

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR**

THAYANA OLIVEIRA SOARES

**CORRELAÇÃO ENTRE COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS COM COMPOSIÇÃO
CORPORAL E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS COM
DIFERENTES PERFIS COGNITIVOS**

BELO HORIZONTE

2018

THAYANA OLIVEIRA SOARES

**CORRELAÇÃO ENTRE COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS COM COMPOSIÇÃO
CORPORAL E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS COM
DIFERENTES PERFIS COGNITIVOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Professora Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho.

Coorientadora: Dra. Daniela Valadão Freitas Rosa.

BELO HORIZONTE

2018

S676c Soares, Thayana Oliveira.
Correlação entre comprimento dos telômeros com composição corporal e fatores de risco cardiovascular em idosos com diferentes perfis cognitivos [manuscrito]. / Thayana Oliveira Soares. -- Belo Horizonte: 2018.
116f.: il.
Orientador: Maria Aparecida Camargos Bicalho.
Coorientador: Daniela Valadão Freitas Rosa.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Doença de Alzheimer. 2. Disfunção Cognitiva. 3. Composição Corporal. 4. Encurtamento do Telômero. 5. Absorciometria de Fóton. 6. Fatores de Risco. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Bicalho, Maria Aparecida Camargos. II. Rosa, Daniela Valadão Freitas. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WT 155

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

TRABALHO REALIZADO COM O SUPORTE DAS SEGUINTE INSTITUIÇÕES

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CAPES – Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

FAPEMIG – Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais

INCT-MM – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular

AGRADECIMENTOS

Agradeço à vida e à Deus pelos caminhos que percorri e que me levaram até aqui. Que me ensinaram a reconhecer a tua presença nas pequenas coisas, nas pessoas que me cercam e na vida que constantemente se move diante de nós, cheia de energia e de renovação. Que me ensinou a ter gratidão, pelos momentos difíceis e pelos momentos de tranquilidade, porque eles fazem parte da necessária evolução espiritual de cada um. Agradeço aos meus pais, Léa e Amauri, por terem sacrificado tudo em prol do meu crescimento, se hoje sou o que sou, é devido ao amor, ao carinho e a dedicação de cada um deles. Eu não poderia ter tido uma família melhor. Agradeço às minhas avós, Terezinha e Elza (*in memoriam*), por serem minhas inspirações eternas de vida, com seus exemplos de força, de coragem e de perseverança em todos os momentos e por todo amor. Agradeço ao Mário, por sempre estar do meu lado e por ser o melhor companheiro que eu poderia ter. Agradeço ao meu irmão Pedro e ao Tuti, por estarem do meu lado e serem meus melhores amigos nas diversas fases da minha vida desde a infância. Agradeço ao CNPQ, FUNDEP, CAPES, INCT-MM, prof. Dr. Luiz Armando, profa. Dra. Deborah Miranda, prof. Dr. Marco Aurélio, prof. Dr. Marcos Vinicius e ao prof. Dr. Humberto, por terem me acolhido na busca pelo conhecimento. Agradeço a minha querida orientadora, profa. Dra. Maria Aparecida por ter aceito fazer parte dessa jornada do meu lado, por ter aberto as portas para essa possibilidade sem me conhecer, por todo aprendizado e crescimento durante esses dois anos, sem você, nada disso teria sido possível. Obrigada imensamente por tudo. À minha querida coorientadora Dra. Daniela, pela paciência e pelo carinho durante todo esse tempo, de forma incansável, sempre tentando me ensinar de formas diferentes a mesma coisa para que eu pudesse aprender. Obrigada por ter sido uma luz nos momentos que pareciam difíceis. Aos amigos queridos que levo no meu coração. Me sinto abençoada por estar rodeada de tanta gente maravilhosa e solícita, obrigada por sempre estenderem a mão nos momentos que eu precisei: Marina, Taciana, Cínthia, Monique, João, Taynná, Erika, Anna, Kaique, Patrícia, Ana, Isabela, Flávia. Aos amigos do laboratório, sempre solícitos a me ajudar, gratidão por tudo: Gesiane, Deborah, Eduardo, Mélcara, Mayra, Marcelo, Magno, Hélio, Marina, Alcione, Nycole, Joice, Gizele, Nathália, Paulo, Raíssa, Kevin, Matheus, Ana. Ao meu grupo de pesquisa, obrigada por fazerem parte da concretização desse sonho: Rafaela, Ariane, Marco Túlio, Mônica, Jéssica, Camila, Nathalia, Pedro, Andréia, Lorena, Socorro, Dr. Olívio, Dra. Adriana. Ao Fernando pela imensa ajuda e paciência nas análises estatísticas. A todos que fazem parte da equipe do Jenny. Por fim, aos pacientes atendidos que fizeram parte desse estudo, obrigada por todo aprendizado, crescimento e convívio.

O amor edifica a vida.

RESUMO

O envelhecimento da população brasileira tem sido significativo ao longo dos anos. Com o aumento da expectativa de vida têm-se observado aumento da incidência de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e Demência de Alzheimer (DA). Entre as consequências do avanço da idade, as alterações na composição corporal, assim como o aumento dos fatores de risco cardiovascular (RCV) têm sido associados ao comprometimento cognitivo. A presença desses desfechos pode acelerar o encurtamento do telômero que tem sido considerado um marcador do envelhecimento celular. Além disso, a presença de polimorfismos genéticos da Apolipoproteína E (APOE) também tem sido associada a maior conversão de CCL para DA.

O objetivo principal do estudo foi elucidar a associação entre comprimento relativo do telômero com fatores relacionados a composição corporal em idosos Controle (GC), com CCL e DA. Como objetivos secundários: caracterizar a relação dos fatores sócio demográficos, genéticos (polimorfismo da APOE) e clínicos (composição corporal, fatores de RCV, etilismo, entre outros) com os diferentes perfis cognitivos e avaliar se o comprimento relativo do telômero se associa aos fatores de RCV.

Os idosos foram submetidos a avaliação geriátrica e neuropsicológica para diagnóstico e coleta de dados clínicos. A composição corporal foi feita por método de Absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA). Para análise genética foram coletados 4 ml de sangue periférico em EDTA para extração do DNA por método salino e posterior Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real (PCR).

Na análise descritiva a amostra tinha prevalência do sexo feminino, com idade mais avançada no grupo DA e menor escolaridade no grupo CCL com relação ao GC. Para fatores de RCV o GC teve maior percentual de dislipidemia, embora sem associação com maior RCV. Na parte genética a prevalência de polimorfismo foi observada no grupo DA que também obteve menor comprimento de telômero. Com relação a composição corporal, o Índice de Massa Corporal (IMC) e a circunferência abdominal (CA) foi menor no grupo DA com relação ao GC. O comprimento do telômero se associou apenas a hipertensão (HAS) no CCL e na Regressão Linear com dislipidemia e ao grupo DA. Concluímos que o maior IMC e CA são fatores de proteção no idoso e que a relação inversa do comprimento relativo do telômero com DA é clara. No CCL a variabilidade do tamanho telomérico no grupo pode interferir nos desfechos observados com relação a HAS. Para dislipidemia, a associação observada corrobora com outros estudos. Com relação a composição corporal não houve associação significativa com o comprimento relativo do telômero.

Palavras-chave: Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Leve, Composição Corporal, Absorciometria por dupla emissão de raios-x, Comprimento do Telômero, Massa Magra.

ABSTRACT

The aging of the Brazilian population has been significant over the years. With the increase in life expectancy, there has been an increase in the incidence of mild cognitive impairment (CCL) and Alzheimer's dementia (AD). Among the consequences of advancing age, changes in body composition, as well as increased cardiovascular risk factors (CVR), have been associated with cognitive impairment. The presence of these endpoints may accelerate shortening of telomeres that have been considered a marker of cellular aging. In addition, the presence of apolipoprotein E (APOE) genetic polymorphisms have also been associated with a greater conversion of CCL to DA.

The main objective of the study was to elucidate the association between relative telomere length with factors related to body composition in elderly control (CG), with CCL and AD. As secondary objectives: to characterize the relationship between socio-demographic, genetic (APOE polymorphism) and clinical factors (body composition, CVR factors, alcoholism, among others) with the different cognitive profiles and to evaluate if the relative telomere length is associated with the factors of RCV.

The elderly were submitted to geriatric and neuropsychological evaluation for the diagnosis and collection of clinical data. The body composition was made by Absorciometry method by dual emission of x-rays (DXA). For the genetic analysis, 4 ml of EDTA peripheral blood were collected for DNA extraction by saline and then real-time Polymerase Chain Reaction (PCR).

In the descriptive analysis, the sample had a female prevalence, with a more advanced age in the AD group and a lower level in the CCL group compared to the CG. For RCV factors, GC had a higher percentage of dyslipidemia, although no association with higher RCV. In the genetic part, the prevalence of polymorphism was observed in the AD group, which also obtained a shorter telomere length. Regarding body composition, the Body Mass Index (BMI) and waist circumference (WC) were lower in the AD group than in the CG group. The telomere length was associated only with hypertension (SAH) in CCL and in Linear Regression with dyslipidemia and the AD group. We conclude that the highest BMI and CA are protective factors in the elderly and that the inverse relation of the relative telomere length with the AD is clear. In CCL the variability of telomere size in the group may interfere with the observed outcomes regarding SAH. For dyslipidemia, the observed association corroborates with other studies. Regarding body composition, there was no significant association with the relative telomere length

Keywords: Alzheimer's, Mild Cognitive Impairment, Body Composition, Dual X-ray Absorptiometry, Telomere Length.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clivagem da Proteína Precursora Amiloide (APP).....	18
Figura 2. Hiperfosforilação da proteínaTau.....	19
Figura 3. Estrutura telomérica.....	22
Figura 4. Complexo telômero/telomerase.....	23
Figura 5. Ilustração da amplificação da reação pela PCR em tempo real.....	42
Figura 6. Desfecho da associação do comprimento relativo do telômero com as variáveis estudadas na Regressão Linear Multivariada.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Iniciadores teloméricos específicos utilizados na reação de qPCR.....	41
Tabela 2. Sondas selecionadas para o estudo.....	43
Tabela 3. Classificação do Índice de Massa Gorda.....	45
Tabela 4. Descrição da amostra e comparação entre os grupos.....	49
Tabela 5. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores relacionados a composição corporal nos grupos para variáveis contínuas.....	51
Tabela 6. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores relacionados a composição corporal nos grupos para variáveis categóricas.....	51
Tabela 7. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores de risco cardiovascular nos grupos.....	52
Tabela 8. Análise univariada da associação do comprimento do telômero com a amostra global em variáveis contínuas (N=90)	53
Tabela 9. Análise univariada da associação do comprimento do telômero com amostra global em variáveis categóricas (N=90)	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADI - *Alzheimer's Disease International*

ALT - Alongamento alternativo dos telômeros

APA - *American Psychiatric Association*

APOE - Apolipoproteína E

APP - proteína precursora β -amiloide

AVE – Acidente Vascular Encefálico

A β - peptídeos β -amiloides

A β 1-40 - Fragmentos A β com 42 aminoácidos

A β 1-42 - Fragmentos de A β com 42 aminoácidos

BACE-1 – β -site APP cleaving enzyme 1

BDNF - Fator Neurotrófico derivado do cérebro

BEHAVE-AD - Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale

ACCFO - Ausência de Comprometimento Cognitivo ou Funcional Objetivo

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CCLA - Comprometimento Cognitivo Leve amnésico

CCLMD - Comprometimento Cognitivo Leve de múltiplos domínios

CCLNA - Comprometimento Cognitivo Leve não – amnésico

CCLUD - Comprometimento Cognitivo Leve de único domínio

CDR - *Clinical Dementia Rating*

CERAD - *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*

CP - Circunferência de panturrilha

CQ - Circunferência de quadril

DA- Demências de Alzheimer

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DM – Diabetes Mellitus

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DSM - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DXA - *Dual energy X-ray absorptiometry scans*

EO – Estresse Oxidativo

EUGMS - *European Union Geriatric Medicine Society*

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

FAST- *Functional Assessment Staging Test*

FMI – *Fat Mass index*

GC – Grupo Controle

GA - Gordura Androide

GT –Gordura Total

HAS – Hipertensão

HDL – *High density lipoprotein*

IDE - Insulin degrading enzyme

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

LCR - Fluido cefalorraquidiano

MEEM – Mini exame do Estado Mental

Met –Metionina

MMA - Massa Magra Apendicular

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

RLTM - Região dos lobos temporais mediais

NFTs - *neurofibrillary tangles*

NIAAA - *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*

NPI - Inventário Neuropsiquiátrico

PET - Tumografia por emissão de pósitrons

PS1 - Presenilina 1

PS2 – Presenilina 2

PSEN – Presenilina

qPCR - Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real

RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

RCV – Risco Cardiovascular

RNA- Ácido ribonucleico

S – Gene de cópia única

SB – Técnica de Southern Blotting

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT - Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

STELA - Análise do comprimento único de telômeros

T – Produto telomérico

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TERC - *Telomerase RNA component*

TERT - *Telomerase reverse transcriptase*

TNF- α - *Tumor necrosis factor alpha*

Val – Valina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1.1 Comprometimento Cognitivo e Demência de Alzheimer.....	15
1.1.2 A composição Corporal no idoso com CCL e DA.....	20
1.2. Telômeros	21
1.2.1 Estrutura e função.....	21
1.2.2 Telômero: um biomarcador do envelhecimento celular.....	23
1.2.3 Telômeros e sua associação com a composição corporal em idosos	24
1.2.4 Telômeros e sua associação com o Risco Cardiovascular em idosos.....	26
1.3 Polimorfismos genéticos na Apolipoproteína E e sua associação com CCL e DA.....	27
1.4. Justificativa.....	29

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos específicos.....	30

3. METODOLOGIA

3.1. Seleção da amostra.....	31
3.2. Protocolo de estudo	31
3.2.1 Avaliação Geriátrica.....	32
3.2.2. Avaliação Neuropsicológica.....	36
3.2.3 Comprimento Relativo dos Telômeros.....	38
3.2.3.1 Extração de DNA genômico.....	39
3.2.3.2 Quantificação das amostras de DNA.....	40
3.2.3.3 Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (PCR)	40

3.2.3.4 Genotipagem pela PCR em tempo real	42
3.2.4 Avaliação da composição corporal	44
3.3 Análise Estatística	46

4. RESULTADOS	48
----------------------------	-----------

5. DISCUSSÃO.....	56
--------------------------	-----------

6. CONCLUSÃO.....	66
--------------------------	-----------

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
---	-----------

ANEXOS

Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para idosos e responsáveis.....	79
Anexo II - Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	86
Anexo III – Carta de aprovação submetida à banca examinadora.....	87
Anexo IV - Protocolo CCL-Demência.....	88
Anexo V – Protocolo da Neuropsicologia.....	106

1. INTRODUÇÃO

1.1 Comprometimento Cognitivo e Demência de Alzheimer

O envelhecimento da população tem sido significativo nas últimas décadas. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, entre 2005 e 2015 a proporção de idosos de 60 anos ou mais passou de 9,8% para 14,3%. Estima-se que em 2020 o Brasil, possuirá 30,9 milhões de idosos (KÜCHEMANN, 2012). Esse crescimento aponta para uma tendência ao envelhecimento demográfico, correspondente a uma maior participação dos idosos na população e uma consequente redução dos demais grupos etários (IBGE, 2016).

Com o aumento da expectativa de vida, aumenta-se também a ocorrência de quadros demenciais. Projeções realizadas no Brasil apontam para um crescimento de 7,6% para 7,9% na prevalência de demências na população acima de 65 anos entre 2010 até 2020, o que representa 55 mil novos casos por ano (BURLA et al., 2013). A doença de Alzheimer corresponde à etiologia mais prevalente de demência e tem sido amplamente estudada. Sua fase sintomática inicial compreende o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (DUBOIS et al., 2007).

O Comprometimento Cognitivo Leve representa uma fase intermediária entre as alterações cognitivas comuns ao envelhecimento normal e aos quadros demências. Apresenta prevalência de 12 a 18% em indivíduos com idade acima de 60 anos (PETERSEN et al., 2014; PETERSEN, 2016). Alguns trabalhos consideram o CCL como fase prodrômica da Demência de Alzheimer (DA), embora essa progressão possa não ocorrer em todos os casos (DUBOIS et al., 2007; PETERSEN et al., 2014). A taxa de conversão anual para DA pode variar entre 8 a 15%, segundo Chertkow e cols. (2008). Pode ser ocasionado por uma ampla variedade de processos: neurológicos (ex.: deposição de peptídeo beta-amiloide), vasculares (ex.: presença de fatores de risco cardiovasculares), psiquiátricos ou secundários a diversas outras condições clínicas (PETERSEN, 2016).

Petersen e cols. (2004) propuseram os seguintes critérios diagnósticos no CCL: queixas de declínio cognitivo, declínio cognitivo anormal para a idade, atividades de vida diárias essencialmente preservadas e ausência de quadro demencial. As funções comprometidas no idoso determinam o subtipo de CCL cuja manifestação

principal se divide em: amnésica e não-amnésica e, em único domínio ou em múltiplos, conforme o número de domínios afetados (linguagem, atenção, função executiva, habilidades visuoespaciais) (PETERSEN, et al. 2004). Além dos critérios clínicos de diagnóstico preconizados acima, o *National Institute on Aging (NIA)* (2011) adotou a inclusão de marcadores bioquímicos baseados no peptídeo β -amiloide e na injúria neuronal.

O CCL amnésico (CCLA) se caracteriza por comprometimento da memória episódica, que possui caráter autobiográfico, permitindo a lembrança de acontecimentos tanto recentes, quanto intermediários ou remotos (MORAES et al. 2010; PETERSEN, 2016). Quando o comprometimento cognitivo acomete outro domínio que não a memória episódica é denominado CCL não-amnésico (CCLNA). Caso essas alterações ocorram em apenas um domínio cognitivo, denomina-se CCL único domínio (CCLUD), quando ocorre em mais de um domínio, denomina-se CCL múltiplos domínios (CCLMD).

A demência de Alzheimer, segundo a *American Psychiatric Association (APA)* (2010), se inicia com a perda da memória recente e déficits de função executiva, seguida de afasia, deficiências de percepção visual, apraxia e agnosia após anos de progressão. Alguns dos sintomas comuns da doença são apatia e depressão, irritabilidade. A incidência da DA aumenta com o avanço da idade. Segundo dados estimados pela *Alzheimer's Disease International (ADI)*, 24,2 milhões de pessoas no mundo sofrem de demência com surgimento de 4,6 milhões de novos casos por ano. A América Latina encontra-se em terceiro lugar no *ranking* de maior prevalência (Mayeux et al. 2012).

Atualmente, o diagnóstico da DA é realizado através da investigação clínica dos sintomas associada ao exame de neuroimagem por ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (APA, 2010).

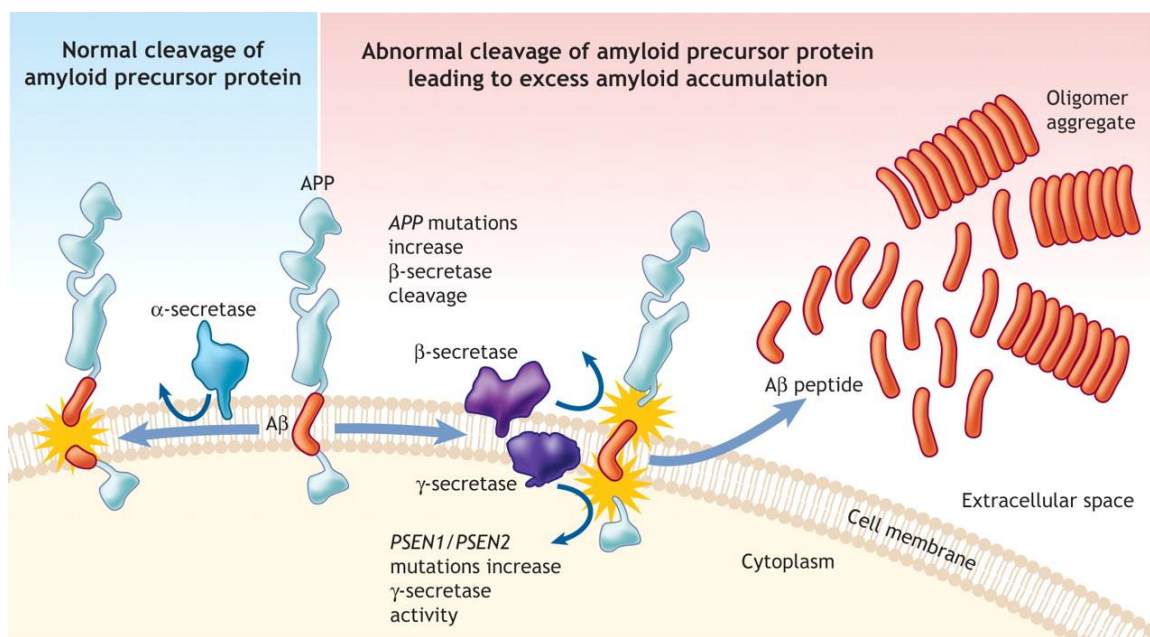
Fatores de risco modificáveis têm sido associados ao agravamento do CCL e ao maior risco de conversão para DA, como: tabagismo, dislipidemia, diabetes, etilismo e hipertensão. Esses fatores promovem o aumento do estresse oxidativo (EO), que leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. As células que compõe o Sistema Nervoso Central (SNC) são em parte excitatórias e

possuem alta demanda metabólica, o que as tornam mais susceptíveis ao dano oxidativo ao DNA ocasionado pelo aumento do EO, o que pode desencadear a apoptose neuronal e aumentar a expressão da enzima BACE-1 (β secretase) que cliva a proteína precursora de peptídeos A β , levando ao aumento dos aglomerados fibrilares beta amiloides característicos de idosos com DA (VASSAR, 2004; ZHANG et al. 2007; GABR et al. 2017; XUE et al. 2017; HUANG et al. 2017).

A fisiopatologia do comprometimento cognitivo tem sido amplamente discutida na literatura, tanto para a evolução do CCL para a DA, como para o agravamento da DA. Esse processo está relacionado a alterações encontradas no cérebro desses pacientes, tais como as placas senis extracelulares provenientes de aglomerados de peptídeos β -amiloides (A β), e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela hiperfosforilação da proteína Tau que levam a atrofia cerebral (O'BRIEN et al. 2011; LEWCZUK et al., 2015).

No processo neuropatológico da DA, as placas amilóides formadas pela clivagem de proteínas transmembrana codificadas pelo gene do cromossomo 21, denominadas proteínas precursoras β -amiloide (APP) são clivadas pela β -secretase gerando um fragmento (C99) que será posteriormente clivado pela γ -secretase em peptídeos A β (Figura 1) (PATTERSON, et al. 2008; KIERSZENBAUM, 2008). Essa via denominada amiloidogênica, leva a deposição de peptídeos A β no meio extracelular, processo denominado: cascata amiloide (KORCZYN, et al. 2008)

Figura 1. Clivagem da Proteína Precursora Amilóide (APP)



Fonte: PATTERSON C. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. **Can. Med. Assoc. J.** v, 178, n. 5, p. 548-556, 2008.

Legenda: APP: Proteína precursora amilóide. PSEN: presenilina.

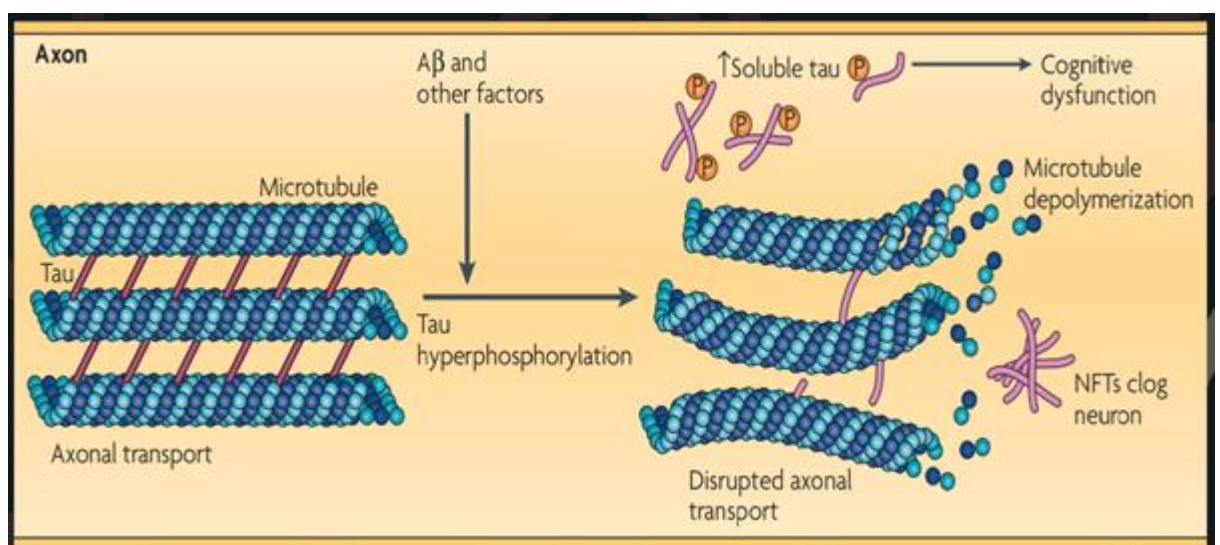
A clivagem da APP pela via amiloidogênica leva a produção de fragmentos Aβ com 42 aminoácidos (Aβ1-42) que tendem a se agregar, formando aglomerados tóxicos às células (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; MOULIN et al. 2017). A degradação desses peptídeos é prejudicada pela redução da atividade de enzimas responsáveis pelo *clearance*, denominadas neprilisina e enzima degradadora de insulina (IDE).

Em idosos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou com resistência aumentada à insulina, o aumento da insulina reduz a degradação dos peptídeos Aβ1-42, porque a IDE, na presença de um quadro hiperinsulinêmico, embora degrade tanto insulina quanto peptídeos Aβ, degrada preferencialmente a insulina (BURNS et al. 2011; KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA et al., 2013). A desregulação no processo de formação e degradação do peptídeo Aβ1-42 induz a formação de oligômeros insolúveis que se aglutinam em compostos intermediários de oito a nove peptídeos citotóxicos, que conseqüentemente resultam na formação de fibrilas insolúveis que se aglomeram formando as placas amiloides extracelulares (QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

O acúmulo das placas A β pode ter relação com mutações que ocorrem nos genes tanto da beta secretase como da presenilina 1 (PS1) e 2 (PS2) que estão associados a ativação do sítio de ação da γ -secretase, levando a um aumento da produção de peptídeos A β 1-42, em detrimento de outros peptídeos menos tóxicos como o A β 1-40 (ROSENBERG et al., 2016).

Por sua vez, a proteína Tau, com gene localizado no cromossomo 17, possui a função de estabilização, agregação e nucleação nos microtúbulos no citoesqueleto dos neurônios. O gene humano para proteína se localiza no cromossomo 17 (ŠERÝ et al. 2013). O aumento dos peptídeos A β promove a hiperfosforilação da proteína Tau, o que a torna insolúvel, reduzindo sua estabilidade e afinidade com os microtúbulos e afetando o transporte axonal de organelas e de mitocôndrias, levando a neurodegeneração. A inibição do transporte axonal causa um acúmulo de APP e peptídeos A β no corpo celular além de causar aumento do estresse oxidativo pelo transporte prejudicado das organelas (ŠERÝ et al. 2013). Ao ser fosforilada, a proteína inicia um processo de agregação que leva a formação de filamentos helicoidais emparelhados, originando os emaranhados neurofibrilares. As distribuições espaciais dos emaranhados estão associadas aos padrões de disfunção cognitiva observados no quadro Demencial de Alzheimer (Figura 2) (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; LEWCZUK et al., 2015).

Figura 2. Hiperfosforilação da proteína Tau



Fonte: LA FERLA, F. M. Amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. Nature Reviews: Neuroscience. 2008.

Legenda: NFTs: emaranhados neurofibrilares

1.1.2 A composição corporal no idoso com CCL e DA

Estudos prospectivos têm associado tanto o baixo quanto o maior peso com risco de comprometimento cognitivo e DA, o que sugere uma relação não linear entre as variáveis. Esses resultados em geral são dependentes do fator idade e parecem estar associados à obesidade central. (REITZ et al. 2014).

O Índice de Massa Corporal (IMC) na categoria baixo peso tem sido correlacionado à DA devido a degeneração neurofibrilar de regiões no hipotálamo que participam da regulação do peso, apatia e depressão, sintomas psiquiátricos frequentes na DA e que podem estar associados à perda de peso (ALOSCO et al. 2017). O IMC elevado foi associado a um menor risco de CCL assim como de DA, podendo representar um fator protetor para DA (CRONK et al. 2010; COVA et al. 2016; ALHURANI et al. 2016), embora a perda de peso intencional acompanhada de atividade física e acompanhamento nutricional associem-se a melhora do quadro cognitivo em idosos com CCL (HORIE et al. 2016). Um menor Índice de Massa Gorda (FMI) associado ao IMC, parece ter associação com um pior *status* cognitivo (COIN et al. 2012).

Durante o processo de envelhecimento ocorre aumento do risco para dependência funcional. Tal fato correlaciona-se à perda de massa muscular (SILVA et al., 2006). A fim de compreender essa relação, Baumgartner e cols. (1998) propuseram em estudo envolvendo 883 idosos do Novo México, a utilização de pontos de corte para Massa Magra Apendicular (MMA) como preditor da sarcopenia. Outro ponto de corte sensível às perdas de massa muscular no idoso é a circunferência de panturrilha (CP) (OMS, 1995). Tanto a MMA quanto a CP são parâmetros utilizados na prática clínica como formas de avaliação da perda significativa de massa magra no idoso. Alguns estudos mostraram associação significativa entre esses parâmetros com a sarcopenia em idosos e a redução de ambas medidas de avaliação da massa muscular em idosos com CCL e DA (NOURHASHÉMI et al. 2002; KITAMURA et al. 2014; KAWAKAMI et al. 2015; BARBOSA-SILVA et al. 2016; COVA et al. 2017, SANTOS et al. 2017; BAE et al., 2017).

O comprimento relativo do telômero tem sido associado ao envelhecimento e a diversas doenças (cardiovasculares, metabólicas, câncer, entre outras)

(BARRETT et al. 2015), embora nenhum trabalho tenha avaliado sua relação com os parâmetros de composição corporal em idosos brasileiros com CCL e DA.

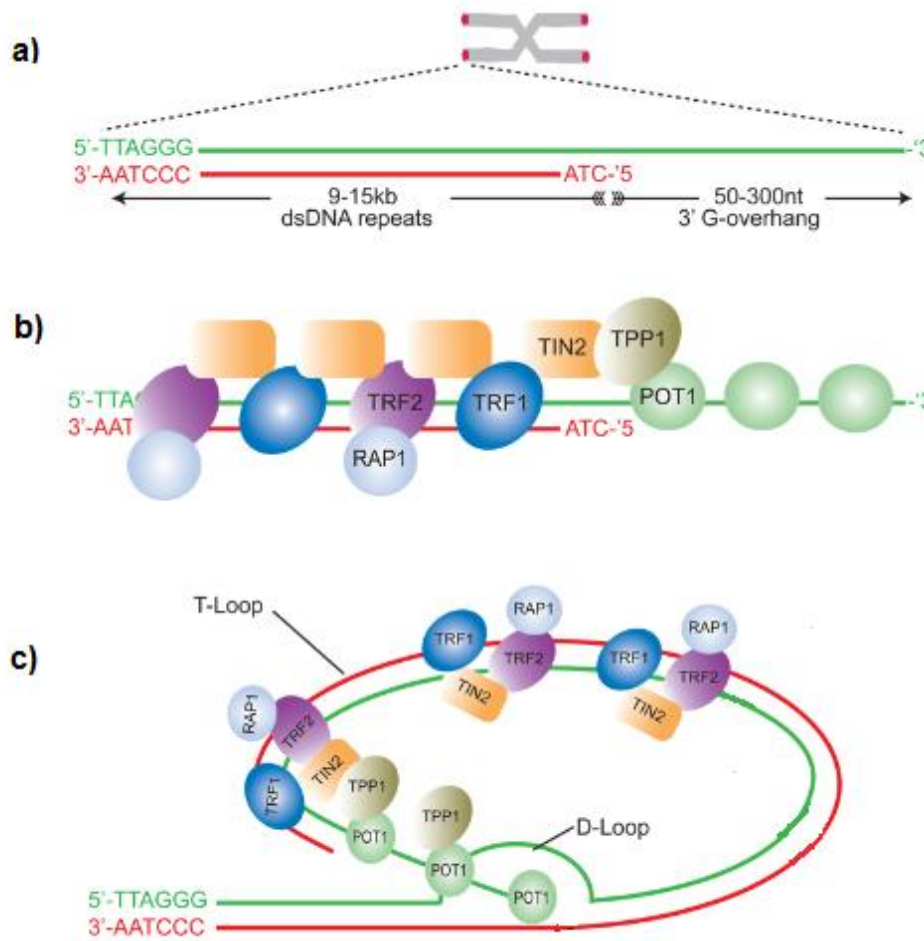
1.2. Telômeros

1.2.1 Estrutura e função

Telômeros são complexos nucleoproteicos localizados nas extremidades dos cromossomos eucariotos, que garantem a estabilidade genômica e protegem estas extremidades de recombinações e fusões (LU et al., 2013). Esse complexo nucleoproteico consiste em repetições de seis nucleotídeos (TTAGGG)_n. Em humanos, o número de repetições varia entre 10-15 quilobases (Kb) (NANDAKUMAR; CECH, 2013; EITAN et al. 2014).

A estrutura do DNA telomérico é estabilizada por um complexo de seis proteínas denominado complexo das shelterinas que se liga a porção 3' de fita simples do DNA. A ligação das shelterinas à estrutura hexamérica permite a conexão com a porção 5' de fita dupla, formando o arranjo em T loop (Figura 3) (LANGE, 2004; CALADO et al. 2009).

Figura 3. Estrutura telomérica



Fonte: Adaptação de O'SULLIVAN, R. J.; KARLSEDER, J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. Nature reviews. Molecular cell biology, v. 11, n. 3, p. 171–81, 2010.

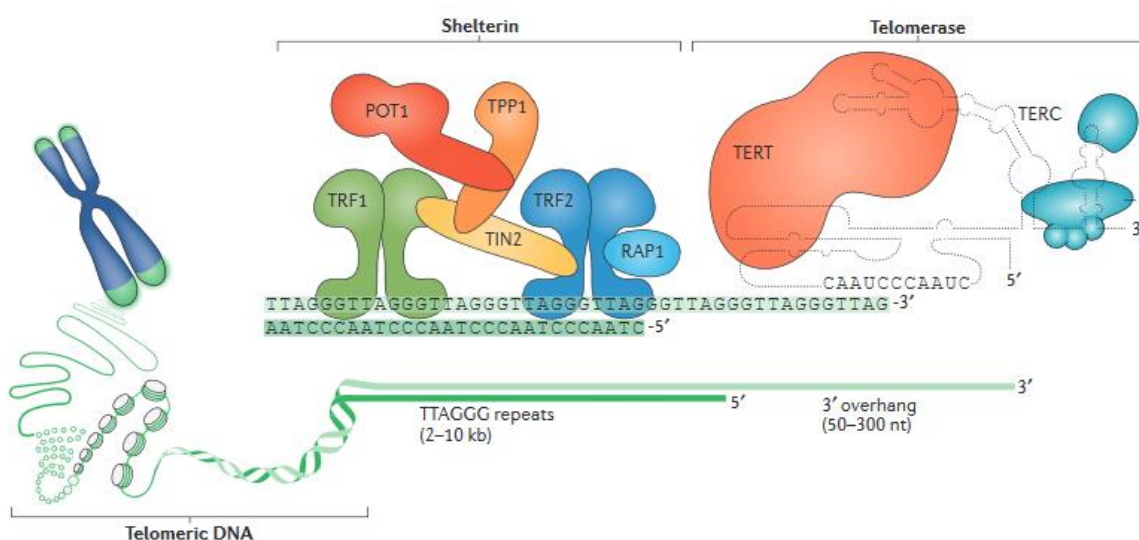
Legenda: a) Saliência da extremidade 3' do cromossomo b) Shelterinas formando o complexo de proteínas c) Formação do T loop. TRF1: Telomere repeat binding factors 1; TRF2: Telomere repeat binding factors 2; RAP1: Repressor/ ativador protein 1; POT1: Protection of telomeres 1; TPP1: TINT1, PTOF, PIP1Organizing protein; TIN2: TRF1 and TRF-2-interacting nuclear protein 2.

O processo de replicação do DNA ocorre no sentido 5' para 3'. Portanto, acontece de forma contínua no sentido de abertura da forquilha de replicação e de forma descontínua no sentido contrário a abertura na fita complementar. Para que a replicação aconteça, é necessário a inserção de fitas moldes de RNA que são os iniciadores do processo de síntese pela DNA polimerase. Após esse processo, os iniciadores são removidos e substituídos por sequências de nucleotídeos de DNA. O problema de replicação final ocorre pela ausência de espaço para encaixe do molde de RNA iniciador na extremidade 3' que impede a ligação da DNA polimerase neste trecho, o que impossibilita a síntese de DNA. Esse processo

ocorre a cada divisão celular, impedindo a síntese completa dos telômeros que vão se tornando mais curtos (LANGE, 2009; ARMANIOS et al., 2009; STEWART et al., 2012).

A telomerase é uma transcriptase reversa que sintetiza DNA telomérico através de um molde próprio de RNA (TERC) e uma unidade catalítica (TERT). (Figura 4). A interação da telomerase com a extremidade 3' da fita de DNA, aliada a TERC leva ao alongamento do telômero pela adição das repetições (TTAGGG) (ARMANIOS et al., 2012; MACIEJOWSKI et al., 2017).

Figura 4. Complexo telômero/telomerase



Fonte: Adaptação de MACIEJOWSKI, J.; LANGE, T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. Nature reviews. Molecular cell Biology, v. 18, p. 175, 2017.

1.2.2 Telômero: um biomarcador do envelhecimento celular

O comprimento do telômero é considerado um indicador do envelhecimento celular. Seu encurtamento pode ser acelerado por vários fatores, como estresse oxidativo e inflamação, que podem estar associados a fatores de estilo de vida, como atividade física, dieta, tabagismo, etilismo, escolaridade, IMC, sexo, idade e raça (MARTIN-RUIZ et al., 2006; SANDERS; NEWMAN, 2013).

No cérebro, o encurtamento telomérico ocorre principalmente em células da micróglia, por possuírem um significativo potencial mitótico em adultos e evidências

de senescência replicativa (FORERO et al. 2016). Essas células são responsáveis pela mediação da resposta imune inata a patógenos ou injúrias (STREIT, 2002). Sob estresse oxidativo, as células da micróglia medeiam o aumento da liberação de citocinas pró inflamatórias, como as Interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) (BACHSTETTER et al. 2011; FORERO et al. 2016). Esse aumento, associado ao acúmulo progressivo de peptídeos A β , que também leva a uma maior ativação da resposta inata, contribui para um ciclo neuroinflamatório e para o aumento do dano oxidativo ao DNA levando a um maior encurtamento dos telômeros (RUBIO-PEREZ et al. 2012).

Metáanálise envolvendo com 13 estudos demonstrou correlação significativa entre encurtamento do telômero e DA em idosos. Esta relação foi mais evidente nas pesquisas que analisaram DNA leucocitário para mensuração do comprimento do telômero, por tratar-se de técnica de ampla utilização em grandes populações. Entretanto, os mecanismos relacionados ao encurtamento do telômeros na DA e CCL ainda não foram elucidados, Além do aumento do estresse oxidativo em idosos e da ativação da micróglia promovendo um microambiente inflamatório, evidências sugerem uma série de fatores epigenéticos modificando a metilação do DNA nas regiões promotoras da subunidade catalítica da enzima telomerase (TERT) e a não codificação do RNA como possíveis fatores afetando a dinâmica do telômero. (FORERO et al., 2016).

Em idosos com DA, neurônios com proteína tau hiperfosforilada não expressam a TERT, uma das unidades responsáveis pela manutenção dos telômeros (SPILSBURY et al., 2015). Wang e cols. (2015) também demonstraram que a agregação dos peptídeos A β pode inibir a atividade da telomerase *in vitro* e *in vivo* em células PC12 derivadas da medula adrenal de ratos.

Pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos na relação entre a telomerase e o cérebro humano (BOCCARDI et al., 2015). Scarabino e cols. (2017) descreveram associação entre o polimorfismo no *GENE MNS16A*, que codifica a enzima TERT e DA em idosas. As mulheres portadoras desse polimorfismo tinham chances 2,8 vezes maiores de desenvolver a demência. O genótipo (*MNS16A LL*) também foi associada ao maior encurtamento dos telômeros em mulheres idosas com susceptibilidade a DA (CONCETTI et al., 2013).

No CCL essa relação pode estar ligada ao estágio estável ou não do comprometimento, já que trabalhos demonstraram tanto um encurtamento quanto telômeros menos encurtados nesses idosos quando comparados aos idosos com DA (MOVÉRARE-SKRTIC et al., 2012; SCARABINO et al., 2017).

1.2.3 Telômeros e sua associação com a composição corporal em idosos

A grande maioria dos estudos encontrados na literatura acerca desse tema correlaciona o comprimento telomérico apenas com o IMC em adultos e em idosos, o que demonstra a importância de novos estudos, já que o IMC não é um método de avaliação da composição corporal (MUNDSTOCK et al., 2015; WULANINGSIH et al., 2016; HAGG et al., 2017; ZHAO et al., 2017; SCARABINO et al. 2017). Entender essas alterações assim como sua correlação com CCL e DA, é essencial para elucidar mecanismos associados ao declínio cognitivo.

Existem poucos dados na população idosa brasileira que avaliem a composição corporal e seus impactos na saúde como um todo. Até o momento, nenhum estudo latino-americano foi encontrado associando o comprimento do telômero com a composição corporal em idosos com CCL e DA. A grande maioria dos estudos demonstra uma correlação inversa entre IMC e o tamanho dos telômeros (MUNDSTOCK et al., 2015; MUEZZINLER et al., 2014; WULANINGSIH et al., 2016; BATSIS et al., 2017), embora Zhao e cols. tenham demonstrado telômeros menos encurtados em idosos com maior IMC (ZHAO et al., 2017).

Em idosos com CCL, os trabalhos têm demonstrado uma associação significativa entre a perda de peso e a incidência de CCL, assim como entre a redução de peso intencional por meio de acompanhamento dietético e a melhora cognitiva nesses idosos (ALHURANI et al., 2016; HORIE et al., 2016). Muezzinler e cols. (2014) sugerem que o tamanho do telômero em idosos com CCL talvez pode se associar mais à redução das massas muscular e óssea do que com o IMC em si.

Em metanálise, Mundstock e cols (2015) observaram correlação significativa entre obesidade central e o IMC em idosos. Essa associação foi mais forte em parâmetros que avaliaram a obesidade central quando comparados ao IMC

propriamente dito. Estes resultados estão de acordo com Batsis e cols. (2017) que encontraram forte correlação inversa entre o percentual de gordura e a circunferência de cintura em ambos sexos com o comprimento do telômero. Wulaningsih e cols. (2016) encontraram resultados similares com associação inversa entre circunferência de cintura, IMC e percentual de gordura total e o tamanho do telômero.

Outros estudos relacionaram redução de massa magra, através da mensuração da MMA, em idosos com encurtamento do telômero e CCL (NOURHASHÉMI et al., 2002; WOO et al., 2014; MEYER et al., 2016).

A DA foi associada com a redução de massa muscular e com o pior desempenho cognitivo (BURNS et al., 2010). Esta relação foi corroborada por diversos estudos em metáanálise que demonstrou uma correlação positiva entre um maior comprimento telomérico e a prática de atividade física (MUNDSTOCK et al., 2015), o que pode ser um fator preventivo nessa população, uma vez que se observa melhora significativa da densidade muscular, reduzindo riscos para CCL e DA (MASON et al., 2013; ENGLUND et al., 2017; VANCAMPFORT et al., 2017).

1.2.4 Telômeros e sua associação com o Risco Cardiovascular em idosos

Diversos fatores têm sido associados ao desenvolvimento da DA em idosos, dentre eles os fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus (DM), tabagismo, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (REITZ et al., 2014). A presença de tais fatores de risco tem sido associada ao encurtamento do telômero em diversos estudos (HAYCOCK et al. 2015; WANG et al. 2016; REHKOPF et al. 2016; ROSA et al. 2017).

Na população idosa com CCL os estudos de forma geral ainda são escassos e emergentes. Duas metáanálises encontraram correlação significativa entre encurtamento telomérico e DM, idade, região geográfica (Europa e Ásia), sexo feminino e IMC elevado (WILLEIT et al., 2014; WANG et al., 2016). A senescência precoce das células beta pancreáticas ocasionada pelo encurtamento do telômero pode levar a menor secreção de insulina e à intolerância à glicose. Além disso, os níveis elevados de glicose contribuem para o aumento do estresse oxidativo, podendo interferir, assim, na função da telomerase (ZHAO et al., 2017).

Rehkopf e cols. (2016) encontrou correlação significativa entre o comprimento do telômero, medidas de adiposidade (Percentual de Gordura Total, IMC e circunferência de cintura) e fatores de risco cardiovascular (RCV) como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL baixo e hipertensão arterial sisto-diastólica.

Em metáanálise realizada por Astuti e cols. (2017) foi observada uma associação inversa significativa entre o comprimento do telômero e tabagismo. Um possível mecanismo proposto tem relação com o aumento do estresse oxidativo a medida em que se aumenta o consumo de tabaco (MÜEZZINLER et al., 2015). Outras duas metáanálises encontraram uma associação inversa entre o comprimento do telômero e o risco de doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (HAYCOCK et al., 2014; D'MELLO et al., 2015).

A modulação da inflamação e o estresse oxidativo exacerbados pelo conjunto de fatores de risco mencionados anteriormente podem ser modificados por fatores dietéticos. A dieta anti-inflamatória leva a um risco duas vezes menor de encurtamento do telômero em idosos quando comparado a dieta pró- inflamatória, pobre em antioxidantes (GARCÍA-CALZÓN, et al. 2015).

1.3 Polimorfismos genéticos na Apolipoproteína E e sua associação com CCL e DA

A apolipoproteína E (APOE) é a principal proteína ligada a lipídios no cérebro e possui três isoformas denominadas: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Tais isoformas são derivadas dos respectivos alelos localizados no cromossomo 19q13.2. Seu papel tem relação com o transporte lipídico e o reparo neuronal, embora também esteja presente em outros órgãos, como fígado e pele (FEI et al., 2013).

A presença do alelo $\epsilon 4$ tem sido associada à maior susceptibilidade para DA. Idosos carreadores desse alelo apresentam maiores níveis de colesterol plasmático e neuronal além do maior depósito de peptídeos A β e neuroinflamação (ROSENBERG et al., 2016; CHEN et al., 2017). Em recente metanálise, Neu e cols (2017) demonstraram um aumento do risco para desenvolvimento de CCL e DA em homens

e mulheres heterozigotos para o alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/\epsilon 4$), sendo o risco de desenvolver CCL maior na faixa etária dos 55 a 85 anos e entre 65 a 75 anos para desenvolvimento de DA nas mulheres em comparação aos homens. Para homozigotos ($\epsilon 4/\epsilon 4$) esse risco foi maior tanto em mulheres quanto em homens. Também nos homozigotos, a taxa de conversão de CCL para DA foi maior na faixa etária de 70 a 85 anos.

1.4 JUSTIFICATIVA

Para o desenvolvimento do presente estudo, selecionamos noventa idosos com três perfis cognitivos: ausência de comprometimento cognitivo ou funcional objetivo (Grupo controle; n=30), CCL (n=30) e DA (n=30).

Esses idosos foram avaliados a fim de se obter dados clínicos (fatores de risco cardiovascular) e metabólicos (composição corporal e medidas de circunferência) que pudessem contribuir para o esclarecimento da relação entre essas variáveis com o envelhecimento celular mensurado através do comprimento relativo dos telômeros.

Os fatores mensurados no presente estudo quando alterados, podem contribuir para um aumento da inflamação e do estresse oxidativo que levam ao encurtamento acelerado do comprimento dos telômeros até um ponto crítico com consequente senescência e apoptose celular (MARTIN-RUIZ et al., 2006; SANDERS; NEWMAN, 2013). Esse processo leva a disfunção de várias células o que pode contribuir para o envelhecimento não saudável.

A população idosa brasileira carece de dados e pontos de corte que caracterizem o perfil corporal, sócio demográfico e genético no CCL e DA. Tais dados são relevantes, pois através deles é possível observar as alterações físicas, metabólicas e genéticas do indivíduo que evolui para quadros de conversão para DA.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar se existe associação entre o comprimento relativo do telômero e a composição corporal em idosos com diferentes perfis cognitivos: sem comprometimento cognitivo ou funcional objetivo, portadores de comprometimento cognitivo leve e de demência de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1. Caracterizar a relação entre fatores de composição corporal, sócio demográficos e clínicos com os diferentes perfis cognitivos nos três grupos de idosos estudados.
- 2.2.2. Avaliar se o comprimento relativo dos telômeros em idosos com diferentes perfis cognitivos e funcionais apresenta associação com fatores de risco cardiovasculares.
- 2.2.3. Caracterizar a relação do polimorfismo da APOE e comprimento do telômero com os diferentes perfis cognitivos nos três grupos de idosos.

3. METODOLOGIA

3.1. Seleção da amostra

O presente estudo utilizou delineamento transversal, tipo caso-controle. Os participantes eram pacientes em acompanhamento clínico-geriátrico no Instituto Jenny Faria de Andrade, um Centro de Referência em Saúde Pública para atendimento ao idoso na cidade de Belo Horizonte.

Os participantes do estudo foram encaminhados ao Instituto a partir do atendimento na atenção primária realizado nos Centros de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte e foram recrutados por conveniência. A partir desse direcionamento, os pacientes foram atendidos e passaram, inicialmente, por uma avaliação geriátrica multidisciplinar e multidimensional no Serviço de Geriatria e Gerontologia do Núcleo de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes foram convidados a participar do Estudo e classificados de acordo com as suspeitas clínicas: comprometimento cognitivo leve, demência de Alzheimer e pacientes sem comprometimento funcional ou cognitivo objetivo.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE – 64362717.7.0000.5149) Anexo 2). Todos os indivíduos foram avaliados por profissionais da área, com experiência clínica.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neuropsicológica para confirmação diagnóstica. Os participantes foram incluídos após avaliações geriátrica e neuropsicológica (as avaliações foram feitas de forma cega entre os profissionais), realização dos exames laboratoriais e de neuroimagem. Os diagnósticos foram discutidos entre os profissionais que avaliaram os pacientes e estes foram incluídos em 3 grupos distintos: pacientes sem comprometimento cognitivo ou funcional objetivo (ACCFO) - grupo controle (GC); com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e portadores de demência secundária à doença de Alzheimer provável em estágio leve a moderado (DA).

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 65 anos, preenchimento dos critérios clínicos geriátricos para diagnóstico CCL, DA ou ausência

de comprometimento cognitivo ou funcional objetivo; ter sido atendido pelo menos uma vez pela equipe de neuropsicologia e pelo geriatra em um período menor que 6 meses; ter feito análise da composição corporal por absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA) e demais variáveis mensuradas para análise complementar (circunferência de panturrilha, circunferência abdominal, circunferência de quadril, peso e altura para cálculo do IMC) no mesmo período da avaliação clínica e neuropsicológica, ter assinado o TCLE.

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 65 anos, incapacidade cognitiva por Transtorno Depressivo Maior (TDM), outras doenças psiquiátricas (ex.: Transtorno afetivo bipolar e Esquizofrenia), outras doenças neurodegenerativas (ex.: Doença de Parkinson, Demência por corpos de Lewy), neoplasias, deficiência sensoriais graves da visão, audição e fala que impossibilitem a realização de testes cognitivos, uso de inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina.

3.2 Protocolo de estudo:

3.2.1 Avaliação Geriátrica

Os idosos participantes da pesquisa foram submetidos a uma anamnese inicial que avaliou aspectos relacionados a história pregressa e atual do paciente, assim como história familiar, caracterização de comorbidades, medicação utilizada, hábitos de vida e detalhamento dos sintomas, principalmente relacionados à cognição.

Os diagnósticos realizados para doenças crônicas não transmissíveis que foram algumas das variáveis utilizadas para caracterização dos grupos - como: DM, HAS e dislipidemia - basearam-se em relatos do próprio paciente e do acompanhante e nos prontuários e relatórios médicos os quais faziam menção ao uso de medicamentos específicos para estas condições, bem como no resultado dos exames laboratoriais. Os exames complementares foram solicitados de acordo com os critérios internacionais de diagnóstico e interpretação dos resultados (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016; ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol, 2013; EIGHTH JOINT NATIONAL COMMITTEE, 2014). Após a obtenção de tais dados, foi calculado o Escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Para avaliação de tabagismo, foi considerado o consumo de pelo menos 1 cigarro no último mês, segundo atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017).

O protocolo de avaliação da funcionalidade, cognição e humor incluiu os seguintes testes: fluência verbal – categoria frutas e animais (CARAMELLI et al. 2003; HENRY et al., 2004), Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999), teste do relógio segundo Shulman (SHULMAN, 2000), *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale- BEHAVE-AD* (REISBERG et al., 1987), Lista de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (MORRIS et al., 1989; BERTOLUCCI et al., 1998), Lista de Figuras (NITRINI et al., 1994), Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (BERTOLUCCI et al., 1994), Questionário de atividades de vida diária segundo Pfeffer (PFEFFER et al., 1982), *Clinical Dementia Rating* (CDR) (MORRIS, 1993), estadiamento funcional através do *Functional Assessment Staging Test* (FAST) (REISBERG, 1988), Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (CUMMINGS et al., 1994), avaliação da apatia por meio do *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* (GUIMARÃES et al., 2009; MARIN et al., 1991) e Critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM – IV) para Transtorno Depressivo Maior (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002). Tais testes serão respectivamente descritos a seguir:

Para avaliação da memória semântica - que se relaciona a fatos, conceitos, nomes de coisas e suas relações, entre outros, sem correlacionar-se com o momento do seu aprendizado (conteúdo verbal), da função executiva que é responsável, por exemplo, por habilidades como planejamento, desempenho efetivo de atividades complexas, flexibilidade de pensamento, atenção, controle de comportamentos, motivação e emoção, e da linguagem - utilizou-se o teste de Fluência verbal. Neste teste o paciente é solicitado a enumerar o máximo de animais e frutas que conhece e consegue lembrar em um período de um minuto para cada uma das categorias. A pontuação de corte depende da escolaridade do paciente (CARAMELLI et al. 2003; HENRY et al., 2004).

A escala de depressão geriátrica na versão de 15 itens (SHEIKH & YESAVAGE, 1986) avalia o humor e é amplamente utilizado para rastreio de depressão no idoso. Considera-se seis como ponto de corte para o diagnóstico de depressão (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999).

No teste do relógio o paciente é orientado a desenhar um relógio com ponteiros e todos os números e marcar o horário “11 horas e 10 minutos”. Avalia habilidades visioespaciais (capacidade de realizar tarefas construtivas que envolvem coordenação entre a atividade manual e visual), praxia (capacidade de executar, formular, coordenar e executar gestos) e funções executivas (SHULMAN et al., 2000).

A escala *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease* (BEHAVE AD) é composta por 25 itens e avalia distúrbios comportamentais em sete categorias: ideação paranóide e delirante, alucinações, distúrbios da atividade, agressividade, distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios afetivos, e ansiedades e fobias. Cada sintoma apresenta alternativas de escore que averigua a presença de cada sintoma de acordo com a presença ou a ausência de componentes emocionais e físicos (REISBERG et al., 1988).

O *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) é um teste em que o avaliador solicita ao paciente que repita 10 palavras que serão mencionadas três vezes consecutivas. Em cada uma das vezes o tempo estimado para a recordação é de 90 segundos. Ao final, o examinador insere alguma atividade distratora e, após um período de 5 minutos, solicita-se ao paciente que repeta as palavras que se recorda. Por fim, há uma tarefa de reconhecimento na qual são apresentadas 20 palavras, incluindo as 10 mencionadas anteriormente para que o idoso faça a distinção entre elas (MORRIS et al., 1989; BERTOLUCCI et al., 1998).

O teste de lista de figuras avalia percepção visual, memória incidental (número de itens evocados) e memória de evocação de 5 minutos. É apresentado ao paciente uma folha contendo 10 figuras para serem identificadas em 30 segundos. A seguir, solicita-se ao paciente para citar as figuras vistas que consegue lembrar (memória incidental). Essa etapa é repetida por mais duas vezes. Após 5 minutos de intervalo, o idoso é solicitado a mencionar as figuras vistas sem o auxílio das imagens (memória de evocação em 5 minutos). Após essa etapa, são mostradas ao paciente 20 figuras, entre elas as 10 iniciais e se solicita o reconhecimento das figuras utilizadas nas etapas anteriores (NITRINI et al., 1994).

Para o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), teste constantemente utilizado para triagem cognitiva geral do idoso que avalia orientação temporal, espacial, atenção, linguagem, praxia, gnosis (percepção de estímulos auditivos, táteis e

auditivos). Para avaliação da pontuação utilizou-se como critério os pontos de corte estabelecidos por Bertolucci et al. (1994) que são dependentes do grau de escolaridade adotados no presente estudo: de 0 a 4 anos baixa escolaridade, 5 a 8 anos média e ≥ 9 anos alta.

O Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer avalia atividades instrumentais de vida diária distribuídas em 10 questões a fim de determinar o prejuízo funcional do paciente, através das respostas que podem direcionar a uma melhor compreensão das dificuldades em certas atividades e a incapacidade de realização das mesmas, como preparar comida, manusear os próprios remédios e controlar o próprio dinheiro (PFEFFER et al., 1982).

A escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) classifica as demências de acordo com a gravidade e identifica os casos de dúvida de diagnóstico através de seis categorias: memória, orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e hobbies e, cuidado pessoal. A versão utilizada para classificação foi uma adaptação brasileira na qual 0 corresponde a indivíduos sem comprometimento, 0,5 para comprometimento questionável, 1 para leve, 2 para moderado e 3 para grave (MORRIS et al., 1993).

O *Functional Assessment Staging Test* (FAST) é capaz de mensurar o curso da demência de Alzheimer e tem níveis de pontuação conforme o estágio da demência, que vai de 1 para o idoso sem declínio funcional a 7 no caso de demência avançada, com características determinadas para cada estágio da doença (REISBERG et al., 1988).

O Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) é utilizado para avaliar sintomas não cognitivos da demência que compreende 10 itens: como delírios, agitação, depressão, euforia, apatia, alterações psicomotoras, entre outros. Ao final, quanto maior o escore, maior a gravidade dos sintomas comportamentais no idoso (CUMMINGS et al., 1994).

O questionário *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* é direcionado ao cuidador do idoso e vai determinar gravidade da apatia, quando presente. É composto por 14 itens com quatro opções de respostas (MARIN et al., 1991; GUIMARÃES et al., 2009).

Os critérios do DSM-IV para TDM preconizam a presença de um dos dois critérios principais - humor deprimido e interesse ou prazer reduzido seguido da presença dos seguintes sintomas - perda ou ganho significativo de peso ou diminuição do apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa ou inutilidade, redução da capacidade de concentração ou indecisão, pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida ou tentativa, totalizando 5 ou mais critérios para o diagnóstico. É necessário que os mesmos estejam presentes concomitantemente na maior parte do dia, na maioria dos dias durante pelo menos duas semanas. E, faz-se necessário excluir doenças ou uso de medicamentos que possam justificar o quadro para o estabelecimento do diagnóstico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002).

Após a aplicação dos testes, aferiu-se a pressão arterial do membro superior direito do idoso, após 5 minutos de repouso, além da aferição da circunferência de panturrilha, abdominal, quadril, medidas de peso e altura e da velocidade de marcha. Esta foi obtida através do melhor tempo de caminhada apresentado pelo paciente ao percorrer quatro metros de distância. O valor é encontrado através da divisão dos 4 metros pelo tempo obtido em segundos (MONTERO-ODASSO et al., 2004).

Para o cálculo da estratificação do risco cardiovascular utilizou-se a calculadora elaborada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes e de Aterosclerose (FALUDI et al., 2017).

3.2.2 Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada em um período de até seis meses após a avaliação geriátrica, após exclusão de condições clínicas (como infecções, internações hospitalares, AVE, Infarto do miocárdio, etc) ou medicamentosas que pudessem interferir no curso evolutivo natural do quadro do participante.

Os idosos do presente estudo apresentavam níveis de escolaridade baixos. Portanto o protocolo (Anexo 4) de estudo incluiu testes cognitivos adequados a esta característica (DE PAULA et al.; 2013) da população estudada, tais como: Escala de Avaliação da Demência Mattis (MATTIS et al., 1988), Span de Dígitos (NASCIMENTO et al., 2004), Cubos de Corsi (PAULA et al., 2010), Token Test (RENZI; FAGLIONI,

1978), Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT (MALLOY-DINIZ et al., 2007; REY, 1998), Bateria de avaliação frontal (FAB) (BEATO et al., 2012) e teste da Torre de Londres (DE PAULA et al., 2012). Todos os testes utilizados foram traduzidos e/ou validados para o português do Brasil.

Escala de Avaliação de Demência Mattis: é uma escala de rápida e fácil execução, com duração de 30 a 40 minutos, cujo objetivo é avaliar a atenção, iniciativa/perseveração, construção, conceituação e memória do idoso. Fornece informações detalhadas sobre funções cognitivas preservadas e comprometidas, permitindo assim a avaliação sequencial dos pacientes, além de ser um instrumento de boa acurácia para discriminar pacientes com cognição normal, CCL e DA (MATTIS et al., 1998).

O Span de Dígitos é um subteste e avalia a memória de curto prazo e a memória operacional. Trata-se de uma série de repetições de números que se inicia com 2 dígitos e a medida que o avaliado repete, o examinador acrescenta mais um dígito. Essa sequência é realizada de forma direta e inversa (NASCIMENTO et al., 2004).

O instrumento de avaliação Cubos de Corsi avalia o alcance da memória de curto prazo e da memória operacional com a utilização de uma alça visoespacial. Neste teste o idoso é instruído a tocar os cubos dispostos previamente em uma base quadrada a partir de uma sequência pré-determinada pelo avaliador (PAULA e cols., 2010).

O Teste de Token, em sua versão resumida, constitui uma tarefa que contém 36 comandos, com aumento gradativo da complexidade. Tem o objetivo de avaliar a compreensão da linguagem verbal, detectando de forma mais sensível disfunções do hemisfério esquerdo. Peças em formatos quadrado e redondo de cores diferentes são dispostas em uma mesa e o paciente é orientado a tocar nas peças de acordo com os comandos (RENZI & FAGLIONI, 1978).

No teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), o avaliador faz uma leitura de 15 substantivos para o paciente por 5 vezes (Lista A), sendo necessário após este processo que após cada leitura o mesmo evoque essas palavras. Em seguida é lida uma nova lista de interferência (Lista B), para que o paciente diga as palavras da lista que ele se lembra, em seguida é realizada uma evocação imediata da

primeira lista que foi lida por 5 vezes e, após um intervalo de 20 minutos, o paciente é direcionado a recordar as palavras ditas na lista inicial. Após esta etapa o paciente é orientado a reconhecer entre 50 palavras quais foram as 15 apresentadas na primeira lista. Este teste identifica problemas relacionados a retenção de informações novas (REY et al., 1964; MALLOY-DINIZ et al., 2007).

Frontal Assessment Battery (FAB): tem o objetivo de avaliar alterações de funções executivas através de 6 provas: provas de semelhança, fluência fonêmica “s”, série motora de Luria, atenção seletiva e “vai não vai” e supressão do comportamento de preensão (BEATO et al., 2012; DE PAULA et al., 2013b).

Torre de Londres é um teste que se associa a atividade dos circuitos pré-frontais e avalia a habilidade de planejamento. O teste consiste em um rearranjo de três esferas com o objetivo de alcançar uma organização determinada com menor número de movimentos (DE PAULA et al., 2012).

3.2.3 Comprimento relativo dos telômeros

Para análise do comprimento dos telômeros foram coletados, de cada paciente, cerca de 4 ml de sangue periférico em tubo contendo o anticoagulante EDTA no momento da consulta geriátrica.

Estas amostras foram levadas imediatamente após a coleta para o Laboratório de Neurociências e Genética Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. Foi realizada extração de DNA e, posteriormente, análise do comprimento relativo do telômero por Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR).

3.2.3.1 Extração de DNA genômico

O DNA foi extraído através do método salino, descrito por Lahiri & Numberger (1991), modificado por Cavalli e cols. (1996) e Salazar e cols. (1998), como descrito a seguir.

As amostras de sangue foram delicadamente homogeneizadas e em seguida foram transferidas para um tubo falcon de 15 mL onde foi adicionado 4 ml de solução tampão TKM contendo 3% de Triton X-100 (concentração final de 15% de Triton) para lavagem do sangue, retirando o excesso de plasma e de hemácias de cada amostra. O volume de TKM-Triton (4,27 ml de TKM para 130 µL de Triton X-100 para 1 amostra) adicionado foi proporcional ao volume de sangue coletado e homogeneizado por inversão dos tubos cerca de 30 vezes para lise das membranas celulares dos leucócitos. Os tubos foram centrifugados a 1.200 g (rcf) por 10 minutos a 22°C e o sobrenadante foi descartado ao final.

Os tubos, então contendo apenas o *pellet* (parte sedimentada contendo DNA), foram ressuspensos em 4 ml de TKM e agitados cerca de 30 vezes por inversão e, posteriormente, centrifugados a 1.200 g por 10 min a 22°C para separação dos leucócitos livres de hemácias. Este procedimento foi repetido três vezes. Em seguida foram adicionados 850 µL de solução TKM- SDS (800 µL para 50 µL de SDS 10% para 1 amostra) com posterior agitação manual para desfragmentação do *pellet* e incubação em “banho maria” a 55°C por 10 minutos com objetivo de se romper a membrana plasmática e nuclear dos leucócitos.

Após a incubação, os tubos foram agitados novamente e centrifugados a 400g por 1 minuto para coleta do conteúdo e transferência para um tubo Eppendorf de 1,5 ml. Neste tubo foram adicionados 300 µL de solução de NaCl 6M de forma a homogeneizar a mistura por inversão lenta cerca de 10 vezes para auxiliar na dissociação das proteínas ligadas aos ácidos nucleicos (histonas), romper ligações iônicas nas cadeias polipeptídicas e neutralizar a carga negativa do DNA permitindo que as moléculas de DNA presentes na solução se agregassem e formassem um precipitado visível em etanol. O tubo foi centrifugado a 12.000 g por 5 minutos a 22°C e seu conteúdo foi posteriormente transferido para um tubo final com tampa de rosca de 2ml. Foram adicionados 450 µL de isopropanol ao sobrenadante e homogeneizados por inversão até a precipitação do DNA. Os tubos de 2ml foram

centrifugados a 16.000 g por 15 minutos a 22°C com posterior descarte do sobrenadante. Para lavagem do *pellet* foram adicionados 1 ml de etanol 70%. Os tubos foram centrifugados a 12.000 g por 5 minutos a 22°C com descarte do sobrenadante ao final do processo. Esta etapa foi realizada duas vezes a fim de se eliminar o restante dos sais presentes no tubo que são solúveis no etanol e precipitação do DNA uma vez que o mesmo é insolúvel neste meio.

Por fim, os tubos foram mantidos por cerca de uma hora sobre papel toalha até a completa evaporação do álcool e ressuspensos em 400 µL TE (pH 8.0 5mM Tris-HCl 1mM; 1 ml EDTA 0,5mM para 500ml de solução) para dissolução do DNA precipitado em “banho maria” a 55°C durante uma semana. Após este período as amostras foram armazenadas a 4°C.

3.2.3.2 Quantificação das amostras de DNA

A quantificação e avaliação da qualidade do DNA foi realizada através do NanoDrop™ 2000/2000c (ThermoScientific®, Waltham, MA, USA) pelas razões de absorbância 260/280 e 260/230 e a concentração ajustada para a técnica de qPCR.

3.2.3.3 Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR)

A Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR) é uma das técnicas mais comumente empregadas para análise do comprimento do telômeros por ter simples aplicação e ser necessário pouco DNA genômico para sua execução se comparada a outras técnicas, como Southern Blotting (SB), Fluorescência quantitativa de hibridização in situ (Q-FISH e Flow-FISH) e Análise do comprimento único de telômeros (STELA) (MONTPETIT, 2015). Além de ser uma técnica já padronizada no Laboratório de Neurociências e Genética Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG, onde foram realizados os experimentos.

Esta técnica se baseia na determinação da média dos *Cycle thresholds* (Cts), ou valor do ciclo limiar, que corresponde ao número do ciclo no qual a fluorescência gerada dentro de uma reação ultrapassa o limiar de fluorescência. A média dos Cts do DNA telomérico é normalizada pela média dos Cts do gene de cópia única (*36B4*) a fim de garantir o controle endógeno das reações e resulta no comprimento relativo dos telômeros (CAWTHON, 2002). Esse comprimento é mensurado a partir de duas reações de qPCR para cada amostra, com amplificação para a sequência telomérica

e do gene *36B4*. O valor obtido através da razão entre as duas reações se associa ao comprimento relativo médio dos telômeros da amostra com relação à uma população estudada.

As amostras de DNA obtidas pelo método de extração foram padronizadas para concentração final de 75 ng em 20 µL, sendo cada amostra analisada em triplicata. Para cada placa três controles negativos foram incluídos para detectar presença de contaminação por erro de manipulação (controle sem amostra - NTC), controles sem iniciadores e sem Taq DNA polimerase (NPC).

Para a reação foi utilizado um mix (50 nM ROX, 0,2 x SYBR Green I (Invitrogen), Kit Invitrogen Platinum® Taq DNA polymerase 1,25 U; Buffer 1 x; MgCl₂ 2 ml, 0,2 mM de cada dNTP, 27 nM do iniciador direto telomérico e 90 nM do reverso) contendo os reagentes que foram subdivididos em dois tubos - um para o par de iniciadores para o DNA telomérico e outro para o gene constitutivo *36B4* (CAWTHON, 2002) (Tabela 1). As reações foram realizadas em duas placas de 96 poços (uma para cada gene) com volume final de 50 µL por poço.

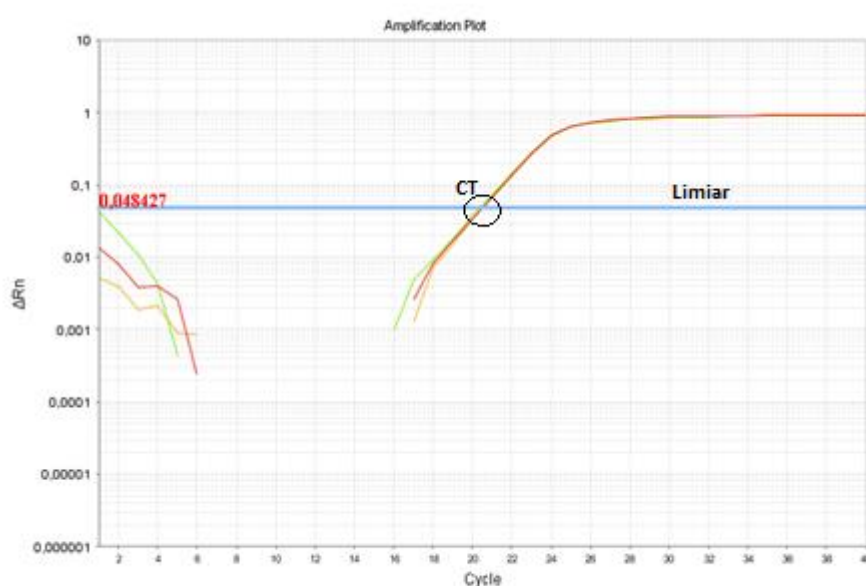
Tabela 1. Iniciadores teloméricos específicos utilizados na reação de qPCR

Genes	Iniciadores	
	Direto (5' → 3')	Reverso (5' → 3')
Telômero	GGTTTTTGAGGGTGAGGGTGA GGGTGAGGGTGAGGGT	TCCCGACTATCCCTATCCCTATC CCTATCCCTATCCCTA
36B4	CAGCAAGTGGGAAGGTGTAAT CC	CCCATTCTATCATCAACGGGTAC AA

Os ciclos foram programados para 95 °C por 10 minutos para ativação da Taq polimerase em ambas as amplificações tanto para o gene constitutivo quanto para o produto telomérico. Para a PCR do telômero foram utilizados 18 ciclos de 95 °C por 15 segundos e 54 °C durante 2 minutos, para as reações do *36B4*, 30 ciclos de 95 °C durante 15 seg, e 58 °C durante 1 minuto. As leituras de fluorescência foram feitas por aparelho de PCR em tempo real ABI 7500 PCR da Applied Biosystems® (7500 Real-Time CR System; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) e os Cts para cada triplicata foram analisados ao final. As amostras que apresentaram desvio padrão superior a 0,25 foram repetidas.

Os resultados das médias dos Cts, tanto teloméricos quanto do gene *36B4*, foram obtidos ao final das reações e normalizados pela média geométrica dos Cts através do cálculo $2^{-(Ct(\text{Telômeros}) - Ct(36B4))}$ que determina a quantidade de ciclos a mais que o gene *36B4* de cópia única necessita para alcançar a fluorescência máxima (CAWTHON, 2002). Este valor relativo final foi utilizado para comparação entre os grupos estudados (Figura 5).

Figura 5. Ilustração da amplificação da reação pela PCR em tempo real



Legenda: CT - *Cycle thresholds*: número do ciclo no qual a fluorescência gerada dentro de uma reação ultrapassa o limiar de fluorescência.

3.2.3.4 Genotipagem pela PCR em tempo real

Essa técnica baseia-se na replicação do fragmento de DNA de interesse, a partir da utilização de sondas (*probes*) específicas, que são oligonucleotídeos ligados a um fluoróforo alelo específico (VIC/FAM). As sondas sofrem hibridização com a fita DNA complementar e com isso a DNA polimerase realiza a extensão do fragmento. No momento em que a *probe* é clivada, o fluoróforo ligado a ela é liberado. Nesse processo ocorre a detecção da fluorescência liberada durante a reação pelo equipamento (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System; Bio Rad; Hercules, California, U.S.A.) e a consequente determinação da discriminação alélica. Neste

estudo, foram utilizadas as *probes* rs429358 (C__3084793_20) e rs7412 (C__9045973_10) para *APOE* e rs6265 (C__11592758_10) para *BDNF*, provenientes da Applied Biosystems (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) (Tabela 2).

Tabela 2. Sondas selecionadas para o estudo.

tagSNP (Código Applied)	Sequência e alelo ancestral
<i>APOE</i>	
rs429358 (C__3084793_20)	GCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTG[C/T]GCGGCCGCC TGGTGCAGTACCGCGG Alelo ancestral: C
rs7412 (C__9045973_10)	CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T]GCCTGGCAGT GTACCAGGCCGGGGC Alelo ancestral: C
<i>BDNF</i>	
rs6265 (C__11592758_10)	ATCATTGGCTGACACTTTTGAACAC[A/G]TGATAGAAGAG CTGTTGGATGAGGA Alelo ancestral: G

Nota: Polimorfismo entre colchetes em negrito na sequência

A reação foi realizada a partir da padronização da concentração do DNA por diluição de cada amostra para 50 ng/μL, realizada pelo método TaqMan® SNP Genotyping de acordo com as orientações do fabricante (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). As genotipagens foram realizadas em placas de 96 poços, contendo dois controles negativos (com todos os componentes da reação, exceto o DNA). Um número mínimo de 10% das amostras selecionadas foram genotipadas novamente, de forma aleatória, como controle de qualidade a fim de se excluir possíveis erros laboratoriais. Para cada reação foram utilizados 3,5 μL de TaqMan® Genotyping PCR Master Mix (Applied Biosystems Life Technologies Inc, Foster City, CA, USA), 3,4 μL de água mili-Q autoclavada, 0,1 μL da sonda (Applied Biosystems Life Technologies Inc, Foster City, CA, USA) e 1 μL de DNA (50 ng/μL), totalizando 8 μL.

Os ciclos foram programados, inicialmente, para separação da fita dupla de DNA (desnaturação) por 10 minutos a 95 °C, seguidos por 50 ciclos de 15 segundos a 95 °C e, 1 minuto a 60 °C para anelamento da sonda e extensão do fragmento de DNA. As análises da discriminação alélica foram obtidas através do software do

fabricante do equipamento e os resultados determinados através de análise do comportamento da reação ao longo dos ciclos.

3.2.4 Avaliação da composição corporal

Os pacientes foram submetidos à análise da composição corporal pela absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA), que é considerada uma técnica padrão ouro para este tipo de avaliação (SILLANPAA et al., 2014). Para realização do DXA utilizamos o equipamento Hologic Discovery W (Madison EUA, versão de software 3.3.0.1; 2011), compatível com o utilizado por Kelly e cols. (2009) para análise da composição corporal. A metodologia utilizada teve como base parâmetros estabelecidos pela International Society for Clinical Densitometry (ISCD, 2015). O paciente foi posicionado na mesa do aparelho com palmas das mãos para baixo isoladas do corpo, pés neutros e afastados, tornozelos amarrados, braços esticados ou levemente angulados, face para cima com o queixo neutro.

No presente estudo optou-se por trabalhar com os resultados encontrados na DXA para: Percentual de Gordura Total (%), Índice de Massa Gorda (kg/m^2), Percentual de Gordura Andróide (%) e Massa Magra Apendicular (kg/m^2).

Para o Percentual de Gordura Total (%) e o Percentual de Gordura Andróide (%) optou-se por comparar os resultados brutos entre os grupos devido a ausência de critérios de classificação na literatura compatíveis com a população estudada. Para o Índice de Massa Gorda (kg/m^2), foram utilizados os critérios de classificação adotados por Kelly e cols. (2009) que estabeleceram valores de referência para um extenso grupo populacional dos Estados Unidos com faixa etária de 8 a mais de 85 anos contendo três grupos étnicos principais: brancos não hispânicos, negros não hispânicos e, americanos mexicanos, através de dados coletados por meio do NHANES (Tabela 3).

Os idosos do presente estudo foram considerados de forma subjetiva como brancos, de acordo com o autorrelato do paciente e da observação dos profissionais que os avaliaram.

Tabela 3. Classificação do Índice de Massa Gorda

Classificação FMI (kg/m²)	Homens	Mulheres
Déficit grave	< 2	< 3,5
Déficit moderado	2 a < 2,3	3,5 a <4
Déficit leve	2,3 a <3	4 a <5
Massa gorda normal	3 a 6	5 a 9
Excesso de massa gorda	> 6 a 9	> 9 a 13
Obesidade grau I	> 9 a 12	> 13 a 17
Obesidade grau II	> 12 a 15	>17 a 21
Obesidade Grau III	> 15	> 21

Fonte: KELLY, T.L. et al. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One., v.4(9), p.7038, 2009.

Para avaliação da Massa Magra Apendicular foram utilizados os pontos de corte definidos por Baumgartner e cols. (1998), que avaliaram a massa muscular esquelética de adultos por meio da soma da massa magra dos braços e das pernas dividida pela altura do indivíduo ao quadrado. Esta abordagem é amplamente utilizada para avaliar perda de massa muscular em idosos de etnia branca, hispânicos e não hispânicos do Novo México nos Estados Unidos. O ponto de corte adotado para homens foi de 7,26 kg/m² e para mulheres de 5,5 kg/m² (BAUMGARTNER et al. 1998).

Outras medidas complementares foram coletadas, como: circunferência de panturrilha, abdominal, quadril e IMC.

A circunferência de panturrilha é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995) como medida mais sensível de massa muscular no idoso por ter maior precisão nessa faixa etária e, mais recentemente, tem sido associada a capacidade física, risco de fragilidade e desempenho funcional (ROLLAND et al., 2003; CRUZ-JENTOFT et al., 2014). Também é considerada como marcador do estado nutricional. Apresenta ponto de corte de 31 cm para ambos os sexos, segundo Lohman e cols. (1988). A aferição da maior circunferência foi realizada na panturrilha esquerda com o paciente sentado, com pés apoiados no chão, formando um ângulo de 90 graus (OMS, 1995; ROLLAND et al., 2003; LOHMAN et al., 1988).

A circunferência abdominal, apesar de apresentar pontos de corte referenciados pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome

Metabólica em adultos (2009/2010), não possui pontos de corte específicos para a população idosa estudada. Assim como a circunferência de quadril que também não possui parâmetros específicos para esses indivíduos, mas foi mensurada a fim de se observar a distribuição de gordura corporal glúteo-femural entre os grupos.

A aferição da circunferência abdominal foi realizada no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, acima da cicatriz umbilical após última expiração (LOHMAN et al., 1988; ABESO, 2009; 2010). Para circunferência de quadril a mensuração foi realizada a partir da maior proeminência da região glútea, solicitando ao idoso que se mantivesse ereto com os pés juntos (LOHMAN et al., 1988).

O IMC foi avaliado através da razão entre o peso dividido pela altura ao quadrado, segundo Lipschitz (1994), que estabeleceu pontos de corte para idosos: $<22 \text{ kg/m}^2$ baixo peso, 22 a 27 kg/m^2 eutrofia e $>27 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso.

3.3 Análise Estatística

As amostras foram inicialmente estratificadas em três grupos: GC, CCL e DA. Os grupos foram comparados por meio das seguintes variáveis, a fim de caracterizar a amostra quanto a critérios sócio demográficos (sexo, idade e escolaridade), fatores de risco cardiovascular (tabagismo, DM tipo 2, HAS e dislipidemia), risco cardiovascular, avaliação genética (polimorfismos para *APOE* e comprimento relativo do telômero) e avaliação da composição corporal (índice de massa gorda, índice de massa corporal, percentual de gordura total, percentual de gordura andróide, circunferência de quadril, abdominal e de panturrilha, massa magra apendicular).

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 20.0 (IBM®). O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliar a distribuição dos dados. A distribuição foi normal para as variáveis idade, circunferência abdominal, massa magra apendicular e panturrilha. Para as demais variáveis, houve uma distribuição não normal. Análises de frequência foram realizadas para as variáveis categóricas: sexo, escolaridade, tabagismo, DM 2, HAS, dislipidemia, risco cardiovascular, genótipos para *APOE*, índice de massa gorda, índice de massa corporal e massa magra apendicular. Para as variáveis contínuas, foram realizadas análises descritivas.

Foram realizadas análises de associação entre os grupos para as variáveis categóricas e contínuas a fim de determinar se houve diferenças significativas entre os grupos. Para as variáveis categóricas escolaridade, risco cardiovascular, índice de massa gorda utilizou-se o Teste Exato de Fisher e, teste Qui-Quadrado de Pearson para as demais. Para as variáveis contínuas foram utilizados os testes de ANOVA e Bonferroni para as variáveis paramétricas (IMC, circunferência abdominal, FMI, massa magra apendicular, percentual de gordura total e androide) e o teste de Kruskal Wallis e Mann-Whitney com correção de Bonferroni para as não paramétricas (idade, escolaridade, comprimento relativo do telômero, risco cardiovascular e circunferência de panturrilha).

Posteriormente, foram realizadas análises de associação do comprimento relativo do telômero com as variáveis relacionadas à composição corporal (índice de massa gorda, percentual de gordura corporal total, percentual de gordura androide, IMC, sarcopenia, circunferências abdominal e de panturrilha) e relacionadas ao risco cardiovascular (HAS, dislipidemia, tabagismo, DM e risco cardiovascular calculado). As variáveis contínuas em todos os três grupos tiveram distribuição normal. Portanto, para tais análises foram utilizados os testes de Correlação de Pearson com correção de Bonferroni. As análises das variáveis categóricas também tiveram distribuição normal e para as análises estatísticas foram utilizados o teste T, ANOVA, com correção de Bonferroni para aquelas que diferiram entre si significativamente.

Para análise de Regressão Linear Multivariada optou-se por fazer análises de associação do comprimento relativo do telômero com a amostra total. Na análise de associação univariada (N=90), a variável desfecho “comprimento relativo do telômero” não teve distribuição normal no Teste de Kolmogorov-Smirnov. Portanto foram utilizados os seguintes testes: Teste do Coeficiente de correlação ordinal de Spearman, Jonckheere-Terpstra, Mann Whitney e Kruskal Wallis. As variáveis que obtiveram um nível de significância menor que 0,20 foram selecionadas para análise multivariada no modelo cheio (COLOSSIMO, 2006): IMC, circunferência de panturrilha, grupos (DA, CCL e Controle), HAS, dislipidemia. O Escore de risco de Framingham não entrou na regressão pela perda de alguns dados ser maior que 20%.

4. RESULTADOS

Na amostra global (N=90) houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (68,9%) com média de idade de 77,5 anos (73,0 – 77,0) e escolaridade média de $4,56 \pm 3,70$, apesar do grupo DA ter tido médias de idade (75,0-83,5) significativamente maiores quando comparado ao grupo controle ($p = 0,006$). Entre os grupos não houve diferenças significativas com relação a distribuição de indivíduos por sexo.

Níveis mais baixos de escolaridade foram observados em todos os grupos, embora essa diferença tenha sido significativa no grupo CCL com 83,3% do grupo ($p= 0,001$). Com relação à média e alta escolaridades, o grupo controle obteve resultados significativos quando comparado aos demais ($p= 0,001$).

Na tabela 4 a seguir encontram-se os resultados da análise descritiva da amostra tanto global (N=90) quanto entre os três grupos (N=30) - Controle, CCL e DA.

Tabela 4: Descrição da amostra e comparação entre os grupos

Variável	Amostra Global (n = 90)	Controle (n = 30)	CCL (n = 30)	DA (n = 30)	Valor p
Variáveis sócio demográficas					
SEXO					0,696 ⁽¹⁾
Feminino	62 (68,9%)	22 (73,3%)	21 (70%)	19 (63,3%)	
Masculino	28 (31,1%)	8 (26,7%)	9 (30%)	10 (36,7%)	
IDADE	77,5 (73,0 – 77,0)	74,0 (71,0-78,2) ^a	78,6 (73-81,2)	79,5 (75,0-83,5) ^a	0,006 ⁽³⁾
ESCOLARIDADE					0,001 ⁽²⁾
Analfabeto ou baixa	62 (68,9%)	13 (43,3%)	25 (83,3%)*	24 (80%)	
Média	14 (15,6%)	8 (26,7%)*	5 (16,7%)	1 (3,3%)	
Alta	14 (15,6%)	9 (30,0%)*	NA	5 (16,7%)	
Variáveis de risco cardiovascular					
TABAGISMO					0,195 ⁽¹⁾
Sim	23 (25,6%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	7 (23,3%)	
Não	67 (74,4%)	25 (83,3%)	19 (63,3%)	23 (76,7%)	
DM					0,077 ⁽¹⁾
Sim	31 (34,4%)	9 (30%)	15 (50%)	7 (23,3%)	
Não	59 (65,5%)	21 (70%)	15 (50%)	23 (76,6%)	
HAS					0,060 ⁽¹⁾
Sim	64 (71,1%)	20 (66,7%)	26 (86,7%)	18 (60%)	
Não	26 (28,9%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	12 (40%)	
DISLIPIDEMIA					0,033 ⁽¹⁾
Sim	41 (45,6%)	19 (63,3%)*	13 (43,3%)	9 (30%)	
Não	49 (54,4%)	11 (36,7%)	17 (56,7%)	21 (70 %)	
RISCO CV					0,097 ⁽²⁾
Baixo	15 (16,7%)	1 (3,4%)	NA	NA	
Intermediário	66 (73,3%)	3 (10,3%)	NA	NA	
Alto	3 (3,3%)	21 (72,4%)	21 (72,4%)	24 (88,9%)	
Muito alto	1 (1,1%)	4 (13,8%)	8 (27,6%)	3 (11,1%)	
Variáveis genéticas					
TELÔMERO	378,08 (210,86 – 312,19)	438,43 (195,15-647,72) ^c	452,71 (298,20-599,95) ^a	243,09 (177,42-279,30) ^{a c}	<0,001 ⁽³⁾
APOE ε - 4					0,039 ⁽¹⁾
Presença do alelo	32 (35,6%)	7 (23,3%)	9 (30%)	16 (53,3%)*	
Ausência do alelo	58 (64,4%)	23 (76,7%)	21 (70%)	14 (46,7%)	
Variáveis de composição corporal					
IMC					0,003 ⁽²⁾
Baixo Peso	8 (8,9%)	2 (6,7%)	NA	6 (20%)*	
Eutrofia	40 (44,4%)	8 (26,7%)	16 (53,3%)	16 (53,3%)	
Sobrepeso	42 (46,7%)	20 (66,7%)*	14 (46,7%)	8 (26,7%)	
FMI					0,111 ⁽²⁾
Massa gorda normal	17 (18,9%)	6 (20%)	2 (6,7%)	9 (30%)	
Excesso de massa gorda	41 (45,6%)	10 (33,3%)	18 (60%)	13 (43,3%)	
Obeso Grau I	29 (32,2%)	12 (40%)	9 (30%)	8 (26,7%)	
Obeso Grau II	3 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	NA	
MMA					0,252 ⁽¹⁾
Baixa	31 (34,4%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	13 (43,3%)	
Normal	59 (65,6%)	23 (76,7%)	19 (63,3%)	17 (56,7%)	
CQ	100,6 (94,0 – 99,0)	101,8 (93,5-107,2)	101 (94,0-110,2)	98,9 (93,7-101,6)	0,469 ⁽³⁾
CA	97,21 ± 9,61 (95,20 – 99,23)	99,50 ± 10,26 (94,46 – 102,13)	100,00 ± 7,42 (97,22 – 102,77) ^b	92,00 ± 9,93 (89,63 – 97,06) ^b	0,019 ⁽⁴⁾
CP	35,58 ± 3,17	36,66 (35,00-38,00)	35,4 (33,00-37,12)	34,68 (32,25 -37,12)	0,082 ⁽³⁾
PGT	40,05 (31,35 – 45,20)	41,05 ± 8,07	41,15 ± 7,59	36,75 ± 8,65	0,483 ⁽⁴⁾
PGA	41,90 (34,32 – 46,50)	42,21 ± 7,75	41,50 ± 7,19	40,20 ± 8,57	0,755 ⁽⁴⁾

Notas:

* Correlação com nível de significância

⁽¹⁾ Teste qui-quadrado de Pearson; ⁽²⁾ Teste exato de Fisher ; ⁽³⁾ Teste de Kruskal Wallis; ⁽⁴⁾ Teste ANOVA^{a c} Diferença significativa entre grupos por Teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni; ^b Diferença significativa entre grupos por Teste de Bonferroni

Média ± desvio padrão (IC 95%); Mediana (P25 – P75); Número de indivíduos (Frequência %), NA: Não apresenta

Legendas:

APOE – Apolipoproteína E; CA – Circunferência abdominal; CQ – Circunferência de quadril; CP – Circunferência de panturrilha; DM – Diabetes Mellitus; FMI – índice de massa gorda; HAS – Hipertensão; IMC – Índice de massa corporal; MMA – Massa muscular apendicular; PGA –Percentual de gordura androide; PGT – Percentual de gordura total.

Com relação a DM tipo 2 e a HAS o grupo CCL teve maior prevalência, embora não significativa estatisticamente.

Para dislipidemia houve diferença significativa no GC quando comparado aos demais ($p=0,033$), com uma frequência de 63,3%.

A estratificação do escore de risco cardiovascular não apresentou valores significativos. Nessa variável tivemos uma perda de 5 idosos por ausência de dados para as variáveis necessárias no cálculo.

O maior número de indivíduos carreadores do alelo ϵ -4 da Apolipoproteína E (APOE) foi observado no grupo DA ($p=0,039$; 16 (53,3%)) quando comparado aos demais.

No tocante ao comprimento relativo do telômero, observou-se diferenças significativas entre os grupos: GC [438,4397; (IC 95% 195,1528-647,7239)] e DA [243,0984 (IC 95% 177,4240-279,3073)], CCL [452,7127 (IC 95% 298,2082-599,9547)] e DA ($p<0,001$). Entre o GC e CCL não houveram diferenças significativas.

Com relação ao IMC, houve diferença significativa para baixo peso no grupo DA ($p=0,003$; 16 (53,3%)) quando comparado aos demais. A faixa de sobrepeso diferiu de forma significativa em comparação com os demais grupos no grupo controle [$p=0,003$; 20 (66,7%)]. Não houveram diferenças significativas com relação a eutrofia nos grupos.

Na avaliação da composição corporal desses idosos com relação ao FMI, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Ainda com relação a avaliação da composição corporal dos idosos, não houve diferença significativa entre os grupos para MMA, mas foi possível observar um maior percentual de indivíduos com baixa massa magra no grupo DA (43,3%).

Os dados de circunferências de quadril e panturrilha não tiveram diferença entre os grupos. Observamos diferença significativa apenas para circunferência abdominal entre o grupo CCL [$100,00 \pm 7,42$; (IC 95% 97,22 – 102,77 cm)] e DA [$92,00 \pm 9,93$ (IC 95% 89,63 – 97,06 cm)] ($p=0,019$).

Não houve diferença entre os grupos com relação ao percentual de gordura total e androide que tiveram médias semelhantes.

Na tabela 5, a seguir, estão descritos os resultados das análises de associação do comprimento relativo do telômero com as variáveis contínuas relacionadas à composição corporal dos idosos por grupos. Nessa tabela é possível observar que não houveram associações significativas com o comprimento do telômero com as variáveis CP, CA, CQ, PGT e PGA.

Tabela 5. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores relacionados a composição corporal nos grupos para variáveis contínuas

Variáveis	Controle	CCL	DA
	N = 30	N = 30	N = 30
Circunferência de Panturrilha	0,16 (0,393)	0,023 (0,904)	0,081 (0,672)
Circunferência Abdominal	0,012 (0,951)	- 0,318 (0,086)	0,246 (0,191)
Circunferência do Quadril	0,005 (0,979)	- 0,087(0,649)	0,239 (0,204)
Percentual de Gordura Total	0,130 (0,494)	0,015 (0,939)	0,017 (0,928)
Percentual de Gordura Andróide	0,086 (0,650)	0,007 (0,969)	0,040 (0,836)

Notas: Teste de Correlação de Pearson
valor r (valor p)

A tabela 6, demonstra os resultados da associação do comprimento do telômero com as variáveis categóricas de composição corporal. Os resultados obtidos não foram significativos para nenhuma das variáveis.

Tabela 6. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores relacionados a composição corporal nos grupos para variáveis categóricas

Variáveis	Controle n = 30	CCL n = 30	DA n = 30	Valor p (GC)	Valor p (CCL)	Valor p (DA)
Índice de Massa Gorda				0,870 ⁽¹⁾	0,433 ⁽¹⁾	0,566 ⁽¹⁾
Massa gorda normal	451,27 ± 245,26	318,38 ± 210,51	262,10 ± 122,02			
Excesso de massa gorda	391, 31 ± 254, 28	480,99 ± 186,21	220,54 ± 57,06			
Obeso Grau I	454,44 ± 268,57	446,75 ± 137,93	258,36 ± 127,58			
Obeso Grau II	539,52 ± 185,75	NA	NA			
Massa Magra Apendicular				0,959 ⁽²⁾	0,726 ⁽²⁾	0,116 ⁽²⁾
Baixa	434,11 ± 216,99	467,64 ± 160, 12	210,48 ± 71,68			
Normal	439,75 ± 258,90	444,06 ± 184,30	268,03 ± 137,85			
Índice de Massa Corporal				0,878 ⁽¹⁾	0,618 ⁽²⁾	0,766 ⁽¹⁾
Baixo peso	509,96 ± 439,53	NA	201,47 ± 89,9703			
Eutrofia	385,60 ± 155,65	466,98 ± 187,97	248,81 ± 92,96			
Sobrepeso	452,42 ± 267,35	436,40 ± 160,46	262,89 ± 119,34			

Notas: ⁽¹⁾ Teste ANOVA, ⁽²⁾ Teste T de Student; NA não apresenta resultados; Média ± desvio padrão

Com relação ao FMI, observamos que o grupo DA obteve um comprimento telomérico menor, em todas as estratificações, embora não significativo. No grupo controle foi possível observar maior comprimento telomérico para obeso grau I, embora este resultado também não tenha sido significativo.

Com relação a baixa massa magra apendicular, observamos que os idosos no grupo DA obtiveram resultados de comprimento relativo do telômero menores ($210,48 \pm 71,68$; $268,03 \pm 137,85$). Já os grupos controle ($439,75 \pm 258,90$) e CCL ($444,06 \pm 184,30$) obtiveram maior comprimento telomérico para massa magra apendicular normal, embora não significativos.

Com relação as categorias do IMC, embora não tenham demonstrado associação significativa com telômero ($p=0,878$), foi possível notar um comprimento menor no grupo DA para baixo peso ($201,47 \pm 89,97$), eutrofia ($248,81 \pm 92,96$) e sobrepeso ($262,89 \pm 119,34$) com relação aos demais grupos. No grupo controle, idosos com baixo peso tiveram um comprimento relativo do telômero maior ($509,96 \pm 439,53$) em relação aos demais grupos.

A tabela 7 apresenta os resultados da associação do comprimento relativo do telômero com fatores de risco cardiovascular nos grupos.

Tabela 7. Resultado da associação do comprimento relativo do telômero com fatores de risco cardiovascular nos grupos

Variáveis	Controle n = 30	CCL n = 30	DA n = 30	Valor p (GC)	Valor p (CCL)	Valor p (DA)
Tabagismo						
Sim	$346,26 \pm 189,54$	$505,62 \pm 164,32$	$275,40 \pm 86,99$	0,368 ⁽¹⁾	0,209 ⁽¹⁾	0,332 ⁽¹⁾
Não	$408,15 \pm 271,17$	$438,43 \pm 161,35$	$249,62 \pm 105,54$			
Diabetes tipo 2						
Sim	$424,64 \pm 268,53$	$467,69 \pm 196,70$	$263,59 \pm 98,74$	0,845 ⁽¹⁾	0,644 ⁽¹⁾	0,541 ⁽¹⁾
Não	$444,35 \pm 242,69$	$437,72 \pm 151,97$	$236,86 \pm 100,34$			
Dislipidemia						
Sim	$438,21 \pm 245,55$	$516,33 \pm 183,03$	$278,39 \pm 107,28$	0,995 ⁽¹⁾	0,780 ⁽¹⁾	0,206 ⁽¹⁾
Não	$438,32 \pm 259,23$	$404,05 \pm 153,46$	$227,97 \pm 93,74$			
Hipertensão						
Sim	$415,50 \pm 238,49$ (303,88 - 527,12)	$477,73 \pm 172,30$ (408,14 - 547,33) *	$246,51 \pm 107,71$ (192,94 - 300,08)	0,420 ⁽¹⁾	<0,001 ⁽¹⁾	0,821 ⁽¹⁾
Não	$484,31 \pm 267,71$	$290,04 \pm 49,71$	$237,97 \pm 88,46$			
Risco Cardiovascular				0,552 ⁽²⁾	0,596 ⁽¹⁾	0,543 ⁽¹⁾
Baixo	NA	NA	NA			
Intermediário	$460,03 \pm 328,35$	NA	NA			
Alto	$468,07 \pm 260,72$	$457,11 \pm 173,53$	$238,20 \pm 94,39$			
Muito alto	$347,58 \pm 118,72$	$418,06 \pm 179,40$	$203,96 \pm 7,51$			

Notas: ⁽¹⁾ Teste T student; ⁽²⁾ Teste ANOVA

*Correlação com nível de significância; NA não apresenta resultados

Leganda: Valor p1 valor de p para grupo Controle; valor p2 valor de p para grupo CCL; valor p3 valor de p para grupo DA; Média $\pm$ desvio padrão (IC 95%)

A variável HAS foi a única que obteve resultado significativo, sendo o grupo CCL associado a um maior comprimento dos telômeros ($p < 0,001$; $477,73 \pm 172,30$).

Nos resultados da associação do comprimento do telômero com as variáveis contínuas na amostra total (N=90) (Tabela 8), não foram observadas diferenças significativas nas variáveis CQ, CA, CP, PGT e PGA.

Tabela 8. Análise univariada da associação do comprimento do telômero com a amostra global em variáveis contínuas (N=90)

Variáveis	Valor r_s	Valor p
Circunferência de Quadril	0,042	0,692
Circunferência Abdominal	0,082	0,442
Circunferência de Panturrilha	0,15	0,159
Percentual de Gordura Total	0,096	0,366
Percentual de Gordura Androide	0,067	0,529

Notas: Teste Coeficiente de correlação de postos de Spearman

Abaixo na tabela 9 encontram-se os resultados da associação entre comprimento relativo do telômero com variáveis categóricas na amostra global.

Tabela 9. Análise univariada da associação do comprimento do telômero com a amostra global em variáveis categóricas (n=90)

Variáveis	Mediana (P25-P75)	Valor de p
Grupo		<0,001⁽¹⁾
Controle	428,27 (195,15 - 647,72)	
CCL	448,05 (298,20 - 599,95)	
DA	225,51 (177,42 - 279,30)	
Tabagismo		
Sim	347,90 (249,61 - 526,81)	0,320 ⁽²⁾
Não	291,57 (199,87 - 464,53)	
Diabetes tipo 2		
Sim	412,91 (199,16 - 639,35)	0,357 ⁽²⁾
Não	300,62 (215,57 - 462,82)	
Dislipidemia		
Sim	399,33 (227,68 - 639,68)	0,034⁽²⁾
Não	275,01 (194,01 - 442,30)	
Hipertensão		
Sim	345,77 (255,28 - 518,94)	0,154 ⁽²⁾
Não	269,24 (193,49 - 422,02)	
Índice de Massa Gorda		0,283 ⁽³⁾
Massa gorda normal	275,00 (198,06 - 462,27)	
Excesso de massa gorda	303,98 (216,69 - 511,08)	
Obeso Grau I	412,91 (201,80 - 516,33)	
Obeso Grau II	408,17 (337,03 - 539,52)	
Massa Magra Apendicular		0,538 ⁽²⁾
Baixa	284,24 (217,82 - 467,23)	
Normal	349,19 (200,85 - 484,35)	
Índice de Massa Corporal		0,115 ⁽³⁾
Baixo peso	235,79 (146,64 - 274,62)	
Eutrofia	306,67 (220,40 - 469,06)	
Sobrepeso	410,54 (214,81 - 558,49)	

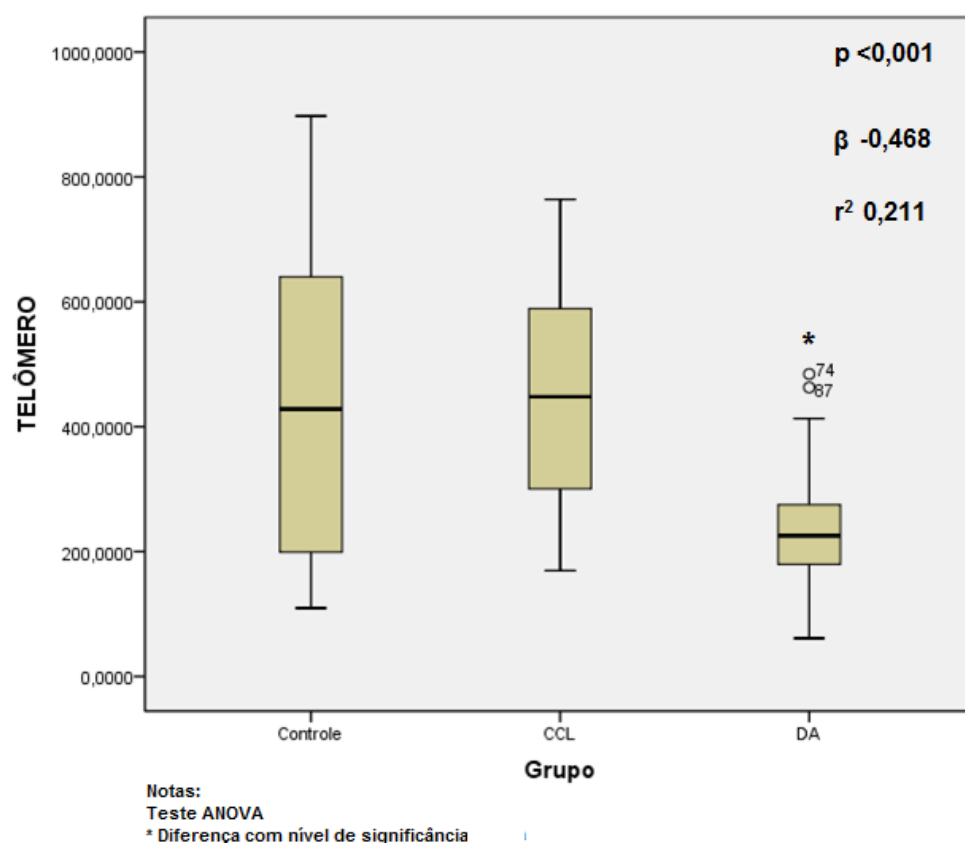
Notas: ⁽¹⁾ Teste de Kruskal Wallis; ⁽²⁾ Teste de Mann-Whitney; ⁽³⁾ Teste Jonckheere-Terpstra

A variável grupo apresentou comprimentos de telômero menores no DA (225,51 177), seguido do Controle (428,27) e CCL (448,05), essa diferença foi significativa ($p < 0,001$). Além disso, a variável dislipidemia se associou significativamente ao comprimento do telômero ($p = 0,034$). As demais variáveis não diferiram significativamente.

O desfecho da associação do comprimento relativo do telômero com as variáveis estudadas na Regressão Linear Multivariada está representado na figura 6. Para esta análise, apenas as variáveis que obtiveram nível de significância menor que

0,20 foram selecionadas para serem inseridas no modelo: circunferência de panturrilha, grupo (Controle, CCLA e DA), hipertensão, dislipidemia e IMC.

Figura 6. Desfecho da associação do comprimento relativo do telômero com as variáveis estudadas na Regressão Linear Multivariada



O resultado da Regressão Linear Multivariada demonstrou que 21,1% ($r^2 = 0,211$) da variância do comprimento relativo do telômero é explicada pela variável do grupo (DA) que tem em média um tamanho relativo de 202,478 ($\beta = -0,468$; IC 95% - 283,369 – - 121,587; valor $p < 0,001$), menor do que os grupos CCL e Controle.

5. DISCUSSÃO

Em nossos resultados, observamos uma associação significativa entre o comprimento relativo do telômero com a DA, essa associação já é bem descrita na literatura (LIU et al., 2016; FORERO et al., 2016; SCARABINO et al., 2017), embora nenhum trabalho tenha demonstrado o comprimento relativo do telômero entre idosos com DA, CCL e na ausência de comprometimento cognitivo ou funcional, comparado à sua composição corporal e a fatores de risco cardiovasculares, especialmente na população brasileira, fato que impulsionou o desenvolvimento do presente estudo.

Na análise descritiva e comparativa dos grupos, encontramos uma média de idade mais alta para os idosos com DA ($p = 0,006$; 79,5 anos) se comparado ao grupo controle (74,0 anos), o que condiz com os dados da literatura que demonstram uma maior prevalência e progressão da doença em indivíduos com idade avançada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010; AGUILAR-NAVARRO et al., 2017; PIERCE et al., 2017).

A amostra global é composta prioritariamente por mulheres (68,9%), o que reflete o maior número de atendimentos para a população idosa feminina no Ambulatório de Geriatria explicado pelo processo de feminização da velhice, devido a maior sobrevivência das mulheres em relação aos homens. De fato, há uma maior prevalência de DA nas mulheres se comparada aos homens. Estimativas recentes apontam que quase 2/3 dos pacientes diagnosticados com DA são mulheres (LOPES ; BOTTINO, 2002; ROCCA et al., 2014; SNYDER et al., 2016; AU et al, 2017).

A baixa escolaridade é característica da população idosa brasileira. Cerca de 30,7% dos idosos brasileiros possui apenas um ano de instrução e 50,2% menos de 4 anos (IBGE; 2009,2010). Em nossos resultados 68,9% da amostra global possui baixa escolaridade, com média global de $4,56 \pm 3,70$, sendo prevalente no grupo CCL (83,3%) com diferença estatística. A comparação dos resultados com dados da literatura torna-se difícil, pois a maioria das populações estudadas possuem nível de escolaridade acima da brasileira. Apesar disso, estudos mostraram que em idosos negros, hispânicos, caucasianos e asiáticos, a taxa de conversão de CCL para DA era maior nos indivíduos com menor escolaridade (MANLY et al., 2008; TOKUCHI et al., 2014). Além disso, dados demonstram um menor comprimento relativo de telômero

em indivíduos com menor escolaridade como fator independente de raça, idade e gênero (ADLER et al., 2013).

Os resultados com relação à média e alta escolaridade, condizem com os dados discutidos, já que o grupo controle apresentou um nível de escolaridade maior quando comparado aos demais grupos ($p= 0,001$), o que sugere que este seja um possível fator protetor para desenvolvimento de demências em idosos.

Um maior número de fumantes foi observado no grupo CCL (36,7%), apesar de não ter sido diferente dos demais grupos em nível estatístico ($p= 0,195$). Em metanálise foi demonstrado relação do tabagismo com um aumento do risco de DA em idosos (ANSTEY et al., 2007), principalmente quando associado a outros fatores de risco modificáveis, como DM tipo 2, HAS, dislipidemia (RUSANEN et al., 2011; DURAZZO et al. 2014; SAITO et al., 2017), embora em nossos resultados não tenha associação.

Nos resultados encontrados, o grupo CCL também teve um percentual maior de indivíduos com DM tipo 2 ($p=0,077$; 50%) e HAS ($p=0,069$; 86,7%) quando comparado aos demais grupos, embora não houvesse diferença significativa. Cabe ressaltar que diabetes DM tipo 2 é considerado fator de risco para conversão de CCL para DA, segundo Ciudin e cols. (2017), que observou uma taxa de conversão de 57,4% ($p=0,02$) em idosos diabéticos comparado aos não diabéticos.

O grupo controle apresentou maior percentual de dislipidemia quando comparado aos demais de forma significativa ($p=0,033$), embora tenha apresentado baixo risco cardiovascular ($p=0,097$). Sabe-se que a dislipidemia aumenta o risco para acidentes cardiovasculares (SPOSITO et al. 2007). Contudo, nossos dados não correlacionaram essas variáveis entre si. O risco cardiovascular não apontou diferenças significativas nos grupos. O aumento do risco cardiovascular tem relação com incremento do risco para declínio cognitivo, incluindo a DA. Em metanálise publicada recentemente, foi demonstrada relação entre a fibrilação atrial e a aterosclerose grave correlacionada ao aumento do risco de declínio cognitivo e demência em indivíduos que não possuíam evidência de comprometimento cognitivo, demência e antecedentes de sintomas de AVE (STEFANIDIS et al., 2017).

Para a *APOE*, um número maior e significativo de indivíduos carreadores do alelo ϵ -4 foi observado no grupo DA (53,3%) quando comparado aos demais, seguido do grupo CCI com 30% (não significativo estatisticamente). Tais resultados estão de acordo com os achados obtidos em metanálise que demonstrou que na população Europeia, indivíduos com CCL carreadores do alelo ϵ 4 apresentam maior risco de conversão para DA (FEI et al., 2013). Além disso, um estudo de metanálise com indivíduos caucasianos, africanos, hispânicos e japoneses demonstrou que cerca de 60% das pessoas diagnosticadas com DA eram carreadoras do alelo ϵ 4 (FARRER et al., 1997).

Ainda não há um consenso na literatura com relação ao comprimento relativo dos telômeros no CCL. Scarabino e cols. (2017) recentemente descreveram uma redução significativa do comprimento telomérico em indivíduos com CCL quando comparados a grupos saudáveis e com DA. Já Movérare-Skrtic (2012) relatou um maior comprimento dos telômeros em idosos com CCL que converteram para DA se comparados àqueles com CCL estável. Em nossos resultados observamos uma pequena diferença na relação entre o comprimento relativo do telômero no grupo controle (438,43) com relação ao grupo CCL (452,71), apesar de não significativa.

Roberts et al. (2014) demonstraram um aumento do risco de CCL em idosos com comprimento de telômero tanto maiores quanto encurtados com relação ao grupo controle.

Em nosso trabalho, o comprimento relativo do telômero do grupo DA (243,09) foi significativamente menor ($p < 0,001$) quando comparado com o GC (438,44) e CCL (298,20). Esses dados corroboram estudos anteriores que demonstram uma redução no comprimento telomérico por questões associadas a idade, ao agravamento do comprometimento cognitivo e do quadro demencial (MARTIN-RUIZ et al., 2006; HOCHSTRASSER et al., 2011; SCARABINO et al., 2017). Apesar de não apresentar significância estatística, observamos, também, um aumento do comprimento dos telômeros nos pacientes do grupo CCL em relação aos grupos controle e DA, semelhante aos resultados encontrados por Movérare-Skrtic et al. (2012).

Com relação às variáveis que se relacionam a composição corporal dos idosos na amostra estudada, foi observada uma maior frequência de indivíduos com baixo peso ($IMC < 22 \text{ kg/m}^2$) no grupo DA [$p = 0,003$; $n = 16$ (53,3%)]. Este resultado corrobora

dados de Alosco e cols. (2017) que descreveram relação entre baixo IMC e a presença da demência, confirmando seus achados com análises de alterações neuropatológicas em autópsia desses indivíduos. Uma possível explicação para essa associação se deve a mudanças nas regiões que regulam o olfato, apetite, paladar e o peso, assim como a degeneração neurofibrilar na região dos lobos temporais mediais (RLTM), determinando atrofia dessa região com consequente prejuízo nas funções neuroanatômicas que modulam a regulação do peso. Os sintomas neuropsiquiátricos como apatia e depressão também podem ocasionar uma redução no peso (ALOSCO et al. 2017).

Outros trabalhos avaliaram em estudos prospectivos a associação do IMC com a progressão para DA em idosos com CCL e observaram o mesmo padrão, de forma que um IMC mais alto parece ser um fator de proteção, uma vez que tem menor correlação com risco de demência (CRONK et al., 2010; COVA et al., 2016). Em contraste, a redução de peso intencional em idosos avaliados no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo resultou em melhora nos testes cognitivos em idosos com CCL que tiveram aconselhamento nutricional e realizaram atividade física (HORIE et al., 2016). Cabe ressaltar que a redução de peso ocorreu de forma assistida por profissionais capacitados, sugerindo que um emagrecimento saudável possa contribuir para melhora das funções cognitivas.

O percentual de indivíduos classificados como eutróficos (22kg/m^2 a 27kg/m^2) nos grupos CCL e DA foi o mesmo (53,3% em cada grupo) e maior do que aquele observado no grupo controle (26,7%), embora sem diferença significativa. Além disso, o maior percentual de participantes com baixo peso corporal foi observado no grupo DA (20%). Tais resultados podem sugerir um maior risco de comprometimento cognitivo em pacientes que apresentam baixo peso corporal, já que estudos prospectivos demonstram risco significativamente maior em idosos com CCL que apresentavam redução do peso e consequentemente redução do IMC ao longo do tempo de seguimento (SOBÓW et al., 2014; COVA et al., 2016).

Por fim, na classificação de sobrepeso ($> 27\text{kg/m}^2$), o grupo Controle obteve maior frequência [$p= 0,003$; 20 (66,7%)], sugerindo tratar-se de um fator de proteção cognitivo, uma vez que a perda de peso por década tem associação com a maior incidência de CCL em idosos com cognição normal (ALHURANI et al., 2016). Apesar

disso, recentemente Kivimäki e cols. (2017) demonstraram uma relação nociva do ganho de peso de 5 kg em indivíduos que tiveram o IMC avaliado em 10, de 10 a 20 e mais de 20 anos antes do diagnóstico de demência. Portanto, o IMC parece ter um papel dual quando se trata da DA, sendo que um maior IMC cursa com um pior prognóstico cognitivo no início da DA, ao passo que nos quadros mais avançados, a redução do peso e consequentemente do IMC parecem ter relação com a piora do quadro demencial (GUÉRIN et al., 2005).

Com relação ao FMI, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Apesar disso, foi possível observar maior prevalência de massa gorda no grupo controle se comparado aos demais com classificação de Obesidade Grau I (40%) e II (6,7%). A classificação de excesso de massa gorda obteve maiores percentuais no grupo CCL (60%) e massa gorda normal no grupo DA (30%).

Não foram encontrados estudos na literatura que comparem o FMI (kg/m^2) em idosos com CCL e DA, embora um recente trabalho tenha demonstrado ausência de diferenças significativas entre a massa gorda (kg) de idosos japoneses, mensurada por bioimpedância, com cognição normal e CCL tanto no sexo feminino quanto masculino. Bae e cols. (2017) descrevem ainda uma ausência de associação entre a massa gorda (kg) e o risco de comprometimento cognitivo. Já outro estudo observou que idosos com quadro demencial moderado possuíam IMC e FMI menores ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $\text{FMI de } 14,50 \pm 3,00$) se comparados ao grupo com demência avançada ($\text{IMC} < 25$ e $\text{FMI } 10,49 \pm 2,81$), sugerindo que a diferença de composição corporal esteja relacionada à piora do quadro demencial (COIN et al., 2012). Esses dados condizem com nossos resultados com relação ao IMC e FMI do grupo DA - menor quando comparado ao grupo controle e CCL (Tabela 4).

A pesquisa sobre composição corporal na população idosa é algo recente na literatura. Uma dificuldade importante de ser apontada na discussão com a literatura encontrada é a ausência de estudos que incluam apenas idosos com CCL e DA. A ampla faixa etária e a heterogeneidade nas metodologias dificultam comparações específicas entre os estudos e os achados obtidos.

Os resultados encontrados para MMA não foram significativos na comparação entre grupos, mas foi possível observar um maior percentual de indivíduos com baixa massa magra no grupo DA (43,3%) e maior no grupo controle para massa magra

normal (76,7%). Estudo que comparou idosos com Alzheimer e cognição normal, demonstrou uma associação significativa entre menor massa magra e maior atrofia cerebral nos idosos com DA. Os possíveis mecanismos envolvidos nesta associação relacionam-se à associação entre a redução da massa muscular e a menor sinalização da insulina - considerado como hormônio anabolizante com possível papel neuroprotetor por supostamente desempenhar um papel na manutenção da substância branca encefálica - além da inflamação sistêmica observada na DA, que também pode contribuir para a sarcopenia (BURNS et al., 2010).

Segundo Bae e cols. (2017), a redução significativa de MMA tem correlação com CCL e possui diferentes mecanismos em homens e mulheres idosos japoneses. No estudo, foi observado maior declínio de MMA em homens com CCL do que em mulheres, apesar dos homens em geral apresentarem maior massa magra. Essas diferenças foram relacionadas com as atividades de vida diárias da mulher, como os trabalhos domésticos, que exigem maior movimentação da musculatura superior.

Nossos resultados de circunferência de quadril (CQ) e panturrilha (CP) não tiveram diferença significativa entre os grupos, apesar de ambas variáveis possuírem menores médias para o grupo DA quando comparado aos demais. A média da CP se manteve acima do ponto de corte de 31 cm, preconizado por Lohmann e cols. (1988), em todos os grupos.

Peppa e cols. (2013) encontraram uma forte correlação entre as gorduras glúteo-femoral e abdominal com risco cardiometabólico em mulheres pós menopausa. Tais achados estão em concordância com os resultados obtidos no presente estudo, pois diferenças significativas ($p=0,019$) foram encontradas nos grupos CCL ($100,00 \pm 7,42$) e DA ($92,00 \pm 9,93$) com relação a circunferência abdominal (CA), sendo o grupo CCL aquele que apresentou maior média de CA ($100,00 \pm 7,42$) (Tabela 4).

Com relação ao percentual de gordura total (%GT) e androide (%GA) não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos e as médias, apesar de muito próximas, foram maiores nos grupos Controle ($41,05 \pm 8,07$) e CCL ($42,21 \pm 7,75$). Kelli e cols. (2017) demonstraram uma correlação significativa entre o %GA e o IMC, embora em nosso trabalho não encontramos essa associação. Além disso, o %GA foi correlacionado ao estresse oxidativo, sendo considerado um fator independente para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (KELLI et al., 2017).

O comprimento do telômero não se correlacionou significativamente as variáveis de composição corporal. Uma explicação para esse fato pode ter relação com o número amostral reduzido por grupos ($n=30$), já que alguns trabalhos com amostras maiores observaram associação entre alguns parâmetros relacionados a composição corporal e o comprimento relativo do telômero, como: IMC, PGT, MMA (MÜEZZINLER et al., 2014; MEYER et al., 2016; WULANINGSIH et al., 2017; ZHAO et al., 2017).

A maioria dos trabalhos encontrados discutem apenas a relação do IMC com o comprimento do telômero em adultos e idosos, fato que impulsionou a produção do presente estudo, uma vez que o IMC não é um parâmetro que reflete a composição corporal do idoso.

Ao que parece, a correlação do comprimento do telômero com as variáveis de IMC em idosos com CCL podem ter diferentes mecanismos, já que ao longo da vida a composição corporal se altera e em idosos com 65 anos de idade essa associação com o comprimento do telômero pode estar mais relacionada com a redução muscular e óssea do que com o IMC em si (MUEZZINLER et al., 2014). Esse resultado condiz com os obtidos em um estudo de coorte com 12.792 mexicanos americanos de 20 a 85 anos que encontrou correlação significativa direta entre o comprimento do telômero e o IMC. A fim de eliminar possível viés, houve uma estratificação da amostra por idade e os dados demonstraram, de forma curiosa, que obesos tiveram um telômero mais longo do que indivíduos eutróficos em todas as categorias de idade, embora mais estudos sejam necessários para elucidar os mecanismos moleculares (ZHAO et al., 2017).

A obesidade central, em especial avaliada pela relação cintura-altura, pareceu ter correlação forte com o encurtamento do telômero quando comparada com o IMC (MUNDSTOCK et al., 2015). Resultados semelhantes também foram encontrados em um estudo transversal realizado com 7.827 indivíduos que avaliou o risco de morte em relação à obesidade e ao comprimento dos telômeros em adultos e idosos. Nesse estudo demonstrou-se uma alta correlação inversa entre percentual de gordura e circunferência de cintura com o comprimento relativo do telômero, embora essa associação tenha se reduzido após estratificação por idade (BATSIS et al., 2017). Esses dados foram encontrados ao analisar um grande número amostral. Em nosso

estudo, ao analisarmos estas variáveis em uma amostra com pequeno número de participantes, não encontramos associações significativas entre as medidas de obesidade central (circunferência abdominal, de quadril e %GA) e o comprimento telomérico.

Wulaningsih e cols. (2016) encontraram associação inversa entre circunferência de cintura, IMC e percentual de gordura total com o comprimento do telômero. Além disso, foi demonstrado neste mesmo estudo na coleta de dados do NHANES de 1999 a 2002 que a obesidade e IMC elevado contribuem para um maior encurtamento do telômero em idade avançada, embora essa correlação tenha sido fraca.

Não foram encontrados resultados significativos para associação do comprimento do telômero com percentual de gordura total em nenhum dos grupos estudados, apesar da literatura demonstrar correlação significativa inversa entre essas variáveis. Uma hipótese para esta diferença tem relação com o número amostral pequeno em cada grupo (n=30).

É importante salientar que não foi possível incluir os dados de circunferência de cintura nas análises deste estudo, pois não foi possível mensurar esta variável em toda a amostra concomitante à coleta dos demais dados, por não fazer parte do protocolo do ambulatório.

Os resultados obtidos para MMA associados ao comprimento do telômero não diferiram significativamente em nenhum dos grupos estudados, embora Meyer e cols. (2016) tenham demonstrado uma relação fraca, embora significativa, da MMA com o encurtamento do telômero em população predominantemente idosa (60-80 anos). Uma associação forte foi encontrada ao avaliar o encurtamento do telômero em mulheres com perda de massa muscular nos membros inferiores. Hipóteses para essa relação em estudos in vitro indicam que o desgaste do telômero ocorre também nas células satélites (células tronco do tecido muscular) a cada replicação, o que leva a uma redução no número de células e na capacidade de replicação levando à diminuição na massa muscular. Outro estudo demonstrou uma associação entre a perda de massa muscular em idosos com DA e o desempenho cognitivo, a atrofia cerebral e a redução da massa branca (BURNS et al., 2010).

Quanto a associação do comprimento relativo do telômero com os fatores de risco cardiovascular (Tabela 7), apenas uma correlação significativa foi encontrada. A HAS teve associação significativa ($p < 0,001$) no grupo CCL com comprimento de telômero maior do que os demais grupos. Esse achado corrobora dados de Zhao e cols. (2017), que descreveram o maior comprimento relativo do telômero associado ao aumento da prevalência da maioria das doenças crônicas, assim como na gravidade das mesmas de forma individual, incluindo hipertensão, câncer e doença renal, por exemplo. Em metanálise as médias do comprimento do telômero foram significativamente diferentes nos grupos com hipertensão quando comparados ao controle, esses achados sugerem impacto do número amostral, idade e sexo como fatores de heterogeneidade nos estudos. Além disso, o maior encurtamento do telômero leva a redução da capacidade de reparo endotelial e ao aumento da senescência nesse tecido em pessoas hipertensas (TELLECHEA et al. 2017).

Uma metanálise realizada por Haycock e cols. (2014) demonstrou uma correlação inversa entre o comprimento do telômero e o risco de doença coronariana, independente da presença de fatores de risco convencionais. Já para as doenças cerebrovasculares, essa relação ainda parecer ser incerta. Algumas hipóteses para essa relação têm como justificativa a senescência celular causada pelo encurtamento do telômero. A aterosclerose, por exemplo, tem como característica a aglomeração de células senescentes levando a disfunção endotelial do tecido afetado, assim como aumento da inflamação. Outra metanálise realizada por D'Mello e cols. (2014) demonstrou associação significativa entre o encurtamento do telômero, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e diabetes mellitus tipo 2.

Na análise univariada com a amostra global ($n=90$) apenas a variável grupo apresentou diferença significativa ($p < 0,001$) na associação com o comprimento relativo do telômero. O comprimento do telômero foi menor no grupo DA (225,51) quando comparado aos demais, o que corrobora com os estudos que demonstram uma associação significativa entre o encurtamento telomérico com a DA (MARTIN-RUIZ et al., 2006; HOCHSTRASSER et al., 2011; SCARABINO et al., 2017).

A variável dislipidemia também diferiu significativamente ($p = 0,034$), este resultado corrobora com os resultados de duas metanálises onde o comprimento relativo do telômero foi inversamente associado com risco de doenças coronarianas

(HAYCOCK et al.2014; D'MELLO et al. 2014). Sabe-se que a dislipidemia é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de problemas coronários (SIMÃO et al., 2013). Tie e cols. (2014) demonstraram que a hipercolesterolemia induz ao aumento do estresse oxidativo nas células hematopoiéticas, o que leva a maior senescência celular e consequente encurtamento do telômero.

O desfecho das análises de Regressão demonstraram a associação significativa do comprimento do telômero com o grupo DA, tendo em média um comprimento relativo (202,478) menor quando comparada ao grupo controle e CCL ($\beta = -0,468$; IC 95% -283,369– - 121,587; valor $p < 0,001$). Esses resultados condizem com os encontrados na literatura que demonstram uma correlação significativa e inversa entre o comprimento do telômero e o quadro demencial de Alzheimer (FORERO et al. 2016; LIU et al. 2016; SCARABINO et al. 2017), embora explique apenas 21,1% do desfecho, já que o comprimento do telômero pode estar relacionado a outros parâmetros além dos avaliados no presente estudo.

A escassez de dados para o conjunto de variáveis analisadas no presente estudo, em especial na população brasileira, é um fator limitante nas comparações entre os achados da literatura e os obtidos no presente estudo. Embora existam metáanalises acerca do tema, a heterogeneidade das amostras com relação a metodologia para análise de mensuração do comprimento do telômero, assim como a variabilidade de etnias, a faixa etária estudada e o número amostral contribuem para uma lacuna na melhor compreensão desses resultados.

Algumas limitações importantes do presente estudo foram:

- Os dados coletados em consulta geriátrica com pacientes com DA depender do relato de seus acompanhantes, o que leva a uma possível subestimação do histórico tanto pregresso quanto atual com relação ao tabagismo.
- A idade avançada na maioria dos grupos, impossibilitando um número amostral maior.

6. CONCLUSÃO

O comprimento relativo do telômero se associou de forma significativa apenas ao grupo DA na Regressão Linear Multivariada, sendo nesse grupo o tamanho relativo do telômero menor quando comparado aos demais.

Não foram encontradas associações significativas entre as variáveis de composição corporal com o comprimento relativo do telômero, embora tenha sido possível observar diferenças significativas entre as variáveis IMC e circunferência abdominal entre os grupos controle, CCL e DA, o que pode implicar em uma associação com o declínio cognitivo e o quadro demencial. Tal correlação talvez possa ser justificada por vários aspectos, tanto nutricionais quanto moleculares e metabólicos, apontando para a necessidade de novos estudos nessa população a fim de elucidar os mecanismos envolvidos.

O comprimento relativo do telômero se associou apenas a dois fatores de risco cardiovascular, a hipertensão e a dislipidemia, o que contribui para o esclarecimento da lacuna existente na literatura com relação a essa relação nos pacientes idosos com CCL e DA.

Por fim, estudos futuros devem ser realizados a fim de elucidar as relações propostas no presente trabalho, já que poucos dados são encontrados na literatura acerca desse tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome**, 3.ed, 2009, 2010.

ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol.**, v. 63(25), p. 2889-2934, 2013.

ADLER, N. et al. Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.27, p.15–21, 2013.

AGUILAR-NAVARRO, S.G. et al. Clinical and Demographic Predictors of Conversion to Dementia in Mexican Elderly with Mild Cognitive Impairment. **Rev Invest Clin.** V.69(1), p.33-39, 2017.

ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.**, v. 7, n. 3, p. 270-279, 2011.

ALHURANI, R. E. et al. Decline in Weight and Incident Mild Cognitive Impairment: Mayo Clinic Study of Aging. **JAMA Neurol**, v.73(4), p.439, 2016.

ALMEIDA O. P.; ALMEIDA S. A. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 57, n. 2B, p. 421-426, 1999.

ALOSCO, M.L. et al. Modeling the Relationships Among Late-Life Body Mass Index, Cerebrovascular Disease, and Alzheimer's Disease Neuropathology in an Autopsy Sample of 1,421 Subjects from the National Alzheimer's Coordinating Center. **J Alzheimers Dis**, v.57(3), p.953-968, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. **Diabetes Care**, v. 39(1), 2016.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV-TR. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, APA. Practice guideline for the treatment of patients with alzheimer's disease and other dementias. 2010.

ANSTEY, K.J.,et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. **Am J Epidemiol**, v.166,p.367-378, 2007.

ARMANIOS M. Syndromes of Telomere Shortening. **Rev. Genomics Hum. Genet.** v.10, p.45–61, 2009.

ARMANIOS, M., BLACKBURN E. The telomere Syndromes. **Nature reviews: genetics**, v.13, p. 693-704, 2012.

ASTUTI, Y. et al. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. **Environmental Research**, v.158, p.480-489, 2017.

AU, B. et al. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. **Ageing Res Rev.**, v.35, p.176-199, 2017.

BACHSTETTER, A.D. Microglial p38 α MAPK is a key regulator of proinflammatory cytokine up-regulation induced by toll-like receptor (TLR) ligands or beta-amyloid (A β). **J Neuroinflammation**, v. 6, p.8:79, 2011.

BAE, S. et al. Association between body composition parameters and risk of mild cognitive impairment in older Japanese adults. **Geriatr Gerontol Int**, v.17(11), p.2053-2059, 2017.

BARBOSA-SILVA, T.G. et al. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: results of the COMO VAI? study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v.7(2), p.136-43, 2016.

BARRETT, J.H. et al. Telomere length and common disease: study design and analytical challenges. **Hum Genet.** v.134(7), p.679-89, 2015.

BATISIS, J.A. et al. Association of adiposity, telomere length and mortality: Data from the NHANES 1999–2002. **International Journal of Obesity**, 2017.

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

BEATO, R. et al. Frontal assessment battery in Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 70, n. 4, p. 278-280, 2012.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). **Rev Psiquiatr Clin.**, v. 25 (2), p. 80-83, 1998.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 52, n. 1, p. 01-07, 1994.
REISBERG B. Functional assessment staging (FAST). **Psychopharmacol Bull**; v. 24, p.653- 9, 1987.

BOCCARDI, V. et al. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. **Ageing Res Rev.** v.22, p.1-8, 2015.

BURLA, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013

BURNS, J.E et al. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. **Neurology**, v.69, p.1095, 2011.

BURNS, J.M. et al. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. **Arch Neurol.**, v.67(4), p. 428-33, 2010.

CALADO, R.T et al. Mechanisms of Disease Telomere Diseases. **The new england journal of medicine**, v. 361, p.2353-65, 2009.

CARAMELLI P. e cols. Teste de Fluência Verbal no diagnóstico da Doença de Alzheimer Leve: notas de corte em função da escolaridade. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v.61 (2), p.32, 2003.

CAVALLI, A.S. et al. Apolipoprotein E genotyping in Brazilian normocholesterolemic individuals. **Clin Chem** v.42, p.298, 1996.

CAWTHON, R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. **Nucleic Acids Research.** v. 30, n. 10, p. 1–6, 2002.

CHEN, Y. et al. Low Prevalence and Clinical Effect of Vascular Risk Factors in Early-Onset Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis.**, v.60(3), p.1045-1054, 2017.

CHERTKOW H. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. **CMAJ.**, v. 178 (10), p. 1273–1285, 2008.

CIUDIN, A. et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. **J Diabetes Complications.** v.31(8), p.1272-1274, 2017.

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

COLOSSIMO E., GIOLO, S.R. Análise de Sobrevivência aplicada. **Editores Blucher.** Cap.4 (4.5.5), p.143, 2006.

CONCETTI, F. et al. The functional VNTR MNS16A of the TERT gene is associated with human longevity in a population of Central Italy. **Exp. Gerontol.**, v.48, p.587–592, 2013.

COVA I. et al. Body Mass Index Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v.41(3-4), p.172-80, 2016.

COVA, I. et al. Nutritional status and body composition by bioelectrical impedance vector analysis: A cross sectional study in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **PLoS One**, v.12(2), 2017.

CRONK, B.B. et al. Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 24(2), p.126-30, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.

European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. v.39(4), p.412-23, 2010.

CUMMINGS, J. L. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**, v. 44(12), p. 2308-2314, 1994.

DE PAULA J. J. et al. Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. **PLoS ONE**, v.9, n.8, e73167, 2013a.

DE PAULA J. J. et al. The Tower of London Test: different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psychological Reports**, v. 110, n. 2, p.477- 488, 2012.

D'MELLO, M.A. et al. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis. **Circ Cardiovasc Genet**. v.8(1), p.82-90, 2015.

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

DURAZZO, T. et al. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. **Alzheimers Dement**. v.10(3), p.122-45 **2014**.

EITAN, E. et al. Telomere shortening in neurological disorders: an abundance of unanswered questions. **Molecules**, v.22(10), p.1723, 2014.

ENGLUND, D.A. et al. Nutritional Supplementation With Physical Activity Improves Muscle Composition in Mobility-Limited Older Adults, The VIVE2 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v.73(1), p.95-101, 2017.

FALUDI et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**. v.109(2), p.1-76, 2017.

FARRER, L.A. et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. **Jama**. v.278, p. 1349-1356, 1997.

FEI, M.; JIANHUA, W. Apolipoprotein ϵ 4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. **Journal of Molecular Neuroscience**, v.50(2), p.257-263, 2013.

FORERO, D.A. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 71(8), p.1069-73, 2016.

GABR A.A. et al. Ethanol-induced PGE2 up-regulates A β production through PKA/CREB signaling pathway. **Biochim Biophys Acta**, v.1863(11), p.2942-2953, 2017.

GARCÍA-CALZÓN, S. et al. Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. **Am J Clin Nutr.**, v.102(4), p.897-904, 2015.

GUÉRIN O. et al. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. **Am J Clin Nutr.** V.82(2), p.435-41, 2005.

GUIMARÃES H. C. et al. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. **Dement Neuropsychol.**, v. 3, n. 4, p. 321-326, 2009.

HÄGG, S. et al. Short telomere length is associated with impaired cognitive performance in European ancestry cohorts. **Transl Psychiatry.**, v.7(4), p.1100, 2017.

HAYCOCK, P.C., et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **Circ Cardiovasc Genet.**, v.8(1), p.82-90, 2015.

HENRY J. D.; CRAWFORD J. R.; PHILLIPS L. H. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. **Neuropsychologia.**, v. 42, n. 9, p.1212-1222, 2004.

HOCHSTRASSER, T. et al. Telomere length is age-dependent and reduced in monocytes of Alzheimer patients. **Experimental Gerontology**, v.47, p.160–163, 2012.

HORIE, N.C., et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. **J Clin Endocrinol Metab**, v.101(3), p.1104-12, 2016.

HUANG, D. et al. Ethanol Alters APP Processing and Aggravates Alzheimer-Associated Phenotypes. **Mol Neurobiol**, 2017.

IBGE. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira – 2016. **Coordenação de População e Indicadores Sociais**, v.36, p. 146, 2016.

IBGE. Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira. **Coordenação de População e Indicadores Sociais** p. 192, 2010.

ISCD. Supersedes all prior “Official Positions” publications. **The International Society for Clinical Densitometry**. 2015.

JAMES, P. A. et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA.**, v. 311, n. 5, p. 507-520, 2014.

KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, M. et al. The influence of insulin infusion on the metabolism of amyloid beta peptides in plasma. **Alzheimers Dement**, v. 9, n. 4, p. 400-405, 2013.

KAWAKAMI, R. et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. **Geriatr Gerontol Int.**, v.15, p.969–976, 2015.

KELLI, H.M., et al. Relation of Changes in Body Fat Distribution to Oxidative Stress. **Am J Cardiol**, v.120(12), p.2289-2293, 2017.

KELLY, T.L. et al. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. **PLoS One.**, v.4(9), p.7038, 2009.

KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular - Uma Introdução À Patologia. Elsevier, 4ª Ed. 2016.

KITAMURA, I. et al. Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. **Geriatr Gerontol**, v.14(2), p.354-61, 2014.

KIVIMÄKI, M. et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. **Alzheimers Dement.** v.17, p.1-9, 2017.

KORCZYN. The amyloid cascade hypothesis. **Alzheimer's & Dementia**, v.4 (3), p. 176-178, 2008.

KUCHEMANN, Berlindes Astrid. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. **Soc. estado.**, Brasília , v. 27, n. 1, p. 165-180, 2012 .

LA FERLA, F. M. Amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. **Nature Reviews: Neuroscience**, 2008.

LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. JR. A rapid 395 non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA 396 from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v.19, p.397 5444, 1991.

LANGE, T. DE. How Telomeres Solve the end-protection problem. **Science**. v. 326, p. 948–952, 2009.

LANGE, T. DE. T-loops and the origin of telomeres. v. 5, n. April, p. 3–9, 2004.

LEWCZUK P. et al. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. **Adv Med Sci.**, v. 60, n. 1, p. 76-82, 2015.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care.**, v.21, p.55-67, 1994.

LIU, M. et al. Telomere Shortening in Alzheimer's Disease Patients. **Ann Clin Lab Sci.** v.46(3), p.260-5, 2016.

LOHMANN, T.G; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. **Champaign: Human Kinetics Books**; 1988.

LOPES, M.A; BOTTINO, C.M. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. **Arq Neuropsiquiatr.** v. 60(1), p.61-9, 2002.

LU, W. et al. Telomeres-structure, function, and regulation. **Experimental Cell Research**, v. 319, n. 2, p. 133–141, 2013.

MACIEJOWSKI J., LANGE, T.D. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. **Nature reviews molecular cell biology**, v. 18, p.175, 2017.

MALLOY-DINIZ L. F. et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 29 (4), p. 324-329, 2007.

MANLY J. J. et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. **Ann Neurol.**, v. 63, n. 4, p. 494-506, 2008.

MARIN R. S.; BIEDRZYCKI R. C.; FIRINCIOGULLARI S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. **Psychiatry Res.**, v. 38 (2), p.143-162, 1991.

MARTIN-RUIZ, C. et al. Telomere Length Predicts Poststroke Mortality, Dementia, and Cognitive Decline. **American Neurological Association**, v. 60, p.174 –180, 2006.

MASON, C. et al. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. **A. Obesity (Silver Spring)**, v.21(12), p.549-54, 2013.

MATTIS S. Dementia Rating Scale. Professional Manual. Florida: **Psychological Assessment Resources**; 1988.

MAYEUX R. et al. Epidemiology of Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2(8), 2012.

MEYER, A. et al. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). **Am J Clin Nutr.** v.103(1), p.178-83, 2016.

MONTERO-ODASSO M. et al. Gait velocity in senior people. An easy test for detecting mobility impairment in community elderly. **J Nutr Health Aging.**, v. 8, n. 5, p. 340-343, 2004.

MONTPETIT, A. ET AL. Telomere length: a review of methods for measurement. **Nursing research**, v. 63, n. 4, p. 289–99, 2015.

MORAES, E.N. et al. Incapacidade Cognitiva: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Demências no Idoso. Coleção Guia de Bolso em Geriatria e Gerontologia. **Folium.**, v.2, p. 8-9, 2010.

MORRIS J. C. e cols. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology.**, v. 39 (9), p. 1159-1165, 1989.

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

MOULIN S. L. et al. A β 1-40 and A β 1-42 Plasmatic Levels In Stroke: Influence of Pre-Existing Cognitive Status and Stroke Characteristics. **Curr Alzheimer Res**, v.14(6), p.686-694, 2017.

MOVÉRARE-SKRTIC, S. Leukocyte telomere length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study. **Exp Gerontol.**, v. 47(2), p.179-82, 2012.

MÜEZZINLER, A. et al. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.** v.15(3), p.192-201, 2014.

MÜEZZINLER, A., et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. **Experimental Gerontology**, v.70, p.18–25, 2014.

MUNDSTOCK ,E. et al. Effects of physical activity in telomere length: Systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev.**, v.22, p.72-80, 2015.

NANDAKUMAR, J.; CECH, T. R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 2, p. 69–82, 2013.

NASCIMENTO E. WAIS-III: manual para administração e avaliação. 1ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo, p.412, 2004.

NEU, S.C. et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. **JAMA Neurol.**, v.74(10), p. 1178-1189, 2017.

NITRINI, R. et al. Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 52, n. 4, p. 457-465, 1994.

NOURHASHÉMI F J Am Geriatr Soc. 2002 Nov;50(11):1796-801. Is there a relationship between fat-free soft tissue mass and low cognitive function? Results from a study of 7,105 women. **J Am Geriatr Soc.**, v.50(11), p.1796-801, 2002.

O'BRIEN, R. et al. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. **Annu Rev Neurosci.**, v. 34, p.185–204, 2011.

O'SULLIVAN, R. J.; KARLSEDER, J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 11, n. 3, p. 171–81, 2010.

OMS-Organização Mundial da Saúde. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Genebra: **Organização Mundial da Saúde**, p. 375-407, 1995.

PATTERSON C. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. **Can. Med. Assoc. J**, v, 178, n. 5, p. 548-556, 2008.

PAULA, J. J. et al. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. **Rev Psiq Clín.**, v. 37, n. 6, p.246-250, 2010.

PAULA, J. J. et al. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. **Rev Psiq Clín.**, v. 37, n. 6, p.246-250, 2010.

PEPPA, M. et al. Regional fat distribution and cardiometabolic risk in healthy postmenopausal women. . **Eur J Intern Med.** v.24(8), p.824-31, 2013.

PETERSEN R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **J Intern Med.**, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.

PETERSEN, R. C. Mild Cognitive Impairment. **Continuum.**, v. 22(2), p.404-418, 2016.

PETERSEN, R. C., CARACCILO, B., BRAYNE, C., GAUTHIER, S., JELIC, V., FRATIGLIONI. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. **Journal of Internal Medicine.**, v. 275(3), p. 241-228, 2014.

PFEFFER R. I. e cols. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol.**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.

PIERCE, A.L. et al. Late-Onset Alzheimer Disease. **Neurologic Clinics**, v.35(2),p.283-293, 2010.

QUERFURTH H. W.; LAFERLA F. M. Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. **N Engl J Med**, v. 362, p.329-344, 2010.

REHKOPF, D.H. et al. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults. **PLoS Med.** v.13(11), p.1002188, 2016.

REISBERG, B. et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. **J Clin Psychiatry.**, v. 48, p.9-15, 1988.

REITZ C., MAYEUX R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochem Pharmacol**, v. 88(4), p.640-51, 2014.

RENZI E.; FAGLIONI P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. **Cortex.**, v. 14, n. 1, p. 41-49, 1978.

REY, A. L'examen Clinique en psychologie. **Le psychologue.** Presses Universitaires de France, 2^a et, p.224, 1998.

ROBERTS, R.O. et al. Short and long telomeres increase risk of amnestic mild cognitive impairment. **Mech Ageing Dev.** v.141-142, p.64-9 2014.

ROCCA, W.A. et al. Sex and gender differences in the causes of dementia: a narrative review. **Maturitas.** v. 79(2), p.196-201, 2014.

ROLLAND, Y., et al. Sarcopenia, Calf Circumference, and Physical Function of Elderly Women: a cross-sectional study. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, p.1120–1124, 2003.

ROSA, E.C.C. Leukocyte telomere length correlates with glucose control in adults with recently diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.** v.135, p.30-36, 2017.

ROSENBERG R. N. et al. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. **JAMA Neurol**, v. 73, n. 7, p. 867-874, 2016.

RUBIO-PEREZ, J.M., MORILLAS-RUIZ, J.M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. **ScientificWorldJournal**, 2012.

RUSANEN, M. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. **Arch Intern Med**, v.171, p. 333-339, 2011.

SAITO, E. et al. Smoking history and Alzheimer's disease risk in a community-based clinic population. **J Educ Health Promot.** v.5, p.6:24, 2017.

SALAZAR, L.A. et al. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. **Clin Chem** v.8 ,p.1748-50, 1998.

SANDERS J.L., NEWMAN, A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? **Epidemiol Rev.**,v. 35, p.112-31, 2013.

SANTOS, V.R.D. et al. Obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity and reduced mobility in Brazilian older people aged 80 years and over. **Einstein**, 2017.

SCARABINO, D. et al. Common variants of human TERT and TERC genes and susceptibility to sporadic Alzheimers disease. **Experimental Gerontology**, v. 88, p.19–24, 2017.

SCARABINO, D. et al. Leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. **Exp Gerontol.** v.98, p.143-147, 2017.

ŠERÝ O. et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. **Folia Neuropathol**, v.51(1), p.1-9, 2013.

SHEIKH H. I. et al. Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. **Psychiatr Genet.**, v. 20, n. 3, p. 109-112, 2010.

SHULMAN K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 15, n. 6, p. 548-561, 2000.

SILLANPÄÄ, E. et al. Body composition in 18- to 88-year-old adults--comparison of multifrequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry. **Obesity (Silver Spring)**. v. 1p.101-9, 2014.

SILVA, T.A.A. et al. Sarcopenia Associada ao Envelhecimento: Aspectos Etiológicos e Opções Terapêuticas. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n.6, p. 391-397, 2006.

SIMÃO, A.F. et al. I DIRETRIZ BRASILEIRA DE PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v.101 (6), 2013.

SNYDER, H.M. et al. Sex biology contributions to vulnerability to **Alzheimer's disease**: A think tank convened by the Women's. *Alzheimers Dement*. v. 12(11), p.1186-1196, 2016.

SOBÓW, T. et al. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. **Eur J Clin Nutr**. v.68(11), p.1216-9, 2014.

SPILSBURY, A. et al. The role of telomerase protein TERT in Alzheimer's disease and in tau-related pathology in vitro. **J Neurosci.**, v. 35(4), p.1659-74, 2015.

SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq Bras Cardiol**. v.19 (1:2), 2007.

STEFANIDIS, K.B. et al. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. **Neuropsychology Review**, p. 1-15, 2017.

STEWART, J.A. et al. Maintaining the end: roles of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation. **Mutat Res.**, v.730(1-2), p.12-9, 2012.

STREIT, W.J. Microglia and the response to brain injury. **Ernst Schering Res Found Workshop**, v. 39, p.11-24. 2002.

TELLECHEA, M.L et al. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: a systematic review and meta-analysis of human studies. **J Hum Hypertens**, v.31(2), p.99-105, 2017.

TIE.G. et al. Hypercholesterolemia induces oxidant stress that accelerates the ageing of hematopoietic stem cells. **J Am Heart Assoc.**; v.3(1):, 2014.

TOKUCHI R. et al. Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. **J Neurol Sci.**, v. 346, n. 1-2, p. 288-292, 2014.

VANCAMPFORT, D. et al. Mild cognitive impairment and physical activity in the general population: Findings from six low- and middle-income countries. **Exp Gerontol.** v.100, p.100-105, 2017.

VASSAR, R. et al. BACE1: the beta-secretase enzyme in Alzheimer's disease. **J Mol Neurosci.** v. 23(1-2), p. 105-14, 2004.

WANG, J. et al. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis. **J Int Med Res.**, v.44(6), p.1156-1173, 2016.

WANG, J. et al. New Insights in Amyloid Beta Interactions with Human Telomerase. **J. Am. Chem. Soc.**, v.137 (3), p.1213–1219, 2016.

WILLEIT, P. et al. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. **PLoS One**, v.9(11), p.1248, 2014.

WOO, J. et al. Telomere length is associated with decline in grip strength in older persons aged 65 years and over. **Age (Dordr).** v.36(5), p.9711,2014.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. World Alzheimer Report: The Global Economic Impact of Dementia, 2010.

WULANINGSIH, W. et al. Investigating the associations between adiposity, life course overweight trajectories, and telomere length. **Aging.** v.8 (11), p. 2689—2701, 2016.

XUE H. et al. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. **Compr Psychiatry**, v. 78, p. 91-97, 2017.

ZHANG, P. et al. Dna damage responses in neural cells: focus on the telomere. **Neuroscience.** v.145, p. 1439 –1448, 2007.

ZHAO, H. et al. Social-demographics, health behaviors, and telomere length in the Mexican American Mano a Mano Cohort. **Oncotarget.** v.8(57), p.96553-96567, 2017.

ANEXOS:

Anexo I

Termo de consentimento livre e esclarecido PARA IDOSOS

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “ESTUDO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM PACIENTES COM COGNIÇÃO NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA DE ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM COMPOSIÇÃO CORPORAL”, que pretende avaliar as condições relacionadas ao quadro neuropsicológico dos idosos atendidos e em acompanhamento clínico no Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção ao idoso do Hospital das Clínicas da UFMG.

Considera-se como idoso no Brasil as pessoas com 60 anos e mais. No Brasil observamos um crescimento importante da população idosa. O idoso, geralmente constitui uma parte da população que está mais susceptível a alterações cognitivas determinadas pela idade, a sintomatologia da demência, a fatores de risco cardiovascular e a sarcopenia. Portanto, o acompanhamento e avaliação do idoso requer uma avaliação ampla, que deve ser realizada por uma equipe de saúde que inclui vários profissionais.

Os idosos atendidos serão avaliados através de testes e questionários do “Protocolo de Risco de Comprometimento Cognitivo leve e Demência”.

O presente estudo visa avaliar a correlação entre a composição corporal e o comprimento do telômero em idosos portadores de DA e CCI e em idosos com cognição normal. Dentro desse objetivo esperamos caracterizar a relação entre o comprimento dos telômeros no CCL e na DA e a possível associação com os fatores de risco cardiovasculares e a sarcopenia ou a obesidade sarcopênica.

Caso você aceite participar, será necessário responder a um questionário aplicado por um profissional previamente treinado, com duração de aproximadamente de 01 hora e 30 minutos, e será coletado uma amostra de sangue de cerca de 5ml para que sejam realizadas as análises biológicas necessárias para a pesquisa. O único inconveniente passível de malefícios ao paciente e ao acompanhante, poderá ser o tempo dispendido para responder à aplicação dos questionários e o incômodo relacionado à coleta de sangue periférico. Todos procedimentos realizados serão feitos por profissionais capacitados e com material adequado para uso em pacientes idosos, inclusive agulha e escalpe de fino calibre, a fim de minimizar quaisquer desconfortos. Para evitar formação de hematomas o coletador fará compressão local cuidadosa. Em caso de complicações o paciente será orientado a procurar o pesquisador responsável. Em caso de dor relacionada a punção venosa, a Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho irá prescrever medicação analgésica adequada ao caso. Os possíveis benefícios da pesquisa irão auxiliar em medidas futuras que favoreçam a prevenção e o tratamento da Doença de Alzheimer.

A sua participação é voluntária e, portanto, não implica em qualquer dano material, físico ou moral, assim como também não resulta em qualquer benefício material. A não participação na pesquisa não acarreta prejuízo no acompanhamento pela equipe de saúde do Instituto Jenny de Andrade Faria. Os pesquisadores ficam disponíveis para esclarecimento de quaisquer dúvidas, antes, durante e após o término do estudo e publicação dos resultados.

Fica assegurado o direito do participante de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem que haja qualquer dano ou repressão, por parte dos pesquisadores. As informações coletadas terão um caráter confidencial, ou seja, seu nome não será divulgado em nenhuma hipótese.

O resultado desta pesquisa será divulgado em artigo de revista científica, sem colocar em evidência a identidade dos participantes. Você não terá nenhuma despesa, sendo de responsabilidade dos pesquisadores os gastos com impressão, cópias ou com qualquer outra eventualidade. Os gastos porventura existentes com transporte serão ressarcidos pelos pesquisadores.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr. (a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados.

A partir do momento que o participante não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou dano

Rubrica do Pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores.

Lembramos que:

- Sua participação neste estudo é muito importante e voluntária.
- Os dados gerados pelos questionários serão tratados em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.
- Toda pesquisa pode gerar riscos para os sujeitos envolvidos. Apesar dos cuidados, efeitos indesejáveis são possíveis de ocorrer em qualquer pesquisa. Diante de qualquer desconforto, sua participação poderá ser interrompida, sem maiores prejuízos.
- Você não terá nenhum gasto ou pagamento com a sua participação.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, consta o telefone e endereço do pesquisador responsável que pode esclarecer dúvidas sobre esta pesquisa agora ou em qualquer momento. Você não será identificado respeitando a privacidade e o caráter confidencial das informações. Você pode retirar o consentimento para participar do estudo a qualquer momento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, que poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas pelo telefone 31 3409-4592, pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br ou endereço Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha. Unidade Administrativa II, 2º andar.

Baseado neste termo, eu, _____, aceito participar da pesquisa “ESTUDO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM PACIENTES COM COGNIÇÃO NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA DE ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM COMPOSIÇÃO CORPORAL”, em acordo com as informações acima expostas.

Declaro que li as informações contidas neste termo e fui esclarecido sobre a minha participação no estudo. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome legível do participante Data: ____/____/____.

Assinatura

Eu, Maria Aparecida Camargos Bicalho, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável.

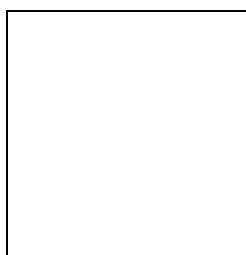
Maria Aparecida Camargos Bicalho
Coordenadora do Projeto Data: ____/____/____.

NOME/ASSINATURA DO COORDENADOR DO PROJETO – Dra Maria Aparecida Camargos Bicalho – macbicalho@gmail.com Tel: (31) 3226-2386

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Participante:

IMPRESSÃO DACTILOSCÓPICA
CASO O PARTICIPANTE NÃO
CONSEGUIR ESCREVER.



Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____

Pesquisadores:

1-Maria Aparecida Camargos Bicalho – médica geriatria, professora adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-98478-8629; macbicalho@gmail.com Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, 190, sala 235 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-100.

2- Thayana Oliveira Soares – mestrandia em Medicina Molecular pelo programa de pós graduação em Medicina Molecular (INCT-MM) na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-98484-4890; thayana.oliveira@gmail.com

3- Daniela Valadão Freitas Rosa – pós doutoranda em Medicina Molecular pelo programa de pós graduação em Medicina Molecular (INCT-MM) na Universidade Federal de Minas Gerais.

na Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 98511-3008; danielavaladao@gmail.com

4- Débora Marques de Miranda – professor adjunto III de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 35426252; debora.m.miranda@gmail.com

5- Marco Túlio Gualberto Cintra - médico geriatra concursado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 9636-6108; marcotuliocintra@gmail.com

6- Ariane Flávia Almeida Lage - médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Geriatra do Programa Mais Vida-BH. T: (31) 99170679; arianeflavia@gmail.com

7- Rafaela Teixeira Ávila - doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular (INCT-MM-UFMG). T: (31) 8875-9183; rafaelatavila@gmail.com

8- Olívio Brito Malheiros – médico reumatologista responsável pelo serviço de densitometria óssea no Instituto Jenny Andrade de Faria de Atenção na Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 3409-4186; oliviomalheiro@yahoo.com.br

Termo de consentimento livre e esclarecido PARA RESPONSÁVEIS

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “ESTUDO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM PACIENTES COM COGNIÇÃO NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA D ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM COMPOSIÇÃO CORPORAL”, que pretende avaliar as condições relacionadas ao quadro neuropsicológico dos idosos atendidos e em acompanhamento clínico no Instituto Jenny de Andrade faria de Atenção ao idoso do Hospital das Clínicas da UFMG.

Eu _____, responsável pelo Sr (a) _____, declaro que o mesmo não se encontra em condições para assinar esse termo, tornando-me responsável pela assinatura e entendimento desse estudo.

Considera-se como idoso no Brasil as pessoas com 60 anos e mais. No Brasil observamos um crescimento importante da população idosa. O idoso, geralmente constitui uma parte da população que está mais susceptível a alterações cognitivas determinadas pela idade, a sintomatologia da demência, a fatores de risco cardiovascular e a sarcopenia. Portanto, o acompanhamento e avaliação do idoso requer uma avaliação ampla, que deve ser realizada por uma equipe de saúde que inclui vários profissionais.

Os idosos atendidos serão avaliados através de testes e questionários do “Protocolo de Risco de Comprometimento Cognitivo leve e Demência “.

O presente estudo visa avaliar a correlação entre a composição corporal e o comprimento do telômero em idosos portadores de DA e CCL e em idosos com cognição normal. Dentro desse objetivo esperamos caracterizar a relação entre o comprimento dos telômeros no CCL e na DA e a possível associação com os fatores de risco cardiovasculares e a sarcopenia ou a obesidade sarcopênica.

Caso você aceite participar, será necessário responder a um questionário aplicado por um profissional previamente treinado, com duração de aproximadamente

de 01 hora e 30 minutos, e será coletado uma amostra de sangue de cerca de 5ml para que sejam realizadas as análises biológicas necessárias para a pesquisa. O único inconveniente passível de malefícios ao paciente e ao acompanhante, poderá ser o tempo dispendido para responder à aplicação dos questionários e o incômodo relacionado à coleta de sangue periférico. Todos procedimentos realizados serão feitos por profissionais capacitados e com material adequado para uso em pacientes idosos, inclusive agulha e escalpe de fino calibre a fim de minimizar quaisquer desconfortos. Para evitar formação de hematomas o coletador fará compressão local cuidadosa. Em caso de complicações o paciente será orientado a procurar o pesquisador responsável. Em caso de dor relacionada a punção venosa, a Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho irá prescrever medicação analgésica adequada ao caso. Os possíveis benefícios da pesquisa irão auxiliar em medidas futuras que favoreçam a prevenção e o tratamento da Doença de Alzheimer.

A sua participação é voluntária e, portanto, não implica em qualquer dano material, físico ou moral, assim como também não resulta em qualquer benefício material. A não participação na pesquisa não acarreta prejuízo no acompanhamento pela equipe de saúde do Instituto Jenny de Andrade faria. Os pesquisadores ficam disponíveis para esclarecimento de quaisquer dúvidas, antes, durante e após o término do estudo e publicação dos resultados.

Fica assegurado o direito do participante de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem que haja qualquer dano ou repressão, por parte dos pesquisadores. As informações coletadas terão um caráter confidencial, ou seja, seu nome não será divulgado em nenhuma hipótese.

O resultado desta pesquisa será divulgado em artigo de revista científica, sem colocar em evidência a identidade dos participantes. Você não terá nenhuma despesa, sendo de responsabilidade dos pesquisadores os gastos com impressão, cópias ou com qualquer outra eventualidade. Os gastos porventura existentes com transporte serão ressarcidos pelos pesquisadores.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr. (a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados.

A partir do momento que o participante não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou dano

Rubrica do Pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores.

Lembramos que:

- Sua participação neste estudo é muito importante e voluntária.
- Os dados gerados pelos questionários serão tratados em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.
- Toda pesquisa pode gerar riscos para os sujeitos envolvidos. Apesar dos cuidados, efeitos indesejáveis são possíveis de ocorrer em qualquer pesquisa. Diante de qualquer desconforto, sua participação poderá ser interrompida, sem maiores prejuízos.
- Você não terá nenhum gasto ou pagamento com a sua participação.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, consta o telefone e endereço do pesquisador responsável que pode esclarecer dúvidas sobre esta pesquisa agora ou em qualquer momento. Você não será identificado respeitando a privacidade e o caráter confidencial das informações. Você pode retirar o consentimento para participar do estudo a qualquer momento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, que poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas pelo telefone 31 3409-4592, pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br ou endereço Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha. Unidade Administrativa II, 2º andar.

Baseado neste termo, eu, _____ aceito participar da pesquisa “ESTUDO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM PACIENTES COM COGNIÇÃO NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA D ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM COMPOSIÇÃO CORPORAL”, em acordo com as informações acima expostas.

Declaro que li as informações contidas neste termo e fui esclarecido sobre a minha participação no estudo. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome legível do participante Data: ____/____/____. Assinatura

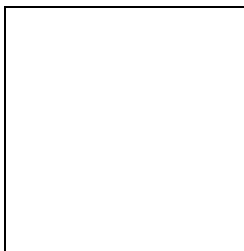
Eu, Maria Aparecida Camargos Bicalho, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável.

Maria Aparecida Camargos Bicalho
Coordenadora do Projeto Data: ____/____/____.

NOME/ASSINATURA DO COORDENADOR DO PROJETO – Dra Maria Aparecida Camargos Bicalho – macbicalho@gmail.com Tel: (31) 3226-2386

Rubrica do Pesquisador Rubrica do Participante

IMPRESSÃO DACTILOSCÓPICA
CASO O PARTICIPANTE NÃO
CONSEGUIR ESCREVER.



Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____

Pesquisadores:

1-Maria Aparecida Camargos Bicalho – médica geriatria, professora adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-98478-8629; macbicalho@gmail.com Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, 190, sala 235 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-100.

2- Thayana Oliveira Soares – mestranda em Medicina Molecular pelo programa de pós graduação em Medicina Molecular (INCT-MM) na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-98484-4890; thayana.oliveira@gmail.com

3- Daniela Valadão Freitas Rosa – pós doutoranda em Medicina Molecular pelo programa de pós graduação em Medicina Molecular (INCT-MM) na Universidade Federal de Minas Gerais.

na Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 98511-3008; danielavaladao@gmail.com

4- Débora Marques de Miranda – professor adjunto III de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 35426252; debora.m.miranda@gmail.com

5- Marco Túlio Gualberto Cintra - médico geriatra concursado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 9636-6108; marcotuliocintra@gmail.com

6- Ariane Flávia Almeida Lage - médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Geriatria do Programa Mais Vida-BH. T: (31) 99170679; arianeflavia@gmail.com

7- Rafaela Teixeira Ávila - doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular (INCT-MM-UFMG). T: (31) 8875-9183; rafaelatavila@gmail.com

8- Olívio Brito Malheiros – médico reumatologista responsável pelo serviço de densitometria óssea no Instituto Jenny Andrade de Faria de Atenção na Universidade Federal de Minas Gerais. T: (31) 3409-4186; oliviomalheiro@yahoo.com.br

Anexo II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 64362717.7.0000.5149

Interessado(a): Profa. Maria Aparecida Camargos Bicalho
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de março de 2017, o projeto de pesquisa intitulado **“Estudo do comprimento dos telômeros em pacientes com cognição normal, comprometimento cognitivo leve e demência de Alzheimer e sua correlação com composição corporal, fatores de risco cardiovascular e risco de conversão para demência”**, bem como o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



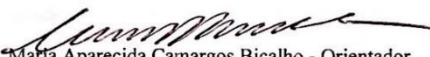
FOLHA DE APROVAÇÃO

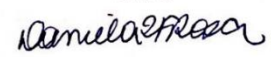
ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL E COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS EM IDOSOS COM AUSÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO OU FUNCIONAL OBJETIVO, COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

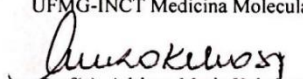
THAYANA OLIVEIRA SOARES

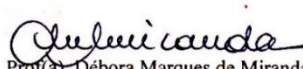
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Maria Aparecida Carnargos Bicalho - Orientador
UFMG


Prof(a). Daniela Valadão Freitas Rosa
UFMG-INCT Medicina Molecular


Prof(a). Adriana Maria Kakehasi
UFMG


Prof(a). Débora Marques de Miranda
UFMG

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2018.

Anexo IV

PROTOCOLO CCL-DEMÊNCIA:

Nome:	Reg:	Data:
Admissão:	Nome da mãe:	
DN:	Idade:	Escolaridade: Anos
Cuidadores:	Cor Pele:	
Telefones:	Médico Assistente:	
Endereço:		
Renda Familiar:	Centro Saúde:	
Tabagismo: S N	Duração Anos:	N Cigarros/Dia:
Etilismo: S N	Duração Anos:	Tipo-Quantidade/Dia:
Peso: Altura:	IMC:	Circ panturrilha:
Profissão:	Aposentado?	Quando:
DIAGNÓSTICOS:		

MEDICAMENTOS:

INÍCIO DOS SINTOMAS DE ALTERAÇÃO DA MEMÓRIA: _____

ANOTAR DETALHADAMENTE AS QUEIXAS RELACIONADAS À MEMÓRIA:

OCORREU ALTERAÇÃO DA FUNCIONALIDADE APÓS INÍCIO DOS SINTOMAS?

_____ SIM _____ NÃO

MARCAR NA REGUA ABAIXO A PONTUAÇÃO QUE O PACIENTE ATRIBUI A SUA MEMÓRIA E, POSTERIORMENTE, A NOTA DADA PELO FAMILIAR A MEMÓRIA DO PACIENTE:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

INÍCIO DOS SINTOMAS DE OUTRAS DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS:

INICIO DO TRATAMENTO:

OBSERVAÇÕES:

NEUROIMAGEM:

HISTÓRIA PREGRESSA:

- DEPRESSÃO:
- TENTATIVA SUICÍDIO:
- OUTROS TRANSTORNOS NEURO-PSIQUIÁTRICOS:
- MINI-PLUS

HISTORIA FAMILIAR:

- DEPRESSÃO:
- DEMÊNCIA/TIPO:
- SUICIDIO:
- OUTROS TRANSTORNOS NEURO-PSIQUIATRICOS:

USO PRÉVIO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS:

MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: (1) ef adverso; (2) custo; (3) ausência resposta; (4) falta indicação; (5) outros (especificar)

1. NOME: DOSE: DATA INÍCIO:
MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: (
)

EF. ADVERSOS: _____

DATA SUBSTITUIÇÃO

2. NOME: DOSE: DATA INÍCIO:
MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: (
)

EF. ADVERSOS: _____

DATA SUBSTITUIÇÃO

3. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
MOTIVO _____ SUBSTITUIÇÃO: _____ (_____
) _____

EF. ADVERSOS: _____

DATA SUBSTITUIÇÃO

4. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
MOTIVO _____ SUBSTITUIÇÃO: _____ (_____
) _____

EF. ADVERSOS: _____

DATA SUBSTITUIÇÃO

HUMOR

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PROVISÓRIOS DE DEPRESSÃO NA DA:

(Olin et al, Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:125-128)

Três (ou mais) dos sintomas seguintes durante um mesmo período de duas semanas e que represente uma alteração em estado funcional prévio; sendo que pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presente: 1- humor deprimido ou 2- redução do prazer ou interesse

1. Humor deprimido clinicamente significativo (p.e: deprimido, triste, desesperançoso, desencorajado, choroso);
2. Afeto positivo ou prazer reduzido em resposta ao contato social ou às atividades usuais;
3. Isolamento social ou retraimento ;
4. Alteração do apetite;
5. Distúrbio do sono;
6. Alterações psicomotoras (exemplo: agitação ou alentecimento);
7. Irritabilidade;
8. Fadiga ou perda de energia;
9. Sentimentos de menosvalia, desesperança ou culpa excessiva ou inapropriada;

10. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida ou, planejamento ou tentativa de suicídio;

B. Todos os critérios são aplicados à demência do tipo Alzheimer (DSM-IV).

C. Os sintomas causam incômodo clinicamente significativo ou alteração funcional.

D. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um delirium.

E. Os sintomas não se devem aos efeitos psicológicos diretos de uma substância (abuso de drogas ou medicação).

F. Os sintomas não são explicados por outras condições como transtorno depressivo maior, desordem bipolar, luto, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, psicose da Doença de Alzheimer, transtorno de ansiedade ou transtorno relacionado a substâncias.

Especificar:

() início com co-existência: se o início antecede ou ocorre simultaneamente com os sintomas de DA.

() início após DA: início ocorre após os sintomas de DA.

Especificar:

() com psicose da Doença de Alzheimer.

() com outros sinais e sintomas comportamentais significativos.

() com história pregressa de transtorno do humor.

DSM IV:

Você se sente frequentemente triste ou deprimido .	Sim	Não
--	-----	-----

Sintomas Maiores de Depressão:

Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos	Sim	Não
---	-----	-----

Humor deprimido (sente-se triste ou vazio)	Sim	Não
--	-----	-----

Perda ou ganho significativo de peso, ou diminuição ou aumento do apetite	Sim	Não
---	-----	-----

Insônia ou hipersonia	Sim	Não
-----------------------	-----	-----

Agitação ou retardo psicomotor	Sim	Não
--------------------------------	-----	-----

Fadiga ou perda de energia	Sim	Não
----------------------------	-----	-----

Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada	Sim
--	-----

Não

Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se	Sim	Não
---	-----	-----

Pensamento recorrentes de morte, ideação suicida recorrente	Sim
---	-----

Não

SCORE:

Duração da sintomatologia:

A sintomatologia trouxe alteração do seu funcionamento anterior	Sim	Não
---	-----	-----

Escala Geriátrica de Depressão(GDS-15 e GDS-5) : Almeida,1999

(escolha a opção que mais se assemelha ao que você está sentindo nas Últimas semanas)

Você está basicamente satisfeito com sua vida	Sim
---	-----

NÃO

Você se aborrece com frequência	SIM	Não
---------------------------------	-----	-----

Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	SIM
---	-----

Não

Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas	SIM
--	-----

Não

Sente que sua situação não tem saída	SIM	Não
--------------------------------------	-----	-----

Você tem medo que algum mal vá te acontecer?	SIM	Não
--	-----	-----

Você acha que sua situação é sem esperanças?	SIM	Não
--	-----	-----

Você acha maravilhoso estar vivo?	Sim	NÃO
-----------------------------------	-----	-----

Você sente que sua vida está vazia?	SIM	Não
-------------------------------------	-----	-----

Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	SIM
--	-----

Não

Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	SIM
---	-----

Não

Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	SIM
---	-----

Não

Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	Sim
--	-----

NÃO

Você se sente cheio de energia? Sim

NÃO

Você se sente feliz a maior parte do tempo? Sim

NÃO

PONTUAÇÃO:

COGNIÇÃO

FUNCIONALIDADE

Avaliação das Atividades de Vida Diária, segundo Pfeffer

0. Normal

poderia fazê-lo

1. Faz, com dificuldade

teria dificuldade

2. Necessita de ajuda

3. Não é capaz

0 1 2 3 0 1

Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0. Nunca o fez, mas

1. Nunca o fez e agora

Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?

Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?

Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

Ele (Ela) é capaz de ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?

- | | |
|-----------------------------|--|
| 0. Normal | 0. Nunca ficou, mas poderia ficar agora |
| 1. Sim, com precauções | 1. Nunca ficou e agora teria dificuldade |
| 2. Sim, por curtos períodos | |
| 3. Não poderia | |

Estadiamento funcional (Functional Assessment Staging — FAST)

Estágio	Características	Diag. Clínico
1	Nenhuma dificuldade objetiva ou subjetiva	Adulto normal
2	Queixas de esquecimento de locais ou objetos. Dificuldades subjetivas no trabalho	Idoso normal
3	Decréscimo do funcionamento no trabalho, evidente para os colegas. Dificuldade nas viagens para novas localidades.	Compatível com DA incipiente
4	Decréscimo na habilidade de execução de tarefas complexas, manejo de finanças pessoais, execução de compras, etc.	DA leve
5	Requer assistência na escolha de trajes adequados	DA moderada
6 _ A	Dificuldade em vestir-se adequadamente	DA moderada a grave

6 _ B Incapaz de banhar-se adequadamente, pode desenvolver medo do banho

6 _ C Incapacidade de manuseio da toalete

6 _ D Incontinência urinária

6 _ E Incontinência fecal

7 _ A Capacidade de falar limitada a meia dúzia de palavras ou menos, no curso médio de um dia DA grave

7 _ B Capacidade de falar limitada a uma única palavra inteligível no curso médio de um dia

7 _ C Capacidade de deambulação perdida

7 _ D Perda da capacidade de se sentar sem assistência

7 _ E Perda da capacidade de sorrir

7 _ F Perda da capacidade de levantar a cabeça

7 _ G Postura fletida

Fonte: Reisberg, 1986 (versão simplificada em português de Ricardo Nitrini)

Alterações comportamentais/psiquiátricas

INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO (NPI)

Camozzato A.L. et al, Int Psychogeriatrics, 2008

Intensidade:

(1) Leve: comportamento está presente e causa pouco desgaste ao paciente;

(2) Moderado: causa mais incômodo ao paciente, mas pode ser contornado pelo cuidador;

(3) Grave: o comportamento é bastante desgastante para o paciente, e não pode ser contornado pelo cuidador. Freqüência: 1 =Ocasional: menos de uma vez por semana;

2 = Comum: cerca de uma vez por semana;

3 = Freqüente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias;

4 = Muito freqüente: uma vez por dia ou mais.

SINTOMATOLOGIA

NÃO SIM

INTENSIDADE			FREQUÊNCIA			
1	2	3	1	2	3	4

Alucinação

Delírio

Apatia / Indiferença

Disforia

Agitação/Agressividade

Ansiedade

Desinibição

Irritabilidade

Comportamento motor aberrante

Euforia / Elação

Apetite / Alterações alimentares

Comportamento noturno

Frequência:

(1) Ocasional: menos de uma vez por semana; (2) Comum: cerca de uma vez por semana;(3) Frequente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias;(4) Muito freqüente: uma vez por dia ou mais.

Intensidade:

- (4) Leve: comportamento está presente causa pouco desgaste ao paciente;
- (5) Moderado: causa mais incômodo ao paciente, mas pode ser contornado pelo cuidador;
- (6) Grave: o comportamento é bastante desgastante para o paciente, e não pode ser contornado pelo cuidador.

APATIA

Quadro 2. Versão traduzida da Escala de Apatia para o cuidador

1. Ele/ela está interessado em aprender coisas novas?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

2. Há alguma coisa que interesse a ele/ela?

- De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
3. Ele/ela aparenta estar preocupado(a) com a sua condição?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
6. Ele/ela tem planos ou metas para o futuro?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
7. Ele/ela tem motivação?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
8. Ele/ela tem disposição para as atividades diárias?
De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)
9. Alguém tem que dizer a ele/ela o que fazer a cada dia?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
10. Ele(a) está indiferente às coisas?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
11. Ele/ela está despreocupado(a) com muitas das coisas?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
12. Ele/ela necessita de um empurrão para iniciar as coisas?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
13. Ele /ela aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
14. Você o(a) considera apático?
De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)
- SOMA:

Escala Behave-AD

A - Ideação paranóide e delirante

1 - Idéia de que "há gente roubando coisas" :

0 Ausente

1 Idéia de que há gente escondendo coisas

2 Idéia de que pessoas estão entrando em casa e que estão escondendo ou roubando coisas

3 Conversação com pessoas que estão entrando em casa (fala e ouve)

2 - Idéia de que a "residência não é seu lar":

0 Ausente

1 Convicção de que a casa onde mora não é seu lar (exemplo: fazer malas para voltar para

casa; estando em casa, faz queixas do tipo "leve-me para casa")

2 Tentativa de sair do domicílio para "ir para casa"

3 Reação violenta quando se tenta impedir sua saída

3 - Idéia de que o cônjuge ou outro acompanhante "é um impostor":

0 Ausente

1 Convicção de que o cônjuge (ou qualquer outro acompanhante) é um impostor

2 Raiva do cônjuge (ou do acompanhante) por considerá-lo um impostor

3 Violência contra o cônjuge (ou acompanhante) por ser um impostor

4 - Idéia de abandono:

0 Ausente

1 Suspeita de que o acompanhante está tramando abandoná-lo ou colocá-lo sob os cuidados

de uma instituição

2 Acusação de uma conspiração de abandono ou institucionalização

3 Acusação de próximo ou imediato abandono ou institucionalização

5 - Idéia de deslealdade:

0 Ausente

1 Convicção de que cônjuge e/ou filhos e/ou acompanhantes são desleais

2 Raiva do cônjuge ou qualquer outro por sua suposta deslealdade

3 Violência contra o cônjuge, parente ou acompanhante por sua suposta deslealdade

6 - Suspeição/paranóia (de tipos diversos dos já mencionados):

0 Ausente

1 Suspeitoso (exemplo: esconde objetos que depois é incapaz de encontrar)

2 Paranóide (exemplo: firme convicção a respeito de suas e/ou demonstração de cólera como

resultados dela)

3 Violência como resultado das suspeitas

Descrição: _____

7 - Idéias delirantes (outras além das mencionadas):

0 Ausentes

1 Idéias delirantes que pouco alteram o comportamento

2 Manifestações verbais ou emocionais como resultado de suas idéias

3 Manifestações físicas ou violência como resultado de suas idéias delirantes

Descrição: _____

B - Alucinações:

8 - Alucinações visuais:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Alucinações claramente definidas de objetos ou pessoas (exemplo: vê outras pessoas à mesa)

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

9 - Alucinações auditivas:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Alucinações de palavras ou frases claramente definidas

3 Manifestações verbais ou físicas ou reações emocionais com relação às alucinações

10 - Alucinações olfativas:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

11 - Alucinações táteis:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais às alucinações

12 - Outras alucinações:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às alucinações

Descrição: _____

C - Distúrbios da atividade:

13 - Perambulação, distanciamento de casa ou do acompanhante.

0 Ausente

1 Em certo grau, mas insuficiente para exigir repressão

2 Suficiente para exigir repressão

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às tentativas de

repressão

14 - Atividade sem objetivo:

0 Ausente

1 Atividades sem objetivo, repetitiva (exemplo: abrir e fechar a carteira, fazer e desfazer

malas, repetidamente vestir peças de roupa e as tirar, abrir e fechar gavetas, repetição insistente de exigências ou perguntas)

2 Andar de um lado para o outro; outra atividade sem objetivo em grau suficiente para exigir

repressão

3 Escoriações ou danos físicos decorrentes da atividade sem objetivo

15 - Atividade imprópria:

0 Ausente

1 Atividades impróprias (guardar e esconder objetos em locais inadequados, jogar roupas no

cesto de lixo ou colocar pratos vazios dentro do forno, comportamento sexual impróprio tal

como o de exibição imprópria)

2 Presente e em grau suficiente para exigir repressão

3 Manifesta cólera ou violência quando a repressão é empregada

D - Agressividade:

16 - Explosão verbal:

0 Ausente

1 Presente (inclusive acompanhada do uso de linguagem obscena ou ofensiva)

2 Presente, acompanhada de raiva

3 Presente, acompanhada de raiva, sendo esta claramente dirigida a outras pessoas

17 - Ameaças físicas e/ou atitudes violentas:

0 Ausentes

1 Comportamento ameaçador

2 Violência física

3 Violência física, acompanhada de veemência

18 - Agitação (de tipo diverso dos já mencionados):

0 Ausente

1 Presente

2 Presente com manifestações emocionais

3 Presente com manifestações emocionais e físicas

E - Distúrbios do ritmo cotidiano:

19 - Distúrbios diurnos/noturnos:

0 Ausente

1 Acorda repetidamente durante a noite

2 Sono noturno reduzido em 25% a 50%

3 Ritmo cotidiano completamente perturbado (i.e. menos de 50% do período de sono ocorre à noite)

F - Distúrbios da afetividade:

20 - Tendência ao choro:

0 Ausente

1 Presente

2 Presente e acompanhada de evidente componente emocional

3 Presente e acompanhada de evidente componente emocional e físico (exemplo: ficar

"torcendo as mãos" ou outros gestos)

21 - Estado de depressão/outros:

0 Ausente

1 Presente (exemplo: afirmação ocasional de "eu gostaria de estar morto", sem evidentes

componentes emocionais)

2 Presente com evidentes manifestações concomitantes (exemplo: pensamentos de morte)

3 Presente com manifestações concomitantes emocionais e físicas (exemplo: atitudes suicidas)

G - Ansiedades e fobias:

22 - Ansiedade com relação a eventos próximos (síndrome de Godot)

0 Ausente

1 Presente, repetidas perguntas e/ou outras atividades relativas a compromissos e/ou eventos próximos

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

23 - Outros tipos de ansiedade:

0 Ausente

1 Presente

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

Descrição: _____

24 - Medo de ficar sozinho:

0 Ausente

1 Presente e vocalizado

2 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir acompanhamento permanente do

paciente

25 - Outras fobias:

0 Ausentes

1 Presentes

2 Presentes e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presentes, e em grau suficiente para impedir as atividades do paciente

Descrição: _____

Final da parte 1 _ Total de pontos

Parte 2 — Classificação Global

Os sintomas indicados, dependendo de sua magnitude, permitem a seguinte classificação:

0 Não são absolutamente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

1 São apenas levemente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

2 São moderadamente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

3 São muito incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

Parte 2 _ Pontuação

GRAVIDADE

CONCLUSÕES:

PROGRAMAÇÃO:

Anexo V

PROTOCOLO PESQUISA Ambulatório CCL e DA

Nome				
Sexo	Lateralidade	Canhoto	Destro	
Idade	Data de Nascimento			
Escolaridade	Identidade			
Profissão	Aposentado			
Estado Civil	Casado	Divorciado/Separado	Viúvo	Solteiro
Endereço				
Telefone				
Cuidador	Parentesco			

Exame Neuropsicológico de Pesquisa			
Cadastro		RAVLT	
Anamnese		5 DÍGITOS	
AVDs / AVIs		TORRE DE LONDRES	
MEEM		NINE HOLE PEG TEST	
MATTIS		CONSTRUÇÃO COM PALITOS	
F-LIN		RAVEN COLORIDO	
CORSI		FAB	
FLUÊNCIA SEMÂNTICA (AN. E FRUT.)		VOCABULÁRIO	
TN-LIN		GDS – 15	
		NPI	

Examinador:

Data dos Atendimentos:

ANAMNESE ESTRUTURADA

Memória? **Tipo de déficit:** **Tempo de início:** **Progressão?**

Orientação Temporal? **Orientação Espacial?** **Tempo de início:**

Episódios de “apagão”?

Desmaios? **Quedas injustificadas?** **Dor de cabeça?**

Concussões? **AVC?** **Alucinações?** **Cirurgias recentes?**

Diabetes? **Hipo/ Hipertireoidismo?** **Infarto?** **Colesterol?**

Hipertensão? **Depressão?** **Vitaminas?**

Motor? **Audição?** **Visão?**

Uso de álcool? **Tabaco?** **Outras drogas?** **Alimentação?** **Sono?**

Medicamentos em uso (nome e dosagem, melhora ou efeitos colaterais?):

Alteração do humor ou comportamento? Histórico Psiquiátrico?

Histórico familiar para quadro demencial ou psiquiátrico?

GDS - 15			
1. Sim	Não	9. Sim	Não
2. Sim	Não	10. Sim	Não
3. Sim	Não	11. Sim	Não
4. Sim	Não	12. Sim	Não
5. Sim	Não	13. Sim	Não
6. Sim	Não	14. Sim	Não
7. Sim	Não	15. Sim	Não
8. Sim	Não	Total	___ /15

NPI – Inventário Neuropsiquiátrico												
NPI	Delir.	Aluci.	Agitaç.	Depres.	Ansied.	Elação	Apatia	Desin.	Irrita.	Motor	Sono	Apetite
Rastreio												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
Freq (1-4)												
Int (1-3)												
TT (0-12)												

Inventário de Funcionalidade para Idosos do Laboratório De Investigações Neuropsicológicas (IFI-LIN)			Pontos
AVDs Autocuidado ___/10	1	O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se)?	
	2	O paciente move-se até o banheiro, despe-se, se limpa e arruma a própria roupa?	
	3	O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha?	
	4	O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira?	
	5	O paciente consegue alimenta-se sozinho com uso dos talheres?	
AVDs Domésticas ___/8 Corte (7/8)	6	O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos?	
	7	O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas)?	
	8	O paciente é capaz de preparar as próprias refeições?	
	9	O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa?	
AVDs Complexas ___/8 Corte (6/7)	10	O paciente é capaz de controlar seu dinheiro ou finanças?	
	11	O paciente é capaz de fazer compras sozinho?	
	12	O paciente é capaz de tomar seus remédios na dose e horários correto sozinho?	
	13	O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais distantes usando algum transporte?	
Funcionalidade Global = AVDs Autocuidado + AVDs Domésticas + AVDs Avançadas. Corte (22/23)			___/26

Independente (2 pontos): realiza a atividade em questão de forma espontânea, independente, com segurança e sem a necessidade de supervisão por parte de terceiros ou recursos tecnológicos adicionais. **Parcialmente dependente (1 ponto):** requer algum grau de supervisão ou auxílio - humano ou tecnológico - para a realização segura das atividades propostas. **Dependente (0 pontos):** requer auxílio humano constante para a realização das tarefas.

Índice Pfeffer de Atividades de Vida Diária Instrumentais				
	0	1	2	3
É capaz de preparar uma comida?				
Manuseia o próprio dinheiro?				
Manuseia os próprios remédios?				
É capaz de comprar roupas, comida e coisas pra casa sozinho?				
É capaz de esquentar a água do café e apagar o fogo?				
É capaz de se manter em dia com as atualidades, com a comunidade e vizinhos?				
É capaz de discutir e se manter atualizados com notícias de jornais, TV e novelas?				
É capaz de lembrar-se compromissos, acontecimentos, eventos familiares e feriados?				
É capaz de passear sozinho pela vizinhança e encontrar o caminho de volta pra casa?				
Pode ser deixado em casa sozinho de forma segura?*				
0 – Normal / Nunca fez mas poderia fazê-lo 1 – Faz, com dificuldade / Nunca fez, mas agora teria dificuldade 2 – Requer ajuda 3 – Não é capaz				
*0 – Normal 1 – Sim, com precauções / Nunca ficou mas teria dificuldade 2 – Sim, por curtos períodos 3 – Não poderia				

Mini-Exame do Estado Mental			
Ano	___/1	Cálculo $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$	___/5
Mês	___/1	MUNDO (ODNUM)	___/5
Dia do mês	___/1	Evocação	___/3
Dia da semana	___/1	Nomeação	___/2
Hora/Semestre	___/1	Repetir (nem aqui, nem ali, nem lá)	___/1
Estado	___/1	Comando 3 estágios	___/3
Cidade	___/1	Escrever frase completa	___/1
Bairro ou ponto de referência	___/1	Ler e executar	___/1
Local Geral	___/1	Copiar pentágonos	___/1
Local Específico	___/1	Total	___/30
Registo (gelo/leão/planta ou carro/vaso/tijolo)	___/3	Pentágonos (0-10)	___/10

WAIS III – Vocabulário “O que quer dizer...” (Int. 6 erros consecutivos)			
1-Centavo		12-Consumir	
2-Cama		13-Santuário	
3-Navio		14-Evoluir	
4-Consertar		15-Compaixão	
5-Terminar		16-Diverso	
6-Reunir		17-Confidência	
7-Tranquilo		18-Amuado	
8-Almoço		19-Sentença	
9- Gerar		20-Ontem	
10-Inverno		21-Audacioso	
11-Remorso		22-Designar	
		23-Obstruir	
		24-Colônia	
		25-Ponderar	
		26-Plagiar	
		27-Relutante	
		28-Tangível	
		29-Nefasto	
		30-Balada	
		31-Intrepidez	
		32-Épico	
		33-Invectiva	

EB: ____

EP: ____

Dígitos			
	Acertos	Span	Total
Direto			
Inverso			

Corsi			
	Acertos	Span	Total
Direto			
Inverso			

Raven (Escala Especial)			
	A	AB	B
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
TT			
(A+AB+B)			
Esper.			
Discre.			

Bateria de Avaliação Frontal		
Semelhanças	Banana – Laranja (1) Mesa – Cadeira (1) Rosa – Orquídea – Girassol (1)	
Fluência	> 9 (3), 9 a 6 (2), 5 a 3 (1), < 3 (0)	
Luria	6 consecutivos sozinho (3), pelo menos 3 consecutivas sozinho (2), imita (1), nada (0)	
Atenção seletiva	1-1-2-1-2-2-2-1-1-2 Sem erros (3), 1 a 2 erros (2), mais de 2 erros (1), imita (0)	
Go, no Go	1-1-2-1-2-2-2-1-1-2 Sem erros (3), 1 a 2 erros (2), mais de 2 erros (1), imita (0)	
Preensão	Não pega (3), hesita e pergunta (2), pega (1), pega mesmo avisado (0)	
Total		

Dígitos	
OD	OI

Corsi	
OD	OI

RAVLT											Primazia / Recência		
Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Lista A			
Balão						Carro				Balão	A1	A4	A7
Flor						Meia				Flor	A2	A5	B1
Sala						Pato				Sala	A3	A6	
Boca						Fogo				Boca	A1	A4	A7
Chuva						Sofá				Chuva	A2	A5	B1
Mãe						Doce				Mãe	A3	A6	
Circo						Ponto				Circo	A1	A4	A7
Peixe						Vaso				Peixe	A2	A5	B1
Lua						Livro				Lua	A3	A6	
Corpo						Porta				Corpo	A1	A4	A7
Cesta						Índio				Cesta	A2	A5	B1
Lápis						Vaca				Lápis	A3	A6	
Mesa						Roupa				Mesa	A1	A4	A7
Chapéu						Caixa				Chapéu	A2	A5	B1
Milho						Rio				Milho	A3	A6	
Acertos													
Int.													
Acertos A		Acertos B		Acertos SD		Erros FA		Erros SA		Erros SB		Erros FB	

__LUA (A)	__COR (FA)	__PONTO (B)	__VACA (B)	__MEIA (B)	Total
__GALO (SB)	__ÍNDIO (B)	__FLOR (A)	__SALA (A)	__JARDIM (SA)	
__FOGO (B)	__BALÃO (A)	__ISCA (SA)	__FILHO (SA/FA)	__SOFÁ (B)	
__CHAPÉU (A)	__RUA (FA)	__BOCA (A)	__BOLA (SA)	__FESTA (FA)	LOT
__VASO (B)	__PLANTA (SA/SB)	__CHUVA (A)	__AULA (SA)	__DOCE (B)	REC
__MESA (A)	__ROUPA (B)	__CAIXA (B)	__MILHO (A)	__SOL (SA)	
__LAGO (SB)	__CORPO (A)	__ROSA (SA)	__BOLO (SB)	__MÃE (A)	
__PORTA (B)	__PATO (B)	__CIRCO (A)	__PEIXE (A)	__PAPEL (FA)	
__DENTE (SA)	__CESTA (A)	__CARRO (B)	__BOTÃO (FA)	__MAR (SB)	
__RIO (B)	__LIVRO (B)	__LÁPIS (A)	__LEITE (SA)	__VENTO (FB)	

5 Dígitos						
Leitura						
14325	43152	54231	25143	13254	Tempo A	Erros A
35412	14325	41532	52143	25314	Tempo B	Erros B
Contagem						
14325	43152	54231	25143	13254	Tempo A	Erros A
35412	14325	41532	52143	25314	Tempo B	Erros B
Inibição						
14325	43152	54231	25143	13254	Tempo A	Erros A
35412	14325	41532	52143	25314	Tempo B	Erros B
Flexibilidade						
14325	43152	54231	25143	13254	Tempo A	Erros A
35412	14325	41532	52143	25314	Tempo B	Erros B

Escala Mattis para Avaliação de Demências					
Atenção		Iniciativa/Perseveração		Conceituação	
Dígitos A (8)		Supermercado (20)		Semelhanças A (8)	
Gestos B (2)		Roupas (8)		Semelhanças B (3)	
Gestos C (4)		PA-KA-LA (1)		Múltipla escolha C (3)	
Gestos D (4)		BE-BA-BO (1)		Múltipla escolha D (8)	
AS (6)		Gestos Fluidos (1)		Semelhança de Figuras E (16)	
AS (5)		Gestos Fluidos (1)		Frase (1)	
Leitura (4)		Gestos Fluidos (1)			___/39
Combinação (4)		Gráfico-Motor A (1)		Memória	
	___/37	Gráfico-Motor B (1)		Evocação Frase 1 (4)	
Construção		Gráfico-Motor C (1)		Evocação Frase 2 (3)	
Desenhos (6)	___/6	Gráfico-Motor D (1)		Orientação (9)	
			___/37	Reconhecimento lista (5)	
Sincroniza mãos?		Closing In?		Reconhecimento desen. (4)	
Persevera gestos?		Intrusão de "V"?			___/25
				Mattis Total	___/144

Fluência Verbal Semântica			Fluência Verbal Fonêmica		
Animais	Frutas	Supermercado	F	A	S
1 _ A E P	1 _ A E P	1 _ A E P	1 _ A E P	1 _ A E P	1 _ A E P
2 _ A E P	2 _ A E P	2 _ A E P	2 _ A E P	2 _ A E P	2 _ A E P
3 _ A E P	3 _ A E P	3 _ A E P	3 _ A E P	3 _ A E P	3 _ A E P
4 _ A E P	4 _ A E P	4 _ A E P	4 _ A E P	4 _ A E P	4 _ A E P
TT _ A E P	TT _ A E P	TT _ A E P	TT _ A E P	TT _ A E P	TT _ A E P

Fluência de Roupas

FN-LIN		Cópia	3 min	30 min		Planejamento Critérios
	Tempo (segundos)				Nível 5	Elementos estruturais são desenhados primeiro (retângulo-armação, mediatrizes, triângulo à esquerda)
1	Retângulo-armação da figura				Nível 4	Apenas o retângulo-armação e o triângulo da esquerda são desenhados primeiro, embora o desenho seja bem organizado e a forma seja mantida.
2	Triângulo à esquerda					
3	Seta na ponta de 2				Nível 3	Retângulo-Armação presente, algum grau de ordenamento na execução, maioria dos elementos estão presentes.
4	Linha vertical, centro do retângulo					
5	Linha Horizontal, centro do retângulo				Nível 2	Retângulo-armação reconhecível, alguma lógica na organização, mas perda de precisão e lógica na execução
6	Triângulo Inferior					
7	Linha Pontilhada				Nível 1	Abordagem parte-a-parte, impulsividade na realização, início por detalhes, dificuldades de organização.
8	Estrela					
9	X, quadrante superior esquerdo					
10	Linha Central, quadrante superior					
11	Retângulo Superior					
12	Seta, quadrante superior direito					
Total						

Abordagem

() Do todo para as partes

() Parte a parte

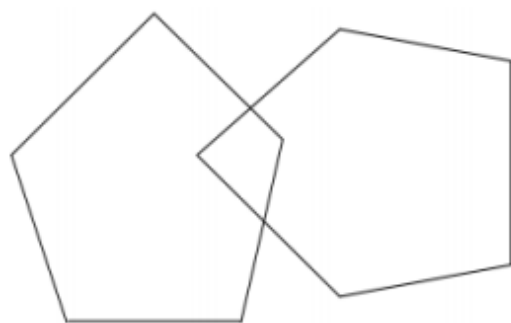
TN-LIN							
Chave		Peixe		Calça		Dentista	
Pente		Cachorro		Grampo		Faxineira	
Violão		Aranha		Cinto		Boiadeiro	
Telefone		Borboleta		Blusa		Professora	
Cadeira		Cavalo		Atirando		Pintor	
Martelo		Porco		Dançando		Padre	
Livro		Rato		Empurrando		Pedreiro	
Régua		Abacaxi		Escrevendo		Motorista	
Vela		Morango		Lendo		Médica	
Cama		Banana		Passando		Policia	
Vassoura		Linguça		Pescando		Garçom	
Vaso		Pipoca		Cortando			
Garfo		Sanduíche		Banho		TT Obj.	___/40
Lápis		Carro		Varrendo		TT Ação	___/10
Balão		Bicicleta		Bombeiro		TT Prof	___/15
Coelho		Ônibus		Carteiro		TT	___/65
Gato		Trem		Cozinheira			
Galo		Sapato		Secretária			

Torre de Londres					
1	2 mov	___/2	7	4 mov	___/4
2	2 mov	___/2	8	4 mov	___/4
3	3 mov	___/3	9	5 mov	___/5
4	3 mov	___/3	10	5 mov	___/5
5	4 mov	___/4	11	5 mov	___/5
6	4 mov	___/4	12	5 mov	___/5
			Total		

Construção com Palitos	
1	
2	
3	
4	
Total	

9 Hole Peg Test		
	Treino	Teste
Direita		
Esquerda		

Frase MEEM:





.



X

OXOXOXOXOXOXOX

.



Nome: