

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

**PERFIL LIPÍDICO CONVENCIONAL E NÃO
CONVENCIONAL EM IDOSOS COM DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Cláudia Bandeira de Melo França

Belo Horizonte -MG

Novembro / 2011

CLÁUDIA BANDEIRA DE MELO FRANÇA

**PERFIL LIPÍDICO CONVENCIONAL E NÃO
CONVENCIONAL EM IDOSOS COM DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, como
requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Clínicas
(área de concentração em Saúde do Adulto)

Orientadora: Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos
Co-orientadora: Profa. Maria das Graças Carvalho

Belo Horizonte - MG
Novembro / 2011

Apoio financeiro:

CNPq, GRANT Nº 477147/2010-0

Instituições participantes

- Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da UFMG,
- Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG,
- Instituto Jenny de Andrade Faria - UFMG.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, comum entre idosos de todo o mundo. Com prevalência estimada em 7% na população brasileira de idosos, trata-se de uma doença neurodegenerativa de etiologia multifatorial, originada por uma soma de componentes genéticos e ambientais. Com relação ao manejo da doença, ainda há necessidade de um maior conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e melhoria nos métodos de diagnóstico precoce, bem como nos esquemas terapêuticos. Os achados de autópsia mais marcantes na DA, em cérebros de pacientes acometidos pela doença, são as placas senis, os emaranhados neurofibrilares e a extensa perda neuronal. O envelhecimento é o principal fator de risco para DA. Outros fatores associados são baixa escolaridade e baixa demanda ocupacional, atividades física e mental reduzidas e trauma crânio-encefálico, além de fatores associados à doença vascular incluindo a hipercolesterolemia, hipertensão arterial, aterosclerose, doença arterial coronariana, tabagismo, obesidade e diabetes. Por ser a DA uma doença crônico-degenerativa e multifatorial, é hipótese deste estudo que mudanças do perfil lipídico de pacientes com esta doença podem constituir fatores de risco. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo caracterizar a população com DA, comparada ao grupo sem a doença, com relação ao perfil lipídico, compreendendo a determinação dos perfis lipídicos convencional (colesterol total e fracionado e triglicérides) e não convencional [(apolipoproteínas A-I e B, além da lipoproteína(a)]. Participaram do estudo 49 pacientes com DA selecionados no ambulatório do Instituto Jenny de Andrade Faria do Hospital das Clínicas da UFMG, cujo diagnóstico foi definido por meio da aplicação de protocolo padronizado de avaliação multidimensional do idoso, elaborado pelo Centro de Referência do Idoso Prof. Caio Benjamin Dias-Hospital das Clínicas da UFMG. Para comparação foram também estudados 40 indivíduos sem DA, com idade, escolaridade e nível sócio-econômico similares aos pacientes com DA, participantes do grupo de terceira idade do SESC- Serviço Social do Comércio, os quais foram submetidos à avaliação clínica multidimensional e a 3 instrumentos de rastreio (Mini Exame do Estado Mental, Teste de Fluência Verbal e Teste do Relógio) para afastar o diagnóstico de DA. Amostras de sangue foram obtidas de todos os participantes para a determinação dos níveis plasmáticos de apolipoproteína A-I (APOA-I), apolipoproteína B (APOB) e de lipoproteína(a) (Lp(a)), bem como para a determinação do perfil lipídico convencional. Contrariamente ao esperado, em relação ao perfil lipídico convencional, foi

observada uma diferença estatisticamente significativa em relação ao colesterol total (CT), triglicérides (TG) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) cujos níveis plasmáticos foram mais elevados no grupo sem a doença quando comparados aos valores apresentados pelo grupo de pacientes com DA. No entanto, com relação ao perfil lipídico não convencional, os resultados indicaram que não existem diferenças significativas entre os grupos com DA e sem a doença, nos níveis plasmáticos da APOA-I, APOB e Lp(a). Como a amostra do estudo foi pequena, não há como excluir a importância das alterações lipídicas na gênese da doença.

Palavras chaves: Demência de Alzheimer, Perfil Lipídico, Apolipoproteínas, Colesterol.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent form of dementia, common among the elderly worldwide. With an estimated prevalence of 7% in the Brazilian elderly population,, it has aging is the major risk factor for AD. Other factors are associated with low education and low occupational demand, reduced physical and mental activities, brain trauma and factors associated with vascular disease such as hypercholesterolemia, hypertension, atherosclerosis, coronary disease, smoking, obesity and diabetes.As the DA is a multifactorial and a chronic degenerative disease the hypothesis of this study is that changes in lipid profile of patients with this disease may be risk factors. Thus, this study aims to characterize the population with AD, compared to those without the disease, with regard to lipid profile, including the determination of both the conventional (total and fractionated cholesterol and triglycerides) and non conventional lipid profiles [apolipoproteins A-I and B, and lipoprotein (a)]. The study included 49 patients with AD selected from the outpatient clinic of the Institute of Jenny Andrade Faria, Hospital das Clínicas, UFMG, whose diagnosis was defined by applying a standardized protocol and multi-dimensional assessment of the elderly, prepared by the Reference Center for the Elderly Prof. Benjamin Caio Dias-UFMG Hospital das Clínicas. For comparison there were also studied 40 subjects without AD, with age, education and socioeconomic status similar to patients with AD recruited from SESC - Social Service of Commerce, which underwent clinical multidimensional evaluation and three screening instruments (Mini-mental state, Category fluency test, Clock Drawing Test), to exclude the diagnosis of AD. Blood samples were obtained from all participants for the determination of plasma APOA-I, APOB and Lp(a) as well as for determining the conventional lipid profile. Contrary to expectation, for the conventional lipid profile, it was observed a statistically significant difference related to TC, TG and VLDL, whose plasma levels were higher in the group without the disease when compared to the group with AD. However, with regard to non conventional lipid profile, including plasma levels of APOA-I, APOB and Lp(a), no significant difference was observed between groups with AD and without the disease. As the study sample was small, the importance of changes in the conventional and non conventional lipid profiles in the genesis of the Alzheimer disease cannot be rule out.

Keywords: Alzheimer´s disease, Lipid Profile, Apolipoproteins, Cholesterol and fractions.

AGRADECIMENTOS

Às minhas queridas orientadoras Valéria Maria de Azeredo Passos e Maria das Graças Carvalho, pela dedicação, competência e profissionalismo que com tanto carinho me orientaram em mais esta jornada. Que Deus as recompense sempre.

À minha querida amiga Gisele Gonçalves Santos, companheira de todas as horas; você estará sempre em minha mente e em meu coração.

Ao Professor Edgar Nunes de Moraes que gentilmente nos cedeu o Ambulatório Jenny de Andrade Faria e os pacientes para nossa pesquisa. Sem ele não poderíamos levar adiante nossos projetos.

À Professora Maria Aparecida, Geriatra do Ambulatório Jenny Faria, sempre solícita a nos ajudar em nossos projetos.

Ao Dr. Humberto Abrão, que com tão boa vontade nos cedeu às instalações do seu conceituado Laboratório para que pudéssemos realizar as dosagens que compõem o perfil lipídico não convencional.

Aos funcionários do Laboratório Humberto Abrão, Dr. Cláudio Castro Maciel e a técnica de laboratório Rosana Araújo, que prontamente se dispuseram a colaborar com as dosagens laboratoriais. Agradeço de coração.

À técnica de laboratório, Eunice da Piedade, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG, os meus sinceros agradecimentos pelo auxílio nas dosagens que compõem o perfil lipídico convencional.

À Flávia Komatsuzaki, externo o meu profundo agradecimento pela orientação e realização das análises estatísticas que integram este estudo.

À PBH- Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, por ter me concedido um horário de atendimento para que eu pudesse me dedicar ao Mestrado; se assim não fosse seria difícil concluir este estudo.

Aos meus amigos, conquistados ao longo da minha jornada, que não cobraram a minha presença, por compreenderem o meu envolvimento com as tarefas que me absorviam e exigiam maior dedicação, aos quais apresento minhas desculpas.

Ao meu marido Flávio Diniz, pelo amor, dedicação, força e apoio, o que me ajudou a superar os momentos de dificuldades, me fazendo perseverar e ir em frente.

Aos meus filhos Felipe, André e Eduardo, razão do meu viver. São eles que me impulsionam, me dão garra para lutar para vê-los crescer com dignidade e bravura.

À minha família maravilhosa: meus irmãos Henrique, Gilberto, Roberto e Júnior, cunhadas, sobrinhos e sobrinhas. Amo vocês, obrigada por tudo.

Aos meus pais, minha mãe lutadora que já se foi mas continua como exemplo de força e determinação para todos nós; ao meu pai, exemplo de sabedoria: amo vocês.

A Deus, elevo o meu pensamento em sentido de eterno agradecimento.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APOA-I	Apolipoproteína A
APOB	Apolipoproteína B
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora beta-amilóide
AVC	Acidente vascular cerebral
A β	Proteína beta-amilóide
COEP	Comite de ética em pesquisa da UFMG
CT	Colesterol Total
DA	Doença de Alzheimer
DCM	Déficit Cognitivo Mínimo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IL	Interleucina
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína a
PET-SCAN	Tomografia por emissão de pósitrons
PSEN 1	Presenilina 1
PSEN 2	Presenilina 2
RNM	Ressonância nuclear magnética
SESC	Serviço Social do Comércio do Estado de Minas Gerais
SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Tomografia computadorizada do crânio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicérides
TNF α	Fator de necrose tumoral
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
ϵ 2	Alelo 2
ϵ 3	Alelo 3
ϵ 4	Alelo 4

LISTA DE FIGURAS, FLUXOGRAMA, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURAS

Figura 1: Principais lesões na DA	17
---	----

FLUXOGRAMA

Fluxograma 1: Etiologia da DA	18
-------------------------------------	----

TABELAS

Tabela 1: Caracterização das variáveis sócio-demográficas entre grupos com e sem DA	45
---	----

Tabela 2: Comparação do perfil lipídico convencional e não convencional entre os idosos com e sem DA	45
--	----

Tabela 3: Comparação do perfil lipídico convencional das variáveis entre os grupos com e sem DA	46
---	----

Tabela 4: Comparação do perfil lipídico convencional e não convencional das variáveis categóricas entre os idosos com e sem a DA	49
--	----

FIGURAS

Figura 1 : Box-plots do perfil lipídico convencional entre os idosos com DA e sem DA.....	46
---	----

Figura 2: Box-plots do perfil lipídico não convencional entre os grupos com e sem DA.....	48
---	----

Figura 3: Gráfico de Barras do perfil lipídico convencional categorizado entre os grupos com e sem a DA	50
---	----

Figura 4: Gráfico de Barras das variáveis categorizadas do perfil lipídico não convencional nos diferentes grupos com e s/ DA	51
---	----

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE FIGURAS, FLUXOGRAMA, ...	10
TABELAS E GRÁFICOS.....	10
SUMÁRIO	11
1-INTRODUÇÃO.....	12
2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Demência de Alzheimer	16
2.2 Fatores de risco para a DA.....	19
2.3 Diagnóstico da doença de Alzheimer.....	27
2.4 Biomarcadores do perfil lipídico na Doença de Alzheimer	29
2.4.1 Perfil Lipídico Convencional (CT, HDL, LDLc, VLDL, TG)	29
2.4.2 Apolipoproteína A-I	31
2.4.3 Apolipoproteína B	34
2.4.4 Lipoproteína (a).....	35
3-OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivo geral	39
3.2 Objetivos específicos	39
4.1 Desenho do estudo e casuística.....	40
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	40
4.3 Determinação do perfil Lipídico Convencional	41
4.4. Determinação de lipoproteínas: apolipoproteína A-I, apolipoproteína B e lipoproteína (a)	43
4.6 Análise Estatística.....	44
5-RESULTADOS	45
6- DISCUSSÃO.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXO 1-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Paciente.....	73
ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Responsável Legal	75
ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Controle	77
ANEXO 4 - Cálculo de amostra de um caso controle não pareado	79
ANEXO 5 - Parecer do COEP	80

1-INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, que provoca alterações nas funções intelectuais. Está associada a declínio neurofuncional, distúrbios comportamentais e sintomas psíquicos e tem prevalência estimada em 7% da população brasileira acima de 65 anos (HERRERA et al., 2002). Apresentando como característica fenotípica central, a perda grave e progressiva de células neuronais e drástica degeneração sináptica, sobretudo nas porções mediais dos lobos temporais e no córtex parietal. Como consequência há perda grave e progressiva de funções cognitivas como memória, linguagem, atenção e localização espacial, dentre outras.

A DA tem etiologia heterogênea, com várias possíveis causas, incluindo susceptibilidade genética, alterações metabólicas, processamento anormal de proteínas e déficits de neurotransmissores (MUNOZ & FELDMAN, 2000; SAMAIA & VALLADA FILHO, 2000; BARROS, et al., 2009).

O diagnóstico da DA é eminentemente clínico, feito a partir da caracterização do declínio cognitivo do paciente e da exclusão de outras demências. A análise de uma extensa bateria de testes neurocognitivos pode fornecer o diagnóstico “provável” ou “possível” de DA. O diagnóstico definitivo, porém, só pode ser feito através de exame anatomopatológico *post-mortem*. O exame histológico revela a ocorrência de placas senis, formadas pela deposição excessiva do peptídeo tóxico beta amiloide e de emaranhados neurofibrilares, originados pela hiperfosforilação da proteína tau nos tecidos acometidos, que abrangem particularmente a formação hipocampal e o neocórtex associativo (SCHELTENS P. et al., 2011).

A apresentação clínica da DA geralmente é variável e pode assim, dificultar o seu diagnóstico, o qual envolve a história clínica, exames físico e neurológico e avaliação neuropsicológica. Exames de imagens do cérebro, como tomografia computadorizada do crânio (TCC) e de preferência a ressonância nuclear magnética (RNM), são indicados na avaliação de pacientes com suspeita de DA (KNOPMAN DS et al., 2001). Ambos podem documentar potenciais diagnósticos alternativos inclusive a doença cerebrovascular, outras doenças estruturais (hematoma subdural crônico, neoplasia cerebral, hidrocefalia de pressão normal), e atrofia cerebral regional sugerindo demência fronto-temporal. Resultados de RNM

em DA incluem atrofia generalizada e focal, bem como lesões da substância branca. Em geral, estes achados são inespecíficos. No entanto, inúmeros pesquisadores têm correlacionado redução do volume do hipocampo com DA (VAN de POLLÁ et al., 2006). Não está claro que esse achado aumenta a precisão do diagnóstico sobre a avaliação clínica por si só.

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-SCAN) revela regiões distintas de metabolismo baixo e hipoperfusão em DA. Estas áreas incluem o hipocampo, o precuneus (lobos parietal mesial) e o córtex lateral parietotemporal (PETERS. F. et al., 2009; MINOSHIMA S., et al., 1997). Estudos clínicos sugerem que o PET-SCAN pode ser útil na distinção entre demência frontotemporal (PICKUT BA et al., 1997; FOSTER NL et al., 2007). Essas tecnologias não são universalmente disponíveis, e não fazem parte da rotina da avaliação de pacientes com DA, em parte porque não há nenhum claro imperativo terapêutico para distinguir entre as demências neurodegenerativas (JAGUST W et al., 2007) além do custo elevado e sua disponibilidade muito reduzida.

Os exames laboratoriais não são úteis no diagnóstico positivo da DA. No entanto, alguns exames laboratoriais são indicados para excluir causas secundárias e tratáveis de demência ou mesmo cofatores que corroborem para a piora do quadro cognitivo. De acordo com o consenso de diagnóstico de demência da Academia Brasileira de Neurologia (NITRINI R et al., 2005), recomenda-se testes que incluem triagem de hipotireoidismo e de deficiência de vitamina B12, ácido fólico, hemograma completo, provas de função hepática e renal, sorologia para sífilis, HIV, e íons. O exame do líquido cefalorraquidiano está indicado para afastar doenças infecciosas, hidrocefalia, imunossupressão e vasculites. Pode-se também determinar as proteínas beta amilóide, tau total e tau hiperfosforilada. Nos últimos anos, inúmeros estudos têm mostrado que níveis elevados de tau total e tau hiperfosforilada, juntamente com níveis reduzidos de β -amilóide no líquor são muito sensíveis e específicos para a detecção da DA. Existem ainda os testes genéticos, eletroencefalograma (EEG), angiografia e, raramente, biópsia cerebral.

Seria desejável que provas rápidas e de fácil aplicação pudessem contribuir para a identificação de pacientes com declínio cognitivo, a serem encaminhados para investigações mais detalhadas, favorecendo o aproveitamento máximo de recursos humanos e econômicos no sistema de saúde. No entanto, não há exame isolado ou combinado, de forma consensual, para triagem cognitiva com sensibilidade alta o suficiente para rastrear efetivamente os

pacientes com quadro muito inicial de demência ou mesmo de comprometimento cognitivo leve.

Desta forma, o desenvolvimento e validação de biomarcadores que possam ser usados para identificar estágios pré-clínicos da doença são absolutamente necessários. Embora os fatores de risco preditivos e exames de imagem sejam muito importantes para o diagnóstico, biomarcadores em líquidos como plasma e urina, fáceis de realizar e custo-efetivos para diagnosticar a doença, seriam muito úteis para o diagnóstico precoce da doença (SONNEN JA et al., 2009).

Vários estudos já correlacionaram dislipidemia e DA, principalmente aumento de CT e LDLc e diminuição de HDL; poucos estudos correlacionaram alterações nos níveis plasmáticos de APOA-I, APOB e Lp(a) à DA. Sabe-se hoje que os polimorfismos no gene da apolipoproteína E (APOE) são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DA. Em humanos, existem três alelos principais do gene APOE, decorrentes de apenas duas alterações do DNA, chamados de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. A identificação da variante $\epsilon 4$ do gene APOE como o fator genético de risco mais comum para a DA de início tardio sugere que o colesterol possa ter um papel direto na patogênese da doença. Contudo, a simples presença do alelo $\epsilon 4$ não é condição necessária nem suficiente para causar DA; este alelo apenas aumenta o risco de o indivíduo vir a desenvolver a doença, indicando que existem outros fatores ambientais e genéticos importantes no desenvolvimento da mesma (CORDER et al., 1998).

A associação protetora da APOA-I, que é o maior componente protéico do HDL, e a redução do risco de DA tem sido demonstrada em alguns poucos estudos caso-controle. Alguns estudos longitudinais mostraram a redução de DA em pacientes com níveis elevados de APOA-I (SACZYNSKI et al., 2007).

A associação entre o aumento de níveis elevados de APOB e DA foi demonstrado em estudo em que os autores investigaram o perfil de lipoproteínas de um grupo de pacientes com esta doença. Neste estudo foram avaliados 24 pacientes com DA e 32 controles idosos mediante a determinação de CT, LDLc, HDL, VLDL, TG, Lp(a), APOA-I e APOB. Níveis significativamente mais elevados de APOB foram encontrados em pacientes com DA ($p=0,004$), enquanto a concentração de lipídios plasmáticos não foi estatisticamente diferente.

Este achado sugere que APOE pode não ser o único fator no metabolismo lipídico a desempenhar um papel na patogênese da DA (CARAMELLI et al., 1999).

A Lp(a) apresenta uma composição lipídica semelhante à LDL e seu envolvimento é considerado altamente relevante na aterotrombose. Poucos estudos sugerem a associação da Lp(a) com a DA e com a demência vascular. Um estudo compara a prevalência de pacientes com níveis elevados de Lp(a) em 4 grupos: controle, demência vascular, DA e AVC. A prevalência de Lp(a) no grupo demência vascular era significativamente maior do que no controle ($OR= 5,29$, $IC_{95\%} 2,24-12,49$, $p=0,0001$). No grupo DA o risco foi menor ($OR= 1,92$, $IC_{95\%} 1,02-3,61$, $p=0,0434$) (EMANUELE et al., 2004).

Neste trabalho foram caracterizados o perfil lipídico convencional e foram realizadas as determinações das APOA-I, APOB e Lp(a), cujas avaliações não fazem parte do universo de variáveis estudadas no perfil lipídico habitual, buscando estabelecer diferenças entre os idosos com e sem DA.

O presente trabalho se propôs a investigar a hipótese de que alterações lipídicas podem estar associadas à presença da DA.

2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Demência de Alzheimer

As demências são síndromes caracterizadas pela perda ou diminuição da capacidade cognitiva, de forma parcial ou completa, permanente ou momentânea e esporádica (CAIXETA, 2006), que ocorrem preferencialmente no envelhecimento e com aumento exponencial em função da idade. A DA é o tipo mais comum de demência, representando 50-75% dos casos. Dados representativos de países em desenvolvimento são esparsos, mas estima-se que 60% dos pacientes com demência vivam nesta parte do mundo (FERRI CP et al., 2005). Esta foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, num Congresso em Tübingen, na Alemanha num caso único de uma mulher com características clínicas de distúrbio de memória e alterações psiquiátricas. À época foram também descritas o que seriam hoje as alterações anatomopatológicas: placas senis e emaranhados neurofibrilares (KAJ BLENNOW et al., 2006).

A DA é classificada de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas, sendo os pacientes distribuídos em dois grupos: aqueles com aparecimento precoce dos sintomas, antes dos 65 anos (DA de início precoce), e aqueles pacientes com idade igual ou maior a 65 anos (DA de início tardio)- (SAMAIA & VALLADA FILHO, 2000; BARROS, et al., 2009; LUCATELLI, et al., 2009). A DA tardia corresponde a aproximadamente 95% do total de casos.

A DA é caracterizada, histopatologicamente, pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal, observadas nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SAMAIA & VALLADA FILHO, 2000).

Duas hipóteses principais foram propostas, a fim de explicar a etiologia da doença:

- Formação de placas senis (depósitos extracelulares da proteína beta-amilóide) e de emaranhados neurofibrilares (causada pela fosforilação da proteína Tau), que são lesões específicas da DA (FIG. 1).
- Alterações na produção de neurotransmissores; hipofunção colinérgica e hiperfunção glutaminérgica (SERENIKI & VITAL, 2008; VALLS et al., 2005).

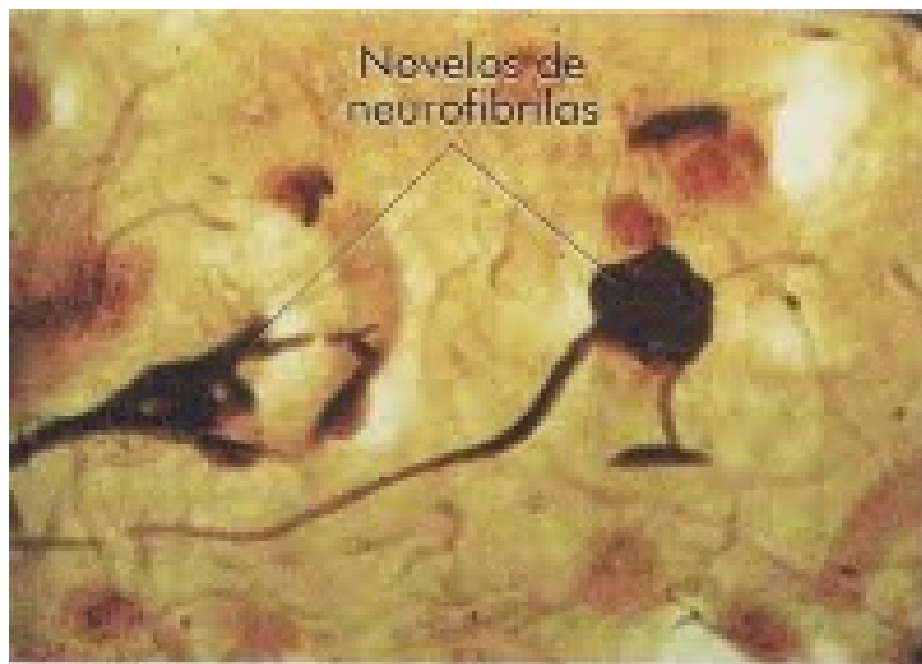
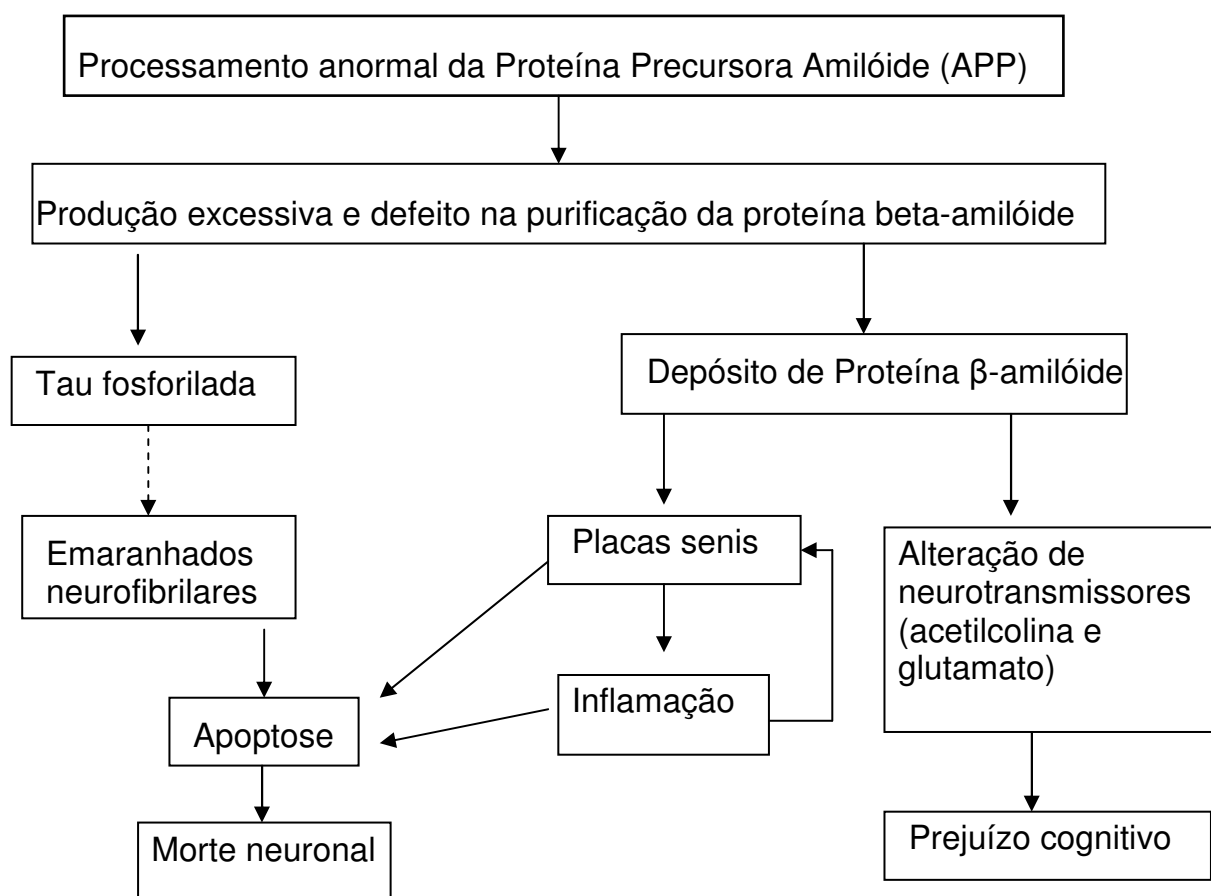


Figura 1: Principais lesões na doença de Alzheimer. Emaranhados neurofibrilares aparecem como estruturas escuras. Ao centro, uma placa senil, constituída por um núcleo central de proteína beta-amilóide. Fonte: MUNOZ & FELDMAN, 2000.

Durante os primeiros anos do desenvolvimento da DA, modificações periféricas de fatores inflamatórios podem ocorrer. As reações inflamatórias são importantes contribuintes para a perda neuronal (MCGEER & MCGEER, 1998; MAGAKI et al., 2007). A presença de depósitos de proteína β -amilóide (placas senis) e emaranhados extracelulares parecem agir como irritantes, causando a ativação do complemento, marcando o início de mudanças nas células do sistema nervoso central, bem como a liberação de produtos neurotóxicos (MCGEER & MCGEER, 1998).

De acordo com Fassbender e colaboradores (2000) os mediadores inflamatórios podem, indiretamente, promover a DA por interferência no metabolismo da proteína precursora beta-amilóide (APP). As citocinas inflamatórias como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α , ou TGF- β podem aumentar a expressão da APP e a liberação da proteína beta-amilóide (A β). Na verdade, a expressão da APP é regulada pelos mesmos fatores que estão envolvidos na expressão da maioria das proteínas de fase aguda. Portanto, uma relação de reciprocidade entre A β e mediadores inflamatórios pode existir, porque não só a presença da A β pode induzir a liberação de citocinas, mas uma vez liberadas, essas também podem aumentar a secreção de A β .

Outro ponto importante a considerar é a disfunção do sistema colinérgico. Cérebros de pacientes portadores da DA mostraram degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tem sua atividade reduzida no córtex cerebral (SERENIKI & VITAL, 2008). Em seguida, encontra-se o fluxograma 1 proposto para explicar a etiologia da DA.



Fluxograma 1: Proposto para explicar a Etiologia da DA. Fonte: Guia de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer–Universidade de Granada.

Outra evidência de uma reação inflamatória crônica na DA é observada pelo aumento dos níveis de citocinas e receptores no tecido cerebral. Segundo MCGEER & MCGEER (1998), algum dano juntamente com o fator genético seria a causa inicial da morte neuronal, levando à formação de depósitos de detritos que as células microgliais teriam dificuldade em eliminar, ativando assim, a via clássica do complemento. Os produtos tóxicos gerados conduzem a uma maior morte neuronal que, por sua vez, gera uma reação inflamatória. Esta reação pode ser

auto sustentada na qual o ataque em neurônios por células fagocitárias produzem novas lesões.

2.2 Fatores de risco para a DA

O envelhecimento é o principal fator de risco para DA. Outros fatores estão associados ao desenvolvimento desta doença com fatores de risco ateroscleróticos. Fatores de risco vasculares têm sido associados à demência vascular, bem como à DA. Os mecanismos que ligam fatores de risco vascular com a DA não são claros, mas sugerem um papel patogênico para a doença vascular na DA. Seguem abaixo alguns dos fatores ateroscleróticos associados ao desenvolvimento da DA.

A hipercolesterolemia pode aumentar o risco de DA (SOLOMON A et al., 2007) e demência vascular (MORONEY JT et al., 1999), mas não são todos os estudos que têm confirmado essa associação (TAN ZS et al., 2003; MIELKE MM et al., 2010). Alguns até mostraram um menor risco de demência com níveis elevados de colesterol (MIELKE MM et al., 2005).

Vários estudos prospectivos, de grande porte, estudos de coorte de base populacional relataram que o diabetes mellitus está associado a um aumento do risco de declínio cognitivo e demência (AHTILUOTO S et al., 2010). Uma revisão sistemática destes estudos relatou que o diabetes está associada a um aumento no risco de DA e do risco de demência vascular (BIESSELS GJ et al., 2006). O mecanismo pelo qual o diabetes pode aumentar o risco de demência é incerto, mas não parece ser mediado inteiramente por doença vascular (LOVESTONE S et al., 1999).

Uma área promissora de pesquisa no momento consiste na investigação dos efeitos diretos da hiperinsulinemia e resistência à insulina no cérebro, bem como uma possível relação entre a insulina e o metabolismo beta amilóide (SCHRIJVERS EM et al., 2010). Um estudo mostrou que níveis aumentados de insulina periférica estão associados com atrofia cerebral e disfunção cognitiva em pacientes com DA precoce, sugerindo uma sinalização da insulina na fisiopatologia desta doença (BURNS JM et al., 2007).

Embora a relação entre pressão arterial e risco de demência ainda não esteja totalmente claro, a maioria dos estudos longitudinais constataram que o risco de demência e de comprometimento cognitivo está associado tanto com a pressão arterial elevada (TSIVGOULIS G et al., 2009) como com a pressão arterial baixa (VERGHESE J et al., 2003). No entanto, outros estudos não encontraram nenhuma associação (XIONG GL et al., 2006).

Estas discrepâncias podem ser explicadas pelo fato de que a hipertensão pode estar associada a certos subtipos de demência e não a outros. Além do mais, pode-se admitir que a associação entre demência e hipertensão pode ser específica da idade, e que pode haver um atraso da exposição e da manifestação clínica. Ainda segundo Wang et al., 2009, é provável que a hipertensão aumente o risco de demência e acidente vascular cerebral multi-infarto. No entanto, outros mecanismos fisiopatológicos podem estar envolvidos. Um estudo longitudinal, usando PET-SCAN relatou que os indivíduos hipertensos demonstraram mudanças progressivas no fluxo sanguíneo cerebral regional em comparação com controles saudáveis, que se correlacionaram com a duração da hipertensão (BEASON et al., 2007).

A análise dos dados do estudo de Rotterdam mostrou que pacientes com hipertensão diastólica não tratada foi associada com atrofia hipocampal e da amígdala (DEN HEIJER T et al., 2005). Esses achados sugerem que a doença vascular pode contribuir para a atrofia de estruturas relacionadas com a DA.

Os dados sobre o impacto do tabagismo sobre o risco de demência são conflitantes (ALMEIDA OP et al., 2002). Vários estudos prospectivos têm sugerido que o tabagismo em pessoas de meia idade e idosos está associado a um risco aumentado de demência (RUSANEN M et al., 2011). Contrariamente, um estudo não encontrou associação (YAMADA M et al., 2003). Outro estudo sugeriu que a nicotina pode ter um efeito protetor sobre o desenvolvimento da DA, reduzindo a formação de placas senis (ULRICH J et al., 1997). Por outro lado, os resultados de um outro estudo associou o tabagismo com demência por meio de lesões através dos radicais livres e doença microvascular (SONNEN JA 2009).

Uma meta-análise de 19 estudos com pelo menos 12 meses de seguimento concluiu que os fumantes idosos têm maior risco de desenvolver DA ou demência vascular, com riscos relativos de 1,27 (IC 95% 1,02-1,60) para 1,79 (95 % CI 1,43-2,23) (ANSTEY KJ et al.,

2007). Neste estudo o tabagismo atual também foi associado com maior declínio anual em pontuações no Mini-Exame do Estado Mental.

A síndrome metabólica está associada à doença cardiovascular e mortalidade geral. Embora exista alguma evidência ligando a síndrome metabólica e demência (RAZAY C et al., 2007), os dados ainda são inconclusivos.

A aterosclerose pode também identificar indivíduos em risco de demência: Wendell et al., 2009, observou que a espessura médio-intimal da carótida foi associada com declínio cognitivo ao longo de mais de 10 anos de seguimento. Sinais de retinopatia microvascular também foram associadas à função cognitiva pobre e demência em um estudo transversal e em um estudo de coorte prospectivo (BAKER et al., 2007). Em um outro estudo envolvendo autópsia de 200 pacientes mais velhos (DOLAN et al., 2010), o processo aterosclerótico afetando artérias intracranianas foi associado com demência. Entretanto, não foi encontrada associação entre demência e aterosclerose afetando a aorta ou artérias coronárias.

O sexo feminino pode ser um fator de risco, independente da longevidade das mulheres. As mulheres frequentemente queixam de distúrbios da memória no período perimenopausal, chegando a cifras de 60%. A incidência de demência aumenta com a idade, principalmente nos grupos mais idosos; mulheres têm um risco maior de desenvolver demência do que os homens, especialmente nas faixas etárias mais idosas (FRATIGLIONI et al., 1997).

A história familiar positiva constituiu outro fator importante para DA de início precoce. Embora fatores ambientais possam aumentar o risco de DA esporádica, a doença parece ter uma base genética significativa. Do ponto de vista genético, DA é um transtorno heterogêneo, com forma familiar ou esporádica. A DA familiar é um transtorno autossômico dominante com início antes dos 65 anos. As formas familiares da DA representam apenas 4 a 8% dos casos (MUNOZ & FELDMAN, 2000).

Três genes foram identificados como responsáveis pela forma rara da DA de início precoce: o gene da APP, o gene da presenilina 1 (PSEN1) e o gene da presenilina 2 (PSEN2). Entretanto, mutações nesses genes são responsáveis apenas por 5% do total de casos de DA. Os 95% restantes são, na maioria, casos esporádicos de início tardio, com etiologia complexa devido a interações entre componentes ambientais e genéticos (FRIDMAN et al., 2004).

Enquanto os fatores de risco genéticos – APP, PSEN1 e PSEN2 – estão associados às formas raras da DA, a presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE demonstrou uma maior associação ao número de placas senis e placas vasculares, além de uma redução da função colinérgica em cérebros de pacientes portadores de DA de início tardio.

A APOE é mediadora da proteção e reparação neuronal, e acredita-se no seu envolvimento na deposição da substância beta-amilóide (HORSBURGH K et al., 2000). Três alelos da APOE foram identificados: epsilon 2, 3 e 4. O alelo $\epsilon 4$ da APOE tem sido associada ao desenvolvimento de DA e, possivelmente, também à demência vascular (HENDERSON AS et al., 1995). Em contraste, estudos epidemiológicos bem como patológicos sugeriram um possível efeito protetor para o alelo $\epsilon 2$ na DA (TIRABOSCHI P et al., 2004).

O alelo $\epsilon 4$ da APOE constitui um gene de suscetibilidade e não um gene determinante. Assim, pacientes homozigotos para este alelo apresentam uma probabilidade bem maior, todavia, não estão absolutamente destinados a desenvolver demência. Além disso, quase 40% dos pacientes com DA não carregam o alelo $\epsilon 4$ da APOE (MYERS RH et al., 1996).

O alelo $\epsilon 4$ da APOE também tem sido associado com a gravidade da DA. Entre as associações estão o mais precoce e mais rápido declínio cognitivo (MARTINS CA et al., 1988), o aumento da atrofia hipocampal na RNM (MORI E et al., 2002), mais complicações psiquiátricas (SCARMEAS N et al., 2002), mais placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares em todas as regiões neocorticais na autópsia (DRZEZGA A et al., 2009) e tempo de sobrevivência diminuído (CHANG JB et al., 2004).

O mecanismo pelo qual o alelo $\epsilon 4$ da APOE influencia o desenvolvimento da DA não é conhecido. APOE $\epsilon 4$ afeta os níveis de lipídios plasmáticos e está associada com a doença aterosclerótica vascular (MAHLEY RW et al., 2009). Em um estudo caso-controle, altas concentrações de lipoproteínas plasmáticas aumentou o risco de desenvolvimento de DA de início tardio em portadores do alelo $\epsilon 4$, mas não em não portadores dos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ (MOOSER V et al., 2000). No entanto, em um estudo de coorte prospectivo, alelo $\epsilon 4$ da APOE foi um fator de risco para a DA, independentemente dos níveis de colesterol, lipídios e lipoproteínas, sugerindo que a doença vascular não é o principal mecanismo pelo qual o alelo $\epsilon 4$ da APOE influencia o desenvolvimento da DA (KIVIPELTO M et al., 2002).

Há também algumas evidências de que a influência do alelo $\epsilon 4$ da APOE é modificado por sexo. Uma meta-análise concluiu que, embora o alelo $\epsilon 4$ da APOE represente um fator de risco para a DA em homens e mulheres, o efeito é maior em mulheres (FARRER LA, et al., 1997).

Evidências acumuladas sugerem que três componentes do estilo de vida: a atividade social, mental e física, são inversamente associados com o risco de demência e DA. Segundo Coyle et al., 2003, quase todos os dados sobre estas questões vêm de estudos de observação, onde as questões metodológicas podem obscurecer a relação exata entre nível de atividade e demência (COYLE JT et al., 2003). Um estudo envolvendo 69 adultos mais velhos (55-88 anos), os quais reportaram a prática intensa de exercício físico ao longo da década anterior revelou uma menor captação de beta-amilóide em estudos de PET-SCAN (LIANG et al., 2010). Acredita-se que estilo de vida e níveis de atividade são fatores claramente modificáveis e são opções para diminuir o risco de declínio cognitivo e demência.

Entretanto, segundo Fratiglioni et al., 2004, os mecanismos potenciais pelo qual o estilo de vida pode afetar o risco de demência são especulativos, mas três hipóteses biologicamente plausíveis foram aventadas (FRATIGLIONI L et al., 2004). Em primeiro lugar, a hipótese da reserva cognitiva sugere que a atividade mental, aprendizagem e interação social impede ou reduz déficits cognitivos, ativando a plasticidade do cérebro a melhorar a sinaptogênese e neurogênese (STERN Y et al., 2002), enquanto a atividade física pode melhorar componentes vasculares cerebrais neuronais. A hipótese de reserva cognitiva é suportada pelo efeito aparente da educação sobre o risco de demência. Em segundo lugar, a hipótese vascular sugere que a atividade social, mental e física previne ou reduz a demência e DA através da redução de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Em terceiro lugar a hipótese de estresse sugere que indivíduos ativos têm mais estados emocionais positivos e redução do estresse, levando a uma menor susceptibilidade à DA. Entretanto o aumento do estresse pode resultar em redução do controle de *feedback* negativo do eixo adrenocortical via *downregulation* de hipocampo através de receptores de corticosteróides, resultando em altos níveis de cortisol, atrofia do hipocampo e cognição prejudicada.

Níveis mais altos de escolaridade têm sido associados com um risco reduzido de DA (STERN et al., 1994). Educação avançada é reconhecida como representativa de uma maior reserva

cognitiva que diminui o impacto da demência na função cognitiva tendo um efeito protetor contra a DA (NGANDU T et al., 2007).

Um estudo de 270 pacientes com DA mostrou que com maiores níveis de atrofia cerebral, a cognição foi maior nos indivíduos que tiveram uma maior circunferência da cabeça (PERNECZKY R et al., 2010). Assumindo que a circunferência da cabeça, tamanho do cérebro e cognição estão relacionados, este achado também sugere que a reserva cognitiva pode proteger contra as manifestações clínicas da doença de Alzheimer.

Alguns estudos sugeriram que atividades cognitivas na terceira idade parecem retardar o aparecimento da demência, independente do nível educacional (HALL CB et al., 2009). No entanto, este achado pode significar que a participação em atividades da vida cognitiva na senilidade é o melhor marcador da reserva cognitiva do que o nível educacional atingido mais cedo na vida.

Entretanto, uma vez que a DA se desenvolve, pacientes com níveis mais elevados de escolaridade parecem experimentar um declínio cognitivo um pouco mais rápido, pelo menos em parte, porque eles parecem ter acumulado um maior grau de patologia pela demência ao longo do tempo, em comparação com aqueles com menor escolaridade (WILSON RS et al., 2004). Segundo Plassman et al., 2000, outro fator de risco, porém, mais fraco para a demência, inclui história de traumatismo craniano, associado com perda de consciência, e baixo nível educacional.

Os dados sobre uso de álcool e risco de demência são conflitantes. O abuso de álcool está associado com disfunção cognitiva e demência. Embora haja alguma evidência de que o consumo moderado de álcool possui caráter protetor, os resultados dos estudos observacionais têm sido inconsistentes.

Dois estudos sugerem que a perda auditiva pode pressagiar demência. Um estudo prospectivo de 639 indivíduos relatou que a perda auditiva foi um fator de risco para todas as causas de demência e DA através de uma mediana de 12 anos de follow-up (LIN FR et al., 2011). A maior severidade da perda auditiva inicial foi associada a maiores taxas de demência. Em outro estudo prospectivo, 274 voluntários normais foram acompanhados por até quatro anos após a avaliação audiométrica completa. A constatação de grave disfunção auditiva central

(com base em um teste de identificação de sentenças dicóticas) foi associado com demência incidente (HR 9,9) (GATES GA et al., 2011).

O aminoácido homocisteína pode ser um fator de risco independente para o declínio cognitivo e demência, mas a evidência é conflitante (SESHADRI S et al., 2002). Os mecanismos potenciais pelos quais a homocisteína pode mediar o declínio cognitivo e demência segundo Garcia et al., 2004 incluem neurotoxicidade induzida por ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), promoção da apoptose, lesão vascular, promoção da aterogênese e proliferação de células musculares lisas, ativação plaquetária, aumento de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e lesões na substância branca.

A homocisteína é reconhecida como um fator de risco para acidente vascular cerebral e doença cardíaca, e que poderia potencialmente desempenhar um papel na demência vascular através de sua associação com doença de grandes (SELHUB J et al., 1996) e de pequenos vasos (HASSAN A et al., 2004). No entanto, alguns estudos sugerem que a associação entre os níveis de homocisteína elevadas, assim como outras mudanças nas concentrações séricas de vitaminas refletem a perda de peso que ocorre no início da doença como uma manifestação precoce da demência, em vez de sua causa (KIM JM et al., 2008). Além disso, a redução da homocisteína na terapia com o uso de suplementação com vitaminas B12 e B6 não foi eficaz para melhorar a função cognitiva ou prevenir o declínio cognitivo.

O papel da inflamação na patogênese da demência ainda precisa ser elucidado. Estudos de coorte para examinar a relação entre marcadores inflamatórios e demência incidente tiveram resultados conflitantes. Um estudo de coorte de 452 pacientes concluiu que alterações nos níveis plasmáticos de marcadores de inflamação sistêmica e hemostasia (interleucina-6, molécula de adesão intracelular, fibrinogênio) se mostraram associados com declínio cognitivo (RAFNSSON SB et al., 2007). Enquanto esses marcadores também estão associados com risco de eventos vasculares aterotrombóticos, a associação neste estudo era independente de comorbidade vascular principal. Nas análises dos estudos de Rotterdam e de Leiden, que incluíram mais de 4000 pacientes, foi observada uma modesta associação entre marcadores inflamatórios (proteína C reativa e interleucina 6) e o declínio cognitivo geral era modesto, mas foi visto mais fortemente nos portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE. No estudo de Framingham, em 691 participantes mais idosos, uma maior produção de citocinas, interleucina 1 e fator de necrose tumoral alfa por células mononucleares do sangue periférico,

se mostrou associada com DA incidente (TAN et al., 2007). No entanto, não houve associação para os níveis séricos de proteína C-reativa ou interleucina 6 e o risco de desenvolver DA. No entanto, o significado clínico destes achados é desconhecido. Estes marcadores não são específicos o suficiente para auxiliar no diagnóstico de indivíduos em risco para a demência. O tratamento com antiinflamatórios não-esteróides ou agentes inibidores da ciclooxigenase-2 não foi benéfico e pode ser prejudicial quando usado em pacientes idosos para prevenir o declínio cognitivo.

O maior risco de declínio cognitivo e demência também tem sido postulado em sobreviventes de doenças agudas, especialmente em indivíduos mais idosos. Situações específicas em que estas têm sido estudadas incluem a cirurgia cardíaca e hospitalizações complicadas por *delirium*. Sobreviventes de sepsis grave têm um aumento substancial (OR 3,3) na prevalência de demência em comparação com os sobreviventes de uma hospitalização na ausência de sepsis os quais participaram de um grande estudo de coorte prospectivo de idosos adultos hospitalizados (IWASHYNA TJ et al., 2010). Houve também um aumento associado em novas limitações funcionais nestes pacientes. Um outro estudo sugere que uma ampla gama de doenças médicas agudas pode ser motivo de preocupação. Neste estudo, de coorte prospectivo, avaliações cognitivas foram realizadas, a cada dois anos, em 2929 indivíduos com idade igual a 65 anos ou mais velhos, sem demência basal (EHLENBACHW et al., 2010). A maior probabilidade de declínio cognitivo e demência incidente foi observada naqueles que foram hospitalizados. As taxas de risco ajustadas para demência foram de 1,4 para hospitalização em caso de doença não-crítica e de 2,3 para hospitalização em caso de doença crítica. Se a doença médica aguda é um fator de risco para demência incidente ou se apressa a sua apresentação, é incerto.

A exposição a pesticidas organofosforados e organoclorados foram associadas à demência incidente em um estudo de coorte de base populacional, em Utah (HR = 1,4) (HAYDEN KM et al., 2010). A ligação entre a exposição oral de alumínio e risco de DA é controversa e não muito bem fundamentada (MUNOZ et al., 1998; FORBES WF et al., 1998).

Alguns estudos sugerem que um histórico de depressão pode ser um fator de risco para demência e ou DA, com OR 1,7-2,4 (GREEN RL et al., 2003). Alguns acreditam que a aparente associação reflete que os sintomas depressivos podem ser uma manifestação precoce

ou pré-clínica da DA ao invés de ser um fator de risco (OWNBY RL et al., 2006), embora os resultados de outros estudos não corroboram esta teoria (WILSON RS et al., 2010).

2.3 Diagnóstico da doença de Alzheimer

Os critérios mais utilizados para diagnóstico da doença são os do NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders*) (MCKHANN et al., 2011). No Brasil foi realizado um consenso pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (FROTA et al., 2011); tendo sido realizada revisão das propostas de critérios clínicos e de pesquisa sugeridas por outras instituições e consensos internacionais. A nova proposta para o diagnóstico de demência exige o comprometimento funcional e cognitivo, atingindo este último pelo menos dois dos seguintes cinco domínios a seguir: memória, função executiva, linguagem, habilidade visuo-espacial, e alteração da personalidade. No diagnóstico de DA, dividiu-se a mesma em três fases: demência, comprometimento cognitivo leve (CCL) e pré-clínica, sendo esta última somente para pesquisa clínica. No quadro de demência, foram aceitas outras formas de início que não a amnésica e incluída a necessidade de exame de neuroimagem. O diagnóstico do CCL é clínico, podendo, em estudos científicos, serem utilizados marcadores biológicos buscando maior probabilidade de evolução para DA.

Demência da DA provável (modificado de McKhann et al., 2011)

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

1. Início insidioso (meses ou anos).
2. História clara ou observação de piora cognitiva.
3. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
 - Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Linguagem (lembranças de palavras).

- Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultaneoagnosia, e alexia).

- Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).

4. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral.

5. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:

- Evidência de doença cerebrovascular importante definida por historia de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou

- Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou

- Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou

- Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente, com agramatismo importante; ou

- Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

As seguintes situações, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;

- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);

- Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional).

2.4 Biomarcadores do perfil lipídico na Doença de Alzheimer

2.4.1 Perfil Lipídico Convencional (CT, HDL, LDLc, VLDL, TG)

Tem havido uma crescente evidência para uma possível associação entre lipídios e demência. Um grande número de estudos na literatura têm demonstrado várias ligações biológicas entre a hipótese de alterações lipídicas e vias biológicas neurodegenerativas ou outras, ligadas a processos demenciais.

No entanto, as associações epidemiológicas têm sido conflitantes: dislipidemia de início precoce, mas não de início tardio, parece estar associada com maior risco de demência em alguns, mas não em todos os estudos.

Apesar de haver uma distinção anterior nítida entre doenças vasculares e neurodegenerativas, evidências indicando fatores de risco comuns entre demência vascular e DA têm se acumulado ao longo da última década, apagando as fronteiras clássicas e remodelando-as em um espectro mais amplo de demência, de puramente vascular para demências degenerativas.

O sistema nervoso central é o órgão mais rico em lipídios, e aproximadamente 25 por cento da quantidade total de colesterol presente nos seres humanos é localizada no sistema nervoso central, principalmente na bainha de mielina (ie, oligodendróglia) e nas membranas de astrócitos e neurônios (JUREVICS et al., 1995; MICHIKAWA et al., 2003). Complexos de lipoproteínas são críticos para a maturação sináptica e manutenção da plasticidade e crescimento sináptico (KOUDINOV et al., 1998; MAUCH et al., 2001); regeneração e crescimento neuríticos dependem muito da disponibilidade de lipídios do cérebro (MICHIKAWA et al., 2003; FAN et al., 2000).

O colesterol elevado tem sido descrito como responsável pelo aumento da formação da placa amilóide em diferentes modelos in vivo (REFOLO et al., 2000; SPARKS et al., 1994); enquanto a diminuição do colesterol também mostrou afetar a produção β -amilóide (SIMONS M et al., 1998). O colesterol da dieta pode induzir o depósito β -amilóide Alzheimer-like no cérebro de coelho com imunorreatividade (SPARKS et al., 1994), enquanto a perturbação da homeostase do colesterol na DA tem sido associada à patologia β -amilóide (ECKERT et al., 2003)

Ligações com a biologia da demência não foram demonstradas apenas para o CT. O HDL impede a agregação e polimerização da proteína β -amilóide (VETRIVE et al., 2004), além de influenciar o risco de demência através do seu efeito anti-inflamatório (COCKERIL et al., 2001) e antioxidante (PATERNO et al., 2004). Além disso, em um estudo de imagens do cérebro, a diminuição do HDL foi associado com menor volume do hipocampo, mesmo em indivíduos não dementes e independentemente da APOE e de coexistir doença cerebrovascular (WOLF et al., 2004). Este achado foi contrastante com a inexistência de correlação entre o CT, LDLc e atrofia cerebral.

Dados epidemiológicos sobre a relação entre lipídios e DA ou de demência têm sido conflitantes. Alguns estudos longitudinais relatam que a dislipidemia é um fator de risco (WHITMER et al., 2005; KALMIN et al., 2000), alguns outros referem ser uma associação negativa ou não ter nenhuma associação (KALMIN et al., 2000; MIELKE et al., 2005). Os níveis de HDL, em estudos transversais, quando baixos, foram associados com menor pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (VAN EXELI E et al., 2002), e com maior incidência de demência (WOLF et al., 2004; BONAREK et al., 2000) e riscos de DA (MERCHED et al., 2000). No entanto, nem todos os estudos longitudinais conseguiu detectar associações entre os níveis de HDL e DA (MORONEY et al., 1999; LI et al., 2005; TAN et al., 2003) e demência vascular (MORONEY et al., 1999; REITZ et al., 2004; LI et al., 2005).

Uma possível explicação para os resultados contraditórios na literatura é que os níveis de lipídios tendem a mudar à medida que as pessoas se tornam mais idosas (ABBOTT et al., 1997). Este padrão pode ser parcialmente explicado pelo envelhecimento fisiológico; as alterações não intencionais ou voluntárias no estilo de vida (devido ao aumento da conscientização da saúde pública e implementação de programas de intervenção destinado a reduzir níveis de colesterol), mortalidade seletiva, ou doença subclínica (FERRARA et al., 1997).

Por exemplo, numa coorte finlandesa, em comparação com os não dementes, níveis séricos de colesterol diminuíram mais rapidamente nos indivíduos que posteriormente desenvolveram a DA, que tinham níveis mais baixos de colesterol cinco anos antes do diagnóstico estabelecido (NOTKOLA et al., 1998). Em um estudo sueco, baixo nível de colesterol foi associado com demência nove anos ou mais antes do diagnóstico (MIELKE et al., 2005). Em outro estudo, embora os níveis elevados de colesterol na meia-idade representassem um fator

de risco para DA, não houve diferença detectável nos níveis de colesterol no fim da vida (KIVIPELTO et al., 2002).

Parece que os lipídios na meia-idade (e não na senilidade) são de alguma forma relacionados com a DA, conceito apoiado por, pelo menos, dois estudos de autópsia (LAUNER et al., 2001; PAPPOLLA et al., 2004). Em um relatório anterior do Estudo de Envelhecimento Honolulu-Ásia, baixos níveis de CT de início precoce foram associados com um menor número de lesões neuríticas, placas amilóides e emaranhados neurofibrilares (as alterações patológicas características da DA), enquanto que no final da vida os níveis de CT e LDLc e os níveis de lipoproteínas não foram associados com qualquer um dos marcadores neuropatológicos (LAUNER et al., 2001).

Outra possível explicação para as associações epidemiológicas conflitantes entre lipídios e demência é que os constituintes das lipoproteínas podem ser biologicamente mais relevantes na patologia da DA ou demência vascular e podem, portanto, representar um fator de risco mais preciso na demência. A APOA-I, um componente importante do HDL, pode ser um fator de risco.

Uma Revisão Sistemática publicada em 2008 sobre prevenção da DA e declínio cognitivo (ANSTEY KJ et al., 2008) concluiu que a hipercolesterolemia na meia-idade está associada com aumento no risco de DA tardio. Não há evidências nestes estudos para sugerir que níveis de colesterol na senilidade ou vida tardia estão relacionados com DA incidente.

2.4.2 Apolipoproteína A-I

As apolipoproteínas são proteínas que estão em associação com lípidos nas partículas de lipoproteínas e desempenham funções importantes no metabolismo lipoprotéico, como transporte destas moléculas hidrofóbicas no meio aquoso plasmático, ligação aos receptores específicos na superfície celular para direcionar corretamente os lípidos para os órgãos-alvo e tecidos do organismo, e ativação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (BEISIEGEL, 1998).

A APOA-I é o maior componente da partícula de HDL representando cerca de 45% de sua massa molecular (FRANK & MARCEL, 2000). Atua como co-fator para a enzima lecitina colesterol acil transferase, e também como mediador na transferência do colesterol das células

para as partículas de HDL, processos importantes para o transporte reverso do colesterol para o fígado (FRANK & MARCEL, 2000).

Da mesma forma que o HDL, APOA-I é um fator de proteção contra doenças coronarianas e o acidente vascular cerebral, estando sua concentração baixa em pacientes com DAC (FORTI & DIAMENT, 2006).

Evidências estão aumentando na literatura em relação à associação entre DA e lípidos, uma vez que esses podem influenciar a neurodegeneração através de efeitos diretos sobre os neurônios e vasos, pela aterosclerose, ou pela inflamação crônica do cérebro. Investigações sobre o papel da APOA-I e HDL nas doenças arteriais coronárias, quando examinadas num modelo multivariado mostram que ambos APOA-I e HDL estão significativamente e inversamente associados com doenças cardíacas e neurodegenerativas (SHARP et al., 2000).

APOA-I e HDL reduzem o risco de doença cardíaca aterosclerótica, mas a relação com demência ainda não é clara. Estudos de caso-controle indicam que os níveis de APOA-I são baixos em pacientes com demência comparados com controles. Em um pequeno estudo com dez casos com DA e dez controles, com a APOA-I mensurada, percebeu-se que no grupo com DA a APOA-I estava significativamente inferior (112.29 ± 21.33 mg/dl) em comparação com o grupo controle (144.53 ± 19.91 mg/dl; $p < 0.0002$). Níveis séricos baixos de APOA-I poderia ser um potencial biomarcador para DA (LIU et al., 2006). Em outro estudo caso-controle, de 44 pacientes de início tardio da DA e 43 pacientes com demência vascular, quando comparados com os controles, os níveis de APOA-I foram menores em pacientes com DA especialmente naqueles com demência vascular (KURIYAMA et al., 1994). Em outro estudo caso-controle de 45 pacientes com DA e 79 controles, os níveis de APOA-I foram menores em pacientes com DA (KAWANO et al., 1995). As reduções de níveis de APOA-I foram observadas nos portadores e não portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE.

Finalmente, em um estudo caso-controle de 98 pacientes com DA e 59 controles idosos a APOA-I foi significativamente menor nos pacientes com DA (MERCHED et al., 2000). Um valor de corte para APOA-I de 1,50 g / litro podia distinguir entre os dois grupos com uma sensibilidade de 71 % e uma especificidade de 69%. Níveis reduzidos de APOA-I foram altamente correlacionados com pontuações mais baixas do Mini-Exame do Estado Mental e

foi significativamente e consistentemente mais baixos em pacientes com DA, independente da presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da APOE.

Saczynski et al., 2007, realizaram um estudo longitudinal com a APOA-I. Em uma amostra populacional de japoneses-americanos do sexo masculino, níveis menores de APOA-I foram associados com risco de demência; houve um aumento em mais de uma década depois. As associações pareciam semelhantes tanto para a DA quanto para demência vascular e estiveram presentes além dos ajustes do HDL e TG. Baixos níveis de APOA-I foram um fator de risco para portadores de demência tanto para portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE quanto não portadores do alelo $\epsilon 4$. Os pontos fortes de seu estudo (SACZYNSKI et al., 2007) incluem, entre outros, seu caráter comunitário, o longo *follow-up*, e a consideração do efeito de múltiplas variáveis explicativas potenciais.

O líquido cefalorraquidiano contém quantidades muito baixas de LDLc e de VLDL, enquanto APOA-I é encontrada em quantidades maiores no líquido cefalorraquidiano (BORGHINI et al., 1995; ROHEIM et al., 1979). Os níveis liquóricos de APOA-I tem se mostrado significativamente correlacionadas com os níveis plasmáticos de APOA-I, sugerindo um papel da APOA-I plasmática no metabolismo das lipoproteínas do sistema nervoso central e, possivelmente, na β -amilóide (FAGAN et al., 2000). Este achado pode ser explicado por um aumento na passagem da APOA-I para o líquido cefalorraquidiano ou sua função de limpeza na barreira hemato-encefálica. Um aumento na passagem da APOA-I para o fluido cerebroespinal pode ser impulsionado por uma maior necessidade do sistema nervoso central de APOA-I durante a regeneração do sistema nervoso ou lesão cerebral secundária à infecção (em graus diretos com os danos neurológicos e inflamação histológica). (BOYLES et al., 1989).

APOA-I pode estar envolvida na patologia da DA de várias maneiras (MERCHED et al., 2000). Primeiro, APOA-I pode participar diretamente no processo de amiloidogênese ligando-se à β -amilóide (KOUDINOV et al., 1994) ou através da formação de fibrilas amilóide-like (WISNIEWSKI 1995). Expressão de APOA-I tem sido relatada no cérebro de pacientes com DA com imunocoloração de placas amilóides contendo APOA-I na DA cortical (HARR et al., 1996). Em segundo lugar, esta pode desempenhar um papel na manutenção neuronal, uma vez que tem sido implicada em processos de regeneração neuronal pós-injúria (BOYLES et al., 1989).

No geral, as lipoproteínas podem influenciar o risco de demência, não só através de mecanismos patológicos relacionados à DA, mas também através de processos anti-inflamatórios (COCKERILL et al., 2001; NAVAB et al., 2005), mecanismos antioxidantes (PATERNO et al., 2004; NAVAB et al., 2000; GARNER et al., 1998), e redução de lesão vascular (PATERNO et al., 2004). O estudo de Saczynski e colaboradores (2007) sugere que pode haver mérito em investigar mais os componentes do metabolismo das apolipoproteínas, mas os mecanismos biológicos exatos pelos quais a APOA-I atua no risco de demência estão longe de ser totalmente compreendidos.

2.4.3 Apolipoproteína B

A apolipoproteína B (APOB) é a principal proteína do LDLc, IDL, VLDL e quilomícrons atuando como a principal proteína funcional para o transporte de colesterol para as células periféricas (RIFAI et al., 1999). Cerca de 90% da proteína na LDL é constituída de APOB (WALLDIUS & JUNGNER, 2007). Os níveis plasmáticos de APOB estimam bem o total de massa de partículas aterogênicas. Altos níveis de APOB são comumente encontrados em indivíduos normocolesterolêmicos, sugerindo que nem todos os riscos cardiovasculares relacionados aos lípidos possam ser estimados pela determinação convencional do perfil lipídico. Dessa forma, a APOB é aventada como melhor preditor de risco para eventos cardiovasculares do que o LDLc (WALLDIUS & JUNGNER, 2007).

A APOB apresenta-se sob duas formas: B-48 e B-100, diferenciadas pelo seu peso molecular. A APOB-48, sintetizada no intestino, é constituinte dos quilomícrons e seus remanescentes (com potencial aterogênico) e metabolizada na circulação e no fígado. A APOB-100 é sintetizada no fígado, faz parte das principais frações lipoprotéicas consideradas aterogênicas (LDL, IDL, LDL pequenas e densas), cujo conteúdo de colesterol é variável. Somente uma molécula de APOB-100 está presente em cada uma dessas frações. A APOB-100 é essencial para ligação das partículas de LDLc aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDLc nas células; logo um excesso de APOB representa um fator desencadeante para o processo aterogênico. A maioria da APOB-100 circulante encontra-se na partícula LDLc sendo um fator de risco para a doença coronariana.

A APOB 100 é essencial para ligação das partículas de LDLc aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDLc nas células. Níveis elevados de APOB representam um fator desencadeante para o processo aterogênico.

Os valores da fração não HDL, determinados indiretamente, correlacionam-se significativamente aos níveis de APOB. Se forem considerados os valores dessa correlação, as variações de colesterol nas partículas constituintes de não HDL, a possibilidade de determinação direta da concentração sanguínea da APOB e o conteúdo da APOB em LDLc, é possível inferir que a dosagem de APOB poderia representar uma alternativa para as determinações das frações de LDLc, não-HDL (WALLDIUS & JUNGNER, 2007).

Vários trabalhos mostraram a superioridade das determinações dos níveis plasmáticos das APOA-I e B, como melhores preditores de doenças ateroscleróticas do que as concentrações de lípidos e lipoproteínas. Por isso, tem sido proposto que o índice APOB/APOA-I represente um parâmetro superior para predição de risco cardiovascular do que outros índices lipídicos, como CT/HDL, LDLc/HDL e colesterol não HDL/HDL (WALLDIUS & JUNGNER, 2004).

Outra vantagem do uso do índice APOB/APOA-I é de caráter metodológico. APOA-I e APOB são mensuradas diretamente no soro, enquanto que o LDLc, principal marcador utilizado para nortear o tratamento para dislipidemia, é um parâmetro calculado pelas dosagens de CT, TG e HDL e cálculos do LDLc usando a fórmula de Friedewald, válida somente para triglicérides abaixo de 400mg/dL. Os níveis de TG sofrem grande influência pelo tempo de jejum realizado antes da coleta de sangue e o coeficiente de variação oscila entre 5 a 10%. Já os erros nas dosagens das apolipoproteínas são inferiores a 5% (WALLDIUS & JUNGNER, 2007). Pacientes com aumento de TG podem apresentar valores de HDL mais baixos por deslocamento do colesterol por TG ligado à partícula de HDL.

2.4.4 Lipoproteína (a)

Desde a sua descoberta em 1963, a lipoproteína(a)-Lp(a) tem sido alvo de numerosas pesquisas. O interesse sobre esta lipoproteína decorre de diversos estudos clínicos, que estabeleceram uma correlação significativa entre seus níveis elevados e o desenvolvimento de doenças coronariana e cerebrovascular (BACH- NGOHOU et al., 2001; SBC, 2001).

A Lp(a) é semelhante à LDLc, mas contém uma glicoproteína adicional, denominada apolipoproteína(a), acoplada à apolipoproteína B por pontes de dissulfeto (BOFFA et al., 2004;). A Lp(a) é uma glicoproteína polimórfica, tem variado número de repetições de sequência de aminoácidos, homólogos à região do Kringle 4 do plasminogênio. Mais de 30 diferentes isoformas de apo(a) já foram descritas em humanos (CAIN et al., 2005). Tal glicoproteína pertence à família do plasminogênio e atua como um inibidor competitivo do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) inibindo a geração de plasmina e a fibrinólise, características que conferem à Lp(a) propriedades pró-aterogênicas (SBC, 2001). Além disso, a Lp(a) é fagocitada por macrófagos, que precede a formação das células espumosas seguindo um caminho semelhante ao LDLc na formação da placa ateromatosa, mas seu depósito subendotelial é maior por ter maior afinidade pela fibrina (HOLANDA et al., 2004; TERRA et al., 2004).

A Lp(a) é sintetizada no fígado e a ligação com a APOB pode ocorrer tanto no espaço intracelular ou extracelular, dependendo do estado metabólico do indivíduo. A Lp(a) não é produto metabólico de outras lipoproteínas contendo APOB, como a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), sendo, portanto, sintetizada independentemente das lipoproteínas ricas em triglicérides (KREMPLER et al., 1979). Tal fato justificaria a observação de que a concentração plasmática da mesma não é influenciada pela dieta (BROWN et al., 1991). O metabolismo da Lp(a) não está completamente esclarecido, e os estudos demonstram que as variações de suas concentrações plasmáticas dependem mais da síntese do que do catabolismo desta lipoproteína (KOSCHINSKY et al., 2004). Os níveis plasmáticos de Lp(a) e a sua massa molecular são determinados geneticamente, portanto são muito variáveis entre as pessoas (MARCOVINA et al., 2003). Contudo, certas anormalidades metabólicas podem influenciar nas concentrações circulantes de Lp(a). Estes valores podem ser aumentados como parte de uma resposta de fase aguda, no diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, câncer, menopausa e hipotireoidismo (MILIONIS et al., 2000).

Em 1965, Renninger et al (RENNINGER et al., 1965) demonstraram que a concentração de Lp(a) foi significativamente mais elevada no plasma de indivíduos sobreviventes de infarto do miocárdio quando comparada com indivíduos hígidos. Esta observação foi mais tarde confirmada por outras pesquisas (GENEST et al., 1991; HOPKINS et al., 1997) e a

associação entre Lp(a) e doença arterial coronariana foi considerada estabelecida pela literatura.

Quando McLean et al (1987) (MCLEAN JW et al., 1987) determinaram a sequência de aminoácidos da apo(a) e sugeriram a homologia estrutural entre esta e o plasminogênio, o verdadeiro envolvimento da Lp(a) na fisiopatologia da aterosclerose e trombose foi elucidado pelos pesquisadores. A Lp(a) representa uma interação funcional entre o processo de aterosclerose e trombose, uma vez que esta participa do processo de desencadeamento da aterosclerose pela sua semelhança com a partícula de LDL, o que permite o acúmulo de Lp(a) no espaço sub-endotelial proporcionalmente à sua concentração plasmática (KOSCHINSKY, 2004).

A Lp(a) intacta, assim como lipoproteína(a) livre e os fragmentos proteolíticos de lipoproteína(a) foram identificados em lesões ateroscleróticas (HOFF et al., 1993). Além disso, a Lp(a) pode competir com o plasminogênio e, conseqüentemente, inibir a quebra da fibrina, gerando um estado de hipercoagulabilidade, contribuindo para a trombogênese (SCHACHTER, 2000). Esta está presente em altas concentrações em artérias com aterosclerose quando comparadas com artérias normais, o que contribui para a redução da atividade fibrinolítica na placa aterosclerótica (DURIEZ et al., 1996).

Em relação a Lp(a) e DA existem estudos na literatura que associam um risco aumentado de desenvolvimento de DA com níveis elevados de Lp(a). V Solfrizzi et al., 2002, explorou o possível papel das lipoproteínas séricas, Lp(a), polimorfismo APOE, e CT nas concentrações séricas na DA. Foi dosada as concentrações séricas de Lp(a), genotipagem da APOE, e as concentrações séricas do CT foram determinados em 61 pacientes com diagnóstico de Alzheimer provável e em 63 controles saudáveis não relacionados à idade correspondente. DNA genômico foi obtido e amplificado pela reação em cadeia da polimerase e genótipos da APOE foram definidos.

Os resultados foram que as concentrações séricas de Lp(a) foram significativamente associados em uma relação não-linear com um risco aumentado para a DA, independentemente de genótipos da APOE e sexo e dependente da idade e das concentrações séricas de CT .

Está bem estabelecido a associação de lesões aterotrombóticas com níveis elevados de LP(a). Contudo, estudos que revelem uma associação entre a DA e Lp(a) ainda tem que ser mais consistentes. Por ser uma lipoproteína que acelera prematuramente o processo aterosclerótico, alguns estudos observaram que talvez a Lp(a) constituísse um alvo contra desordens cardiovasculares e neurodegenerativas (MOOSER, 2000).

3-OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Comparar o perfil lipídico convencional (CT, LDLc, HDLc, VLDLc, TG) e não convencional, incluindo as APOA-I, APOB, e Lp(a), em idosos com DA e em um grupo de indivíduos idosos sem a doença e investigar a hipótese de que alterações lipídicas podem estar associadas à presença da DA.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil lipídico convencional, incluindo os níveis plasmáticos de CT, LDLc, HDLc, VLDLc e TG.
- Caracterizar o perfil lipídico não convencional, incluindo os níveis plasmáticos da APOA-I, APOB e Lp(a).

4-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e casuística

Este foi um estudo transversal, com uma amostra intencional. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais com o Certificado de apresentação para apreciação ética 0118.0.203.000-10 (ANEXO 5).

Os 49 pacientes com DA foram selecionados dentre a clientela assistida no ambulatório do Instituto Jenny Faria de Andrade, HC/UFMG, sob a supervisão do Dr. Edgar Nunes de Moraes, por médicos da equipe do ambulatório. Foram diagnosticados por meio da aplicação do “Protocolo de avaliação multidimensional do idoso”, elaborado pelo Centro de Referência do Idoso Prof. Caio Benjamin Dias-Hospital da Clínicas da UFMG. Este protocolo inclui a identificação do idoso, queixa principal detalhada, revisão dos sistemas fisiológicos principais, avaliação da funcionalidade global (atividades de vida diária básicas, cognição, humor, nutrição), história pessoal atual e pregressa, avaliação sócio-familiar, avaliação do cuidador, avaliação ambiental, exames complementares, diagnósticos principais (funcional e outros) e plano de cuidados.

Os 40 idosos sem DA foram selecionados no SESC (Serviço Social do Comércio no Estado de Minas Gerais). Todos os indivíduos selecionados foram submetidos à avaliação da funcionabilidade global (atividades da vida diária básicas, atividades da vida instrumental, história pessoal atual e pregressa, diagnósticos principais) e aos seguintes testes de rastreio: Mini Exame do Estado Mental, Teste de Fluência Verbal Semântica e Teste do Relógio, pela pesquisadora Cláudia Bandeira de Melo França. Só foram incluídos neste grupo idosos com escores de Mini-Exame do Estado Mental acima de 27 e Fluência Verbal acima de 13 para aqueles com escolaridade acima de 8 anos e acima de 9 para aqueles com escolaridade menor que 8 anos, e Teste do Relógio com resultados entre 4 e 5 (BERTOLUCCI PHF et al., 2001).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão.

4.2.1 – Critérios de inclusão

Foram incluídos idosos diagnosticados como portadores de DA de acordo com o modelo de protocolo do HC e sem DA que assinaram TCLE ou seu responsável legal.

4.2.2 – Critérios de exclusão

A existência de qualquer um dos estados listados resultará na exclusão do indivíduo:

1. Outras demências que não a DA (demência vascular, demência frontotemporal, demência de Pick, demência por corpúsculos de Lewy e outras).
2. Uso de hipolipemiantes, ou outras drogas que alteram o perfil lipídico, como, antihipertensivos, corticóides, imunossupressores, etc.
3. Neoplasias conhecidas através de questionamento.
4. Presença de dislipidemias, comprovadas por exame laboratorial ou uso de estatinas, presença de diabetes, hepatopatias, doenças renais, hipotireoidismo.

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, cujos familiares ou responsáveis após esclarecimento sobre a pesquisa, concordaram em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXOS 1 e 2), foram incluídos neste estudo.

4.3 Determinação do perfil Lipídico Convencional

Foram coletadas amostras de 10 mL de sangue venoso dos pacientes, sem anticoagulante, após jejum de 12 horas, após 24 horas sem atividade física e sem consumo de bebida alcoólica por 72 horas, diretamente em tubos do Sistema Vacutainer® (Becton-Dickinson). As amostras de sangue obtidas foram rapidamente centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos para separação do soro, que foram divididos em várias alíquotas e essas foram rapidamente estocadas a -80°C.

a) Triglicérides (TG)

A determinação dos níveis plasmáticos de TG foi realizada utilizando o kit da marca BIOCLIN e equipamento BITRON BTR 811 pelo método enzimático colorimétrico. Foram utilizados os seguintes valores de referência: a) Ótimo <150 mg/dL, b) Limítrofe 150 - 200 mg/dL, c) Alto 200 - 499 mg/dL e d) Muito alto > 500 mg/dL

b) Colesterol total (CT)

A determinação do CT plasmático foi realizada utilizando o kit da marca BIOCLIN e o equipamento BITRON BTR 811 pelo método enzimático colorimétrico. Foram utilizados os seguintes valores de referência: a) Desejável < 200 mg/dL, b) Aceitável: 200 – 239 mg/dL e c) Elevado > 240 mg/dL

c) HDL- colesterol

A determinação do HDL plasmático foi realizada utilizando o kit da marca BIOCLIN e o equipamento Bitron BTR 811 pelo método enzimático colorimétrico.

Foram utilizados os seguintes valores de referência:

Mulheres (mg/ml): a) Desejável > 65 b) Intermediário : 45-65 c) Baixo < 45

Homens (mg/dL): a) Desejável > 55 b) Intermediário: 35-55 c) Baixo < 35

Para as determinações de TG, CT e HDLc amostras controle foram utilizadas para monitorar o desempenho dos processos analíticos.

d) LDL- colesterol

A concentração do LDLc plasmático foi estimada utilizando-se um procedimento simplificado descrito por Friedewald (FRIEDEWALD et al., 1972). Neste processo, os níveis de CT, TG e HDL são previamente determinados e as concentrações obtidas são expressas em mg/dL. O VLDL é estimado como o valor de TG plasmático dividido por cinco (TG/5), e o LDLc pode ser calculado usando-se a seguinte equação: $LDLc = CT - \{HDL + (TG/5)\}$. Todavia, esta equação não é apropriada para ser usada com amostras nas quais as concentrações de TG excedam 400mg/dL, bem como em presença de quilomicrons e, ainda, na disbetalipoproteinemia (aumento de IDLc).

Foram utilizados os seguintes valores de referência:

- a) Ótimo < 100 mg/dL b) Desejável 100 - 129 mg/dL c) Limítrofe 130 – 159 mg/dL
- d) Alto 160 – 189 mg/dL e) Muito Alto > 190 mg/dL

4.4. Determinação de lipoproteínas: apolipoproteína A-I, apolipoproteína B e lipoproteína (a)

As determinações de APO A-I, APOB e Lp(a) foram realizadas utilizando-se os reagentes BioSys APOA-I FS*, APOB FS* e Lp(a) 21FS*, respectivamente, em sistema fotométrico, por método turbidimétrico, seguindo rigorosamente as instruções do fabricante. Foram utilizados também um conjunto de calibradores para as três determinações além de soros controles, em dois níveis, para controle de exatidão e precisão das análises.

A determinação do ponto final da concentração da APOA-I é obtida por meio da medição fotométrica da reação antígeno anticorpo entre anticorpos para APOA-I humana e APOA-I presente na amostra. A concentração da APOA-I em amostras desconhecidas é obtida a partir de uma curva de calibração usando modelo matemático apropriado. O limite mínimo de detecção é de 0,2 mg/dL e a linearidade é de 250 mg/dL. Resultados de amostras excedendo este valor devem ser diluídas. Os valores de referência estão compreendidos entre 110-170 mg/dL (Homens) e entre 120-190 mg/dL (Mulheres).

A determinação do ponto final da concentração da APOB é obtida por meio da medição fotométrica da reação antígeno anticorpo entre anticorpos para APOB e APOB presente na amostra. A concentração da APOB em amostras desconhecidas é obtida a partir de uma curva de calibração usando modelo matemático apropriado. O limite mínimo de detecção é de 0,3 mg/dL e a linearidade é de 250 mg/dL. Resultados de amostras excedendo a linearidade devem ser diluídas. Os valores de referência estão compreendidos entre 80-155 mg/dL (Homens) e entre 75-150 mg/dL (Mulheres).

A determinação do ponto final da concentração da lipoproteína(a) é obtida por meio da medição fotométrica da reação antígeno anticorpo entre anticorpos contra Lp(a) ligados a partículas e Lp(a) presentes na amostra. A concentração da Lp(a) em amostras desconhecidas é obtida a partir de uma curva de calibração usando modelo matemático apropriado. O limite mínimo de detecção é de 3 mg/dL e a linearidade é de 130 mg/dL. Resultados de amostras excedendo este valor devem ser diluídas. Valores de referência devem ser inferiores a 30 mg/dL.

4.5. Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais com Certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 0118.0.203.000-10 (ANEXO 5).

4.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no SPSS versão 13.0. A descrição dos dados foi realizada através de frequências absolutas e relativas e gráficos de Barras e Box-plot.

A comparação dos grupos DA e s/ DA em relação às variáveis do perfil lipídico convencional e não-convencional foi analisada de duas formas. A primeira forma foi realizada com os valores quantitativos. Iniciou-se a análise pelo teste de Normalidade Shapiro Wilks. Para as variáveis que tiveram distribuição normal a comparação foi realizada através do Teste T e para as variáveis que não tiveram distribuição normal foi realizada pelo teste não paramétrico Mann Whitney. A segunda forma foi realizada através da categorização das variáveis do perfil lipídico e os testes utilizados foram Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico (20% do valor esperado entre 1 e 5 e 80% do valor esperado maior que 5) e Qui-quadrado de Pearson exato (menos de 80% do valor esperado maior que 5).

5-RESULTADOS

Foram incluídos 49 idosos portadores de demência de Alzheimer, sendo 17 do sexo masculino e 32 do sexo feminino, com idade média de 79,3 anos. Dos 40 indivíduos sem DA, 10 eram do sexo masculino e 30 do sexo feminino com idade, escolaridade e nível sócio-econômico similares aos idosos com DA. (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização das variáveis sócio demográficas entre os grupos com DA e sem DA.

Variável	Com DA (n=49)	Sem DA (n=40)	p
Gênero			
Feminino	32 (51,6)	30 (48,4)	0,322 ¹
Masculino	17 (63,0)	10 (37,0)	
Faixa etária			
<65 anos	1 (50,0)	1 (50,0)	0,055 ²
65-70 anos	7 (29,2)	17 (70,8)	
71-76 anos	9 (45,0)	11 (55,0)	
77-82 anos	15 (65,2)	8 (34,8)	
83-88 anos	11 (84,6)	2 (15,4)	
≥89 anos	6 (85,7)	1 (14,3)	

1 Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico 2 Teste Qui-quadrado de Pearson exato.

Os resultados obtidos para o perfil lipídico convencional (CT, HDL, LDL, VLDL e TG) são apresentados na tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Comparação do perfil lipídico convencional e não-convencional entre idosos com DA e sem DA

Variáveis	Com DA (n=49) mediana± intervalo interquartil	Sem DA (n=40) mediana±intervalo interquartil	Valor-p
CT	156 ±28	179 ±35	0,001 ²
HDLc	41 ±20	48 ±11	0,075 ¹
LDLc	97 ±21	103 ±32	0,359 ²
VLDLc	13 ±7	26 ±12	0,000 ¹
TG	70 ±25	134 ±44	0,000 ²

1 Teste Mann Whitney 2 Teste T

Parâmetros lipídicos – mg/dL

Os resultados obtidos para o perfil lipídico não convencional (APOB, APOA e Lp (a)) são apresentados na tabela 3 abaixo:

Tabela 3. Comparação do perfil lipídico convencional das variáveis entre os grupos com e sem DA

Variáveis	Com DA (n=49) mediana± intervalo interquartil	Sem DA (n=40) mediana±intervalo interquartil	Valor-p
Apo A	144 ±51	145 ±59	0,895 ¹
Apo B	97 ±21	104 ±20	0,128 ²
Lp (a)	33 ±50	29 ±62	0,615 ¹

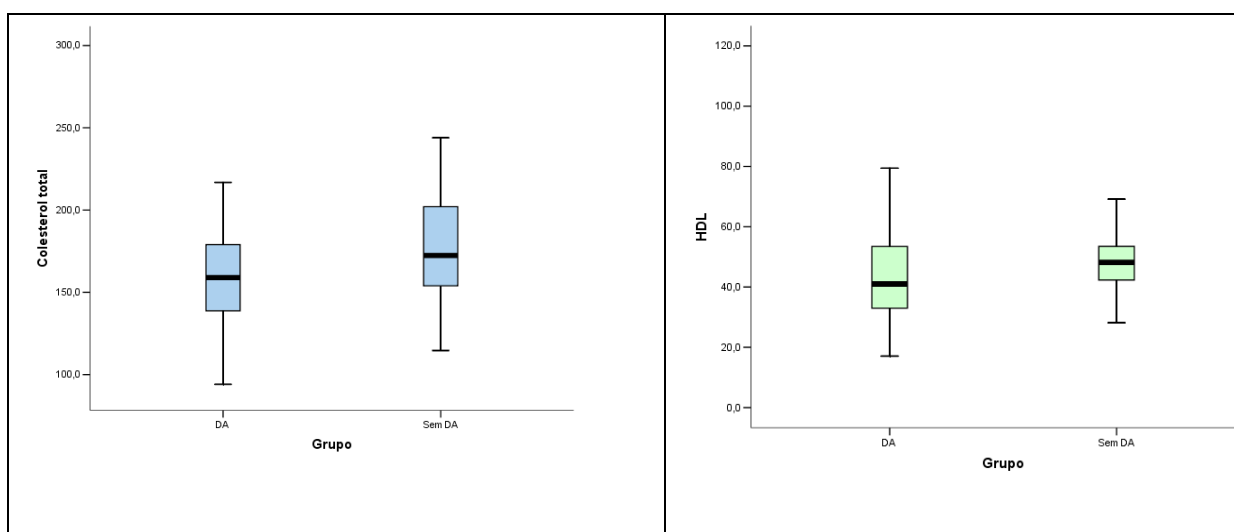
1 Teste Mann Whitney 2 Teste T

Apo A, Apo B e Lp (a) mg/dL

Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação ao LDLc, HDLc, APOA-I, APOB e Lp(a). No entanto, foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao CT, TG e VLDLc entre os grupos, tendo apresentado o grupo de idosos sem a DA níveis plasmáticos mais elevados destes analitos (Tabela 2 e 4).

Os dados da figura 1 mostram que, tanto o valor de LDLc e HDLc não apresentaram diferença entre os pacientes com e sem DA.

Figura1 – Box-plots do perfil lipídico convencional entre os grupos com DA e sem DA.



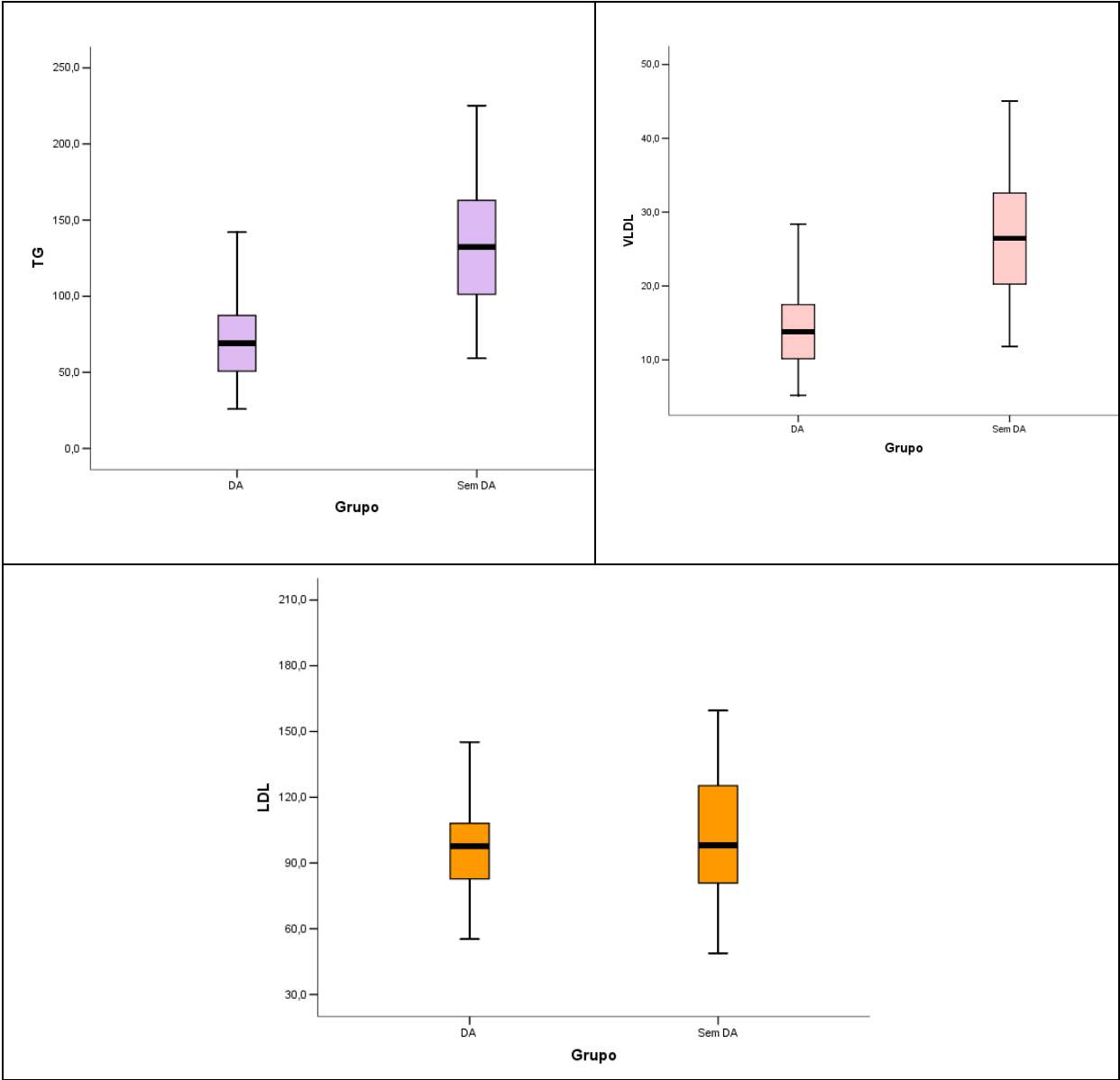
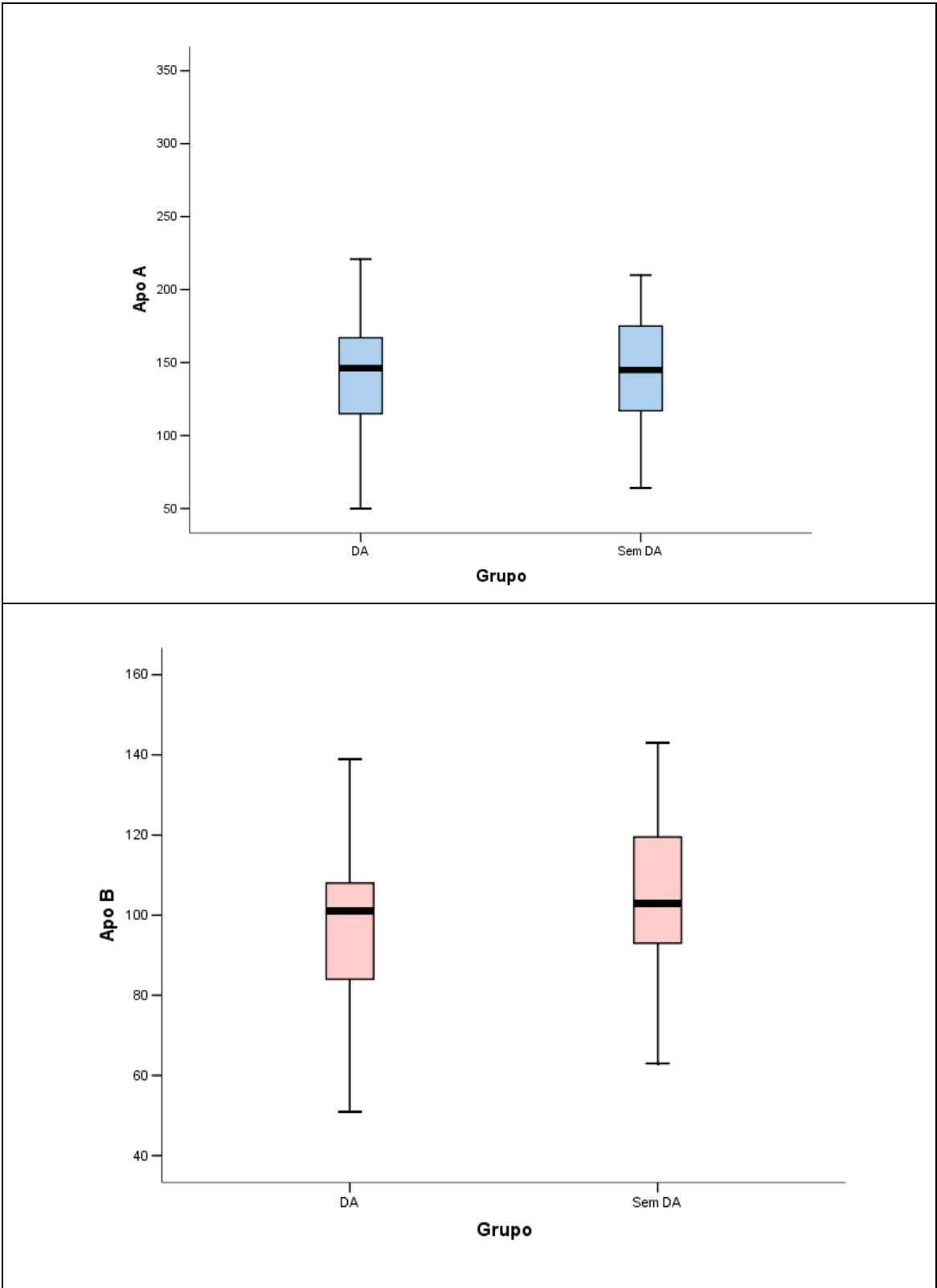
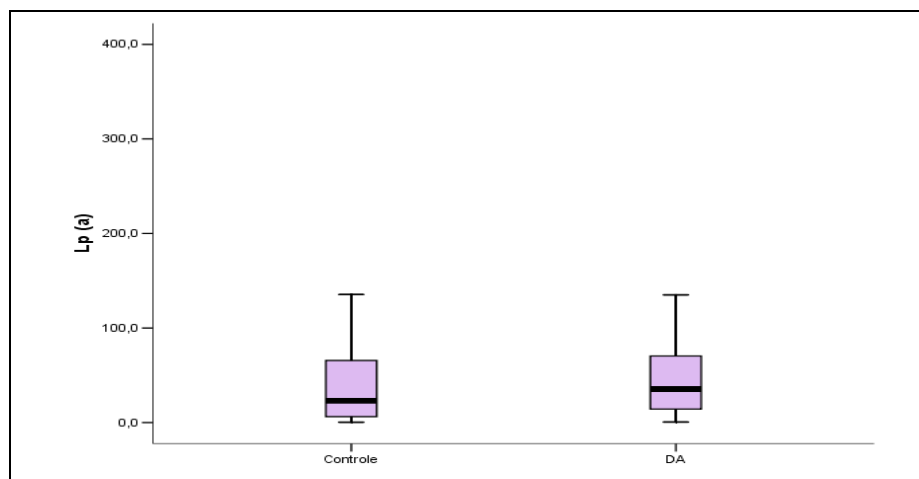


Figura 2 – Box-plots do perfil lipídico não-convencional entre os grupos com DA e sem DA.





A figura 2 mostra que o perfil lipídico não convencional não apresenta diferença significativa entre os grupos com e sem a DA.

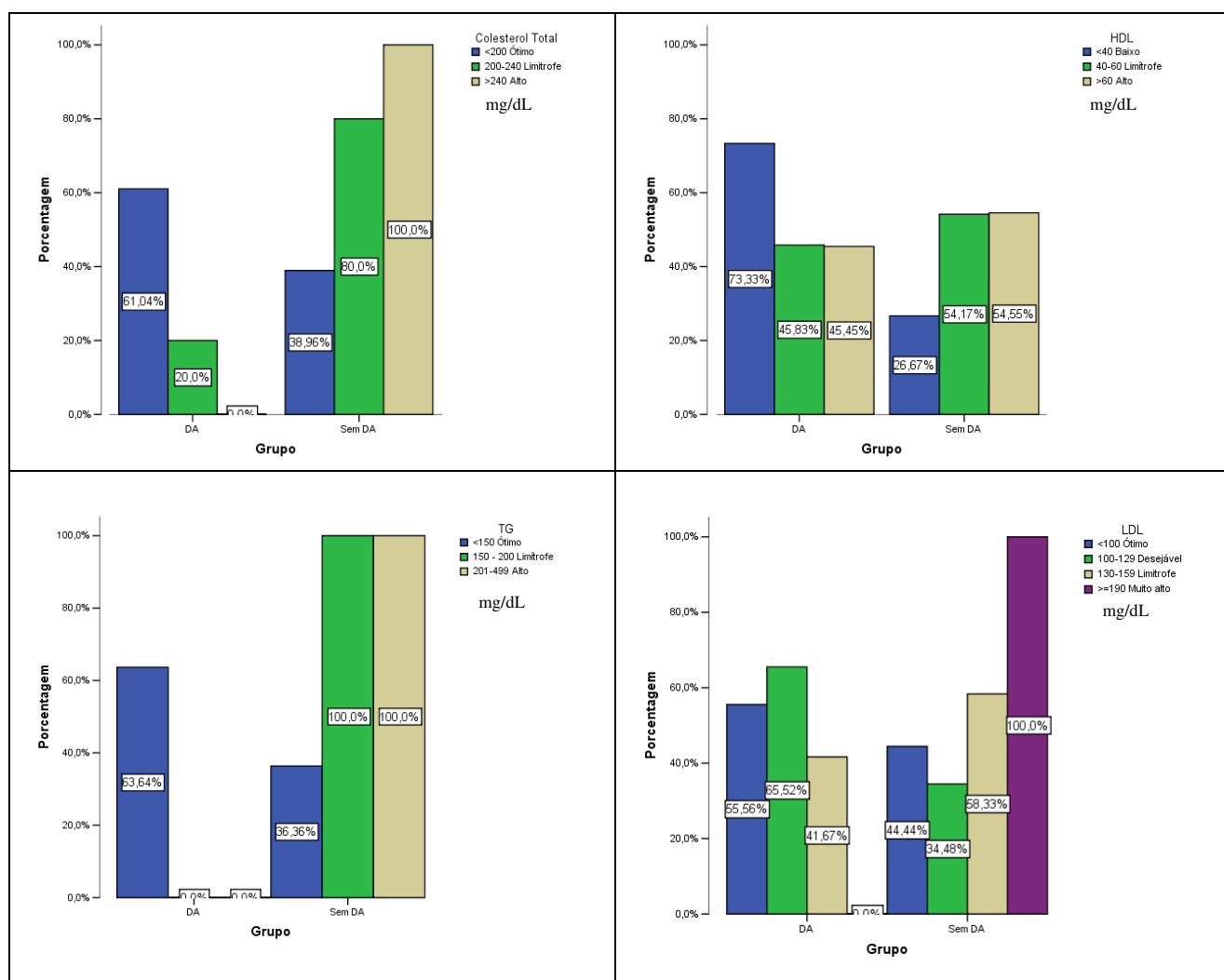
Tabela4. Comparação do perfil lipídico convencional e não convencional das variáveis categóricas entre os grupos com DA e sem DA

Variável	Com DA (n=49)	Sem DA (n=40)	Total	p
Colesterol total				
<200	47 (61,0)	30 (39,0)	77	0,007 ²
200-240	2 (20,0)	8 (80,0)	10	
>240	0 (0,0)	2 (100,0)	2	
HDL				
<40	22 (73,3)	8 (26,7)	30	0,047 ¹
40-60	22 (45,8)	26 (54,2)	48	
>60	5 (45,5)	6 (54,5)	11	
TG				
<150	49 (63,6)	28 (36,4)	77	0,000 ²
150-200	0 (0,0)	9 (100,0)	9	
>200	0 (0,0)	3 (100,0)	3	
LDL				
<100	25 (55,6)	20 (44,4)	45	0,320 ²
100-129	19 (65,5)	10 (34,5)	29	
130-159	5 (41,7)	7 (58,3)	12	
160-189	0 (0,0)	0 (0,0)	0	
>189	0 (0,0)	1 (100,0)	1	
APOA				
≤210	47 (56,0)	37 (44,0)	84	0,654 ²
>210	2 (40,0)	3 (60,0)	5	
APOB				
≤60	3 (75,0)	1 (25,0)	4	0,624 ²
>60	46 (54,1)	39 (45,9)	85	
Lp (a)				
≤30	21 (51,2)	20 (48,8)	41	0,558 ¹
>30	27 (57,4)	20 (42,6)	47	

1 Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico 2 Teste Qui-quadrado de Pearson exato.
Parâmetros lipídicos – mg/dL

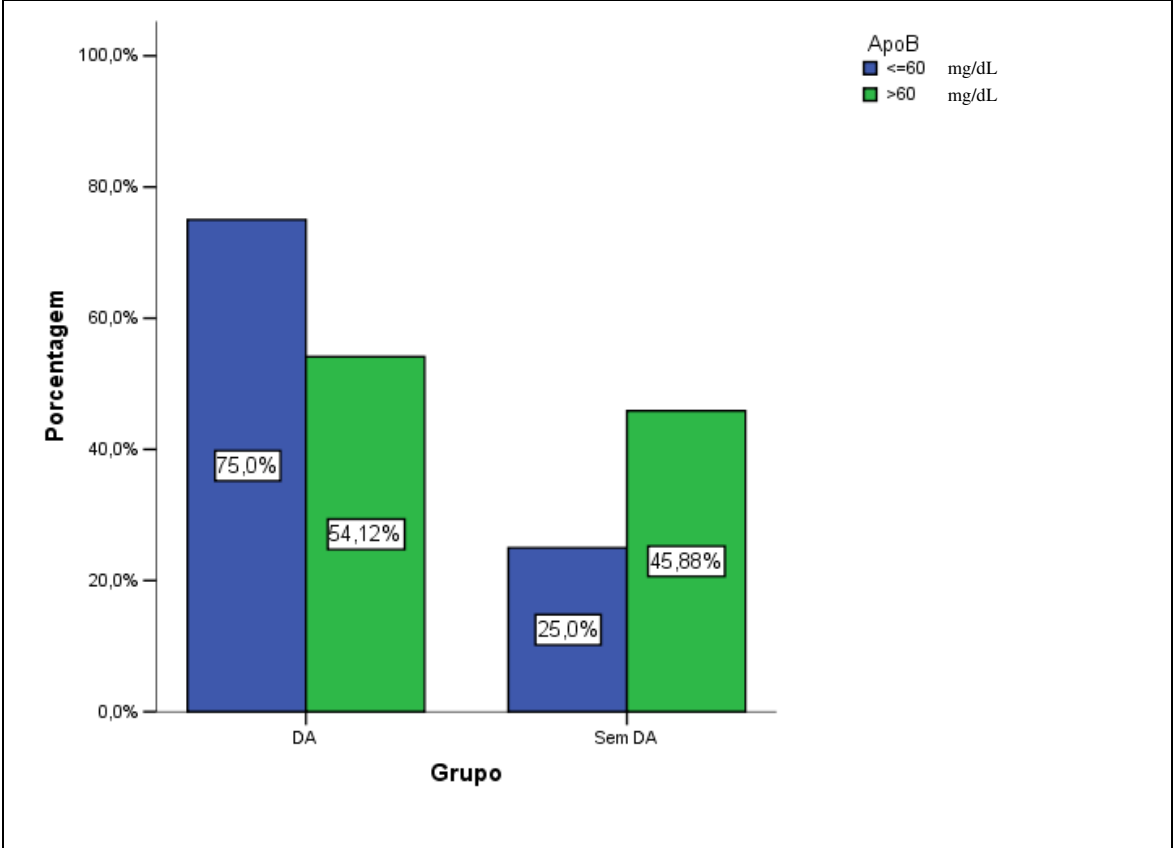
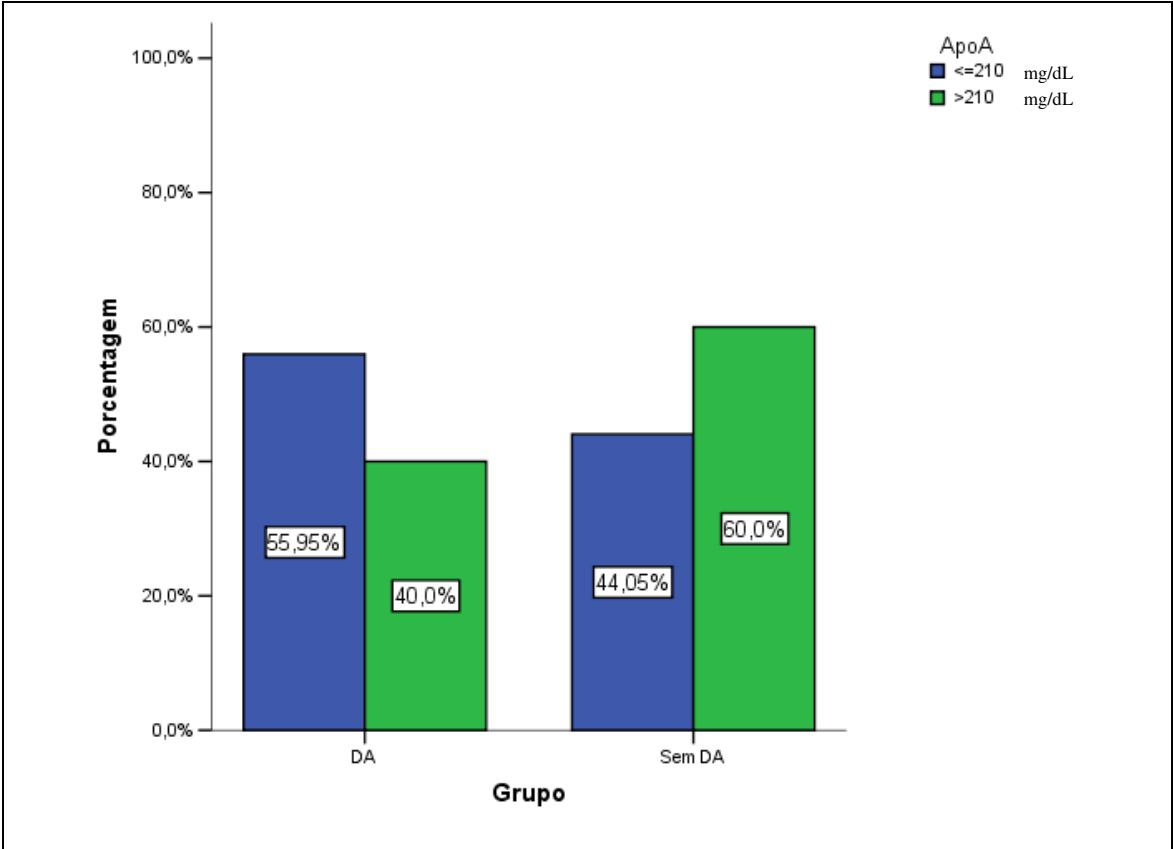
Na tabela 4 percebe-se que as variáveis categóricas do perfil lipídico convencional que apresentam diferença significativa entre o grupo com DA e sem DA são CT e TG sendo o grupo sem DA com valores mais elevados; na avaliação categorizada o HDL se mostra com valor de p significativo ($<0,05$) com valores um pouco maiores no grupo sem DA.

Figura 3: Gráfico de barras do perfil lipídico convencional categorizado entre os grupos com e sem DA.



No gráfico de barras mg/dL do perfil lipídico convencional categorizado entre os grupos com e sem DA nota-se que com CT com níveis elevados, entre 200-240 mg/dL, 90% pertencem ao grupo sem DA. Os valores de CT acima de 240 mg/dL 100% estão no grupo sem DA.

Em relação ao TG de 150-200 mg/dL (limítrofe) e 201-499 mg/dL, 100% pertencem ao grupo sem DA.



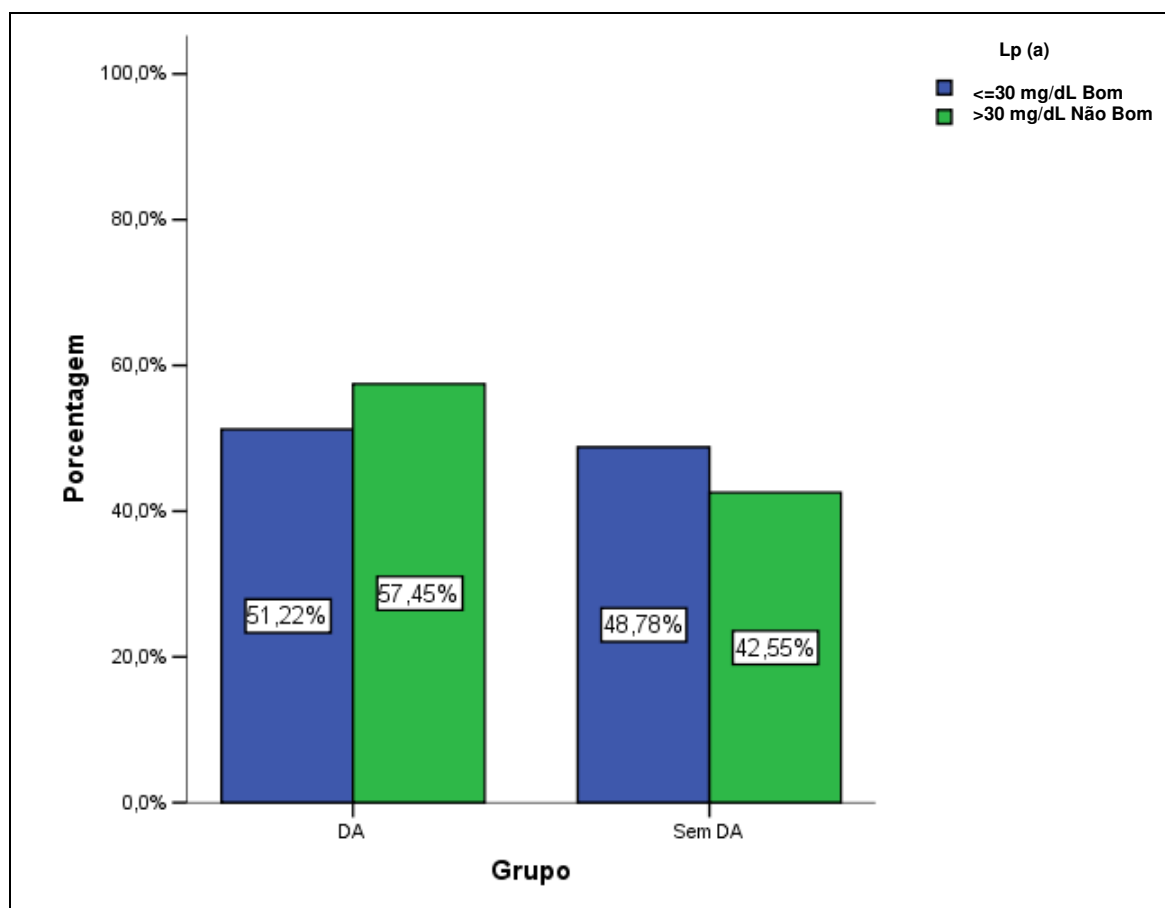


Figura 4- Gráfico de Barras das variáveis categorizadas do perfil lipídico não-convencional nos diferentes grupos com e sem DA.

Em relação às variáveis categorizadas do perfil lipídico não convencional nos grupos com DA e sem DA não houve diferença significativa entre os grupos.

6- DISCUSSÃO

Este estudo tinha como hipótese a existência de maior frequência de alterações do perfil lipídico convencional e não convencional em idosos com DA, quando comparados a idosos sem a doença. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação ao CT, LDLc, HDL, APOA-I, APOB e LP(a). A única diferença observada mostrou inclusive um resultado inesperado, maiores níveis plasmáticos de CT, TG e VLDL no grupo de idosos sem a DA.

O grupo de idosos com DA apresentou perfil lipídico convencional e não convencional dentro da normalidade, mas o pequeno número de pacientes alocados para o mesmo não permite comprovar ou refutar a hipótese inicial deste estudo.

O fato destes idosos sem DA apresentarem maiores níveis plasmáticos pode se dever a diferentes condições de acesso a orientação sobre hábitos nutricionais e de aconselhamento de saúde, já que os pacientes com DA provêm de um serviço onde são acompanhados em todos os seus aspectos de saúde.

Durante as duas últimas décadas, evidências acumuladas de que um alto nível de colesterol pode aumentar o risco de desenvolver DA. Como a longevidade continua a aumentar, as doenças do envelhecimento têm sido uma grande ameaça à saúde pública. Entre estas, a DA tem um alto preço, com até 5 milhões de americanos afetados, e a prevalência em 2050 deve chegar a mais de 13 milhões. Nas duas últimas décadas, numerosos estudos têm implicado um alto nível de colesterol como fator de risco aparente para a DA.

O Estudo Honolulu- Asia Aging Study teve como objetivo comparar a história natural das mudanças do CT em 26 anos entre homens que desenvolveram ou não demência 3 anos após a última medida. Participaram do estudo 1027 homens americanos – japoneses que tiveram o nível de colesterol medido 5 vezes entre 1965 e 1993 e testes para demência realizados em duas ocasiões entre 1991 e 1996. A alteração de 26 anos na mudança nos níveis séricos de CT foi estimada por uma análise de medidas repetidas e foi comparada entre os homens com demência incidente (n = 56) e naqueles sem demência (n=971) no final do período de *follow-up*. O estudo teve como conclusão que níveis de colesterol nos homens que sofrem de demência e, em particular, naqueles com DA havia reduzido pelo menos 15 anos antes do

diagnóstico e permaneceu abaixo dos níveis em homens sem demência durante todo esse período. A diferença foi robusta para ajustes de potenciais fatores de confusão, incluindo fatores de risco vascular, alteração de peso, consumo de álcool e o uso de agentes hipolipemiantes. Um declínio nos níveis séricos de colesterol total pode estar associado a estágios iniciais do desenvolvimento de demência (STEWART et al., 2007).

O estudo visou investigar a possível associação dos níveis elevados de HDLc e risco reduzido de demência de início tardio usando o modelo de riscos proporcionais de Cox. O desenho do estudo é de uma coorte prospectiva de 1130 indivíduos idosos livres de distúrbios cognitivos. Foram realizadas medidas de HDLc e níveis elevados de HDLc (> 55 mg/ml) foram associados com um risco diminuído de ambos: provável e possível DA em comparação com menores níveis de HDLc (hazard ratio, 0,4 ; IC 95%, 0,2 – 0,9; $p=0.03$ e taxa de risco de 0,4). Altos níveis de HDLc foram associados com a diminuição do risco de DA em análises ajustadas para idade, sexo, escolaridade, etnia e alelo $\epsilon 4$ da APOE. Altos níveis de HDLc em indivíduos idosos podem estar associados com uma diminuição do risco de DA (REITZ et al., 2010).

Assim como nesse estudo, o Estudo GHC- Group Health Cooperative, uma coorte de pessoas cognitivamente intactas, com 65 anos ou mais, teve como objetivo examinar a associação de CT e HDLc e incidência posterior de demência e DA a cada dois anos, não encontrou associação entre o CT e HDLc no fim da vida e subsequente risco de demência ou DA.

Altos níveis de CT na meia-idade têm sido associado com uma quase 3 vezes mais aumento na probabilidade de se desenvolver DA (odds ratio, 2,8; intervalo de confiança 95%, 1,2-6,7), mesmo após o ajuste do alelo $\epsilon 4$ da APOE. Este estudo sugeriu que o nível de colesterol exerce alguma influência sobre a correlação bem estabelecida do alelo $\epsilon 4$ da APOE, com risco de DA (JARVIK GP et al., 1995).

Em outro estudo epidemiológico, (PANI A et al., 2009) mostrou que altos níveis de lipídios no sangue periférico e HDL reduzido era muito mais comum em pacientes com DA do que em indivíduos saudáveis pareados por idade do que em controles. Zambon et al (2010) concluíram que indivíduos com hipercolesterolemia familiar eram mais susceptíveis do que pessoas saudáveis de desenvolver déficit cognitivo leve, a forma amnésica de que é comumente um prenúncio de DA.

Embora os resultados destes estudos sugiram diversos consensos de que altos níveis de colesterol confirmam um risco aumentado de desenvolver DA, alguns resultados relatados não se encaixam nessa conclusão. Por exemplo, Reitz et al (2004), constataram que altos níveis de CT em pessoas com mais de 77 anos diminuiu o risco de DA (hazard ratio=0,48; IC95%, 0,26-0,86). Em um estudo de 2005, não foram observados efeitos significativos do colesterol (CT, HDL, ou LDLc) ou níveis de TG sobre a capacidade cognitiva em idosos saudáveis. Um estudo posterior feito por Reitz et al (2008) demonstrou que CT ou LDLc foi associado com uma diminuição do risco de desenvolver déficit cognitivo leve em pessoas com 65 anos ou mais, embora este fosse dependente de fatores que foram ajustados para DA. Da mesma forma, Mielke et al (2005) observaram que um alto nível de CT entre 70 e 79 anos reduziu o risco de desenvolver demência entre a idade de 79 e 88 anos.

Duas ressalvas importantes devem ser consideradas ao avaliar os estudos epidemiológicos de níveis de colesterol e risco de DA. Primeiro, muitos desses estudos medem apenas o CT e não conseguem detectar os efeitos diferentes de HDL e LDLc. Segundo, quando os participantes já têm DA no início do estudo, pode ser difícil determinar se uma mudança no nível de colesterol está tendo um efeito sobre a progressão da doença ou, inversamente, se as alterações fisiopatológicas que acompanham a DA alteraram o nível do colesterol.

Baixas concentrações de HDL são conhecidas por serem fatores de risco independentes para a aterosclerose carotídea (SHARRET AR et al., 1994) que, por sua vez, podem levar a comprometimento cognitivo através de hipoperfusão cerebral, embolia, ou perturbação da substância branca (BRETELER MM et al., 1994). O HDLc também pode estar relacionado com doença de pequenos vasos e ter um papel na remoção do excesso de colesterol no cérebro pela interação com APOE e proteoglicanos de sulfato de heparan no espaço subendotelial de microvasos cerebrais (ZULIANI G et al., 2001). Assim, um nível de HDLc baixo poderia precipitar DA através de uma via cerebrovascular.

Entretanto, é possível que a dislipidemia afete a DA através de mecanismos não cerebrovasculares. Níveis elevados de colesterol no cérebro influenciam a depuração de amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares por meio da alteração da degradação do colesterol. A proteína precursora amiloide (BURNS M et al., 2002) cerebral influencia a depuração neurofibrilar através da ação de balsas lipídicas localizados nas membranas neuronais (REID PC et al., 2007).

Nível de HDLc baixo acompanha a hiperinsulinemia (LEWIS GF et al., 1996; MOORADIAN AD et al., 2009) que, por sua vez pode ser um forte fator de risco para a DA (LUCHSINGER JA et al 2004) e pode afetar o *clearance* de amiloide no cérebro (CRAFT S et al 2007).

A associação de níveis lipídicos elevados e demência pode ser um processo não detectável quando os idosos já apresentam a doença, mas sim consequência de níveis elevados ao longo da vida. Solomon et al (2007) constataram que o nível de CT na meia-idade (idade média de 50,4 anos) foi maior em pessoas que, em última análise, desenvolviam déficit cognitivo leve ou demência do que naqueles que não desenvolviam, e essa relação não foi afetada pelo *status* de APOE. Da mesma forma, Whitmer et al(2005) concluíram que o nível de CT elevado na meia-idade (idade média de 42 anos) aumentou substancialmente o risco de DA na vida tardia (faixa etária, 61-83 anos, *hazard ratio*=1,42; IC 95% 1,22-1,66). Pacientes com DA com CT ou LDLc elevado podem experimentar declínio cognitivo mais rápido do que aqueles que têm medidas normais de colesterol, assim como aqueles com um alelo $\epsilon 4$ da APOE (HELZNER EP et al., 2009).

7 –CONCLUSÃO

Neste estudo, a ausência de associação da DA com o perfil lipídico, convencional e não convencional, pode se dever à real inexistência de associação entre estas variáveis ou a características inerentes a este estudo, seu pequeno número amostral ou desenho, com uma única determinação plasmática, em idosos já com a DA. Novos estudos, com desenhos prospectivos e amostras populacionais adequadas, são necessários para a confirmação desta hipótese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT RD, SHARP DS, BURCHFIEL CM, et al. Cross-sectional and longitudinal changes in total and high-density-lipoprotein cholesterol levels over a 20-year period in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol* 1997;7:417-24.

AHTILUOTO S, POLVIKOSKI T, PELTONEN M, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 2010; 75:1195.

ALMEIDA OP. HULSE GK. LAWRENCE D. FLICKER L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort Studies. *Addiction* 2002;97:15.

ANSTEY KJ. Von SANDEN C. SALIM A. O'KEARNEY R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166:367.

BACH-NGOHOU K, GIRAUD F, KREMPF M, BARD JM. Influence of remnant accumulation markers on plasma concentrations of two lipoprotein (a) subspecies (containing or free of APOE). *Metabolism*, v.50, n.3,p.277-282, 2001.

BAKER ML. MARINO LARSEN EK. KULLER LH. Et al. Retinal microvascular signs Cognitive function and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2007;38:2041.

BARROS AC, LUCATELLI JF, MALUF SW, ANDRADE FM. Influência genética sobre a DA de início tardio. *Rev Psiquiatr Clín*. V. 36; p. 16-24, 2009.

BEASON-HELD LL. MOGHEKAR A. ZONDERMAN AB. et al. Longitudinal changes in Cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke* 2007;38:1766.

BEISIEGEL U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J*, u.19. p. s 20-23, 1998. Suplemento A.

BERTOLUCCI PHF. OKAMOTO IH. TONIOLO NJ et al. Desempenho da população Brasileira na bateria neuropsicológica do consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD); *Rev. Psiquiatr. Clin.* 25(2);88-97,1998.

BIESSELS GJ. STAEKENBORG S. BRUNNER E. et al. Risk of dementia in diabetes Mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64.

BOFFA MB, MARCOVINA SM. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem* 2003;278:23260-9.

BONAREK M, BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000;19:141-8.

BORGHINI I, BARJA F, POMETTA D. Characterization of subpopulations of lipoprotein particles isolated from human cerebrospinal fluid. *Biochim Biophys Acta* 1995;1255:192-200.

BOYLES JK, ZOELLNER CD, ANDERSON LJ. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-I, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest* 1989;83:1015-31.

BRETELIER MM, CLAUS JJ, GROBBEE DE, HOFMAN A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*. 1994;308(6944):1604–1608.

BROWN SA, MORRISETT J, PATSCH JR et al. Influence of short term dietary cholesterol and fat on human plasma Lp(a) and LDL level. *J Lipid Res* 1991; 32: 1.281-1289.

BRUCKI SMD, NITRINI, BERTOLUCCI PHP et al. Normas sugeridas para o uso do Mini-Exame do Estado Mental(MEEM) em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;60:46-47.

BURNS JM. DONNELLY JE. ANDERSON HS. et al. Pheripheral insulin and brain structureIn early Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1094.

CAIN WJ, MILLAR JS, HIMEBAUCH AS, TIETGE UJF, MAUGEAIS C, USHER D, RADER DJ Lipoprotein(a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, v.46, p.2681-2691, 2005.

CAIXETA L. Demência – abordagem multidisciplinar. Editora Atheneu. São Paulo, 2006.

CARAMELLI P, NITRINI R, MARANHÃO R, LOURENÇO AC, DAMASCENO MC, VINAGRE C, CARAMELLI B. Increased apolipoprotein B serum concentration in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1999 Jul;100(1):61-3.

CHANG JB. WANG PN. CHEN WT. et al. APOE epsilon 4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. *Neurology* 2004;63:1105.

COCKERILL GW, HUEHNS T Y, WEERASINGHE AA. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation*, 2001;103:108-12.

CORDER EH; LANNFELTL, BOGDANOVIC N, FRATIGLION L, MORI H. The role of APOE polymorphisms in late-onset dementias. *Cell Mol Life Sci* 54: 928-34, 1998.

COYLE JT. Use or lose it do effortulmental activities protect against dementia? *N Engl JMed* 2003;348:2489.

CRAFT S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(2):147–152.

DEN HEIJER T. LAUNER LJ. PRINS ND. et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*2005;64:263.

DOLAN H. CRAIN B. TRONCOSO J. et al. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer Disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol* 2010;68:231.

DRZEZGA A. GRIMMER T. HENRIKSEN G. et al. Effect of APOE genotype on amyloidPlaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1487.

DURIEZ P, DALLONGEVILLE J, FRUCHART JC. Lipoprotein(a) as a marker for coronary heart disease. *Br J Clin Pract* 1996;77: S54-61.Suplemento A.

ECKERT GP, KIRSCH C, LEUTZ S, Cholesterol modulates amyloid beta-peptide's membrane interactions. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 suppl 2:S136-43.

EHLENBACH WJ. HOUGH CL. CRANE PK.et al.Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA* 2010; 303:763

EMANUELE E, PEROS E, TOMAINO C, FEUDATARI E, BERNARDI, BINETTI G, MALETTA R, MICIELI G, BRUNI AC, GEROLDI D. Relation of apolipoprotein(a) size to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):189-196.

FAGAN AM, YOUNKIN LH, MORRIS JC. Differences in the Abeta40/Abeta42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 2000; 48:201-10.

FARRER LA, CUPLES LA, HAINES JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349.

FAN QW, YU W, SENDA T. Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 2001;76:391-400.

FASSBENDER AK, MASTERSB C, BEYREUTHERC K. Alzheimer's disease: An inflammatory disease? *Neurobiology of Aging*. V. 21, p. 433-436, 2000.

FERRARA A, BARRETT-CONNOR E, SHAN J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984 -1994. *Circulation* 1997;96:37-43.

FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-17.

FORBES WF, HILL GB. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease? Yes. *Arch Neurol* 1998;55:740.

FORTI N, DIAMENT J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians. *Arq BRAS cardio*, v.87, p.672-679, 2006.

FOSTER NL, HEIDEBRINK JL, CLARK CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2616.

FRANK PG, MARCEL, YL. Apolipoprotein A1: structure-function relationships. *J Lipids Res*, v. 41, p. 853-872, 2000.

FRATIGLIONI L, PAILLARD-BORG S, WINBLAD B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343.

FRIEDEWALD LEVY RY, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.

FRIDMAN C, GREGÓRIO SP, OJOPI EPB, DIAS NETO E. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. Psiqu. Clín.* V. 31; p.19-25, 2004.

FROTA NAF, NITRINI R, DAMASCENOPB, FORLENZA O, TOSTA DE, SILVA BA, JUNIOR BA, MAGALDI MR. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Consenso do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol* 2011 June; 5(suppl 1); 5-10.

GARCIA A, ZANIBB K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. CMAJ 2004;171:897.

GARNER B, WALDECK AR, WITTING PK. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. J Biol Chem 1998;273:6088-95.

GATES GA, ANDERSON ML, McCURRY SM, et al. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011;137:390.

GENEST JJR, JENNER JL, MCNAMARA JR et al. Prevalence of lipoprotein(a)-Lp(a) excess in coronary artery disease. Am J Cardiol 1991;67:1039-1045.

GREEN RC, CUPPLES LA, KURZ A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol 2003;60:753.

HALL CB, LIPTON RB, SLIWINSKI M, et al. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. Neurology 2009; 73:356.

HARR SD, UINT L, HOLLISTER R. Brain expression of apolipoproteins E, J, and A-I in Alzheimer's disease. J Neurochem 1996;66:2429-35.

HASSAN A, HUNT BJ, O'SULLIVAN M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain 2004; 127:212.

HAYDEN KM, NORTON MC, DARCEY D, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. Neurology 2010; 74:1524.

HELZNER EP, LUCHSINGER JA, SCARMEAS N; et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. Arch Neurol. 2009;66(3):343-348.

HENDERSON AS, EASTEAL S, JORM AF, et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. Lancet 1995; 346:1387.

HERRERA JR, CARAMELLI PS, NITRINI, R. Epidemiological Survey of Dementia in Community-dwelling Brazilian Population", in Alz. Dis. Assoc. Disord., 16, pp. 103-8, 2002.

HOFF HF, O'NEIL J, YASHIRO A. Partial characterization of lipoproteins containing Apo(a) in human atherosclerotic lesions. J Lipid Res 1993; 34:789-798.

HOLANDA MMA, FILIZOLA RG, COSTA MJC, ANDRADE RVCL, SILVA JAG. A comparison between diabetic and non-diabetic patients with acute ischemic stroke. Arq Neuropsiquiatr, v.62, n.2-A, p. 233-236, 2004.

HOPKINS PN, WU LL, HUNT SC. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non lipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2:783-2792.

HORSBURGH K. McCARRON MO. WHITE F. NICOLL JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal model. *Neurobiol Aging* 2000; 21:245.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- Censo 2010.

IWASHYNA TJ, ELY EW, SMITH DM, LANGA KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304:1787.

JAGUST W. REED B. MUNGAS D. et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007; 69:871.

JARVIK GP, WIJSMAN EM, KUKULL WA, SCHELLENBERG GD, YU C. and LARSON E.B.(1995) Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study: *Neurology* 45, 1092-1096.

JUREVICS H, MORELL P. Cholesterol for synthesis of myelin is made locally, not imported into brain. *J Neurochem* 1995;64:895-901.

KAJ BLENNOW, MONY J DE LEON, HENRIK ZETTERBERG. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.

KALMIN JN S, FOLEY D, WHITE L, . Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2255-60.

KAWANO M, KAWAKAMI M, OTSUKA M. Marked decrease of plasma apolipoprotein AI and AII in Japanese patients with late-onset non-familial Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta* 1995;239:209-11.

KATO M, MEGURO K, SATO M, et al. Ideomotor apraxia in patients with Alzheimer disease: why do they use their body parts as objects? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:45.

KIM JM. STEWART R. KIM SW. et al. Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:864.

KIVIPELTO M, HELKALA EL, LAAKSO MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002; 137:149.

KOSCHINSKY ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardio* 2004; 20:37B-43B. Suplemento B.

KOUDINOV AR, BEREZOV TT, KUMAR A. Alzheimer's amyloid beta interaction with normal human plasma high density lipoprotein: association with apolipoprotein and lipids. *Clin Chim Acta* 1998;270:75-84.

KREMPLER F, KOSTNER GM, BOLZANO K et al. Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *B Bioch Bioph Acta* 1979; 575:63-70.

KUO YM, EMMERLING MR, BISGAIER CL, ESSENBERG AD, CAMPERT HC, DRUMM D and ROHER AE (1998). Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem. Biophys. Commun* 252, 711- 715.

KURIYAMA M, TAKAHASHI K, YAMANO T. Low levels of serum apolipoprotein A I and A II in senile dementia. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994;48:589-93.

LAUNER LJ, WHITE LR, PETROVITCH H. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology* 2001;57:1447-52.

LAURA TV, MIGUEL R, ELISA PP, ANA GF. Grupo de Investigación em Atencion Farmacêutica de los pacientes con Alzheimer – Universidade de Granada 2001.

LEWIS GF, STEINER G. Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 1996;12(1):37–56.

LIANG KY, MINTUN MA, FAGAN AM. et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 2010;68:311.

LI G, SHOFER JB, KUKULL WA. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005;65:1045-50.

LIN FR, METTER EJ, O'BRIEN RJ. Et al. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 2011;68:214.

LOVESTONE S. Diabetes and dementia: is the brain another site of end-organ damage? *Neurology* 1999;53:1907.

LUCATELLI J F, BARROS AC, MALUF SW, ANDRADE FM. Influência genética sobre a DA de início precoce. *Rev Psiq Clín.* V. 36; 25-30, 2009.

LUCHSINGER JA, TANG M-X, SHEA S, MAYEUX R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63(7):1187–1192.

MAGAKI S, MUELLER C, DICKSON C, KIRSCH W. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, v. 42, p. 233–240, 2007.

MAHLEY RW, RALL SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1:507.

MARCOVINA SM, KOSCHINSKY ML, ALBERT JJ, et al. Report of The National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003; 49: 1.785-1.796.

MARTINS CA, OULHAJ A, de JAGER CA, WILLIAMS JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology* 2005; 65:1888.

MAUCH DH, NAGLER K, SCHUMACHER S. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001;294:1354-7.

MCGEER EG, MCGEER PL. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer Disease. *Experimental Gerontology*. V. 33, p. 371–378, 1998.

MCKHANN GM, DRACHMAND, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D. & STADLAN, E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, v. 34, p. 939-944, 1984.

MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.

MCLEAN JW, TOMLINSON JE, KUANG WJ. DNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132-137.

MERCHED A, XIA Y, VISVIKIS S. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21:27-30. MedlineWeb of Science

MICHIKAWA M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res* 2003;72:141-6.

MIELKE MM, ZANDI PP, SJOGREN M. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64:1689.

MIELKE MM, ZANDI PP, SHAO H. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology* 2010; 75:1888.

MILIONIS J, ANTHONY F W. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000; **53**:487-496 .

MINOSHIMA S, GIORDANI B, BERENT S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:85.

MOORADIAN AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(3):150–159.

MOOSER V, HELBECQUE N, MIKLOSSY J, et al. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2000; 132:533.

MOOSER V. Lipoprotein(a) in Alzheimer atherosclerosis. *Rev Med Suisse romande.* 2000 Nov; 120(11); 903-906.

MORI E, LEE K, YASUDA M, et al. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Ann Neurol* 2002; 51:209.

MORONEY JT, TANG MX, BERGLUND L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1999; 282:254.

MUNOZ DG. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease?--No. *Arch Neurol* 1998; 55:737.

MUNOZ DG, FELDMAN H. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, V. 162, n. 1 p. 65-72, 2000.

MYERS RH, SCHAEFER EJ, WILSON PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* 1996; 46:673.

NAVAB M, HAMA SY, COOKE CJ. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* 2000;41:1481-94.

NGANDU T, VON STRAUSS E, HELKALA EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007; 69:1442.

NITRINI R, CARAMELLI P, BOTTINO CMC et AL. Diagnóstico de DAno Brasil:critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. *Arq Neuropsiquiatri* 2005, b;63(3^a):713-19.

NOTKOLA IL, SULKAWA R, PEKKANEN J. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.

OWNBY RL, CROCCO E, ACEVEDO A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:530.

PANI A, MANDAS A, DIAZ G; et al. Accumulation of neutral lipids in peripheral blood mononuclear cells as a distinctive trait of Alzheimer patients and asymptomatic subjects at risk of disease. *BMC Med.* 2009;7:66. Accessed June 27, 2011.

PAPPOLLA MA, BRYANT-THOMAS TK, HERBERT D. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003;61:199-205.

PATERNIO R, RUOCCO A, POSTIGLIONE A. Reconstituted high-density lipoprotein exhibits neuroprotection in two rat models of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:204-11.

PEREIRA JC, BARRETO SM, PASSOS VM. The profile of cardiovascular health of elderly Brazilian people needs to improve: a population-based study. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Jul; 91(1):1-10.

PERNECZKY R, WAAGENPFEIL S, LUNETTA KL, et al. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 75:137.

PETER SETERS F, COLLETTE F, DEGUELDRE C, et al. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain* 2009; 132:1833.

PICKUT BA, SAERENS J, MARIËN P, et al. Discriminative use of SPECT in frontal lobe-type dementia versus (senile) dementia of the Alzheimer's type. *J Nucl Med* 1997; 38:929.

PLASSMAN BL, HAVLIK RJ, STEFFENS DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000; 55:1158.

RAFNSSON SB, DEARY IJ, SMITH FB, et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:700.

RAZAY G, VREUGDENHIL A, WILCOCK G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64:93.

REFOLO LM, MALESTER B, LA FRANÇOIS J. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000;7:321-31.

REID PC, URANO Y, KODAMA T, HAMAKUBO T. Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J Cell Mol Med*. 2007;11(3):383–392.

REITZ C, TANG MX, LUCHSINGER J. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61:705-14.

REITZ C, TANG MX, MANLY J, SCHUPF N, MAYEUX R, LUCHSINGER JA. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):232-237.

REITZ C, TANG MX, SCHUPF N, MANLY JJ, R MAYEUX, LUCHSINGER JA. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2010 Dec;67(12)1491.

RENNINGER W, WENDT GG, NAWROCKI P. Beitrag zur problematik des Lp-systems. *Humangenetik* 1965; 1:658-667.

RIFAI N, BACHORIK PS, ALBERTS J J. lipids, lipoprotein, and apolipoprotein. In: BurtisCA, Ashwood Er (ED). *Tietz- Textbook of clinical chemistry*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1999, p.809-861.

ROHEIM PS, CAREY M, FORTE T. Apolipoproteins in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:4646-9.

RUSANEN M, KIVIPELTO M, QUESENBERRY CP JR, et al. Heavy Smoking in Midlife and Long-term Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Intern Med* 2011; 171:333.

SACCO RL, BENSON RT, KARGMAN DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285(21):2729–2735.

SACZYNSKI JANE S, LON WHITE. RITA L PEILA, BEATRIZ L RODRIGUEZ, AND LENORE J LAUNER. The Relation between apolipoprotein A-I and Dementia. *American Journal of Epidemiology*, vol.165, N0.9 2007.

SACZYNSKI JS, WHITE L, PEILA RL. The relation between apolipoprotein A-I and dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:000-00.

SAMAIA, HPB & VALLADA FILHO, H P. Aspectos genéticos da Doença de Alzheimer. *Revista Psiquiatr. Clínica* (São Paulo), V. 27, n. 2, p. 104 -110, 2000.

SCARMEAS N, BRANDT J, ALBERT M, et al. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58:1182.

SCHACHTER M. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2000;74:169-170.

SCHULTENS P, ROCKWOOD K, How golden is the golden standard of neuropathology in dementia? *Alzheimer's Dement.* 2011 Jul;7(4):486-9.

SCHIJVERS EM, WITTEMAN JC, SIJBRANDS EJ. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 75:1982.

SELHUB J, JACQUES PF, BOSTOM AG, et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population. *J Nutr* 1996; 126:1258S.

SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476.

SERENIKI A, VITAL MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul.* 2008, vol.30, n.1.

SHARRET AR, PATSCH W, SORLIE PD, HEISS G, BOND MG, DAVIS CE. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1098–1104.

SHARP DS, BURCHFIEL CM, RODRIGUEZ BL. Apolipoprotein A-1 predicts coronary heart disease only at low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol: an epidemiological study of Japanese-Americans. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30:39-48.

SHULMAN KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J GeriatrPsychiatry* 2000; 15:548.

SIMONS M, KELLER P, DICHGANS J, SCHULZ J.B. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology.* 2001.

SIMONS M, KELLER P, DE STROOPER B, Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6460-4.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose. *Arq Brás Cardiol*, v. 77, p. 1-48, 2001. Suplemento III.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA.IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Card*, v.88, p.1-19, 2007. Suplemento I.

SOLFRIZZI V PANZA F, D'INTRANO A, COLACICCO AM, CAPURSO C, BASILE A M, CAPURSO A. Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 732-736.

SOLOMON A, KAREHOLT I, NGANDU T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68:751.

SONNEN JA, LARSON EB, GRAY SL, et al. Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. *Ann Neurol* 2009; 65:226.

SPARKS DL, MARTIN TA, GROSS DR and HUNSAKER JC 3RD(200) Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease: a review. *Microsc. Res.Tech.*50, 2000: 287-290. 18.

SPARKS DL, SCHEFF SW, HUNSAKER JC. 3rd. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 1994;126:88-94.

STERN Y, GURLAND B, TATEMICHITANI TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:1004

STEWART R. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*, 2007, 64:103-107.

TAN ZS. BEISERAS. VASN RS. et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2007;68:1902.

TAN ZS, SESHADRI S, BEISER A. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1053.

TERRA, P. Coagulação: interpretação clínica dos testes laboratoriais de rotina. São Paulo: Atheneu, 2004. 225p.

TIRABOSCHI P. HANSEN LA. MASLIAH E. et al. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1977.

TSIVGOULIS G. ALEXANDROV AV. WADLEY VG. Et al. Association of higher diastolic Blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009;73:589.

ULRICH J. JOHANNSON-LOCHER G. SEILER WO. STÄHELIN HB. Does smokingProtect from Alzheimer's disease? Alzheimer-type changes in 301 unselected brains from patientswith known smoking history. *Acta Neuropathol* 1997;94:450.

VALLS LT, CANO MR, MARQUILLAS MS, PÉREZ EP, FRANCO AG. Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer. Correo Farmacêutico. p.01-64, 2005.

VAN EXEL E, de CRAEN AJ, GUSSEKLOO J. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002;51:716-21.

VAN DE POL LA, HENSEL A, BARKOF F et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006;66:236.

VERGHESE J, LIPTON RB, HALL CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61:1667.

VETRIVELKS, CHENGH, LINW, et al. Association of gamma-secretase with lipid rafts in post-Golgi and endosome membranes. *J Biol Chem* 2004;279:44945-54.

XIONG GL, PLASSMAN BL, HELMAMS MJ, STEFFENS DC. Vascular risk factors and Cognitive decline among elderly male twins. *Neurology* 2006;67:1589.

WAHLUND LO, AIMKVIST O, BLENNOW K. et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:427.

WALLDIUS G, I JUNGER. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A1- new risk factors and targets for therapy, nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. V.17, pages 565-571. 2007.

WALLDIUS G. The APO B/APOA1 ratio is better than cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and anti atherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin. Chem. Lab. Med.*, V.42, p.1355-1363, 2004.

WENDELL CR, ZONDERMAN AB, METTER EJ. et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* 2009; 40:3180.

WHITMER RA, SIDNEY S, SELBY J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64:277.

WILSON RS, LI Y, AGGARWAL NT. et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:1198.

WILSON RS, HOGANSON GM, RAJAN KB. Et al. Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. *Neurology*. 2010.

WISNIEWSKI T, GOLABEK AA, KIDA E. Conformational mimicry in Alzheimer's disease. Role of apolipoproteins in amyloidogenesis. *Am J Pathol* 1995;147:238-44.

WOLF H, HENSEL A, ARENDT T. Serum lipids and hippocampal volume: the link to Alzheimer's disease? *Ann Neurol* 2004;56:745-8.

YAMADA M, KASAGI F, SASAKI H. et AL. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410.

ZAMBON D, QUINTANA M, MATA P; et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2010;123(3):267-274.

ZULIANI G, BLE' A, ZANCA R, et al. Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2001;1:5.

ANEXO 1-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Paciente

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA E DE FARMÁCIA

PROJETO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER”

Prezado Paciente,

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa como voluntário, sem custo algum pelos exames realizados. O objetivo deste projeto é estudar potenciais marcadores em pacientes com déficit cognitivo leve e doença de Alzheimer. Este conhecimento contribuirá para o diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer.

Se você quiser participar, poderá fazê-lo doando 15 mL de seu sangue e a primeira urina da manhã. A coleta de sangue será realizada por um profissional com capacidade técnica e experiência para estancar eventual sangramento. Será utilizado material descartável de boa qualidade, visando o êxito da coleta. Esses cuidados serão tomados porque a coleta de amostras de sangue venoso apresenta baixo risco de acidente de punção, representado principalmente por extravasamento sanguíneo subcutâneo de pequena gravidade que pode resultar em leve dor localizada e formação de pequeno hematoma.

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Cada participante será identificado por um código. Seu nome e os resultados dos exames serão mantidos em segredo. Você poderá ter acesso aos resultados individuais.

Serão armazenadas amostras de DNA extraídas do sangue coletado, por um período de cinco anos, no Banco de Material Biológico do departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Essas amostras poderão ser eventualmente utilizadas em futuras análises para avanços científicos no tratamento da doença de Alzheimer.

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Se no transcorrer da pesquisa você tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores: Professora Maria das Graças Carvalho, Claudia Bandeira de Melo ou Gisele Santos Gonçalves no telefone (31) 3499-6881 da Faculdade de Farmácia da UFMG. Além disso, para outros esclarecimentos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - COEP/UFMG, situado à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Belo Horizonte – 31270-901, telefone 3499-4592.

Ao assinar esse termo de consentimento você não está abrindo mão de seus direitos legais.

Declaro que concordo em participar como voluntário do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER” e autorizo a doação de meu sangue, urina e amostras de DNA que serão armazenadas para eventuais futuras análises sobre a DAe que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ de ____ de 20__

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Responsável Legal

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADES DE MEDICINA E DE FARMÁCIA

PROJETO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER”

Prezado Responsável Legal,

O paciente está sendo convidado para participar desta pesquisa como voluntário, sem custo algum pelos exames realizados. O objetivo deste projeto é estudar potenciais marcadores em pacientes com déficit cognitivo leve e doença de Alzheimer. Este conhecimento contribuirá para o diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer.

Se você concordar com a participação do paciente, ele poderá participar da pesquisa doando 15mL de seu sangue e a primeira urina da manhã. A coleta de sangue será realizada por um profissional com capacidade técnica e experiência para estancar eventual sangramento. Será utilizado material descartável de boa qualidade, visando o êxito da coleta. Esses cuidados serão tomados porque a coleta de amostras de sangue venoso apresenta baixo risco de acidente de punção, representado principalmente por extravasamento sanguíneo subcutâneo de pequena gravidade que pode resultar em leve dor localizada e formação de pequeno hematoma.

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Cada participante será identificado por um código. O nome do paciente e os resultados dos exames serão mantidos em segredo. Você poderá ter acesso aos resultados individuais do paciente.

Serão armazenadas amostras de DNA extraídas do sangue coletado, por um período de cinco anos, no Banco de Material Biológico do departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Essas amostras poderão ser eventualmente utilizadas em futuras análises para avanços científicos no tratamento da doença de Alzheimer.

A sua autorização da participação do paciente neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios

aos quais você tem direito. Você poderá cessar a participação do paciente a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Se no transcorrer da pesquisa você tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores: Professora Maria das Graças Carvalho, Claudia Bandeira de Melo, ou Gisele Santos Gonçalves no telefone (31) 3499-6881 da Faculdade de Farmácia da UFMG. Além disso, para outros esclarecimentos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - COEP/UFMG, situado à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Belo Horizonte – 31270-901, telefone 3499-4592.

Ao assinar esse termo de consentimento você e o paciente não estarão abrindo mão de seus direitos legais.

Declaro que concordo que o paciente participe como voluntário do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER” e autorizo a doação de seu sangue, urina e amostras de DNA que serão armazenadas para eventuais futuras análises sobre a DAe que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ de ____ de 20__

Nome do paciente: _____

Nome do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Controle

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADES DE MEDICINA E DE FARMÁCIA

PROJETO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER”

Prezado Paciente,

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa como voluntário no grupo controle, sem custo algum pelos exames realizados. O objetivo deste projeto é estudar potenciais marcadores em pacientes com déficit cognitivo leve e doença de Alzheimer. Este conhecimento contribuirá para o diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer.

Se você quiser participar, poderá fazê-lo doando 15 mL de seu sangue e a primeira urina da manhã. A coleta de sangue será realizada por um profissional com capacidade técnica e experiência para estancar eventual sangramento. Será utilizado material descartável de boa qualidade, visando o êxito da coleta. Esses cuidados serão tomados porque a coleta de amostras de sangue venoso apresenta baixo risco de acidente de punção, representado principalmente por extravasamento sanguíneo subcutâneo de pequena gravidade que pode resultar em leve dor localizada e formação de pequeno hematoma.

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Cada participante será identificado por um código. Seu nome e os resultados dos exames serão mantidos em segredo. Você poderá ter acesso aos resultados individuais.

Serão armazenadas amostras de DNA extraídas do sangue coletado, por um período de cinco anos, no Banco de Material Biológico do departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Essas amostras poderão ser eventualmente utilizadas em futuras análises para avanços científicos no tratamento da doença de Alzheimer.

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Se no transcorrer da pesquisa você tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores: Professora Maria das Graças Carvalho, Claudia Bandeira de Melo ou Gisele Santos Gonçalves no telefone (31) 3499-6881 da Faculdade de Farmácia da UFMG. Além disso, para outros esclarecimentos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - COEP/UFMG, situado à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Belo Horizonte – 31270-901, telefone 3499-4592.

Ao assinar esse termo de consentimento você não está abrindo mão de seus direitos legais.

Declaro que concordo em participar como voluntário do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER” e autorizo a doação de meu sangue, urina e amostras de DNA que serão armazenadas para eventuais futuras análises sobre a DAe que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO 4 - Cálculo de amostra de um caso controle não pareado

Sample Size for Unmatched Case-Control Study

For:	Two-sided confidence level(1-alpha)	95
	Power(% chance of detecting)	80
	Ratio of Controls to Cases	1
	Hypothetical proportion of controls with exposure	40
	Hypothetical proportion of cases with exposure:	60
	Least extreme Odds Ratio to be detected:	2.25

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Cases	99	97	107
Sample Size - Controls	99	97	107
Total sample size:	198	194	214

References

Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15
 Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19

CC = continuity correction

Results are rounded up to the nearest integer.

Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator--SSCC

<http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSCC.htm>

Source file last modified on 09/20/2010 23:10:31

ANEXO 5 - Parecer do COEP

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

Parecer nº. ETIC 0118.0.203.000-10

**Interessado(a): Profa. Maria das Graças Carvalho
Departamento Análises Clínicas e Toxicológicas
Faculdade de Farmácia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de junho de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação de potenciais biomarcadores da Doença de Alzheimer"** 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.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



UFMG

**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CLÁUDIA BANDEIRA DE MELO FRANÇA nº de registro 2009655200. No dia **dezessete de outubro de 2011**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"DESCRIÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO CONVENCIONAL E NÃO CONVENCIONAL EM IDOSOS PORTADORES OU NÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/ Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA COM RECOMENDAÇÃO</u>
Profa. Maria das Graças Carvalho/ Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: _____
Prof. Paulo Caramelli	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Marinez de Oliveira Sousa	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada APROVADA CONDICIONALMENTE

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 17 de outubro de 2011.

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/ Orientadora Valéria Maria de Azeredo Passos

Profa. Maria das Graças Carvalho/ Coorientadora Maria das Graças Carvalho

Prof. Paulo Caramelli Paulo Caramelli

Profa. Marinez de Oliveira Sousa Marinez de Oliveira Sousa

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora _____

Obs: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE REAVALIAÇÃO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CLÁUDIA BANDEIRA DE MELO FRANÇA nº de registro 2009655200. No dia vinte e seis de novembro de 2011, a mestrande submeteu à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais o volume da dissertação intitulada: **“DESCRIÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO CONVENCIONAL E NÃO CONVENCIONAL EM IDOSOS PORTADORES OU NÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, modificada segundo recomendações feitas pela Comissão Examinadora quando da realização da defesa, em 17 de outubro de 2011.

Após análise dos pareceres da Comissão Examinadora relativos à dissertação modificada, a Coordenação, considerou que a aluna, Cláudia Bandeira Melo de França, atendeu às recomendações e exigências. Atribui-se, portanto, a indicação de aprovada à candidata. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Coordenação do Programa de pós-graduação em Saúde do Adulto. Belo Horizonte, 26 de dezembro de 2011.

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador


Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



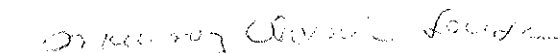
DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Valéria Maria de Azeredo Passos, Maria das Graças Carvalho, Paulo Caramelli e Marinez de Oliveira Sousa, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“DESCRIÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO CONVENCIONAL E NÃO CONVENCIONAL EM IDOSOS PORTADORES OU NÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER”**, apresentada pela mestranda **CLÁUDIA BANDEIRA DE MELO FRANÇA**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 26 de dezembro de 2011.


Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos
Orientadora


Profa. Maria das Graças Carvalho
Coorientadora


Prof. Paulo Caramelli


Profa. Marinez de Oliveira Sousa

F814p França, Cláudia Bandeira de Melo.
Perfil lipídico convencional e não convencional em idosos com doença de Alzheimer [manuscrito]. / Cláudia Bandeira de Melo França. - - Belo Horizonte: 2011.
80f.: il.
Orientador: Valéria Maria de Azeredo Passos.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Alzheimer. 2. Apolipoproteínas. 3. Colesterol. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Passos, Valéria Maria de Azevedo. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WT 155