador em referência ao paciente.

b) Avaliação do Nível de Demência:

- Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR)

O instrumento de excelência para mensurar o estagiamento da DA (HUGHES et al., 1982). Avalia cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária. Esse instrumento está dividido em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. Cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). A categoria memória é considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias são secundárias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). A classificação final do CDR é obtida pela análise dessas classificações por categorias, seguindo um conjunto de regras elaboradas e validadas por Morris (1993). A validação da versão em português escala CDR foi realizada por Montañó e Ramos (2005).

c) Avaliação Cognitiva:

- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

é um instrumento composto por questões agrupadas em sete categorias, cada qual planejada com o objetivo de se avaliarem funções globais a partir da investigação neuropsicológica de funções cognitivas específicas. São elas: orientação para tempo, orientação para local, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade visual construtiva. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores mais baixos apontam para possível déficit cognitivo (FOLSTEIN *et al.*, 1975).

O ponto de corte que aponta se existe alguma alteração cognitiva ou não varia de acordo com a escolaridade. A MEEM_razão é o escore obtido pelo sujeito no questionário, dividido pela nota de corte correspondente a faixa de escolaridade. Caso a razão obtida for menor que um, compreende-se que o sujeito obteve escore abaixo do esperado para sua nota de corte. No entanto, quando encontrada razão acima de um, se observa ausência de déficit

cognitivo, dado que a nota do MEEM foi superior à nota de corte (BRUCKI et al., 2003) (tabela 3).

Tabela 3. Nota de corte para de acordo com a escolaridade

Escolaridade	Nota de corte
Analfabetos	18
1 a 4 anos de escolaridade	21
5 a 8 ano de escolaridade	24
9 anos ou mais	26

Fonte: Brucki et al., 2003.

d) Avaliação dos Sintomas Depressivos

- Escala de Depressão Geriátrica (GDS - 30)

Esta escala é composta por 30 questões com resposta sim ou não, e visa quantificar os sinais e sintomas sugestivos de depressão. A pontuação final corresponde a um escore formado pela somatória de respostas, sendo que pontuações mais elevadas caracterizam sintomas depressivos mais intensos. No Brasil, foi traduzida e validada, e apresenta sensibilidade 100% e especificidade de 88% para a nota de corte 9 pontos (YESAVAGE, et al. 1983).

Parte 2:

a) Avaliação do nível de atividade física:

a1) Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI)

O questionário de Baecke é um instrumento recordatório dos últimos 12 meses, de fácil aplicação e entendimento, sendo proposto em escala quali-quantitativa e abordando dimensões como atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades de lazer e locomoção (VOORRIPS *et al.*, 1991). É composto de 16 questões que abrangem três escores de AF dos últimos 12 meses: 1) escore de atividades físicas ocupacionais com oito questões, 2) escore de exercícios físicos no lazer (EFL) com quatro questões, 3) escore de atividades físicas de lazer e locomoção (ALL) com quatro questões.

a2) Acelerômetro

O acelerômetro é um aparelho que capta acelerações de movimento dentro de uma faixa de frequência constituído por elementos piezelétricos e uma massa sísmica instalados

numa caixa. O acelerômetro utilizado no estudo é o ActiGraph wGT3X-BT o qual possui um chip de circuito integrado encapsulado em uma placa de circuito eletrônico. Além disso, possui também um elemento de condutância que permite discriminar atividades sedentárias da não utilização do aparelho.

A aceleração exerce uma força na massa sísmica a qual promove uma tensão nos sensores no chip integrado. O elemento piezelétrico transforma a tensão em sinal elétrico com amplitude e voltagem proporcionais a aceleração detectada. O sinal é convertido em uma medida denominada count (1 count equivale a 16 mili-g por segundo) e posteriormente agrupada por um período de tempo denominado intervalo (epoch). Os counts são diretamente proporcionais à frequência e intensidade dos movimentos: quanto maior a frequência e intensidade dos movimentos, maior será o número de counts registrados em um determinado epoch (TROST et al., 2006; ROWLANDS, 2007). O aparelho registra acelerações do corpo em um ou três planos de movimento (vertical, mediolateral e anteroposterior).

O aparelho deve ser colocado no corpo de acordo com o objetivo do estudo. Para aferir gasto energético o lugar mais comum é no quadril ou na cintura. Outro fator metodológico que pode interferir nos resultados diz respeito ao intervalo de tempo adotado (epoch) para quantificar o nível de atividade física. Se o objetivo do estudo for verificar um dado momento em que os sujeitos têm atividades mais intensas deve-se levar em consideração as características da população a ser estudada. Se for adotado um epoch grande para um grupo de sujeitos que tem como característica realizar movimentos mais intensos em um intervalo curto de tempo, o nível de atividade física tenderá a ser subestimado para aquele intervalo estudado. No entanto, esta duração parece não interferir na quantidade total de atividade diária. Cabe ressaltar também, a quantidade de dias de utilização do aparelho. Não existe um consenso sobre o número de dias para avaliar o nível de AF.

As vantagens deste aparelho incluem: (a) a possibilidade de ser aplicado a qualquer faixa etária; (b) o fato de ser compatível com as atividades cotidianas, permitindo assim avaliar os sujeitos em condições reais de vida; (c) a grande capacidade de armazenamento de dados; (d) a não existência de comandos que possam ser manipulados externamente e (e) a capacidade de avaliar a atividade durante períodos de tempo específicos (IILHA, 2005).

Neste estudo, os idosos utilizaram o acelerômetro na região da cintura, por sete dias retirando apenas para tomar banho e dormir. Os idosos deveriam relatar o momento da retirada e recolocação do aparelho nestas pausas.

Procedimentos para análise dos dados

O instrumento foi programado para registrar os movimentos em intervalos de 1 minuto a partir de onze horas de sexta- feira. Foi fixado na cintura do participante por meio de um cinto de elástico e usado no lado esquerdo na cintura. O aparelho não era à prova d'água, para que os participantes utilizassem foi solicitado que removesse o monitor durante o banho ou a prática de atividades aquáticas. Eles também foram orientados a retirá-lo na hora de dormir. Após o período de monitorização de 7 dias, os dados foram transferidos para o software criado pelo fabricante, produzindo um arquivo contendo minuto a minuto a contagem de movimentos de cada participante. Para o presente estudo foram utilizados apenas 5 dias de utilização, sendo que os dias utilizados foram padronizados, contando assim, 3 dias de semana mais sábado e domingo. Os dados de atividade seguiram os procedimentos do estudo realizado por Esliger e colaboradores em 2005. No presente estudo, não foram desenvolvidos pontos de corte para definir as categorias de atividade física; apenas um ponto de corte foi estipulado com base no estudo realizado por Copeland et al. em 2009 com idosos saudáveis através do software de análise do acelerômetro. Para os idosos que não conseguiram utilizar o aparelho, foi considerada a pontuação obtida no questionário BAECK modificado para idosos (QBMI).

Para fins de comparação entre os grupos, os dados também foram analisados utilizando o questionário BAECK modificado para idosos, tendo em vista que alguns idosos não conseguiram utilizar o acelerômetro. Três índices atividade física foram gerados: tempo de comportamento sedentário (todas as contagens por minuto abaixo do ponto de corte $\leq 1,040$), o tempo de atividade física moderada e vigorosa (AFMV) $\geq 1,041$ e o nível de atividade física foi quantificado pela quantidade total de counts produzidos nos 5 dias de utilização, além desses, utilizou-se também o questionário BAECK.

O tempo de não utilização foi definido como intervalos de pelo menos 60 minutos seguidos de 0 contagens por minuto (cpm).

b) BACE1 e BACE2

Para a determinação dos níveis BACE1 e BACE2, foi colhido sangue por punção venosa, no início da manhã, entre 7 e 10 horas, estando os idosos com 12 horas jejum em repouso. A dosagem plaquetária de BACE1 e BACE2 foi efetuada recorrendo ao método Western blot, utilizando anticorpos específicos comercializados. Os procedimentos de análise foram os sugeridos na bula do produto.

Procedimentos para análise dos dados

Processamento do sangue e preparação das plaquetas – As plaquetas foram coletadas por centrifugação a 2.400 rpm por 10 minutos, em seguida lavadas 2x em solução de tampão fosfato salino (PBS) (250 µL em cada eppendorf) a 3.000 rpm por 10 minutos. Em seguida as plaquetas foram ressuspensas em 100 µL de tampão de lise (RIA Buffer). Posteriormente, foi realizada uma nova centrifugação das amostras para separação dos sobrenadantes, os quais foram utilizados para mensuração das concentrações proteicas utilizando o kit Bradford (BioRad). O conteúdo proteico das amostras (30 µg) foi analisado através de eletroforese em gel de poliacrilamida 10% (SDS-PAGE - Sodium dodecyl sulfate poliacrilamide gel electrophoresis) (LAEMMLI, 1970) e transferido para membranas de nitrocelulose.

SDS-PAGE e *Western Blotting* – Após medida da concentração proteica, o volume necessário para obtenção total de 30 µg de proteína para cada amostra foi diluído numa razão de 4 µL de amostra para 1 µL de tampão de amostra para SDS-PAGE. Antes da aplicação no gel, as amostras foram fervidas a 100 °C por 5 minutos no banho seco, desnaturando as proteínas, desenovelando-as completamente, a fim de facilitar a separação das mesmas durante a corrida eletroforética.

A corrida de eletroforese foi realizada durante 120 minutos a 120 V e em seguida as proteínas presentes no gel foram transferidas para membranas de nitrocelulose (Sigma) através do sistema de transferência Mini Trans-Blot Cell (BioRad). A transferência foi realizada a 350 mA (mili-Ampéres) durante uma hora

Após a transferência proteica para as membranas, estas foram mantidas em solução de bloqueio (2,5 g leite em pó da marca Nestlé Molico, para 10 ml de SDS) por 4 horas. Posteriormente as membranas foram encubadas em 10 mL do anticorpo primário BACE Antibody (61-3E7): sc-33711 (Santa Cruz Biotechnology) (1:100) e BACE2 Antibody (H-3): sc-271212 (Santa Cruz Biotechnology) (1:100) over night (permanência de 12 horas do anticorpo primário). Após esse período de permanência a membrana era lavada três vezes durante 5 minutos para cada lavagem em solução de TBST. Posteriormente a membrana era incubada em 20 mL do anticorpo secundário Goat Anti-Mouse IgG-HRP SC-2005 (Santa Cruz Biotechnology) (1:2000) por uma hora. A diluição dos anticorpos era realizada em solução de TBST e a incubação em temperatura ambiente, com leve agitação em plataforma agitadora. As membranas eram lavadas novamente 3 vezes e incubadas no reagente BioRad Amplification (BAR 1x) por 5 minutos, o excesso da solução era retirado com papel permeável. Em todas as lavagens das membranas, realizadas entre as etapas do protocolo, foi utilizada a solução TBST 1x (3x por 5 minutos cada). Em seguida as membranas foram

reveladas por um instrumento de quimiluminescência, o Chemidoc, o qual captava a imagem dos blots de cada banda. O protocolo para detecção da β -actina (controle endógeno) seguiu os mesmos procedimentos. As membranas foram incubadas no anticorpo anti- β -actina conjugado a HRP SC-1616 (Santa Cruz Biotechnology).

Densitometria das bandas – Após a revelação da membrana no experimento de Western Blotting, as bandas marcadas pela reação com os anticorpos foram quantificadas com auxílio do software IMAGE J.

c) Estado Nutricional

A avaliação do estado nutricional consistiu na coleta das medidas antropométricas: peso (kg), estatura (m), circunferências: do braço – CB (cm), do punho – CPu (cm), do pescoço – CPe (cm), de cintura – CC (cm), de quadril – CQ (cm), do abdômen – CA (cm), do tórax – CT (cm), da coxa – CCoxa (cm), da panturrilha – CPan (cm) e do tornozelo – CTor (cm); e das pregas cutâneas: Bicipital – DB (mm), Tricipital – DT (mm), Axilar Média – DAM (mm), Subescapular – DS (mm), Peitoral – DP (mm), Supra-ilíaca – DSI (mm), Abdominal – DA (mm), Coxa – DC (mm) e Panturrilha – DPan (mm). Também foi aplicada a Mini Avaliação Nutricional (MAN).

c1) peso e estatura

Para tal medida, foram utilizada uma balança mecânica da marca Welmy®, com precisão de 100 g e capacidade de até 150 kg, um estadiômetro de precisão de 0,1 cm, e uma fita métrica de precisão de 0,1 cm. O idoso com roupas leves permaneceu descalço, com os pés juntos, em posição ereta, com o olhar para o horizonte. O peso e a estatura foram coletados de acordo com os métodos preconizados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN (2008).

c2) Índice de Massa Corporal

A partir dos valores recolhidos (estatura e peso) podemos obter o Índice de Massa Corporal (kg/m^2) através da divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros ao quadrado. Para o IMC, foi utilizado o ponto de corte estabelecido por Lipschitz (1994), conforme a tabela 4 abaixo.

Tabela4. Pontos de corte para classificação do Índice de Massa Corporal em idosos.

IMC (KG/M ²)	Classificação Nutricional
<22	Desnutrição
22-24	Risco de déficit
24-27	Eutrofia
>27	Excesso de Peso

Fonte: Lipschitz, 1994.

c3) Relação cintura/quadril

A razão cintura/quadril (RCQ) está relacionada com o acúmulo de gordura visceral e risco de doenças coronarianas. A circunferência da cintura é mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, já a circunferência do quadril é mensurada na maior protuberância dos glúteos (QUAIROGA, 1998). A tabela 5 abaixo mostra os valores de RCQ associados à idade e risco para a saúde:

Tabela 5. Valores de RCQ associados à idade e risco para a saúde.

RISCO					
	Idade	Baixo	Moderado	Alto	Muito Alto
Homem	20-29	<0,83	0,83-0,88	0,89-0,94	>0,94
	30-39	<0,84	0,84-0,91	0,92-0,96	>0,96
	40-49	<0,88	0,88-0,95	0,96-1,0	>1,00
	50-59	<0,90	0,90-0,96	0,97-1,02	>1,02
	>60	<0,91	0,91-0,98	0,99-1,03	>1,03
Mulheres	20-29	<0,71	0,71-0,77	0,78-0,82	>0,82
	30-39	<0,72	0,72-0,78	0,79-0,84	>0,84
	40-49	<0,73	0,73-0,79	0,80-0,87	>0,87
	50-59	<0,74	0,74-0,81	0,82-0,88	>0,88
	>60	<0,76	0,76-0,83	0,84-0,90	>0,90

Fonte: Heyward e Stolarczyk, 2000.

c4) Relação Cintura/Estatura

A razão cintura-estatura (RCEst) é fortemente associada a diversos fatores de risco cardiovascular. A RCEst é calculada dividindo-se a circunferência da cintura (cm) pela

medida da estatura (cm). Os valores normativos estão na tabela 6 abaixo, sendo que valores acima dos propostos representa risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (PITANGA e LESSA, 2006).

Tabela 6. Pontos de corte para razão cintura estatura.

RCEst	
Homens	0,52
Mulheres	0,53

Fonte: PITANGA e LESSA, 2006.

c5) Circunferência de cintura

Essa medida tem sido proposta como um dos melhores meios de predizer os riscos para doenças associadas à obesidade, principalmente a gordura visceral. A posição correta para esta medida é entre as costelas inferiores e as cristas ilíacas, no momento da expiração. A medida da circunferência da cintura isoladamente é analisada a partir dos pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial da Saúde, vide tabela 7 abaixo (WHO, 1998).

Tabela 7. Valores da CC(cm) atrelados à riscos para doenças associadas à obesidade.

	Risco elevado	Risco muito elevado
Mulheres	≥80	≥88
Homens	≥94	≥102

Fonte: World Health Organization, 1998

c6) Circunferência do braço

Medida utilizada para avaliar o estado nutricional do indivíduo, sua mensuração correta é ligando a linha média entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna, em estado de relaxamento do braço ao longo do corpo.

O resultado obtido em centímetros foi comparado aos valores de referência do NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (1988–1994). Posto isso, o valor obtido foi dividido pelo percentil 50 (conforme idade e gênero) e multiplicado por 100, sendo utilizado o valor final para a classificação do estado nutricional conforme Blackburn e Thornton (1979). (tabela 8)

Tabela 8. Classificação do estado nutricional segundo a circunferência do braço.

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição Leve	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
CB	<70%	70 a 80%	80 a 90%	90 a 110%	110 a 120%	>120%

Fonte: BLACKBURN e THORNTON, 1979.

c7) Circunferência da panturrilha

A CPan é uma medida muito utilizada para avaliação antropométrica e do estado nutricional, já que é um marcador sensível de alterações na massa muscular do idoso. A mensuração correta é ao redor da parte mais protuberante no espaço entre o tornozelo e o joelho da perna. Foram considerados adequados valores igual ou superior a 31 cm tanto para homens quanto para mulheres. Valores abaixo (tabela 9) deste limiar representa perda de massa muscular, caracterizando desnutrição (WHO, 1995; NAJAS; NEBULONI, 2005).

Tabela 9. Classificação do estado nutricional segundo a circunferência da panturrilha.

	Eutrofia	Perda de massa muscular
CPan	≥31	<31

Fonte WHO, 1995.

c8) Densidade corporal e porcentagem de gordura

Foram coletadas as seguintes dobras: peitoral, axilar média, tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaca e coxa. E posteriormente aplicado em formula para determinação da densidade. (JACKSON & POLLOCK, 1978; JACKSON, POLLOCK & WARD, 1980). Para cada um dos parâmetros descritos foram efetuadas três medições, utilizando-se a média dos três valores como resultado final.

Posteriormente, foi aplicado a formula de Siri (1961) para conversão da densidade corporal em porcentagem de gordura. A classificação do percentual de gordura na composição corporal foi segundo Pollock e Wilmore, 1993. (tabelas 10 e 11)

Tabela 10. Classificação do % de gordura para homens.

Classificação	% de gordura
Excelente	13 - 18%
Bom	20 - 21%
Acima da Média	22 - 23%
Média	24 - 25%
Abaixo da Média	26 - 27%
Ruim	28 - 30%
Muito Ruim	32 - 38%

Fonte: Pollock e Wilmore, 1993.

Tabela 11. Classificação do % de gordura para mulheres.

Classificação	% de gordura
Excelente	18 - 22%
Bom	24 - 26%
Acima da Média	27 - 29%
Média	30 - 32%
Abaixo da Média	33 - 35%
Ruim	36 - 38%
Muito Ruim	39 - 49%

Fonte: Pollock e Wilmore, 1993.

c9) Mini Avaliação Nutricional

Para a avaliação do estado nutricional será utilizada a Mini Avaliação Nutricional [MAN. (VELLAS et al., 2006)] (Anexo 6). Este instrumento foi desenvolvido para investigar desnutrição na população idosa. Esta avaliação é composta por medidas antropométricas e um questionário, contendo 18 perguntas com o objetivo final de fornecer um escore do indicador de desnutrição. É composto por 2 etapas, a primeira com 6 questões vê de modo geral o estado nutricional do paciente. Se o resultado for favorável a um quadro de desnutrição, é realizada a segunda parte do instrumento.

A MAN é um instrumento rápido, de fácil aplicação e entendimento e não invasiva, que classifica o estado nutricional do paciente por meio de uma escala (tabela). A sensibilidade desta escala é de 96% e a especificidade é de 98%, conforme estudos realizados pelo Serviço de Nutrição Nestlé, na Suíça.

Tabela 12. Classificação do estado nutricional segundo o MAN

	Desnutrição	Risco de desnutrição	Eutrófico
MAN	<17	17 - 23,5	>23,5 a 30

MAN: Mini Avaliação Nutricional.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados foram tratados a partir de procedimentos descritivos. Em seguida foi verificada a normalidade dos dados por meio do teste de *Shapiro Wilk*. Para dados paramétricos, foi utilizado o teste *t* de Student para comparação entre grupos e correlação de *Pearson* para correlação entre variáveis, para dados não paramétricos, foi utilizado o teste *U* de Mann-Whitney e correlação de *Spearman*.

A amostra foi dividida em dois subgrupos (maior e menor nível de atividade física), de acordo com o valor central (percentil 50) encontrado para o acelerômetro. Para análise dos dados, foi a mesma estatística descrita acima.

Foi admitido como nível de significância $p < 0,05$ para todas as análises.

7 RESULTADOS

7.1 Caraterização da amostra

A amostra está caracterizada a partir das variáveis: cor/raça, sexo, idade, grau de escolaridade (descrito por anos de estudo) e para idosos com DA, CDR, como mostra a tabela 13. Da amostra composta por 64 sujeitos, 44 (68%) eram brancos, 47 (73%) do sexo feminino, 40 (62%) tinham idade entre 70-79 anos e 38 (59%) havia estudado no máximo 4 anos.

Com relação à CDR, a maior parte dos indivíduos, 24 (75%), estão classificados como CDR1, ou seja, estão no estágio leve da DA e os outros 25% (8 indivíduos) estão classificados como CDR2, estágio moderado da doença.

Tabela 13. Frequência absoluta dos grupos GC e DA quanto à classificação por cor/raça, sexo, idade, escolaridade e CDR.

		Grupos		
		GC	DA	Total
Classificação de cor ou raça	Branco	22	22	44
	Negro	5	5	10
	Amarelo	6	4	10
Sexo	Masculino	8	9	17
	Feminino	24	23	47
Idade	60-69	5	4	9
	70-79	21	19	40
	80-89	5	8	13
	>90	1	1	2
Escolaridade	0-4	18	20	38
	5-9	3	4	7
	10-13	6	5	11
	>14	5	3	8
CDR	Saudável	32	0	32
	Leve	0	24	24
	Moderado	0	8	8

GC: idosos preservados cognitivamente; DA: idosos com Doença de Alzheimer; CDR: Escore de Avaliação

Clínica de Demência.

Em relação à idade, Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e razão MEEM, o teste *t student* revelou diferença entre grupos, sendo que para a idade, o grupo DA apresentou média superior ao do grupo GC, e para a variável MEEM média inferior ($p \leq 0,05$). Já para GDS e anos de escolaridade o teste *t* não apresentou diferença de grupo ($p \geq 0,05$) (tabela 14).

Tabela 14. Média e desvio padrão da amostra das variáveis idade, escolaridade, MEEM bruto, razão_MEEM e GDS.

	Média(DP)		Teste-t P-valor
	GC	DA	
Idade	72 (5)	77 (6)	0,01*
Escolaridade em anos	6 (4)	5 (4)	0,79
MEEM_bruto	27 (2)	17 (5)	0,00*
MEEM_razão	1,18 (0,24)	0,78 (0,24)	0,00*
GDS 30	5 (7)	6 (5)	0,434

GC: idosos preservados cognitivamente; DA: idosos com Doença de Alzheimer; * $p \leq 0,05$. Teste *t* de Student.

Através da anamnese foi possível traçar a frequência absoluta e relativa das comorbidades dos participantes, como apresentado nas tabelas 15 e 16 abaixo.

Tabela 15. Comorbidades em números absolutos

	Grupos		Total
	GC	DA	
Hipertensão	12	27	39
Colesterol	9	15	24
Diabetes	8	11	19
Cardiopatias	3	5	8

GC: idosos preservados cognitivamente; DA: idosos com Doença de Alzheimer;

Hipertensão arterial sistêmica é a mais prevalente morbidade, sendo esta presente em 60,9% dos participantes, sendo que desses 69,2% são idosos com DA. Aproximadamente 37,5% dos indivíduos apresentam hipercolesterolemia, 29,6% Diabetes mellitus e 12,5% cardiopatias.

Tabela 16. Percentual das comorbidades apresentadas pelos idosos

Comorbidades	Percentuais (%)
Hipertensão arterial sistêmica	60,9
Hipercolesterolemia	37,5
Diabetes mellitus	29,6
Cardiopatias	12,5

7.2 Nível de atividade física

Em média, os participantes com DA utilizaram o acelerômetro por 23,4 (18,5) horas/dia e os preservados cognitivamente 19,4 (9,8) horas/dia, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias de tempo utilizado pelos dois grupos para o tempo de uso ($p=0,298$).

Houve diferença significativa entre as médias dos grupos DA/GC em todas as variáveis relacionadas à atividade física (Atividades sedentárias, atividades moderadas/vigorosas, total de counts), onde o grupo GC obteve médias superiores as apresentadas pelo grupo DA. Além das variáveis citadas anteriormente, o teste-t também apontou diferença significativa para as variáveis QBMI, como mostra a tabela 17. A média apresentada pelo idosos com DA no QBMI foi menor quando comparada ao grupo de idosos preservados cognitivamente.

Tabela 17. Valores expressos em média e desvio padrão da AF moderada/vigorosa, tempo comportamento sedentário, índice do questionário BAECK e total de counts dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente.

	Média (DP)		Test t
	GC	DA	
QBMI	10,4 (3,8)	5,78 (3,3)	0,00*
Sedentário	3025,1 (638,8)	2601,6 (688,6)	0,01*
AFMV	890 (718)	516 (967)	0,00*
Total Counts	3915,83 (734,03)	3118,5 (812,8)	0,00*

GC: idosos preservados cognitivamente; DA: doença de Alzheimer, QBMI: questionário Baeck modificado para idosos; A unidade de medida para as variáveis do acelerômetro é counts/min, e para QBMI é pontos. * $p \leq 0,05$.
Teste t de Student

7.3 Estado Nutricional

A tabela 18 exibe os dados encontrados na avaliação do estado nutricional dos grupos de idosos com DA (DA) e cognitivamente preservados (GC): estatura, peso, IMC, MAN, CB e CPan. Observando os dados antropométricos verifica-se que as médias da estatura, peso, IMC, CB e CPan entre os grupos DA e GC não apresentam diferença estatística significativa. Já as médias dos escores da MAN mostraram uma diferença significativa entre os grupos, onde idosos com DA apresentaram média inferior às obtidas pelo grupo GC. Isso significa que idosos com Doença de Alzheimer apresentaram risco de desnutrição ou desnutrição quando comparados a idosos cognitivamente preservados.

Tabela 18. Média e Desvio Padrão para as variáveis estatura, peso, IMC, MAN CB e CPan. dos grupos doença de Alzheimer (DA) e cognitivamente preservados (GC).

	DA	GC	p^1
Estatura (m)	1,57 (0,99)	1,57 (0,06)	0,882
Peso (kg)	60,55 (15,45)	62,21 (9,41)	0,607
IMC (kg/m ²)	24,17 (5,03)	25,06 (3,17)	0,400
MAN (escore)	22,48 (3,24)	29,14 (1,32)	0,000*
CB (cm)	29,06 (5,42)	30,16 (2,72)	0,308
CPan (cm)	32,99 (3,89)	35,01 (2,79)	0,02*

CB: Circunferência do Braço; CPan: Circunferência da Panturrilha; IMC: Índice de Massa Corporal; MAN: Mini Avaliação Nutricional; GC: idosos preservados cognitivamente; DA: doença de Alzheimer. Valores estão apresentados como média e desvio padrão. ¹Teste t de Student. * $P < 0,05$ mostrando diferença estatística significativa entre os grupos.

Outras variáveis que auxiliam a diagnosticar o quadro de desnutrição, circunferências de braço e Panturrilha, não foram sensíveis para tal. Embora encontrado diferença significativa entre as médias, segundo resultados de CPan, tanto o grupo DA quanto o grupo GC não apresentam perda de massa muscular segundo classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde, 1995. Já os resultados da variável CB mostram que tanto mulheres dos grupos GC (% 100,66) e DA (% 91,41) como homens dos grupos GC (% 99,06) e DA (% 104,56) estão classificados segundo a circunferência do braço como estado

nutricional Eutrófico, segundo classificação proposta por Blackburn e Thornton (1979). Não houve diferença significativa entre grupos para esta variável.

Para a variável IMC, tanto o grupo DA quanto o GC estão classificados como eutróficos, não sendo encontrada diferença significativa. Quando dividimos os grupos por sexo, podemos observar que mulheres com DA estão classificadas como risco de déficit ($23,89 \pm 5,35$) e o restante (Mulheres GC – $24,95 \pm 3,52$; Homens DA – $24,80 \pm 4,44$; Homens GC – $25,48 \pm 1,51$) como eutrófico, conforme classificação proposta por Lipschitz (1994). Por outro lado, os valores absolutos mostram que 11 (34,37%) pessoas do grupo DA e 5 (15,62%) do grupo GC estão classificados como desnutridos; 5 (15,62%) pessoas do grupo DA e 7 (21,87%) do grupo GC estão classificados como risco de deficit ; 8 (25%) pessoas do grupo DA e 9 (28,12%) do grupo GC estão classificados como eutróficos; e 8 (25%) pessoas do grupo DA e 11 (34,37%) do grupo GC estão classificados como sobrepeso/obesidade.

A tabela a seguir (tabela19) resume as classificações dos grupos DA e GC nas variáveis IMC, MAN, CPan e CB de acordo com as referidas referências.

Tabela 19. Classificação dos grupos DA e GC para variáveis que avaliam risco de desnutrição/desnutrição.

	DA		GC	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
IMC	Eutrófico	Risco de déficit	Eutrófico	Eutrófico
MAN	Risco de Desnutrição	Risco de Desnutrição	Eutrófico	Eutrófico
CPan	Eutrófico (sem perda de massa muscular)	Eutrófico (sem perda de massa muscular)	Eutrófico (sem perda de massa muscular)	Eutrófico (sem perda de massa muscular)
CB	Eutrófico	Eutrófico	Eutrófico	Eutrófico

CB: Circunferência do Braço; CPan: Circunferência da Panturrilha; IMC: Índice de Massa Corporal; MAN: Mini Avaliação Nutricional.

O resultado encontrado nos testes para as variáveis que avaliam ou predizem os riscos para doenças associadas à obesidade, Razão Cintura/Quadril (RCQ); Razão Cintura/Estatura (RCEst); Circunferencia de Cintura (CC); e Porcentagem de Gordura corporal (%G), estão descritos em média e desvio padrão na tabela 20 a seguir.

Tabela 20. Média e Desvio Padrão para variáveis que avaliam ou predizer os riscos para doenças associadas à obesidade dos grupo DA e GC.

	DA		GC	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
RCQ	0,97 (0,07)	0,87 (0,08)	0,93 (0,03)	0,90 (0,05)
RCEst	0,57 (0,07)	0,52 (0,08)	0,54 (0,04)	0,57 (0,07)
CC	96,5 (10,70)	80,01 (12,49)	89,57 (8,04)	88,46 (9,26)
%G	25,91 (5,21)	27,66 (5,99)	24,82 (3,57)	32,35 (5,60)

Valores estão expressos em média e desvio padrão. DA – Doença de Alzheimer. GC Grupo Idosos cognitivamente preservados. RCQ – relação cintura/quadril; RCEst – Razão Cintura/Estatura; CC – Circunferência de Cintura; %G – Porcentagem de Gordura.

Para a variável RCQ, os homens de ambos os grupos estão classificados como risco moderado de desenvolver doenças cardiovasculares, já as mulheres de ambos os grupos foram classificadas de acordo com o resultado encontrado como alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares, segundo classificação proposta por Heyward e Stolarczyk (2000). Na comparação entre grupos, o Teste *t* de Student não apontou diferença significativa. Já para comparação entre sexo independente do grupo, onde homens apresentaram maiores valores de RCQ ($0,95 \pm 0,05$) quando comparado a mulheres ($0,88 \pm 0,06$), foi verificada diferença significativa.

Para a variável RCEst, apenas as mulheres do grupo DA não apresentam risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, os demais participantes apresentam risco coronariano elevado, de acordo com a classificação proposta por Pitanga e Lessa (2006). Foi encontrada diferença significativa apenas entre as mulheres dos grupos GC e DA para a variável RCEst, onde as do grupo cognitivamente preservados apresentam um maior risco para doenças cardiovasculares quando comparado ao grupo DA.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (1998), para a variável Circunferência de Cintura (CC), tanto homens quanto às mulheres do grupo DA estão classificados como risco elevado para doenças associadas à obesidade. Já no grupo GC, os homens estão classificados como sem risco enquanto as mulheres como risco muito elevado. Na comparação entre grupos e sexo masculino/grupo diferente não foi encontrado diferença significativa. Porém foi apontada diferença significativa no Teste *t* de Student na comparação entre sexo independente do grupo, assim como entre mulheres de diferentes grupos.

De acordo com a classificação do percentual de gordura (%G) na composição corporal de Pollock e Wilmore (1993), o grupo DA está classificado como Abaixo da média com média de 27,10 e desvio padrão de 5,72 e o grupo GC como ruim, com média de 30,70 e desvio padrão de 6,06. Dividindo os grupos por sexo, encontramos que as mulheres do grupo DA estão classificadas como abaixo da média e os homens como média. Já no grupo GC, as mulheres estão classificadas como Muito ruim e os homens como Média. Houve diferença significativa entre as médias dos grupos DA/GC.

A tabela a seguir (tabela) resume as classificações dos grupos DA e GC nas variáveis RCQ, RCEst, CC e %G de acordo com as referidas referências.

Tabela 21. Classificação dos grupos DA e GC para variáveis que avaliam ou predizer os riscos para doenças associadas à obesidade.

	DA		GC	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
RCQ	Risco moderado	Risco alto	Risco moderado	Risco alto
RCEst	Apresenta risco	Não apresenta risco	Apresenta risco	Apresenta risco
CC	Risco elevado	Risco elevado	Sem risco	Risco muito elevado
%G	Média	Abaixo da média	Média	Muito ruim

Razão Cintura/Quadril (RCQ); Razão Cintura/Estatura (RCEst); Circunferência de Cintura (CC); e Porcentagem de Gordura corporal (%G)

7.4 BACE

A análise da expressão da proteína BACE 1 e 2 foi realizada por comparação entre os grupos DA e GC. Os dados utilizados da proteína BACE 1 e 2 para as análises realizadas foram o valor absoluto e a razão entre a expressão das BACE e β actina¹².

A β actina migra no gel de SDS-PAGE com uma banda de massa molecular de 43 kDa. Já BACE 1 migra no gel de SDS-PAGE com uma banda de massa molecular 70kDa, por sua vez a BACE 2 migra no gel de SDS-PAGE com uma banda de massa molecular 69kDa.

¹² A β actina serviu de controle endógeno, pois sua quantidade não varia de sujeito para sujeito, servindo assim para verificar se nenhum erro procedimental foi realizado no momento em que se pipetou o volume de sêrue necessário para se obter 30 μ g de proteína para cada sujeito.

As médias da razão BACE1/ β actina e BACE2/ β actina como as médias dos valores absolutos de BACE 1 e BACE 2 são significativamente menores em idosos preservados cognitivamente do que em idosos com DA como mostram a tabela 22 e figura 8.

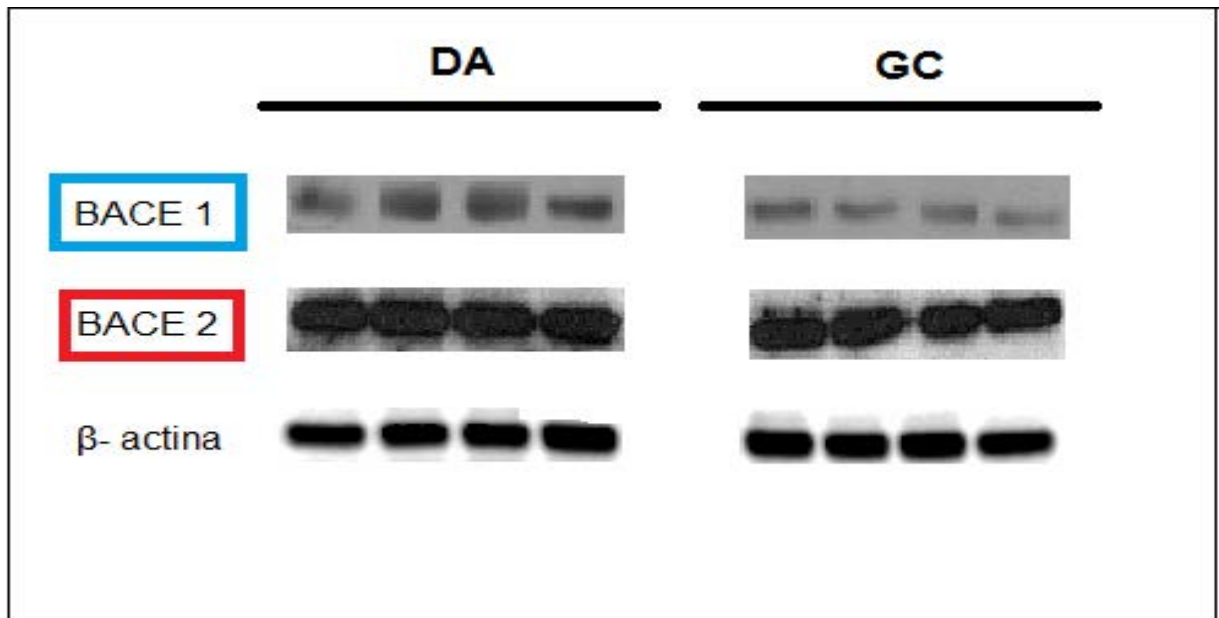


Figura 8. Resultados da análise por Western Blot de BACE1 e BACE 2. DA – Doença de Alzheimer. GC Grupo Idosos cognitivamente preservados.

Tabela 22. Média e desvio padrão para as variáveis BACE1, BACE2, razão BACE1/ β actina e razão BACE2/ β actina dos grupos DA e GC.

	DA	GC	Teste-t P-valor
BACE 1	24412,93 (4057,93)	12290,53 (4675,95)	0,000*
BACE 2	128977,96 (28428,04)	104729,08 (19963,19)	0,000*
BACE1/βactina	1,40 (0,23)	0,70 (0,26)	0,000*
BACE2/βactina	7,41 (1,63)	6,01 (1,14)	0,000*

GC: idosos preservados cognitivamente; DA: doença de Alzheimer. Valores estão apresentados como média e desvio padrão. ¹ Teste *t* de Student. * $P < 0,05$ mostrando diferença estatística significativa entre os grupos.

7.5 Comparação intragrupos (com base o nível de atividade física)

Tanto o grupo DA quanto o grupo GC foi dividido em dois subgrupos no percentil 50 segundo o total de counts de acordo com o acelerômetro. Com esta divisão trabalharemos as variáveis com os grupos separados em: DA mais ativos (DAA) (16 pessoas) e DA menos

ativos(DAMA) (16 pessoas); GC mais ativos (GCA) (16 pessoas) e GC menos ativos (GCMA) (16 pessoas).

Foram utilizadas as variáveis: peso, altura, escolaridade, MEEM, CDR, IMC, MAN, CB, CC, CPan, %G, RCEst, RCQ, QBMI, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE 2 e Razão BACE2/ β actina.

A tabela abaixo apresenta os valores expressos em média e desvio padrão destas variáveis para os grupos DAA e DAMA.

Tabela 23. Valores expressos em média e desvio padrão das variáveis: peso, altura, escolaridade, MEEM, CDR, IMC, MAN, CB, CC, CPan, %G, RCEst, RCQ, QBMI, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE 2 e Razão BACE2/ β actina dos grupos DAA e DAMA.

Variáveis	Grupo		Teste <i>t</i>
	DAA	DAMA	
Peso	64,76 (14,66)	54,42 (13,90)	0,054*
Altura	1,59 (0,11)	1,57 (0,09)	0,490
Escolaridade	5,06 (5,71)	5,60 (3,20)	0,751
MEEM	16,56 (6,16)	18,47 (4,37)	0,332
CDR	1,13 (0,34)	1,33 (0,49)	0,177
IMC	25,37 (4,13)	21,90 (3,86)	0,022*
MAN	24,25 (1,79)	20,43 (3,36)	0,000*
CB	31,25 (3,38)	26,33 (6,08)	0,009*
CC	90,96 (11,21)	79,33 (14,78)	0,019*
CPan	33,88 (4,68)	32,05 (2,68)	0,198
%G	28,52 (6,01)	25,58 (5,17)	0,156
RCEst	0,57 (0,06)	0,51 (0,08)	0,016*
RCQ	0,93 (0,07)	0,86 (0,10)	0,028*
QBMI	7,38 (3,38)	4,09 (2,23)	0,004*
BACE 1	22954,63 (3983,78)	25968,45 (3641,29)	0,036*
Razão BACE1/βactina	1,32 (0,23)	1,49 (0,21)	0,036*
BACE 2	115709,67 (22366,24)	143130,81 (27927,92)	0,005*
Razão BACE2/βactina	6,65 (1,29)	8,23 (1,61)	0,005*

DAA: DA mais ativos; DAMA: DA menos ativos. Teste *t* de Student. * $P < 0,05$ mostrando diferença estatística significativa entre os grupos.

Na comparação intragrupo DA, houve diferença estatística significativa para as variáveis peso, IMC, MAN, CB, CC, RCEst, RCQ, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE2, Razão BACE2/ β actina e QBMI, segundo Teste t de Student. Podemos dizer que idosos com Doença de Alzheimer mais ativos apresentam menores valores de BACE1 e BACE2 quando comparados aos menos ativos.

Além do mais, o grupo mais ativo mostrou valores maiores para peso, IMC, MAN, CB, CC, RCEst, RCQ, quando comparados aos menos ativos. De acordo com a classificação para as variáveis IMC, MAN e CB o grupo DAA apresenta um melhor quadro nutricional melhor quando comparado ao grupo DAMA, como podemos ver na tabela abaixo.

Tabela 24. Classificação segundo referencias para as variáveis IMC, MAN e CB para os grupos DAA e DAMA.

Variável	DAA	DAMA
IMC	Eutrófico	Desnutrição
MAN	Eutrófico	Risco de Desnutrição
CB	Eutrófico	Desnutrição Leve

DAA: DA mais ativos; DAMA: DA menos ativos.

Por outro lado, o grupo DAA apresenta um pior quadro nutricional para os instrumentos que avaliam risco para doenças associadas ao sobrepeso/obesidade comparado ao grupo DAMA (tabela.).

Tabela 25. Classificação segundo referencias para as variáveis CC, RCEst e RCQ para os grupos DAA e DAMA.

Variável	DAA	DAMA
CC	Risco muito elevado	Não apresenta risco
RCEst	Apresenta risco em desenvolver	Não apresenta risco
RCQ	Risco muito alto	Risco alto

DAA: DA mais ativos; DAMA: DA menos ativos.

A tabela abaixo apresenta os valores expressos em média e desvio padrão destas variáveis para os grupos GCA (grupo controle ativos) e GCMA (grupo controle menos ativos).

Tabela 26. Valores expressos em média e desvio padrão das variáveis: peso, altura, escolaridade, MEEM, CDR, IMC, MAN, CB, CC, CPan, %G, RCEst, RCQ, QBMI, BACE1, Razão BACE1/ β actina, BACE 2 e Razão BACE2/ β actina dos grupos GCA e GCMA.

Variáveis	Grupo		Test <i>t</i>
	GCA	GCMA	
Peso	62,83 (9,50)	61,61 (9,59)	0,721
Altura	1,59 (0,06)	1,56 (0,07)	0,132
Escolaridade	8 (5,2)	4,63 (3,70)	0,043*
MEEM	27,69 (2,60)	27,19 (2,37)	0,574
IMC	24,76 (3,17)	25,37 (3,26)	0,595
MAN	28,91 (1,73)	29,38 (0,72)	0,326
CB	29,53 (2,71)	30,81 (2,67)	0,186
CC	85,72 (9,78)	91,69 (6,99)	0,056*
CPan	34,59 (3,75)	35,43 (1,31)	0,405
%G	29,12 (6,47)	32,28 (5,36)	0,142
RCEst	0,54 (0,06)	0,59 (0,05)	0,022*
RCQ	0,89 (0,05)	0,92 (0,04)	0,131
QBMI	12 (4,13)	8,79 (2,72)	0,014*
BACE 1	10048,43 (4047,21)	14532,64 (4252,35)	0,005*
Razão	0,58 (0,23)	0,84 (0,24)	0,005*
BACE1/βactina			
BACE 2	101459,16 (19836,28)	107999,01 (20182,63)	0,363
Razão	5,83 (1,14)	6,21 (1,16)	0,363
BACE2/βactina			

GCA: GC mais ativos; GCMA: GC menos ativos. Teste *t* de Student. * $P < 0,05$ mostrando diferença estatística significativa entre os grupos.

Na comparação intragrupo GC, houve diferença significativa para as variáveis escolaridade, CC, RCEst, BACE, Razão BACE1/ β actina e QBMI, segundo Teste *t* de Student. ($P < 0,05$).

Pode-se dizer que idosos cognitivamente preservados mais ativos apresentam menores valores de BACE1, razão BACE1/ β actina e maior escolaridade quando comparados aos menos ativos.

Além do mais, o grupo mais ativo mostrou valores menores para CC e RCEst quando comparados aos menos ativos. Embora, de acordo com a classificação para estas variáveis, os grupos apresentam risco de desenvolver doenças cardiovasculares segundo os valores de RCEst e de acordo com classificação de CC, o grupo GCA apresenta risco elevado e o grupo GCMA risco muito elevado para doenças associadas a obesidade.

7.6 CORRELAÇÕES

7.6.1 GRUPO DA

Não houve correlação significativa das variáveis MEEM e razão/MEEM com as variáveis BACE1, BACE2, razão BACE1/ β actina e razão BACE2/ β actina.

Correlação entre a expressão da BACE e o nível de atividade física.

Os resultados da correlação da BACE1/ β actina apontam que houve correlação significativa positiva com BACE2/ β actina (,517/moderada) e com CDR (,346/fraca); e negativa com counts de atividade física moderada/vigorosa (AFMV) (-,766/forte). Para BACE 1 foram encontrados valores próximos aos encontrados para a variável BACE1/ β actina, como vemos na tabela abaixo.

Tabela 27. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 1 e razão BACE1/ β actina com AFMV, razão BACE2/ β actina e CDR.

	AFMV	BACE2/ β actina	CDR
BACE 1/βactina	-,766**	,517**	,346*
	0,00	0,003	0,05
BACE 1	-,767**	,517**	,348*
	0,00	0,003	0,05

Counts em atividade física moderada vigorosa (AFMV), **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

Já os resultados da correlação da BACE2/ β actina apontam que houve correlação significativa positiva com BACE1/ β actina (,517/moderada) e com CDR (,382/fraca); e negativa com counts de atividade física moderada/vigorosa (AFMV) (-,647/moderado) e Total de Counts de atividade física (-,511/moderada). Valores próximos são encontrados para a variável BACE 2, como mostra a tabela abaixo.

Tabela 28. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 2 e razão BACE2/ β actina com AFMV, Total de Counts em atividade física, razão BACE1/ β actina e CDR.

	AFMV	Total Counts	BACE1/ β actina	CDR
BACE 2/βactina	-,647**	-,511**	,517**	,382*
	0,000	0,003	0,003	0,034
BACE 2	-,647**	-,512**	,517**	,381*
	0,000	0,003	0,003	0,034

Counts em atividade física moderada vigorosa (AFMV), Total de Counts. **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

Correlação entre a expressão da BACE e o Estado Nutricional.

Para as correlações entre expressão das proteínas BACE e variáveis do estado nutricional foram encontradas correlações significativas negativas entre BACE1/ β actina e Circunferência do Braço (CB) (-,415/moderada), BACE2/ β actina e Circunferência de Braço (CB) (-,436/moderada) e BACE2/ β actina e Mini Avaliação Nutricional (MAN) (-,654/moderada).

Tabela 29. Coeficiente de correlação de Pearson referente as concentrações da razão BACE1/ β actina e BACE2/ β actina CB e MAN.

	CB	MAN
BACE1/βactina	-,415*	-
	0,020	
BACE2/βactina	-,436**	-,654**
	0,014	0,000

Circunferencia de Braço (CB) e Mini Avaliação Nutricional (MAN); **Correlação é significativa no nível 0,01; * Correlação é significativa no nível 0,05.

Correlação entre Nível de Atividade Física e o Estado Nutricional.

Os resultados da correlação das variáveis de nível de atividade física (AFMV, Counts Sedentário e Total de Counts) apontam que houve correlação significativa positiva entre: AFMV e IMC (,486/moderada), e CB (,432/moderada); Counts em atividades Sedentárias (Sedentário) e IMC (,537/moderado), e MAN (,509/moderado), e CB (,370/fraco), e CC (,380/fraco), e %G (,355/fraco), e RCEst (,394/fraco), e RCQ (,351/fraco); Total de Counts e

IMC (,559/moderado), e MAN (,660/moderado), e CB (,516/moderado), e CC (,448/moderado), e %G (,430/moderado), e RCEst (,466/moderado), e RCQ (,435/moderado).

Tabela 30. Coeficiente de correlação de Pearson referente às variáveis de nível de atividade física e estado nutricional.

	IMC	MAN	CB	CC	%G	RCEst	RCQ
AFMV	,486** 0,006	-	,432* 0,015	-	-	-	-
Sedentário	,537** 0,002	,509** 0,003	,370* 0,040	,380* 0,035	,355* 0,05	,394* 0,028	,351* 0,05
Total de	,559**	,660**	,516**	,448*	,430*	,466**	,435*
Counts	0,001	0,000	0,003	0,012	0,016	0,008	0,015

Counts em atividade física moderada vigorosa (AFMV), Counts em atividades sedentárias (Sedentário), Total de Counts, Índice de massa corporal (IMC), Mini Avaliação Nutricional (MAN), Circunferência do Braço (CB), Circunferência de Cintura (CC), Porcentagem de Gordura corporal (%G), Razão Cintura/Estatura (RCEst) e Razão Cintura/Quadril (RCQ); **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

7.6.2 GRUPO GC

Não houve correlação significativa das variáveis MEEM e razão/MEEM com as variáveis BACE1, BACE2, razão BACE1/ β actina e razão BACE2/ β actina.

Correlação entre a expressão da BACE e o nível de atividade física.

Os resultados da correlação da BACE1/ β actina apontam que houve correlação significativa positiva com BACE2/ β actina (,474/moderada); e negativa com counts de atividade física moderada/vigorosa (AFMV) (-,724/forte) e Total de Counts (-,346/fraca). Para BACE 1 foram encontrados valores próximos aos encontrados para a variável BACE1/ β actina, como vemos na tabela abaixo.

Tabela 31. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 1 e razão BACE1/ β actina com variáveis referente a nível de atividade física.

	BACE2/ β actina	AFMV	Total Counts
BACE1	,474**	-,724**	-,346*
	0,006	0,000	0,052
BACE1/βactina	,473**	-,725**	-,345*
	0,006	0,000	0,053

Counts de atividade física moderado/vigoroso (AFMV), Total de Counts em atividade física e razão BACE1/ β actina; **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

Já os resultados da correlação da BACE2/ β actina apontam que houve correlação significativa positiva com BACE1/ β actina (,473/moderada); e negativa com counts de atividade física moderada/vigorosa (AFMV) (-,600/moderado). Valores próximos são encontrados para a variável BACE 2, como mostra a tabela abaixo.

Tabela 32. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da BACE 2 e razão BACE2/ β actina com AFMV.

	BACE1/ β actina	AFMV
BACE2	,473**	-,601**
	0,006	0,000
BACE2/βactina	,473**	-,600**
	0,006	0,000

Counts em atividade física moderada vigorosa (AFMV). **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

Correlação entre a expressão da BACE e o Estado Nutricional.

Para as correlações entre expressão das proteínas BACE e variáveis do estado nutricional foram encontradas correlações significativas positivas entre BACE1/ β actina e Circunferência do Braço (CB) (,584/moderada), Circunferência de Cintura (CC) (,550/moderada), Porcentagem de Gordura (%G) (,545/moderada) e Razão Cintura/Estatura (RCEst) (,574/moderada). Para a razão proteica BACE2/ β actina foram encontradas correlações significativas positivas com Circunferência de Cintura (CC) (,357/fraca) e porcentagem de gordura (%G) (,459/moderada).

Tabela 33. Coeficiente de correlação de Pearson referente às concentrações da razão BACE1/ β actina e BACE2/ β actina com variáveis do estado nutricional.

	CB	CC	%G	RCEst
BACE1/βactina	,584**	,550**	,545**	,574**
	0,000	0,001	0,001	0,001
BACE2/βactina	-	,357*	,459**	-
		0,045	0,008	

Circunferência de Braço (CB), Circunferência de Cintura (CC), porcentagem de gordura (%G) e Razão Cintura/Estatura (RCEst); **Correlação é significativa no nível 0,01; * Correlação é significativa no nível 0,05.

Correlação entre Nível de Atividade Física e o Estado Nutricional.

Os resultados da correlação das variáveis de nível de atividade física (AFMV, Counts Sedentário e Total de Counts) apontam que houve correlação significativa negativa entre: APMV e IMC (-,408/moderada), e CB (-,615/moderada), e CC (-,723/forte), CPan (-,498/moderada), e %G (-,723/forte), e RCEst (-,715/forte) e RCQ (-,488/moderada); Total de Counts e CC (-,426/moderado), e RCEst (-,460/moderado), e RCQ (-,382/fraca).

Tabela 34. Coeficiente de correlação de Pearson referente às variáveis de nível de atividade física com estado nutricional.

	IMC	CB	CC	CPan	%G	RCEst	RCQ
AFMV	-,408*	-,615**	-,723*	-,498**	-,728**	-,715**	-,488**
	0,020	0,000	0,020	0,004	0,000	0,000	0,005
Total			-,426*			-,460**	-,382*
Counts	-	-	0,015	-	-	0,008	0,031

Counts em atividade física moderada vigorosa (AFMV), Total de Counts, Índice de massa corporal (IMC), Circunferência do Braço (CB), Circunferência de Cintura (CC), Circunferência de Panturrilha (CPan) Porcentagem de Gordura corporal (%G), Razão Cintura/Estatura (RCEst) e Razão Cintura/Quadril (RCQ); **Correlação é significativa no nível 0,01; *Correlação é significativa no nível 0,05.

8 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi analisar o nível de atividade física, estado nutricional e níveis plasmáticos de BACE1 e BACE2 em idosos com doença de Alzheimer nos estágios leve e moderado, e em idosos neurologicamente preservados. Os resultados mostram idosos com doença de Alzheimer apresentam menor nível de atividade física, maiores níveis de BACE e pior estado nutricional geral quando comparado a idosos sem demência. Além do mais, tanto idosos sem demência, quanto aqueles com doença de Alzheimer com maior nível de atividade física apresentam menores valores de BACE quando comparados aos menos ativos, confirmando assim a hipótese inicial para este estudo.

Para comparação de grupos, algumas variáveis que poderiam intervir foram controladas, tais como: sintomas depressivos, através do instrumento GDS; e escolaridade pela razão anos de estudo e escore obtido no MEEM. Não houve diferença entre grupos para estas duas variáveis.

Não foi possível controlar a idade dos participantes, onde houve uma diferença significativa entre grupos, sendo que o grupo DA apresentou média de idade superior ao apresentado pelo grupo GC. A literatura mostra que tanto a incidência quanto a prevalência da DA esta relacionada com a idade. Sendo que quanto maior a faixa etária maior o numero de casos e maior o risco de desenvolver algum tipo de demência (HEBERT et al., 1995).

Para outras variáveis desta pesquisa, como a BACE, não existem estudos que verificaram a relação da concentração dessas proteínas em diferentes faixas etárias ou com idades avançadas. Por outro lado, sabe-se que o nível de atividade física sofre influência de fatores como idade, sexo, nível socioeconômico, escolaridade, contextos ambientais e sociais, como o acesso a espaços físicos atrativos e comorbidades associadas (GOOBI et al., 2008).

Para a variável MEEM_bruto, os resultados encontrados neste estudo (média de 27 no grupo GC e 17 no Grupo DA) são similares aos encontrados por Colciaghi em dois diferentes estudos de seu grupo (2002 e 2004), onde apresentaram médias no escore do MEEM de 27 e 29 para o Grupo Controle e 18 e 23 para o Grupo DA respectivamente, cabe uma ressalva para o estudo de 2004 onde os sujeitos do grupo DA apresentavam diagnóstico muito leve ou leve.

Os resultados deste estudo para o Nível de Atividade Física (NAF) mostram que para todos os testes propostos para mensurar (acelerômetro e QBMI), idosos com DA apresentam menor NAF comparado a idosos cognitivamente preservados. No grupo de idosos com DA, 20% não realizavam 30 minutos por dia de atividade física moderada a vigorosa pelo menos 5

ou mais dias na semana como recomendado pela ACSM (2014). Já entre os idosos preservados cognitivamente todos seguiam as recomendações do nível de atividade física semanais.

Tanto no escore do QBMI quanto nas três divisões segundo o acelerômetro (total de counts, counts de atividade sedentária e counts para atividade moderada/vigorosa), idosos do grupo DA apresentam média inferior ao apresentado pelo grupo GC. Diversos estudos mostraram resultados similares: utilizando o QBMI estudo realizado por Christofolletti et al. (2006) encontrou um score de 2,59 pontos; OLIANI (2007) 1,2 pontos; Stein et al. (2012) 2,39 pontos; Vital et al. (2012) 1,8 pontos; e Pedroso (2012) 2,4 pontos; Já com o pedômetro foi verificado $3418 \pm 3153,5$ passos para idosos com DA (PEDROSO, 2012). Todos esses estudos classificaram idosos com DA com baixo nível de atividade física. Outro estudo mostrou que, independente do método empregado, seja por medidas indiretas ou diretas, o nível de atividade física de idosos com DA é baixo (LIMA, 2010).

Ainda sobre o estudo de Pedroso (2012), a autora faz uma ressalva quanto a manutenção e monitoramento do pedômetro, estes foram realizados pelos cuidadores dos idosos com DA, os quais realizam não apenas suas atividades pessoais, mas também cuidam de idosos com demência, assim tendem a ter um aumento de sobrecarga, dificultando a manutenção do pedômetro.

No caso do acelerômetro, essas limitações puderam ser controladas, tendo em vista que o software possibilita analisar os dados de modo que temos o controle dos momentos em que os participantes não utilizaram o aparelho. Além disso, o acelerômetro permite a captação do movimento em três eixos, o que não é possível com o pedômetro tornando-o menos sensível à mensuração de alguns tipos de atividades. No entanto, também houve algumas limitações quanto à utilização do acelerômetro apenas pelos idosos com DA que não possuíam um cuidador ou familiar formal diário. O esquecimento de colocar e retirar o aparelho nos momentos certos (banhar-se e dormir) era recorrente. Para garantir a utilização do instrumento por esses idosos foi necessário o controle através de ligações diárias. Tais considerações apontam para a necessidade de se criarem instrumentos específicos para mensuração do nível de atividade física de idosos com demência (LIMA et al., 2010).

Quanto ao estado nutricional, foram encontrados valores inferiores de MAN no grupo DA quando comparado ao grupo GC, classificando o grupo de idosos com Doença de Alzheimer como risco de desnutrição. Já os idosos cognitivamente preservados estão classificados como eutróficos. Valores similares foram encontrados em estudo realizado por Olde Rikkert et al. (2014), onde idosos com doença de Alzheimer nos estágios mais leves e

ausentes de desnutrição proteico/energética quando comparado com idosos sem demência apresentaram diferenças em níveis de alguns micronutrientes, no perfil de ácidos graxos e na MAN.

Embora os resultados do presente estudo mostrem um risco de desnutrição no grupo DA, outras variáveis como IMC não foi sensível para mostrar alteração nutricional, classificando os idosos como eutróficos. Dados similares foram encontrados por Machado et al. (2009), onde seu estudo apontou que idosos com DA leve e moderada, em sua maior parte, apresenta estado nutricional de eutrofia, com consumo dietético adequado de carboidratos, proteínas, lipídeos e vitamina C, embora com baixo consumo alimentar de vitamina E.

Outros estudos demonstraram que idosos com DA em comparação com grupos controles apresentam perda de peso/desnutrição (GILLETTE-GUYONNET et al., 2000; GUÉRIN et al., 2005; OUSSET et al. 2008; SERGI et al., 2013). A razão para tal quadro ainda não está perfeitamente elucidada, sendo assim diversas hipóteses tem sido propostas para explicá-lo, como atrofia do Córtex Temporal Mesial (CTM), que está envolvido com a alimentação; aumento das necessidades energéticas; e distúrbios biológicos (GILLETTE-GUYONNET et al., 2000)

Nossos resultados não mostraram perda de massa muscular pelas variáveis CPan e CB na comparação entre grupos DA e GC, fato este oposto ao encontrado por Bruns et al. (2010), de acordo com sua pesquisa, a massa muscular sofre um declínio em idosos com DA nos estágios mais leves em comparação com grupos controles de indivíduos sem comprometimento cognitivo. Sendo que, a perda de massa muscular é acelerada na DA e associada à atrofia cerebral e desempenho cognitivo. Essa relação (CB ou CPan com MEEM) tão pouco foi encontrada em nosso estudo, talvez seja resultado de testes não muito sensíveis para avaliar perda de massa muscular, sendo necessário instrumentos mais específicos, como níveis séricos de albumina.

Este lado controverso da classificação do estado nutricional pode ser explicado por se tratar de um estudo transversal e o grupo DA ser formado basicamente por idosos no estágio leve da doença. Ferramentas como IMC, CB e CPan não foram capazes de mostrar a perda de peso e massa muscular ou alteração no quadro de nutricional característicos com a evolução da doença. Apenas instrumentos mais específicos, como o MAN, mostraram diferença significativa, uma vez que este teste faz uma varredura mais precisa em torno do problema. Estudo realizado por Góes (2012) mostrou que com o progresso da doença ocorre um declínio nos valores de MAN, porém, mesmo com uma redução dos valores absolutos, não

encontraram diferença significativa para as variáveis CB, CPan e IMC entre os diferentes estágios da doença.

O IMC, embora não represente a composição corporal destes participantes, é um instrumento até hoje utilizado por sua facilidade de aplicação e obtenção dos dados necessários para seu cálculo (peso e estatura), além do mais apresenta correlação com mortalidade e diversas comorbidades, como: doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, e, mais recentemente, a doença de Alzheimer (BUCHMAN et al., 2006).

Para os instrumentos que mensuram as variáveis ligadas ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares e composição de gordura corporal ambos os grupos estão classificados com risco ou alto risco em desenvolver comorbidades. Apenas na porcentagem de gordura (%G) mulheres do grupo DA apresentam um quadro de “média” enquanto as mulheres do grupo GC estão classificadas “acima da média”, todos os outros resultados mostram um quadro alarmante. Fato este pode ser justificado pela alteração no padrão alimentar e perfil nutricional, estes evidenciados pela redução da desnutrição e aumento da obesidade de forma significativa, sendo um dos graves problemas de saúde pública. Esse aumento está diretamente relacionado com o aumento do consumo de calorias e baixa prática de atividade física. (BATISTA FILHO et al., 2008).

A soma de todos estes fatores reflete no perfil da saúde da população brasileira, a qual está caracterizada pela predominância das doenças crônicas, por exemplo: níveis alterados de colesterol e triglicérides, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e outras (SCHIMIDT et al., 2011). Com relação as prevalência de enfermidades secundárias, os achados do presente estudo mostram que 60,9% dos participantes apresentam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), sendo que desses 69,2% são idosos com DA, além de 37,5% dos idosos apresentarem colesterol alto, 29,6% diabetes mellitus e 12,5% algum tipo de cardiopatia. Estes dados corroboram com pesquisa realizada por Machado et al. (2009), a qual mostrou que a HAS é a enfermidade secundária mais prevalente em pacientes com DA no estágio leve e moderado (52%). Além do mais, estudo de Balakrishnan et al. (2005) mostrou correlação entre níveis plasmáticos de beta amiloide 42 e elevada gordura corporal em idosos saudáveis sugerindo que a composição corporal tem influência direta na Doença de Alzheimer.

Estes dados referentes ao quadro nutricional ganham força quando dividimos os grupos em dois subgrupos, ajudando a melhor entender o comportamento para esta população. Para o grupo DA, o subgrupo DAA apresentam maiores valores de peso, IMC, MAN, CB, CC, RCQ e RCEst quando comparados ao DAMA. Somado a isso, os subgrupos não

apresentaram alteração na porcentagem de gordura (%G), levando a conclusão que as alterações nos parâmetros nutricionais são por conta do aumento ou manutenção da massa magra e/ou da densidade óssea. O que proporcionaria uma melhora na capacidade aeróbia e funcional, flexibilidade articular, equilíbrio (redução no risco de quedas), além de promover uma maior fixação de cálcio nos ossos, auxiliando na prevenção e no tratamento da osteoporose e a um aumento na qualidade de vida (NOBREGA et al., 1999).

A associação para o grupo DA entre as variáveis do nível de atividade física com as variáveis do estado nutricional mostrou correlações positivas, onde quanto maior o total de counts maiores os valores para estas variáveis. Estes resultados evidenciam que para a população com demência de Alzheimer, a qual é caracterizada por possuir um pior estado nutricional, a atividade física pode ser um fator protetor, ou seja, quanto maior o nível de atividade física melhor o estado nutricional. Embora um comportamento mais ativo eleve valores como IMC, quando pensamos em um grupo que por questões neurofisiopatológicas apresenta um quadro de prejuízo nutricional, este aumento passa a ser benéfico (o grupo DA mostrou correlação entre a CDR e IMC ($p=0,043/-,360$ /fraca); e CDR e MAN ($p=0,000/-,673$ /moderada), mostrando que quanto menor o estágio da DA maior os valores de IMC e MAN), reforçando ainda mais pelas classificações referentes a estas variáveis, onde os participantes do subgrupo DAA estão classificados como eutróficos segundo IMC, MAN e CB, já o DAMA está classificado como desnutrição, risco de desnutrição e desnutrição leve, respectivamente.

Para o grupo GC, o subgrupo GCA apresentou maiores valores de CC e RCEst quando comparados ao subgrupo GCMA, assim como os mais ativos apresentaram maior escolaridade (em anos). Embora tenhamos este resultado, outro estudo mostrou que o nível de escolaridade não influencia o nível de atividade física de idosos (QUANDROS JUNIOR, et al., 2011).

Vale ressaltar ainda que para a comparação entre subgrupos DAA e GCA foi encontrada diferença significativa apenas para as variáveis MAN ($p=0,000$), counts para atividades moderada/vigorosa ($p=0,013$) e total de counts ($p=0,000$), onde idosos com DA apresentaram valores menores quando comparados a idosos cognitivamente preservados para todas as variáveis.

Quanto aos níveis plaquetários de BACE 1 e BAC 2, este estudo demonstrou que idosos com DA apresentam valores maiores quando comparado a idosos cognitivamente preservados, corroborando com pesquisas da última década, as quais mostraram que os níveis proteicos e a atividade da BACE estão aumentados no cérebro com DA, quando comparado

com idosos neurologicamente saudáveis, mesmo nos estágios mais iniciais da DA, ou até mesmo antes do diagnóstico clínico da demência (BASI et al. 2003; SUN et al. 2005). Outros estudos já encontraram que a expressão e atividade das β -secretases estão elevadas nas regiões do cérebro mais afetadas pela doença (YANG et al., 2003; JOHNSTON et al., 2005), além de elevadas concentrações de BACE 1 em neurônios próximos as placas senis (Zhao et al., 2007).

Encontramos correlação positiva e moderada entre BACE 1 e BACE 2 tanto grupo DA como no grupo GC, assim como Holler et al. (2012) que demonstrou que aumentos relacionados com a doença em BACE1 são acompanhados por aumentos correspondentes em BACE2 em fase precoce da doença. Além disso, estes aumentos não necessariamente acompanham o envelhecimento ou a deposição do peptídeo β A no cérebro. Encontraram ainda que a quantidade e atividade das proteínas BACE 1 e BACE 2 estão aumentadas no início da progressão da doença de Alzheimer e antes do aparecimento de demência. Esta descoberta indica que o aumento da atividade das β -secretases é uma característica precoce da doença e pode ter um papel causal na neuropatologia de desenvolvimento.

Por outro lado, diferente do encontrado neste estudo, onde valores de BACE 2 estão elevados comparados a controles, pesquisa realizada por Ahmed e colaboradores (2010) mostrou que a atividade da BACE 2 no cérebro com DA não está significativamente alterada, sendo que para este autor, este fato indicaria que provavelmente a BACE 1 contribui para a maior parte da β A produzida no cérebro. Existe uma forte evidência que a BACE 1 é a principal secretase responsável pela formação da β A no cérebro, o que pode ser evidenciado quando a eliminação da BACE 1 em ratos aboliu completamente a produção e deposição de β A (VASSAR, 2004). Ao mesmo tempo, a deficiência de BACE 1 foi capaz de reestabelecer o sistema colinérgico, atenuar a perda neuronal e os déficits de memória, além de promover uma grande redução nos níveis de A β 42 (LUO et al., 2001; OHNO et al., 2004; OHNO et al., 2007).

Estes dados contraditórios evidencia a necessidade de novos estudos que busquem compreender melhor os níveis de BACE 2 assim como sua função em nosso sistema, principalmente sua ação cerebral. Uma melhor compreensão das funções normais de BACE 1 e BACE 2, assim como o efeito destas alterações em diferentes estados de doença, é essencial para o futuro desenvolvimento de terapêuticas DA.

Talvez o principal achado deste estudo, seja no grupo DA, a correlação negativa forte entre níveis plaquetários de BACE 1 com counts de atividades moderada/vigorosas, assim como a correlação positiva com a CDR, ou seja, valores desta proteína estão diretamente

ligadas ao nível de atividade física e progressão da doença de Alzheimer. Assim como para a BACE 2, que mostrou estar correlacionada negativamente com counts de atividades moderada/vigorosas, total de counts e MAN; e positivamente com o estágio da doença (CDR). Na comparação entre os subgrupos, fica evidente o efeito da atividade física nesta proteína, onde o subgrupo mais ativo (DAA) apresentou valores menores quando comparado ao subgrupo menos ativo (DAMA) tanto para BACE 1 ($p=0,036$) quanto para BACE 2 ($p=0,005$).

Comportamento similar é visto no grupo formado por idosos cognitivamente preservados. A proteína BACE 1 mostrou estar correlacionada negativamente com counts de atividades moderada/vigorosas e total de counts; e positivamente com CB, CC, RCEst e %G. Demonstrando uma relação direta na concentração desta proteína com nível de atividade física e parâmetros da composição corporal, destacando a porcentagem de gordura. Já para BACE 2 encontramos correlação negativa apenas para counts atividades moderada/vigorosas; e positiva com a %G. Na comparação entre subgrupos, encontramos que os mais ativos (GCA) apresentam menores valores para BACE 1 ($p=0,005$) quando comparado com os menos ativos (GCMA).

Estudo em modelo animal realizado Yu et al. (2013) mostrou o efeito da atividade física nas concentrações apenas de BACE 1, onde o treinamento em esteira regulou negativamente níveis desta proteína, além de melhorar significativamente a aprendizagem e desempenho da memória em ratos idosos. Na mesma linha, Kang et al. (2013) mostrou que este treinamento foi capaz de estacionar o comprometimento da memória além de reduzir a deposição de β -amiloide através de uma regulação negativa de BACE 1, porém não mostraram por qual via a atividade física atua nesta proteína. Em 2005, Adlar et al. tentaram mostrar que a eliminação da β -amiloide agregada pela ação da atividade física seria através do aumento da Neprilisina e não pelo declínio da BACE 1.

Fica evidente que os mecanismos que explicam essa influência da atividade física nas concentrações de BACE não estão claros e precisam ser foco de novos estudos. O que podemos encontrar nas referências bibliográficas são evidências da influência e benefícios da atividade física em outros mecanismos que interferem no quadro geral da DA, como por exemplo, a acetilcolina. A relação entre exercício e sistema colinérgico surge a partir de estudos experimentais em animais, em que se observou o aumento significativo da liberação de acetilcolina em ratos, assim como uma maior atividade colinérgica com uma maior velocidade de deslocamento (VIVAR et al., 2013).

Outros benefícios que o exercício físico é capaz de induzir são a neurogênese e a neuroplasticidade, por meio de moléculas neurotróficas, produzidas tanto pelos neurônios como por tecidos periféricos, como o músculo esquelético. Entre essas substâncias destaca-se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (LESSMANN, 2009), sendo considerado o principal agente que promove a relação exercício físico e conectividade funcional e cerebral (FOSTER, 2015). Elas atuam como fatores de crescimento, sendo essenciais para a diferenciação, crescimento e sobrevivência de neurônios, assim como para formação de novas sinapses. Nesse sentido, o exercício pode aumentar a proliferação de células tronco neurais e sua diferenciação em neurônios, o que pode ser responsável pelo aumento da memória e do aprendizado (FOSTER et al., 2011).

Esses benefícios da atividade física tanto na saúde em geral quanto na demência de Alzheimer estão atreladas a duração, intensidade e frequência da prática. O exercício físico pode induzir um aumento da liberação de óxido nítrico, levando a uma melhora na função vascular cerebral, assim como em sua perfusão, e por consequência uma atenuação nas disfunções endoteliais na DA. Pode ainda aumentar a atividade anti-inflamatória, liberação de acetilcolina e níveis de t-PA¹³ que, consequentemente, elevam a atividade de plasmina, estimulando a degradação de β A e, consequentemente, reduzindo o dano neuronal. (EGGERMONT et al., 2006).

Por outro lado, níveis mais elevados de aptidão aeróbia estão associados com o aumento do volume do hipocampo, melhor desempenho da memória e manutenção ou melhora na função executiva central em idosos com comprometimento cognitivo leve e DA (ERICKSON et al., 2009; FOSTER et al., 2011). Neste sentido, estudo realizado por Vital (2012) evidenciou que idosos com DA que participaram de um protocolo de treinamento com pesos obtiveram melhoras nas funções cognitivas e memória.

Cada vez mais a inatividade física está relacionada com o declínio cognitivo durante o envelhecimento e ao risco a demências, como a DA. Em contraste, a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo traz importantes benefícios sobre a saúde em geral. A atividade física regular é apontada como uma importante medida não-farmacológica e de relativo baixo custo econômico para a prevenção da DA (NORTON et al., 2014).

Outra possível explicação das alterações plaquetárias de BACE 1 e 2 por conta do nível de atividade física e parâmetros nutricionais é a epigenética¹⁴, sendo o papel dos

¹³ Ativador do plasminogênio tecidual (abreviado como t-PA, AP-t ou PLAT) é uma protease sérica secretada que converte a proenzima plasminogênio em plasmina, que é uma enzima fibrinolítica. A principal função do tPA é no sistema de coagulação. Especificamente, a tPA catalisa a conversão do plasminogênio em plasmina.

¹⁴ A epigenética é definida como modificações do genoma que são herdadas pelas próximas gerações, mas que não alteram a sequência do DNA.

mecanismos epigenéticos na função e homeostasia do sistema nervoso central e sua regulação em doenças um dos processos mais promissores na busca de um melhor entendimento de doenças degenerativas, como a DA (LANDGRAVE-GÓMEZ et. al., 2015). Múltiplos fatores, intrínsecos e extrínsecos, relacionados à idade ou não podem prejudicar ou beneficiar a integridade do cérebro idoso, o que aceleraria ou protegeria contra o declínio neural e cognitivo, característico da doença; entre eles estão a atividade física e a alimentação (CHIU et al. 2014).

Neste sentido, um estudo relatou que o exercício físico moderado de corrida em esteira é capaz de induzir mudanças epigenéticas no encéfalo de ratos, o que pode alterar a atividade transcricional, e assim, modular a expressão de genes específicos envolvidos com a função cerebral, sendo esta modulação está relacionada com a idade (ELSNER, 2014).

Como limitação do estudo, por conta da nota de corte escolhida, não foram analisados os níveis de atividade leve, já que esta categoria não está englobada pelos counts de comportamento sedentário. Possivelmente esse tipo de atividade deve ser mais praticado em idosos com DA, tendo em vista que os mesmos apresentam distúrbios comportamentais que geralmente acarretam em maiores níveis de agitação e/ou perambulação, os quais não foram levados em consideração, pois se enquadram em atividade física leve. Este fato pode ser observado nos resultados desta pesquisa, onde os idosos com DA apresentaram menores tempos de comportamento sedentário quando comparados ao GC. Em contrapartida os idosos do GC podem ter apresentado maiores tempos de comportamento sedentário por permanecerem mais tempo realizando atividades moderadas/vigorosas, apresentando assim, maiores tempos de descanso.

Além disso, os mecanismos subjacentes ao efeito da atividade física sobre a proteína ainda precisam ser mais elucidados para se verificar quais outras possíveis variáveis podem influenciar em sua produção ou redução em níveis centrais.

9 CONCLUSÃO

Com o presente estudo pode-se verificar que idosos com DA apresentaram maiores concentrações de BACE, menor nível de atividade física e um pior estado nutricional quando comparados aos idosos preservados cognitivamente.

Em ambos os grupos quanto maior o número de counts para atividade física moderada/vigorosa, menores foram as concentrações das BACE. Assim como, para o grupo DA, quanto mais avançada a doença, maiores são os valores destes biomarcadores.

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a mostrar a relação do nível de atividade física e estado nutricional nas concentrações da proteína BACE 1 e BACE 2. Também mostrou que tanto os idosos com DA como os cognitivamente preservados mais ativos tem menores concentrações de BACE. Porém são necessários mais estudos envolvendo essas variáveis com o objetivo de compreender os mecanismos que a atividade física como o estado nutricional influenciam diretamente as concentrações de biomarcadores, como BACE 1 e BACE 2.

10 REFERÊNCIAS

- ABDUL-HAY S. O., SAHARA T., MCBRIDE M., KANG D., LEISSRING M. A. Identification of BACE2 as an avid β -amyloid-degrading protease. **Mol. Neurodegener.** 7:46. 10.1186/1750-1326-7-46. 2012.
- ADLARD, P. A.; PERREAU, V. M.; POP, V.; COTMAN, C. W. Voluntary exercise decreases amyloid load in transgenic model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**. California, v. 27, n.17, p. 4217-4221, 2005.
- AHMED, R. R.; HOLLER C. J.; WEBB R. L.; LI, F.; BECKETT T. L.; MURPHY, M. P. BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. **J Neurochem.** 2010. 112(4):1045–1053.
- ALMEIDA, O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 77-81, 1997.
- ALVES, R. V.; MOTA, J.; COSTA, M. C. ALVES, J. G. B. Aptidão física relacionada à saúde de idosos: influência da hidroginástica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.10, n1, p.31-37, 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (4th ed., text revision). Washington, DC: **American Psychiatric Association**. 2000.
- AULD, D. S. et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 68, n. 3, p. 209-245, 2002.
- AZKONA G., AMADOR-ARJONA A., OBRADORS-TARRAGÓ C., VAREA E., ARQUÉ G., PINACHO R., et al. Characterization of a mouse model overexpressing beta-site APP-cleaving enzyme 2 reveals a new role for BACE2. **Genes Brain Behav.** 9, 160–172. 10.1111/j.1601-183X.2009.00538. 2010.
- BATISTA FILHO, Malaquias et al . Anemia e obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 24, supl. 2, p. s247-s257, 2008 .
- BASI G., FRIGON N., BARBOUR R., DOAN T., GORDON G., McCONLOGUE L., SINHA S. and ZELLER M. (2003) Antagonistic effects of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzymes 1 and 2 on betaamyloid peptide production in cells. **J. Biol. Chem.** 278, 31512–31520.
- BALAKRISHNAN K, VERDILE G, MEHTA P, BEILBY J, NOLAN D, GALVAO D, NEWTON R, GANDY S, MRATINS R. Plasma Abeta42 correlates positively with increased body fat in healthy individuals. **Journal of Alzheimers Disease** 2005; 8(3):269.
- BARNES D. E; YAFFE K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurology**. 2011;10(9):819–828.

BENNETT B. D., BABU-KHAN S., LOELOFF R., LOUIS J. C., CURRAN E., CITRON M. and VASSAR R. (2000) Expression analysis of BACE2 in brain and peripheral tissues. **J. Biol. Chem.** 275, 20647–20651.

BLACKBURN, G.L.; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of de hospitalized patients. **Medical Clinics of North America**, v.63, n. 5, p.1103-1115, 1979.

BÓS, A.J.G. Características Fisiológicas do Processo do Envelhecimento. In: BUSNELLO, F.M. **Aspectos Nutricionais no Processo de Envelhecimento**. São Paulo : Atheneu, 2007. p. 3-15.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. **Acta Neuropathologica**, Heidelberg, n. 92, p. 197-201, 1996.

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

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

BRUCKI, S. M; NITRINI, R; CAMELLI, P; BERTOLUCCI, P. H; IVAN, H; OKAMOTO, I. H. Sugestoes para o Uso do Mini- Exame do Estado Mental no Brasil. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr** 2003;61(3-B):777-81.

BUCHMAN, A. S; SCHNEIDER, J.A; WILSON, R.S; BIENIAS, J.L; BENNETT, D.A. Body mass index in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. **Neurology** 2006; 67: 1949–54

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 Nutrição** 2000; 13(3):157-165.

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

CARDOSO, L. Nutrindo o Cérebro. **Revista Nutrição em Pauta**, nº59. São Paulo. 2003.

CHEIK, N. C. et al. Efeitos do exercício físico e da atividade física na depressão e ansiedade em indivíduos idosos. **Rev. Bras. Cienc. e Mov**, v. 11, n. 3, p. 45-52, 2003.

CHIU, S., WOODBURY-FARIÑA, M. A., SHAD, M. U., HUSNI, M., COPEN, J., BUREAU, Y., et al. The role of nutrient-based epigenetic changes in buffering against stress, aging and Alzheimer's disease. **Psychiatr. Clin. North Am.** 37, 591–623. 2014.

COELHO, F.G; GOBBI, S; ANDREATTO, C.A; CORAZZA, D.I; PEDROSO, R.V; SANTOS-GALDUROZ, R. F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Arch Gerontol Geriatr.** 2013;56:10–5

COLCOMBE, S.J; ERICKSON, K.I; RAZ, N; WEBB, A.G; COHEN, N.J; MCAULEY, E. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. **Journal Gerontology: A Biology Science Medical Science**. Urbana, v.58, n.2, p.176-180, 2003.

COPELAND, J. L; ESLIGER, D. W. Accelerometer assessment of physical activity in active, healthy older adults. **J Aging Phys Act**. 2009.17: 17–30.

DRACHMAN, D. A. The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**. 2014;10:372–380.

EGGERMONT, L. A; SWAAB, D.B; LUITEN, P.C; SCHERDER, E. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: More is not necessarily better. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, p. 562–575, 2006.

ELSNER, V. R. Modulação do exercício físico sobre mecanismos epigenéticos em encéfalos de ratos em diferentes fases do desenvolvimento. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014.

ENDRES, K.; FAHRENHO, F. Regulation of alpha-secretase ADAM10 expression and activity. **Experimental Brain Research**, Alemanha, v. 217, n. 3-4 , p. 343–352, 2012.

ERICKSON, I; PRAKASH, R.S; VOSS, M.W; CHADDOCK, L; HU, L; MORRIS, K.S; WHITE, S.M; WÓJCICKI, T.R; MCAULEY, E; KRAMER, A.F. Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans Kirk. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 1-18, 2009.

FITZPATRICK, A. L; KULLER, L. H; LOPEZ, O. L; DIEHR, P; O'MEARA, E. S; LONGSTRETH, W. T; Jr, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: the cardiovascular health study. **Archives of Neurology**, 66, 336-342; 2009.

FOLSTEIN, M. F; FOLSTEIN, S. E; McHUGH, P. R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12:189-98

FOSTER P. P. Role of physical and mental training in brain network configuration. **Front. Aging Neurosci**. 7:117. 10.3389. 2015.

FOSTER, P; ROSENBLATT, K.P; KULJIŠ, R.O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Frontiers in Neurology & Dementia**. V. 2, n. 28, p. 1-15, 2011.

FRANK A. A; SOARES E. A. **Nutrição no Envelhecer**. São Paulo: Editora Atheneu; 2002.

FUKAGAWA, N. K.; PRUE, A. E. H. Nutritional Issues in Geriatrics. IN: Levkoff, S.E.; Chee,Y. K.; Noguchi, S. Aging in good health: multidisciplinary perspectives. **New York: Springer Publishing Company**, 2001, p.173-185.

GILLETE-GUYONNET S, NOURHASHÉMI F, ANDRIEU S, GLISEZINSKI I, OUSSET PJ, Rivière D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. **Am J Clin Nutr**. 2000;71(Suppl):637S-42S.

GONZALEZ-GROSS, M.; MARCOS, A.; PIETRZIK, K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. **British Journal of Nutrition**, v. 86, n. 3, p. 313-321, 2001.

GU, Y; SCHUPF, N; COSENTINO, S. A; LUCHSINGER, J. A; SCARMEAS, N. Nutrient intake and plasma beta-amyloid. **Neurology**. 2012;78:1832–40.

HARRIS, N. G. Nutrição no envelhecimento. In: MAHAN, L. Kathleen; SCOTTSTUMP, Sylvia. **Krause: alimentos, nutrição, & dietoterapia**. Roca, 2005. p. 304 – 323.

HEAD D, BUGG JM, GOATE AM, FAGAN AM, MINTUN MA, BENZINGER T, HOLTZMAN DM, MORRIS JC. Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. **Archives of Neurology** 2012; archneurol.2011.2845.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2000.

HEBERT L.E., WEUVE J., SCHERR P.A., EVANS D.A. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated during the 2010 census. **Neurology**. 2013;80:1778–1783. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.

HERRERA, E.; CAMELLI, P; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Psiquiatr Clin**. 2002; 25:70-3.

HOLLER C.J., WEBB R.L., LAUX A.L., BECKETT T.L., NIEDOWICZ D.M., AHMED R.R., LIU Y., SIMMONS C.R., DOWLING A.L., SPINELLI A., et al. BACE2 expression increases in human neurodegenerative disease. **Am. J. Pathol**. 2012; 180:337–350.

HU, X.; HICKS, C.W.; HE, W.; WONG, P.; MACKLIN, W.B.; TRAPP, B.D.; YAN, R. Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. **Nat Neurosci**, 9(12): 1520-1525, 2006.

HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, COBEN LA, MARTIN RL. A new clinical scale for the staging of dementia. **Br J Psychiatry** 1982;140:566-72.

HUSSAIN, I., POWELL, D.J., HOWLETT, D.R., CHAPMAN, G.A., GILMOUR, L., MURDOCK, P.R., TEW, D.G., MEEK, T.D., CHAPMAN, C., SCHNEIDER, K. et al. ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the beta-secretase site **Mol. Cell. Neurosci**. 16, 609–619. 2000.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Sobre a condição de saúde dos idosos: indicadores selecionados In: **Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil**. Série de Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica. Rio de Janeiro, n.25, 2009.

INELMEN, E.M., et al. An open-ended question: Alzheimer's disease and involuntary weight loss: which comes first? **Aging Clinical and Experimental Research**, v, 22, n. 3, p. 192-197, 2009.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **British Journal of Nutrition**. 1978. 40, 497-504.

JACKSON, A. S., POLLOCK, M. L., WARD, A. Generalized equations for predicting body density of women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 1980. 12, 175-182.

JONES, J. R.; HOYDEN, H. **Neurologia de Netter**. Ed. Artmed. Porto Alegre – RS, 2006

JOSEPH, J. A.; SHUKITT-HALE, B.; WILLIS, L. M. Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 9, p.1813S-1817S, 2009.

JOHNSTON, J.A.; LIU, W.W.; TODD, S.A.; COULSON, D.T.; MURPHY, S.; IRVINE, G.B.; PASSMORE, A.P. Expression and activity of beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme in Alzheimer's disease. **Biochem Soc Trans**, 33(5): 1096- 1100, 2005.

KANG E.B.; KWON I.S.; KOO J.H.; KIM E.J.; KIM C.H.; LEE J.; YANG C.H.; LEE Y.I.; CHO I.H. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during A β -induced ER stress byregulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. **Cho J Y Apoptosis**. 18(11):1332-1347, 2013.

LAIRD, F.M.; CAI, H.; SAVONENKO, A.V.; FARAH, M.H.; HE, K.; MELNIKOVA, T.; WEN, H.; CHIANG, H.C.; XU, G.; KOLIATSOS, V.E.; BORCHELT, D.R.; PRICE, D.L.; LEE, H.K.; WONG, P.C. BACE1, a major determinant of selective vulnerability of the brain to amyloid-beta amyloidogenesis, is essential for cognitive, emotional, and synaptic functions. **J Neurosci**, 25(50): 11693-11709, 2005.

LAFERLA, F. M. Calcium dyshomeostasis and intracelular signaling in Alzheimer's disease. **Nat Rev Neurosci** 3(11): 862-872, 2002.

LAFERLA, F. M.; GREEN, K. N.; ODDO, S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. **Nat Neurosci** 8:499-509, 2007.

LANDGRAVE-GÓMEZ, J; MERCADO-GÓMEZ, O; GUEVARA-GUZMÁN, R. Epigenetic mechanisms in neurological and neurodegenerative diseases. **Front. Cell. Neurosci**. 9:58.2015

LARSON, E. B.; BOWEN, J.D.; MCCORMICK, W.C.; TERI, L.; CRANE, P.; KUKULL, W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. **Journal of Medicine & Science in Sports**. Scandinavia, v. 16, n. 4, p. 294-299, 2006.

LESSMANN, V; BRIGADSKI, T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. **Neuroscience Research**. v. 65, n. 3, p.316-317, 2009

LI R., LINDHOLM K., YANG L. B. et al. Amyloid beta peptide load is correlated with increased beta-secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. **Proc. Natl Acad. Sci. USA** 101, 2004. 3632–3637.

LINDEBOOM J., WEINSTEIN H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **Eur J Pharmacol**. 2004;490(1-3):83-6.

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

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

LOBO A., LAUNER L. J., FRATIGLIONI L., ANDERSEN K., DI CARLO A. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. **Neurology**, v. 54, n. 11, p. S4-S9, 2000.

LODISH H., BERK A., ZIPURSKY SL., et al. **Molecular Cell Biology**. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000.

LOPES MA, BOTTINO C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo. Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. **Arq Neuropsiquiatr**. 2002; 60:61-9.

LUNN, J. Nutrição e Envelhecimento Saudável. **Nutrição em Pauta**, São Paulo, n.85 p.05 – 09,2007.

LUO, Y.; BOLON, B.; KAHN, S.; BENNETT, B.D.; BABU-KHAN, S.; DENIS, P.; FAN, W.; KHA, H.; ZHANG, J.; GONG, Y.; MARTIN, L.; LOUIS, J.C.; YAN, Q.; RICHARDS, W.G.; CITRON, M.; VASSAR, R. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. **Nat Neurosci**, 4(3): 231-232, 2001.

MACHADO, J. C. B. Doença de Alzheimer. IN: Freitas EV de, PY L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ORZONI ML, Rocha, S. M. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Guanabara Koogan. 1ª ed. Rio de Janeiro; 2002. p. 133- 147.

MACHADO, J. S.; FRANK, A. A.; SOARES, E. A. Fatores dietéticos relacionados à Doença de Alzheimer. **Rev Bras Nutr Clin**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 252-257, 2006.

MACHADO, J. at al. Estado nutricional na doença de alzheimer. **Rev assoc med bras** 2009; 55(2): 188-91

MALAFIA, G. As consequências das deficiências nutricionais, associadas à imunossenescência, na saúde do idoso. **Arquivos Brasileiros de Ciência da Saúde**, Ouro Preto: MG, v.33, n.3, p. 168 – 76, 2008.

MUÑOZ, A. M.; AGUDELO, G. M.; LOPERA, F. J. Diagnóstico del estado nutricional de los pacientes con demencia tipo Alzheimer registrados en el Grupo de Neurociencias, Medellín. **Biomédica**, Bogota-CO, v. 26, p. 113-125, 2006.

MARCINKIEWICZ M. AND SEIDAH N. G. (2000) Coordinated expression of beta-amyloid precursor protein and the putative beta-secretase BACE and alpha-secretase ADAM10 in mouse and human brain. **J. Neurochem**. 75, 2133–2143.

MARQUES, A. C. L. **Relação da higiene bucal com a sensibilidade gustativa e nutrição em idosos** [dissertação] São José dos Campos: Universidade Estadual Paulista; 2006.

McARDLE, W. D; KATCH F. I; KATCH V. C. **Energy physiology: energy, nutrition and human performance**. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.

MCKHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M., KATZMAN R., PRICE D. AND STADLAN E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**. 1984. 34, 939–944.

MONJON, P; BUDTZ-JORGENSEN, E; RAPIN, C. H. Relationship between oral health and nutrition in very old people. **Age Ageing** 1999; 28(463-8).

MONTAÑO M. B. M. M, RAMOS L. R. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating (CDR). **Rev Saude Publica** 2005;39(6): 912-7.

MORRIS J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology** 1993;43:2412-2414.

MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. **Arch Neurol** 2003;60:194-200.

MORRIS, M. C. et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. **Archives of Neurology**, v. 62, n. 12, p. 1849-1853, 2005.

MORTIZ, B. Visão da Nutrição Funcional na Doença de Alzheimer e Parkinson. **Revista Nutrição Saúde e Performance: Nutrição Clínica Funcional**, 2007. Ano 7, edição 33.

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

NERI, A.L. **Desenvolvimento e Envelhecimento**: perspectivas biológicas, psicológicas e sociológicas. Campinas: Papirus, 2001. p.17 29.

NITRINI, R, CARAMELLI, P, MANSUR, L. **Neuropsicologia**: das bases anatômicas à reabilitação. São Paulo: 1ª ed HCFMUSP, 2003.

NOBREGA, A. C. L. da et al. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: atividade física e saúde no idoso. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói , v. 5, n. 6, p. 207-211, Dec. 1999.

NORTON, S; MATTHEWS, F. E; BARNES, D. E; YAFFE, K; BRAYNE. C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. **Lancet Neurol**, 13, pp. 788–794. 2014.

OHNO, M.; SAMETSKY, E.A.; YOUNKIN, L.H.; OAKLEY, H.; YOUNKIN, S.G.; CITRON, M.; VASSAR, R.; DISTERHOFT, J.F. BACE1 deficiency rescues memory deficits and cholinergic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neuron**, 41(1): 27-33, 2004.

OHNO, M.; COLE, S.L.; YASVOINA, M.; ZHAO, J.; CITRON, M.; BERRY, R.; DISTERHOFT, J.F.; VASSAR, R. BACE1 gene deletion prevents neuron loss and memory deficits in 5XFAD APP/PS1 transgenic mice. **Neurobiol Dis**, 26(1): 134-145, 2007.

OLDE RIKKERT M. G.; VERHEY F. R.; SIJBEN J. W.; BOUWMAN F. H.; DAUTZENBERG P. L.; LANSINK M., et al. Differences in nutritional status between very

mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. **J. Alzheimers Dis.** 41, 261–271 10.3233/JAD-131892, 2014.

OLIVEIRA, C R.P; MENEGUZ-MORENO, A. R. Meneguz-Moreno, Manuel H. Aguiar-Oliveira, José A. S. Barreto-Filho. **Papel Emergente do Eixo GH/IGF-I no Controle Cardiometabólico.** Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil, 2011.

PHILLIPI, S.T; LATERZA, A.R; CRUZ, A.T.R; RIBEIRO, L.C. Pirâmide alimentar adaptada: Guia para escolha dos alimentos. **Rev Nutr** 1999; 12:65- 80.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 52, n. 3, p. 157-161, June 2006 .

PELZER, M. T. A enfermagem e o idoso portador de demência tipo Alzheimer: desafios do cuidador no novo milênio. **Estud. Interdiscip. Envelhec.** 2002;4:97-111.

PFRIMER, K; FERRIOLI, E. Fatores que interferem no Estado Nutricional do Idoso. In: Vítolo, MR. **Nutrição da gestação ao envelhecimento.** Rio de Janeiro: Rubio, 2008, pag. 459 460.

POEHLMAN, E. T; McAULIFFE, T. L; Van HOUTEN, D. R; DANFORTH Jr, E. Influence of age and endurance training on metabolic rate and hormones in healthy men. **J Appl Physiol** 1990;259 (Endocrinol Metab 22):E66-E72

POLLOCK, M.L., WILMORE, J.H. **Exercícios na Saúde e na Doença** : Avaliação e Prescrição para Prevenção e Reabilitação. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda., 233-362, 1993.

QUADROS JUNIOR, A. C. de; LAMONATO, A. C. C; GOBBI, S. Nível de escolaridade não influencia nível de atividade física em idosos. **Motriz:** rev. educ. fis. (Online), Rio Claro, v. 17, n. 1, p. 202-208, Mar. 2011

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M.; Mechanisms of Disease: Alzheimer's Disease. **N Engl J Med**; 362:329-44, 2010.

RAVAGLIA, G. et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, p. 636-643, 2005.

RÉQUIA, C. D. C; OLIVEIRA, V. R. de. Aspectos Fisiologicos e Nutricionais na Doença de Alzheimer. **Revista Nutrição em Pauta**, nº80. São Paulo. Setembro/Outubro 2006.

REMING, V. M. Medical nutrition therapy for neurologic disorders. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. (ed.). Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. cap. 41, p. 1067-1101.

RITTER, A. & CUMMINGS, J. Fluid biomarkers in clinical trials of Alzheimer's disease therapeutics. **Front. Neurol.** 6:186. 2015.

SCAZUFCA M, CERQUEIRA ATAR, MENEZES PR, PRINCE M, VALLADA HP, MIYAZAKI MCOS, DOMINGOS NAM, ANTUNES EH, MACEDO GC, ALMEIDA SA,

MATSUDA CMCB. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. **Rev. Saúde Pública** 2002; 36 (6):773-8.

SCHIMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO e SILVA, G.; MENEZES, A. N.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; CHOR, D.; MENEZES, S. M. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafio atual. **The Lancet**. Nova York, v.377, n.9781, p. 1949-1961, 2011.

SERGI, G; DE RUI, M; COIN, A; INELMEN, E. M; MANZATO, E. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. **Pro. Nutr Soc.** 2013;72:160–165.

SIRI W. E. Body composition from fluids spaces and density: analyses of methods. In: Techniques for measuring body composition, Washington, DC: **National Academy of Science and Natural Resource Council**, 1961.

SJOGREN M., DAVIDSSON P., WALLIN A., GRANERUS A. K., GRUNDSTROM E., ASKMARK H., VANMECHELEN E., BLENNOW K. Decreased CSF-beta-amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of beta-amyloid induced by disparate mechanisms. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2002; 13:112–118.

SOLFRIZZI, V; PANZA, F; FRISARDI, V; SERIPA, D; LOGROSCINO, G; IMBIMBO, B. P; PILOTTO, A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. **Expert Rev Neurother**. 2011;11(5):677–708.

STRANAHAN, A. M; MATTSON, M. P. Bidirectional metabolic regulation of neurocognitive function. **Neurobiol Learn Mem**. 2011 Jan 12.

SUN X., WANG Y., QING H. et al. (2005) Distinct transcriptional regulation and function of the human BACE2 and BACE1 genes. **FASEB J**. 19, 739–749.

STEWART, R; MASAKI, K; XUE, Q. L; PEILA, R; PETROVITCH, H; WHITE, L. R; LAUNER, L. J. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. **Arch Neurol** 62: 55–60. 2005.

TAYLOR, L. O. A realidade da atenção a idosos portadores da doença de Alzheimer: uma análise a partir de idosos atendidos em serviços públicos. **Rev Cienc Biol Saúde**. 2010; 31(1):71-82.

VARTANIAN T.; FISCHBACH G.; MILLER R. Failure of spinal cord oligodendrocyte development in mice lacking neuregulin. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 96 (2): 731–5, 1999.

VASSAR R. BACE1: the beta-secretase enzyme in Alzheimer's disease. **J. Mol. Neurosci**. 2004;23:105-114.

VELLAS, B., et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its Use in Grading the Nutritional State of Elderly Patients. **Nutrition**. Vol. 15, N° 2 (1999), pp.116-122.

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

VELLOZO, E. P. **Casas lares da prefeitura do município de São Paulo**: atendimento alimentar e sua contribuição sobre o estado nutricional de indivíduos na Terceira Idade. São Paulo, 2004. Dissertação (Mestrado) - Universidade Católica de São Paulo.

VIVAR, C; POTTER, M.C; VAN, PRAAG, H. All About Running: Synaptic Plasticity, Growth Factors and Adult Hippocampal Neurogenesis. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. v.15, p. 189-210, 2013

VON HAEHLING S., ANKER S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**. 2010;1(1):1-5. doi:10.1007/s13539-010-0002-6.

VOORRIPS, L.; RAVELLI, A.; DONGELMAS, P.; DEURENBERG, P.; VAN STAVERN, W. A physical activity questionnaire for elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 23, n. 8, p. 974-979, 1991.

ZHAO J., FU Y., YASVOINA M., SHAO P., HITT B., O'CONNOR T., et al. Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 levels become elevated in neurons around amyloid plaques: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. **J. Neurosci**. 27, 3639–3649. 10.1523/JNEUROSCI.4396-06.2007.

WESTERTEP, K. R. Limits to sustainable human metabolic rate. **J Exp Biol** 2001; 204:3183-7.

WESTWOOD A.J., BEISER A., DECARLI C., HARRIS T.B., CHEN T.C., HE X.M., ROUBENOFF R., PIKULA A., AU R., BRAVERMAN L.E., et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. **Neurology**;82:1613–1619. 2014.

WILLEM M, GARRATT AN, NOVAK B, CITRON M, KAUFMANN S, RITTGER A, et al. Control of peripheral nerve myelination by the beta-secretase BACE1. **Science** 314(5799):664–6.10.1126/science.1132341, 2006.

WONG, M. C; McMILLAN, A. S; Tooth loss, denture wearing and oral health-related quality of life in elvery Chinese people. **Community dent Health** 2005 Sep: 22 (3):156-61.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Phisycal status**: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO Technical Report Series, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: Preventing and managing the global epidemic. Geneva; 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National Institutes of Health**. NIH Publication no. 11 7737 October, 2011.

YANG, L.B.; LINDHOLM, K.; YAN, R.; CITRON, M.; XIA, W.; YANG, X.L.; BEACH, T.; SUE, L.; WONG, P.; PRICE, D.; LI, R.; SHEN, Y. Elevated beta-secretase expression and enzymatic activity detected in sporadic Alzheimer disease. **Nat Med**, 9: 3-4, 2003.

YU F.; XU B.; SONG C.; JI L.; ZHANG X. Treadmill exercise slows cognitive deficits in aging rats by antioxidation and inhibition of amyloid production. **Neuroreport**;24:342–7, 2013.

ANEXOS

ANEXO 1

Questionário de Identificação		
1.	Nome Completo:	
2.	Data de Nascimento	/ /
3.	Estatura e Peso	Estatura: Peso:
4.	Circunferências	Cintura: Quadril: Pescoço:
5.	Cor de pele	Branca Negra Amarela Parda
6.	RG	
7.	Estado Civil	Solteiro Casado Viúvo Divorciado
8.	Endereço	
9.	Cidade/estado	
10.	Telefone	() ou ()
11.	Naturalidade	
12.	Escolaridade	Nenhum ou primário incompleto Até 4ª série (antigo primário) ou ginásial (1º grau) incompleto Ginásial (1º grau) completo ou colegial (2º grau) incompleto Superior completo
13.	Trabalha atualmente?	Sim, Não
14.	Realiza algum trabalho voluntário	Sim, Não
15.	Dona de casa?	Sim Não
16.	Quem mora com o(a) senhora?	

ANEXO 2



LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento
UNESP – Rio Claro

MEEM – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

ORIENTAÇÃO:

- Dia da Semana (1 Ponto) ()
- Dia do mês (1 Ponto) ()
- Mês (1 Ponto) ()
- Ano (1 Ponto) ()
- Hora Aproximada (1 Ponto) ()
- Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto) ()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 Ponto) ()
- Bairro ou Rua próxima (1 Ponto) ()
- Cidade (1 Ponto) ()
- Estado (1 Ponto) ()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não correlacionadas ()
Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto) ()
☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65
(Alternativamente soletrar MUNDO de trás pra frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()
- Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) ()
- Comando: Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) ()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) ()
- Escrever uma frase (1 ponto) ()
- Copiar um desenho (1 ponto) ()



Total: ____/30

ANEXO 3



LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento
UNESP – Rio Claro

CDR - CLINICAL DEMENTIA RATING - ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA

	SAUÍVEL CDR=0	DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL CDR=0,5	DEMÊNCIA LEVE CDR = 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR=2	DEMÊNCIA GRAVE CDR=3
MEMÓRIA	Sem perda de memória ou apenas esquecimentos discretos e inconscientes	Esquecimento leve e consciente; lentidão parcial de eventos; "esquecimento benigno"	Perda de memória moderada, mais atenuada para fatos recentes; difícil interferir no dia a dia	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
ATENÇÃO	Plenamente Orientado	Plenamente Orientado	Difícil manter moderado com relação de tempo; orientado no espaço no geral, mas pode ter dificuldade geográfica em outros locais	Geralmente Desorientado	Orientação pessoal apenas
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem Problemas do dia-a-dia; juízo crítico bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimento na resolução de problemas; semelhanças e diferenças	Difícil resolver moderada a solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente marcado	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças; juízo social geralmente comprometido	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, truques e grupos sociais	Leve dificuldade nas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas tarefas com auxílio	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece doente para ser levado para atividades fora de casa
LAIR E PASSATIMOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais maridos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados	Comprometimento nos mais evidentes em casa, admissão das tarefas mais difíceis, passatempos e interesses mais comprometidos do que em casa	Só realiza as tarefas mais simples, interesses muito limitados e pouco maridos	Sem qualquer atividade significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Permanente capaz	Plenamente capaz	Necessita de assistência (ocasional)	Requer assistência no vestir e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente Incontinente.

ANEXO 4



LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento
UNESP – Rio Claro

QBMI - QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSOS

TRABALHOS DOMÉSTICOS

O Sr(a) realiza algum trabalho doméstico leve? (tirar o pó, lavar louça, consertar roupas, etc.).

- 0- Nunca (ou menos de uma vez por mês)
1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante)
2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro)
3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

O Sr(a) faz algum trabalho doméstico pesado? (lavar pisos e janelas, carregar sacos de lixo, etc.).

- 0- Nunca (ou menos de uma vez por mês)
1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante)
2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro)
3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

Para quantas pessoas o Sr(a) realiza trabalhos domésticos, incluindo a Sra. mesma? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca nas questões 1 e 2). _____

Quantos cômodos o Sr(a) limpa, incluindo cozinha, quarto, garagem, porão, banheiro, sótão, etc.?

- 0- Nunca realiza serviços domésticos
1- Um a seis cômodos
2- Sete a nove cômodos
3- Dez ou mais cômodos

Se limpa cômodos, em quantos andares? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca na questão 4). _____

O Sr(a) cozinha ou ajuda no preparo?

- 0- Nunca
1- Às vezes (uma ou duas vezes por semana)
2- Frequentemente (três a cinco vezes por semana)
3- Sempre (mais que cinco vezes)

Quantos lances de escada o Sr(a) sobe por dia? (um lance de escada equivale a dez degraus)

- 0- Nunca subo escadas
1- Um a cinco lances
2- Seis a dez lances
3- Mais de dez lance

Se o Sr/Sra. vai a algum lugar em sua cidade, qual o tipo de transporte usado?

- 0- Nunca sai
1- Carro
2- Transporte público
3- Bicicleta
4- Caminho

Quantas vezes a Sra./Sr. sai para fazer compras?

- 0- Nunca ou menos de uma vez por semana
1- Uma vez por semana
2- Duas a quatro vezes por semana
3- Todos os dias

Se a Sra./Sr sai para fazer compras, qual o tipo de transporte usado?

- 0- Nunca sai
1- Carro
2- Transporte público
3- Bicicleta
4- Caminho

ATIVIDADES ESPORTIVAS

Atividade _____
Intensidade _____
Horas por semana _____
Períodos por ano _____

ATIVIDADES DE TEMPO LIVRE

Atividade _____
Intensidade _____
Horas por semana _____
Períodos por ano _____

ANEXO 5

ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO (GDS 30)

1	Você está satisfeito com sua vida?	SIM	<u>NÃO</u>
2	Abandonou muitos de seus interesses e atividades?	<u>SIM</u>	NÃO
3	Sente que sua vida está vazia?	<u>SIM</u>	NÃO
4	Sente-se frequentemente aborrecido?	<u>SIM</u>	NÃO
5	Você tem muita fé no futuro?	SIM	<u>NÃO</u>
6	Tem pensamentos negativos?	<u>SIM</u>	NÃO
7	Na maioria do tempo está de bom humor?	SIM	<u>NÃO</u>
8	Tem medo que algo mal vá lhe acontecer?	<u>SIM</u>	NÃO
9	Sente-se feliz na maioria do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
10	Sente-se frequentemente desamparado adoentado?	<u>SIM</u>	NÃO
11	Sente-se frequentemente intranquilo?	<u>SIM</u>	NÃO
12	Prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas?	<u>SIM</u>	NÃO
13	Preocupa-se muito com o futuro?	<u>SIM</u>	NÃO
14	Acha que tem mais problemas de memória que os outros?	<u>SIM</u>	NÃO
15	Acha bom estar vivo?	SIM	<u>NÃO</u>
16	Fica frequentemente triste?	<u>SIM</u>	NÃO
17	Sente-se útil?	SIM	<u>NÃO</u>
18	Preocupa-se muito com o passado?	<u>SIM</u>	NÃO
19	Acha a vida muito interessante?	SIM	<u>NÃO</u>
20	Para você é difícil começar novos projetos?	<u>SIM</u>	NÃO
21	Sente-se cheio de energia?	SIM	<u>NÃO</u>
22	Sente-se sem esperança?	<u>SIM</u>	NÃO
23	Acha que os outros tem mais sorte que você?	<u>SIM</u>	NÃO
24	Preocupa-se com coisas sem importância?	<u>SIM</u>	NÃO
25	Sente frequentemente vontade de chorar?	<u>SIM</u>	NÃO
26	É difícil para você concentrar-se?	<u>SIM</u>	NÃO
27	Sente-se bem ao despertar?	SIM	<u>NÃO</u>
28	Prefere evitar reuniões sociais?	<u>SIM</u>	NÃO
29	É fácil para você tomar decisões?	SIM	<u>NÃO</u>
30	O seu raciocínio está tão claro quanto antigamente?	SIM	<u>NÃO</u>

 ESCORE ____/30

ANEXO 6



Mini Avaliação Nutricional MNA *

Sobrenome:	Primeiro Nome:	Sexo:	Data:
Idade:	Peso (kg):	Altura (cm):	Número de Identificação:

Completar a avaliação preenchendo as caixas com os números apropriados.

Somar os números para a avaliação. Se o escore for 11 ou menos, continuar com a avaliação para obter um Escore do Indicador de Desnutrição.

Controle	
A	Ingestão de alimentos diminuiu nos últimos 3 meses devido à falta de apetite, problemas digestivos, dificuldade de mastigação ou deglutição? 0 = perda de apetite severa 1 = perda de apetite moderada 2 = nenhuma perda de apetite
B	Perda de peso nos últimos 3 meses 0 = perda de peso superior a 3 kg (6,6 libras) 1 = não sabe 2 = perda de peso entre 1 e 3 kg (2,2 e 6,6 libras) 3 = nenhuma perda de peso
C	Mobilidade 0 = preso à cama ou à cadeira 1 = pode sair da cama/cadeira, mas não sai 2 = sai
D	Sofreu estresse psicológico ou doença aguda nos últimos 3 meses 0 = sim 2 = não
E	Problemas neuropsicológicos 0 = demência severa ou depressão 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos
F	Índice de Massa Corporal (IMC) (peso em kg) (altura em m) 0 = IMC menor do que 19 1 = IMC 19 até menos do que 21 2 = IMC 21 até menos do que 23 3 = IMC 23 ou maior
Escore de controle (subtotal máximo 14 pontos) 12 pontos ou mais Normal - fora de risco - não precisa de avaliação completa 11 pontos ou menos Possível desnutrição continuar a avaliação	

Avaliação	
G	Vive independentemente (não em uma clínica ou hospital) 0 = não 1 = sim
H	Toma mais de 3 medicamentos receitados por dia 0 = sim 1 = não
I	Escaras ou úlceras cutâneas 0 = sim 1 = não

Ref.: Vellas B, Vilars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J. Nut Health Aging 2006;10:466-468.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J. Nutri Health Aging 2006;10:466-487.

©Nestlé, 1994. Revisão 2006. N67200 12/99 10M
Para mais informações: www.mna-elderly.com

J	Quantas refeições completas o paciente faz diariamente? 0 = 1 refeição 1 = 2 refeições 2 = 3 refeições
K	Selecionar os marcadores de consumo para ingestão de proteínas - Pelo menos uma porção de produtos lácteos (leite, queijo, iogurte por dia) sim ☐ não ☐ - Duas ou mais porções de leguminosas ou ovos por semana sim ☐ não ☐ - Carne, peixe ou frango todo dia sim ☐ não ☐ 0,0 = se 0 ou 1 sim 0,5 = se 2 sim 1,0 = se 3 sim
L	Consome duas ou mais porções de frutas ou verduras por dia? 0 = não 1 = sim
M	Qual a quantidade de líquido (água, suco, café, chá, leite) consumida por dia? 0,0 = menos de 3 xícaras 0,5 = 3 a 5 xícaras 1,0 = mais de 5 xícaras
N	Modo de se alimentação 0 = não consegue se alimentar sem ajuda 1 = alimenta-se com alguma dificuldade 2 = alimenta-se sem problemas
O	Ponto de vista pessoal da condição nutricional 0 = vê-se desnutrido 1 = não tem certeza de sua condição nutricional 2 = vê-se sem problemas nutricionais
P	Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como o paciente avalia sua condição de saúde? 0,0 = não tão boa 0,5 = não sabe 1,0 = tão boa quanto 2,0 = melhor
Q	Circunferência braquial (CB) em cm 0,0 = CB menor do que 21 0,5 = CB 21 a 22 1,0 = CB 22 ou maior
R	Circunferência da panturrilha (CP) em cm 0 = CP menor do que 31 1 = CP 31 ou maior

Avaliação (máximo 16 pontos) ☐ ☐ , ☐ ☐

Escore do controle ☐ ☐

Avaliação total (máximo 30 pontos) ☐ ☐ , ☐ ☐

Escore do Indicador de Desnutrição

de 17 a 23,5 pontos Risco de desnutrição ☐

Menos de 17 pontos Desnutrição ☐

APÊNDICES

10.1.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12).

(idoso cognitivamente saudável)

Eu, Gilson Fuzaro Junior, RG 44.502.757-5, aluno do Curso de Pós-graduação pelo programa de Ciências da Motricidade, tendo como orientador o Prof. Dr. José Luiz Riani Costa, venho por meio dessa, convidar o(a) Sr(a) a participar de uma pesquisa que pretende analisar, a partir de coleta sanguínea, as concentrações de uma proteína chamada BACE e suas variações (BACE1 e BACE2) localizada no sangue e verificar se a mesma possui relação com o nível de atividade física e o estado nutricional em pessoas com e sem doença de Alzheimer. Esta pesquisa nos ajudará a descobrir se a atividade física e o estado nutricional pode ter alguma influência nas concentrações deste biomarcador o qual é de suma importância na sinalização do processo de evolução da doença.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá a questionários, realizará uma coleta sanguínea, utilizará um instrumento para mensurar o nível de atividade física e serão medidas estatura, peso corporal e dobras cutâneas. Todas as avaliações serão aplicadas por um avaliador(a) devidamente habilitado. As avaliações não representarão custo financeiro, nem ressarcimento de quaisquer valores para o(a) senhor(a).

Em relação aos questionários, o risco de eventuais constrangimentos serão atenuados, pois as avaliações serão individualizadas, em local que garanta a privacidade, e as questões poderão deixar de ser respondidas.

Para verificar as concentrações de BACE, será realizada uma coleta sanguínea por uma enfermeira devidamente credenciada para exercer esta função. Na coleta de sangue serão utilizados materiais descartáveis, e o local da coleta será devidamente higienizado com o objetivo de evitar eventuais riscos de contaminação biológica. Em caso de dor ou qualquer desconforto por parte do sujeito o procedimento será interrompido pela enfermeira responsável.

Para mensurar o nível de atividade física, será colocada em sua cintura uma cinta com um aparelho chamado acelerômetro. Este aparelho é de fácil portabilidade (fácil de transportar), pois é um objeto leve e pequeno, além disso, não exige do participante nenhum tipo de conhecimento prévio de como utilizá-lo, pois o mesmo não precisa de nenhum tipo de manuseio para funcionar. A única solicitação será que ao se deitar ou tomar banho este aparelho deverá ser retirado.

Para avaliação do estado nutricional, será utilizado métodos não invasivos, como: medidas de estatura e peso corporal, obtenção de circunferências de cintura e quadril, assim como pregas cutâneas. Ainda será utilizado um questionário para avaliar possíveis alterações no peso corporal e hábitos alimentares. Tais medidas serão realizadas de maneira individual em um ambiente que permite privacidade.

O(A) Sr(a) poderá se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhe serão dados todos os esclarecimentos que desejar, em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que sua identidade pessoal será mantida em sigilo.

Se o senhor(a) estiver suficientemente esclarecido(a) sobre esta pesquisa, seus objetivos, procedimentos, riscos e benefícios convido -o(a) a assinar este termo elaborado em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor(a) e outra com a pesquisador responsável.

Dados da Pesquisa

Título do Projeto: Nível de atividade física, estado nutricional e níveis de BACE1 e BACE2 em idosos neurologicamente saudáveis e com doença de Alzheimer.

Pesquisador Responsável: Gilson Fuzaro Junior

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19)981923310 **Email:** gfuzarojr@gmail.com

Orientador: José Luiz Riani Costa

Cargo/Função: Prof. Dr. Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 3526-4337

Email: riani@rc.unesp.br

Contato (informações técnicas) – Comitê de Ética em Pesquisa.

Fone: 3526-9678 ou 3526-9605 ou 3526-4105 **Horário de Funcionamento:** 13:30 às 17:00h

Email: staib@rc.unesp.br

Dados de identificação do participante da pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () M () F

Telefone: _____

10.1.1.1 Assinatura: _____

Rio Claro, ____/____/____

Visto:

Gilson Fuzaro Junior
Pesquisador Responsável

José Luiz Riani Costa
Orientador

10.1.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12).

(Para cuidador)

Eu, Gilson Fuzaro Junior, RG 44.502.767-5, aluno do Curso de Pós-graduação pelo programa de Ciências da Motricidade, tendo como orientador o Prof. Dr. José Luiz Riani Costa, venho por meio desta, convidar seu familiar a participar de uma pesquisa que pretende analisar, a partir de coleta sanguínea, as concentrações de uma proteína chamada BACE e suas variações (BACE1 e BACE2) localizada no sangue e verificar se a mesma possui relação com o nível de atividade física e o estado nutricional em idosos com doença de Alzheimer. Esta pesquisa nos ajudará a descobrir se a atividade física e o estado nutricional podem ter alguma relação nas concentrações deste biomarcador que é de suma importância na sinalização do processo de evolução da doença.

Caso seu familiar aceite participar desta pesquisa, ele responderá a questionários, realizará uma coleta sanguínea, utilizará um instrumento para mensurar o nível de atividade física e serão medidas estatura, peso corporal e dobras cutâneas. Todas as avaliações serão aplicadas por um avaliador(a) devidamente habilitado. As avaliações não representarão custo financeiro, nem ressarcimento de quaisquer valores para o(a) senhor(a) ou seu familiar.

Em relação aos questionários, o risco de eventuais constrangimentos serão atenuados, pois as avaliações serão individualizadas, em local que garanta a privacidade, e as questões poderão deixar de ser respondidas.

Para verificar as concentrações de BACE, será realizada uma coleta sanguínea por uma enfermeira devidamente credenciada para exercer esta função. Na coleta de sangue serão utilizados materiais descartáveis, e o local da coleta será devidamente higienizado com o objetivo de evitar eventuais riscos de contaminação biológica. Em caso de dor ou qualquer desconforto por parte do sujeito o procedimento será interrompido pela enfermeira responsável.

Para mensurar o nível de atividade física, será colocado na cintura de seu familiar uma cinta com um aparelho chamado acelerômetro. Este aparelho é de fácil portabilidade (fácil de transportar), pois é um objeto leve e pequeno, além disso, não exige do participante nenhum tipo de conhecimento prévio de como utilizá-lo, pois o mesmo não precisa de nenhum tipo de manuseio para funcionar. A única solicitação será que ao se deitar ou tomar banho este aparelho deverá ser retirado.

Para avaliação do estado nutricional, será utilizado métodos não invasivos, como: medidas de estatura e peso corporal, obtenção de circunferências de cintura e quadril, assim como pregas cutâneas. Ainda será utilizado um questionário para avaliar possíveis alterações no peso corporal e hábitos alimentares. Tais medidas serão realizadas de maneira individual em um ambiente que permite privacidade.

O(A) Sr(a) e seu familiar poderão se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhes serão dados todos os esclarecimentos que desejar, em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que a identidade do seu familiar e a sua identidade serão mantidas em sigilo.

Se o senhor(a) estiver suficientemente esclarecidos(a) sobre esta pesquisa, seus objetivos, procedimentos, riscos e benefícios convido-o(a) a assinar este termo elaborado em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor(a) e outra com o pesquisador responsável.

Dados da Pesquisa

Título do Projeto: Nível de atividade física, estado nutricional e níveis de BACE1 e BACE2 em idosos neurologicamente saudáveis e com doença de Alzheimer.

Pesquisador Responsável: Gilson Fuzaro Junior

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19)3526-4312 **Email:** gfuzarojr@gmail.com

Orientador: José Luiz Riani Costa

Cargo/Função: Prof. Dr. Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 3526-4337 **Email:** riani@rc.unesp.br

Contato (informações técnicas) – Comitê de Ética em Pesquisa.

Fone: 3526-9678 ou 3526-9605 ou 3526-4105 **Horário de Funcionamento:** 13:30 às 17:00h

Email: staib@rc.unesp.br

I – Dados de identificação do participante da pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () M () F

Telefone: _____

II – Dados de identificação do representante legal do idoso (cuidador):

Nome: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () M () F

Telefone: _____

10.1.2.1 Assinatura do responsável legal: _____

10.1.2.2 Rio Claro, ____/____/____

Visto:

Gilson Fuzaro Junior
Pesquisador Responsável

José Luiz Riani Costa
Orientador