



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

ADRIANA FERNANDES BARRETO

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA AD7-C –NTP COM A DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

BRASÍLIA

2018

ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA AD7C – NTP COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade de Brasília para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof.^a Dra. Lídia Mara Aguiar Bezerra de Melo

Área de Concentração: Aspectos Biomecânicos e Funcionais Associados à Prevenção, Desempenho e Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Processos de reabilitação na fisiologia óssea, desempenho funcional e qualidade de vida em idosos.

BRASILIA

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B723a Fernandes Barreto, Adriana
 ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA AD7C - NTP COM A
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER /
Adriana Fernandes Barreto; orientador Lidia Mara Aguiar
Bezerra de Melo . -- Brasília, 2018.
 69 p.

 Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências da
Reabilitação) -- Universidade de Brasília, 2018.

 1. Doença de Alzheimer . 2. Escore de avaliação clinica .
3. AD7c- NTP: Proteína de cadeia neural . 4. Densidade
mineral óssea . I. Aguiar Bezerra de Melo , Lidia Mara,
orient. II. Título.

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA AD7-C –NTP COM A DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Adriana Fernandes Barreto

DISSERTAÇÃO APRESENTADA E AVALIADA EM: ____/____/____

Profa. Dra. Lídia Mara Aguiar Bezerra de Melo
Orientadora

**Profa. Dra. Marisete Peralta Safons Membro não vinculado ao PPGCR e
professora da UnB**

**Prof. Dr. Wagner Rodrigues Martins Membro vinculado ao PPGCR e
professor da UnB**

**Prof. Dra. Liana Barbaresco Gomide Membro Suplente vinculado ao
PPGCR e professora da UnB**

BRASÍLIA 2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho para todos os profissionais da saúde que encontraram na pesquisa científica um incentivo para tornarem-se profissionais mais qualificados e com foco na melhor intervenção a seus pacientes. Dedico ainda, para todos os meus pacientes, pois sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Todo o processo foi árduo, mas de grande conhecimento, assim deixo meu agradecimento àqueles que me auxiliaram nesse momento único e de grande reconhecimento:

A Professora Doutora, Lídia Mara Aguiar Bezerra de Melo pela oportunidade e disponibilidade que mostrou ao longo do trabalho, pelas críticas, correções e conhecimentos transmitidos durante a orientação deste trabalho.

Aos professores Doutores Paulo Gutierrez e Jorge Fernandes, pelo apoio dado e conhecimentos transmitidos, auxiliando em todas as etapas do trabalho e depositando contribuições importantes para a finalização da pesquisa.

Aos meus amigos e colegas dos vários laboratórios, discentes dos programas de mestrado e alunos do curso de fisioterapia e Educação física por todos os momentos compartilhados, e em especial à Ivanilda Gutierrez, Susanne Paz, Taise Boff, Caroline Ribeiro e Reginaldo Lordelo pelo suporte, apoio e amizade nesse período.

Aos meus pacientes e amigos que me apoiaram nessa decisão difícil em cursar o mestrado, em especial a Sabrina Lima, pelo incentivo em concorrer a seleção e auxílio durante o curso e aos meus sócios e colegas de trabalho que sempre estavam ao meu lado me motivando.

As instituições coparticipantes pelo incentivo, apoio, suporte e compreensão depositados a toda equipe de pesquisadores.

Ao meu Marido, Paulo Roberto, por todo o apoio, motivação, compreensão e carinho dado ao longo desta etapa e por fim, aos meus pais e família, que mesmo diante dos obstáculos me apoiaram e sem eles nada seria possível. Obrigado pela força, carinho e por acreditarem sempre em mim.

“ Se não Houver frutos, valeu a beleza das flores, se não houver flores, valeu a sombra das folhas, se não houver folhas, valeu a intenção da semente. ”

(Henfil)

TABELAS

Tabela 1. Caracterização descritiva da amostra.....	42
Tabela 2. Níveis da AD7c-NTP de acordo com CDR.....	43
Tabela 3. Correlação entre AD7c-NTP e DMO em punho e quadril.....	43
Tabela 4. Correlação entre AD7c-NTP e cognição MEEM e MoCa.....	44

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo	36
Figura 2. Posicionamento correto para avaliação da composição corporal....	39
Figura 3. Posicionamento para avaliação do colo femoral e coluna lombar....	40
Figura 4. Posicionamento para avaliação em região de punho	40

ANEXOS

ANEXO A – Questionários	53
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.....	64
ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	65

APENDICE

APENDICE 1 – ANAMNESE.....	53
----------------------------	----

SÍMBOLOS, SIGLAS, ABREVEATURAS

ADRDA – Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association

AD7c-NTP – Proteína de cadeia neural

ADI – Alzheimer Disease International

APP- Proteína precursora da Amiloide

AVD- Atividade de vida diária

β - AMILOIDE – Beta Amiloide

CDR- Escore de avaliação clínica

DA – Doença de Alzheimer

DMO – Densidade mineral óssea

DXA- Absorciometria de dupla energia

ENF- Emaranhados neurofibrilares

FHP – Filamentos helicoidais pareados

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LCR- Liquor cefalorraquidiano

MEEM- Mini exame do estado mental

MOCA- Avaliação cognitiva de Montreal

NINCDS - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

OMS- Organização mundial de saúde

ROS- Substâncias reativas de oxigênio

SD- Síndrome de Down

SNC- Sistema nervoso central

TDR- Teste do desenho do relógio

TSH- Hormônio Tireo Estimulante

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Doença de Alzheimer	20
2.1.1 Epidemiologia da DA.....	20
2.1.2 Fisiopatologia da DA.....	21
2.1.3 Diagnóstico da doença de Alzheimer	24
2.2 AD7c- NTP : Proteína de cadeia neural.....	29
2.2.1 AD7c-NTP e o diagnóstico da DA.....	29
2.2.2 AD7c-NTP e a DMO.....	30
3. JUSTIFICATIVA	32
4. OBJETIVOS	33
4.1 OBJETIVO GERAL.....	33
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	33
5. MÉTODO	34
5.1 Participantes.....	34
5.2 Ética	35
5.3 Procedimentos	35
5.4 Procedimento de avaliação.....	36
5.4.1 Questionário de Baecke modificado para idosos – QBMI.....	37
5.4.2 Mini exame do estado mental – MEEM	37
5.4.3 Avaliação cognitiva de Montreal – MoCa	37
5.4.4 Teste do relógio	38
5.4.5 Escore de Avaliação Clínica – CDR	38
5.4.6 Coleta de urina e análise da proteína AD7c- NTP	38
5.4.7 Análise da Densidade mineral óssea.....	39
5.5 Análise dos dados.....	41
6 RESULTADOS	42
7 DISCUSSÃO	45
8. CONCLUSÃO	47
9.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é a patologia com maior prevalência entre as demências. Os biomarcadores urinários possuem boa especificidade e acurácia para o diagnóstico precoce da doença. **Objetivos:** Analisar a relação dos níveis da AD7c-NTP com a Densidade mineral óssea em pessoas diagnosticadas com a doença de Alzheimer nas fases leve e moderada. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo, que avaliou 21 idosos com a doença de Alzheimer na fase inicial e moderada da doença, realizando os procedimentos de avaliação com a coleta de dados pessoas por anamnese, questionários (mini exame do estado mental, avaliação cognitiva de Montreal, questionário de Baecke modificado e escore de avaliação clínica), análise da composição corporal e densidade mineral óssea e análise da proteína AD7c-NTP. **Resultados:** Foi observada uma prevalência do gênero feminino com $n = 13$ (61.9%), osteopenia de quadril (71,4%) e média de concentração da proteína em $2,977(\pm 0,398)$. **Conclusão:** Ao correlacionar a proteína AD7c-NTP com as variáveis de densidade mineral óssea não foram encontradas associações lineares significantes, assim como não foram encontradas correlações significativas com a evolução da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Ad7c-NTP, Densidade Mineral Óssea, Mini Exame do Estado Mental, Escore de Avaliação Clínica, Avaliação Cognitiva de Montreal.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the most prevalent pathology among dementias. Urinary biomarkers have good specificity and accuracy for the early diagnosis of the disease. **Objectives:** To analyze the relationship of AD7c-NTP levels with bone mineral density in people diagnosed with Alzheimer's disease in the mild and moderate phases. **Methods:** This was a cross - sectional and descriptive study that evaluated 21 elderly people with Alzheimer 's disease in the initial and moderate stages of the disease, performing the evaluation procedures with the data collection by anamnesis, questionnaires (mini mental status examination, cognitive evaluation of Montreal, modified Baecke questionnaire and clinical evaluation score), analysis of body composition and bone mineral density and analysis of AD7c-NTP protein. Results: A prevalence of females was observed with n = 13 (61.9%), hip osteopenia 71.4%) and mean protein concentration at 2,977 (\pm 0,398). **Conclusion:** When correlating the AD7c-NTP protein with the variables of bone mineral density, no significant linear associations were found, nor were significant correlations with the evolution of the disease found.

Key words: Alzheimer's disease, Ad7c-NTP, bone mineral density, Mini mental status examination, clinical evaluation score, Montreal cognitive assessment.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2016, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [1,2], divulgou uma pesquisa que demonstrou um aumento na expectativa de vida do Brasileiro de 75,2 anos para 75,5 anos e com o crescente número de pessoas idosas - aumento de 14,5 % no ano de 2015 -, afecções comumente associadas nessa fase, tornam-se comuns na clínica médica e no cotidiano da sociedade Brasileira, como as doenças crônicas, degenerativas e irreversíveis como os processos demenciais e declínio cognitivo. A Doença de Alzheimer (DA) é considerada uma síndrome demencial com diminuição da capacidade cognitiva e funcional, além de diminuir a capacidade aeróbica, perda de peso, disfunção motora e aumentar a fragilidade [3,4,5].

A DA é o tipo de demência mais comum com prevalência de aproximadamente 10% em idosos entre 60 e 65 anos e sobe para 50% em idosos com 85 anos, sendo que mulheres tem maior prevalência [6,7]. Os principais achados histopatológicos são: perda neuronal, degeneração sináptica intensa e aumento significativo da deposição de placas senis e emaranhado neurofibrilares no córtex cerebral. Seu desenvolvimento está relacionado intrinsecamente com mutações autossômicas dominantes herdadas principalmente da proteína percussora de amiloide (APP) e em alguns casos ligadas ao estresse ferroso, oxidativo e mitocondrial, homeostase de cálcio, isquemia cerebrovascular, respostas neuroinflamatórias e alterações no metabolismo da insulina e glicose, além de surgir o alelo E 4 do gene 19 da apolipoproteína [8,9,10].

As diretrizes de diagnóstico mais recente, divide a DA em três fases: fase da demência – próprio curso da doença de Alzheimer -, fase sintomática da pré demência – declínio cognitivo leve desencadeado pela DA e fase pré clínica assintomática da doença. Os dois primeiros estágios servem apenas como base diagnóstica e a fase pré-clínica para investigação [7]. Os exames mais comuns para o fechamento do diagnóstico da DA são clínicos com a presença de sintomas depressivo e delirium, e exames laboratoriais, neuroimagem e biopsia pós morte [11].

Devido ao alto fator de invasão nos exames mais precisos, um novo modelo de exame pela análise de biomarcadores por meio do exame de urina, avaliando a proteína de cadeia neural – *neural thread protein* (AD7c-NTP) que consiste em proteínas de filamentos neurais que possuem imunorreatividade cruzada podendo estar presente na evolução da doença ou relacionada à lesão cerebral [12]. Estudos têm demonstrado que o aumento de AD7c-NTP pode ser detectado em amostras colhidas do Líquido cefalorraquidiano (LCR) e urina em pacientes de estágio precoce a grave da DA e que o nível de AD7c-NTP está associado com a gravidade da demência e sua evolução que podem ser relacionadas através do escore clínico de demência – CDR [13,14].

Corroborando com essas informações, estudos relatam que os aumentos dos níveis da AD7c-NTP são detectados na urina no início da doença tornando-se um promissor biomarcador para diagnóstico. Porém, quando se trata de um declínio cognitivo leve, a presença dessa proteína em grandes concentrações torna-se obscuro e sem respostas confiáveis, uma vez que ela é uma transição da pré doença até a instalação completa da DA [13,14]. Por mais que a AD7c-NTP no LCR possua uma maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce da DA do que urinária AD7c-NTP, um estudo de revisão sistemática observou que as proteínas imunorreativas da AD7c-NTP detectadas na urina possuíam a mesma massa molecular que as proteínas detectadas pela análise do LCR e tecido cerebral, demonstrando desse modo ser uma análise confiável [7].

A AD7c-NTP acumulada nos neurônios se inter-relaciona com a imunorreatividade da fosforização da proteína tau que é responsável pela facilitação da polimerização tubulínica na célula, formando micro túbulos e a fosforização desta proteína faz com que ocorram implicações no mecanismo de transporte neuronal, não ocorrendo a transmissão de sinais elétricos e nutrientes para os sistemas ósseo e muscular. Isso ocorre porque aproximadamente 1 % do cálcio do organismo encontra-se nas estruturas neuronais e ocorre uma diminuição das respostas elétricas pelo neurônio motor, afetando a resposta de contração muscular [12,16,17].

Conforme estudos realizados na China [18], o alelo E4 da apolipoproteína mostrou-se presente em repetidos estudos quando comparado com a baixa densidade mineral óssea. Essa apolipoproteína relaciona-se intrinsecamente com a precursora da amiloide que na evolução da DA, afeta a funcionalidade do idoso levando a uma menor atividade motora voluntária, acarretando problemas ósseos e musculares, comprometendo a manutenção da saúde óssea [19, 20]. Sabe-se que o tecido ósseo é adaptativo e dependente de fatores genéticos, hormonais, ambientais e biomecânicos que são estimulados através da movimentação e da atividade física[21].

Em estudo de revisão sistemática sobre a DA apontou que 13 dos 14 estudos analisados identificaram benefícios do exercício nessa patologia, evidenciando sua importância para a melhoria da funcionalidade e do desempenho de atividades da vida diária, aos distúrbios neuropsiquiátricos, à aptidão cardiovascular e cardiorrespiratório, flexibilidade, agilidade, equilíbrio, força e melhorias em alguns componentes cognitivos [22,23]. Em vista disso, o declínio físico associado também ao declínio cognitivo contribui para as desabilidades em idosos as quais geram prejuízos financeiros aos sistemas de saúde, nas pessoas com a DA e de seus cuidadores [24]. Adicionalmente, pessoas com a DA demonstram um risco maior para osteoporose, quedas e fraturas ósseas, quando comparados com idosos sem a doença[25].

Em decorrência da densidade mineral óssea (DMO) ser um importante preditor da saúde ou fraturas ósseas, sua relevância tem sido foco de estudos de associação e de comparação com a DA. Como em um estudo em que a DMO estava reduzida em ambos os gêneros nos estágios iniciais da DA quando comparado com pessoas sem a doença, independentemente do nível de atividade física, fumo, depressão, reposição hormonal ou do status da apolipoproteína E4. Não obstante, a baixa DMO está associada ao baixo volume total cerebral e déficits de memória, portanto o sistema nervoso central (SNC) participa diretamente na regulação da remodelação óssea através do hipocampo [4,26,27].

Por outro lado, a avaliação pela urina da proteína AD7c-NTP e da DMO pela densitometria óssea devem ser estudados para verificar possíveis preditores de saúde óssea associada às alterações no SNC em pessoas com a DA, por serem exames de baixo custo, não invasivos os quais demandam um tempo menor de realização. Com isso, pode ser o primeiro de muitos estudos que objetivam planejar estratégias de reabilitação e administração medicamentosa. Nesse contexto, este estudo assumiu a hipótese de que possam existir associações significativas negativas entre a proteína AD7c-NTP e a densidade mineral óssea em idosos com Doença de Alzheimer.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença de Alzheimer

A história da doença de Alzheimer (DA) iniciou em meados de 1906/1907 quando Alois Alzheimer, neuropatologista alemão, comunicou o primeiro episódio da doença que ocorreu em uma paciente de 51 anos que apresentava declínio da memória, acompanhado de vários déficits cognitivos e distúrbios de comportamento. Mas foi apenas em 1910 que ela ficou denominada como doença de Alzheimer (DA) por Kraepelin. Naquela época supunha-se que a desordem estivesse restrita a formas graves de demência pré-senil de evolução rápida, com presença abundante de placas senis e de emaranhados neurofibrilares. Desde 1970, a distinção entre as formas de demência pré-senil e senil ficou espúria pois, foi observado que ambas apresentam o mesmo substrato neuropatológico, sendo incluídas então como doença de Alzheimer [28;29].

DA é uma doença neurodegenerativa que geralmente tem início após a sétima década de vida, porém pode apresentar-se de forma precoce em adultos jovens (50 a 60 anos), acarretando alterações cognitivas em caráter irreversível, insidioso e reduz em torno de 50% a expectativa de vida, além disso, estima-se que mundialmente existam cerca de 27 milhões de pessoas com a DA e é mais prevalente - 60% a 70% - entre as demências [1,30,31].

2.1.1 Epidemiologia da DA

Nos países desenvolvidos, a incidência e prevalência de estudos sobre demência são numerosos, porém nos países em desenvolvimento esses estudos são escassos e obtém-se estimativas da prevalência através dos parâmetros obtidos nos países desenvolvidos [32].

Em 2005 a *Alzheimer Disease International* (ADI) reuniu um grupo de especialistas para definir um consenso para a demência com dados adquiridos nos últimos anos em 14 regiões analisados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)[33], obtendo como resultado a detecção de 24,2 milhões de pessoas com demência, elevando a cada ano essa prevalência a 4,6 milhões, caracterizando as taxas anuais de incidência (por 1000) para esses países em 10,5 para a América do Norte, 8,8 para a Europa Ocidental, 9,2 para a América Latina e 8,0 para a China e seus países vizinhos ocidentais em desenvolvimento, aumentando exponencialmente com a idade em todos os países, especialmente através das sétima e oitava décadas de vida [34].

Não obstante, os dados epidemiológicos referentes a DA, demonstram que as taxas duplicam a cada 5 anos após a idade de 60 anos e aumentam cerca de 0,17% ao ano, com idade entre 65 e 0,71, 1,0 e 2,92% ao ano, respectivamente, em 75, 80 e 85. No Brasil, a prevalência de demência é de 7,1% em indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo a doença de Alzheimer responsável por 55,1% dos casos. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano em 2004 em estudo realizado em São Paulo e 14,8 por 1.000 pessoas-ano em 2009 no estudo realizado no Rio Grande do Sul. Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, há estimativa de que cerca de 1,1 milhões de idosos sejam portadores sintomáticos da demência de Alzheimer no presente momento, além disso, com base na idade de aparecimento da doença a DA pode ser caracterizada de início precoce (< 65 anos) ou tardio (\geq 65 anos). A DA de início precoce é normalmente associada a questões genéticas interligadas [34,35,36].

2.1.2 Fisiopatologia da DA

O percurso neurodegenerativo da DA afeta principalmente as áreas cerebrais responsáveis pela formação da memória e pela aprendizagem, ocorrendo depósitos simultâneos de acumulação de placas senis e tranças neurofibrilares. As placas senis (PS) são resultado do acúmulo de polipeptídios β - amiloide (β A) – produtos do metabolismo da proteína percussora da β - amiloide (APP) que é uma glicoproteína transmembranar envolvida na plasticidade neuronal e formação de sinapses - e os emaranhados neurofibrilares (ENF) são resultado da hiperfosforilação da proteína TAU e podem ser observadas precocemente entre os 40-50 anos de idade,

principalmente na porção ântero-medial do lobo temporal e seu acúmulo é proporcional à idade em frequência e intensidade [28, 37,38,39].

O gene para APP está presente no cromossomo 21, e pode ser transcrito de formas alternativas originando mais de 10 tipos de isoformas e exerce uma função importante no desenvolvimento cerebral, neuroproteção, crescimento de neuritos e plasticidade sináptica[28]. Já os peptídeos β A são derivados da degradação dessa proteína e o metabolismo é regulado pela atividade das proteases e a redução no nível ou atividade dos fragmentos de APP, juntamente com o acúmulo da variante de 42 aminoácidos de β A (β A42), podem ter um papel crítico na associação da disfunção cognitiva associada à DA, particularmente em estágios precoces da doença [35]. As APP seguem duas vias metabólicas para a clivagem desta proteína, uma não – amiloidogênica e outra amiloidogênica governadas pelas enzimas α - secretase e β -secretase respectivamente [39,40]. Segundo a autora:

Normalmente, o metabolismo da APP segue uma via metabólica constitutiva via α secretase que promove a formação de um domínio proteico neurotrópico solúvel (sAPP α) o outro membranar (CT83) o qual é depois clivado pelas γ -secretases membranares, libertando dois polipeptídeos solúveis (AICID e P3) com funções nos processos de transmissão de sinal a nível intracelular e extracelular. No entanto, a APP também pode ser processada por outra via, envolvendo a atuação sequencial de β -secretase e γ -secretase que conduz à formação de duas formas distintas de β -amilóide: uma composta por polipeptídeos com 40 aminoácidos e outra maior, composta por 42 aminoácidos. O polipeptídeo com 42 aminoácidos (β -amilóide1-42) é considerado mais tóxico e apresenta uma maior capacidade de auto-organização em oligômeros sendo por isso considerado o precursor da fibrilogenesis e da formação das placas senis, portanto, a formação de placas senis no cérebro dos pacientes com esta patologia emerge de um desequilíbrio na produção e remoção/degradação dos polipeptídeos de β -amilóide [39].

Os ENF contém filamentos helicoidais pareados (FHP) originados da hiperfosforilação da proteína TAU e estão normalmente relacionados as alterações descritas o processo de envelhecimento normal – senescência e na DA, demências frontotemporal e doença de Pick [28,31].Essa proteína TAU é responsável pela organização funcional da rede intracelular de micro túbulos e sua atividade é regulada por processos de fosforilação e desfosforilação e por estar associada aos micro túbulos tornam-se abundantes no sistema nervoso central (SNC)[39].

Existe ainda na literatura a hipótese de que ocorre outra via de formação para o desenvolvimento da DA que é a via colinérgica [41]. A disfunção do sistema colinérgico é capaz de produzir deficiência cognitiva – memória – em animais, assim como em portadores da DA. Além disso, estudos mostraram [42] que ocorrem degeneração dos neurônios colinérgicos, reduzindo seus marcadores – colina acetiltransferase e acetilcolinesterase- no córtex cerebral de portadores da DA. Corroborando com esses achados, existem algumas evidencias experimentais que a excitação de receptores colinérgicos muscarínicos está associada à fosforilação da proteína TAU e a ativação desses receptores resulta em ativação da proteína Quinase C e conduz a inativação da proteína Quinase GSK-3. Além disso, como pode ocorrer anos antes do início da demência a deposição de peptídeos β A nas porções mediais dos lobos temporais, este compromete a neurotransmissão colinérgica, que somadas as reações gliais inflamatórias e oxidativas formam os ENF e as OS [43].

Atualmente outro fator preponderante para a etiopatogenia da DA são os fatores genéticos. Os fatores genéticos apresentam familiaridades e se comportam de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante, além disso, outros fatores associados podem desencadear a doença tendo como agentes etiológicos: a toxicidade a agentes infecciosos, o alumínio, substâncias reativas de oxigênio (ROS) e aminoácidos neurotóxicos, e a ocorrência de danos em micro túbulos e proteínas associadas[41]. Foram citadas ainda a descoberta de uma associação entre a DA e a síndrome de Down (SD), em que existe o gene da doença de Alzheimer no cromossomo 21 [41,44].

Fatores genéticos como a presença do alelo 4 da apolipoproteína E (APOE4), uma proteína carregadora de colesterol e codificada no cromossomo 19 envolvida no

metabolismo das placas neuríticas (PN), demonstrou maior associação em relação ao número de placas senis e placas vasculares, além da redução da função colinérgica [31,41]. A influência genética na expressão fisiopatológica e fenotípica da DA podem ser identificadas além das mutações genéticas e polimorfismos, como por exemplo na história familiar [45]. Não obstante, o estresse oxidativo que geralmente ocorre no processo de envelhecimento, pode levar à disfunção neuronal e morte celular, aumentando os marcadores periféricos e elevando a gravidade da disfunção cognitiva [39]. Contudo, existe ainda a seguinte hipótese:

O caráter lipofílico do peptídeo β -amilóide solúvel sugere que a interação deste com as membranas celulares pode promover alterações na organização dinâmica da membrana citoplasmática que desestabilizam a função sináptica, e assim induzir o processo neurodegenerativo que lhe está associado. A produção de peptídeos β -amilóide solúvel resulta de um metabolismo anormal da glicoproteína transmembranar, APP. Aparentemente, a organização lateral membranar surge espontaneamente a partir de interações preferenciais entre lipídios (e.g. esfingolipídios-colesterol, que originam as denominadas jangadas lipídicas ou “rafts”), mas também dependem da composição global dos lipídeos membranares estritamente associada ao metabolismo celular. Vários estudos suportam a hipótese de que nas condições saudáveis a APP e a sua enzima proteolítica (β -secretase) partilham diferentes domínios da membrana (rafts e em fase líquida desordenada). Assim, o processo neurodegenerativo associado à β -amilóide é prevenido pela regulação da composição lipídica membranar, ou seja, pelos mesmos processos que regulam o metabolismo lipídico. Portanto, o aumento da produção de β -amilóide é mais consequência do que causa das alterações na organização das membranas sinápticas. Estudos epidemiológicos mostram uma correlação positiva entre níveis elevados de colesterol no sangue (total e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL)) e nos níveis de β -amilóide no cérebro. Adicionalmente, pessoas que apresentam níveis elevados de colesterol durante a sua vida apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer [39].

2.1.3 Diagnóstico da doença de Alzheimer

Em 1994 foi proposta uma comissão formada por membros da Em 1994, foi composto um comitê pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)* para estabelecer os critérios clínicos e protocolos de pesquisa e descrição de procedimentos, tendo seus parâmetros revisados 5 anos depois pela academia americana de neurologia – Quadro 1 [35].

Quadro 1: Critérios para o diagnóstico clínico da doença de Alzheimer, segundo NINCDS – ADRDA (MCKHANN et al., 1984).

<p>I. Critérios para o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer PROVÁVEL:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Demência estabelecida por exame clínico e documentada pelo Mini Exame do Estado Mental, escala de demência de Blessed, ou avaliação similar, e confirmada por testes neuropsicológicos; 2) Déficits em duas ou mais áreas da cognição; 3) Piora progressiva da memória e outras funções cognitivas; 4) Ausência de distúrbio da consciência; 5) Início entre os 40 e 90 anos, mais frequentemente após os 65 anos; e 6) Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais que por si só possam provocar declínio progressivo de memória e cognição.
<p>II. O diagnóstico de doença de Alzheimer PROVÁVEL é auxiliado por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem (afasia), habilidade motora (apraxia) e percepção (agnosia); 2) Prejuízo nas atividades do dia-a-dia e padrões anormais de comportamento; 3) História familiar de demência (particularmente se confirmada por exame neuropatológico); 4) Exames laboratoriais compatíveis com o diagnóstico: <ol style="list-style-type: none"> a) Punção lombar: normal, pelas técnicas usuais; b) EEG: padrão normal ou alterações inespecíficas, como o aumento de ondas lentas; c) TC de crânio: atrofia cerebral, com progressão documentada por exames seriados.
<p>III. Outras características clínicas consistentes com o diagnóstico de doença de Alzheimer PROVÁVEL, após exclusão de outras causas de demência, incluem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) —Platôsl no curso progressivo da doença; 2) Sintomas associados: depressão, insônia, incontinência, delírios, ilusões, alucinações, incontinência verbal, explosões emocionais, agitação, distúrbios sexuais, perda de peso; 3) outras anormalidades neurológicas, observadas em alguns pacientes, especialmente com doença avançada e incluindo sinais motores, aumento de tônus muscular, mioclonias ou distúrbio da marcha; 4) Convulsões em doença avançada; 5) TC de crânio normal para a idade.
<p>IV. As características que tornam o diagnóstico de doença de Alzheimer PROVÁVEL incerto ou pouco provável incluem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Início abrupto; 2) Sinais neurológicos focais (tais como hemiparesia, déficits sensitivos, déficits em campos visuais, distúrbio da coordenação motora) no início do curso da doença; 3) Convulsões ou distúrbios da marcha nos estágios iniciais da doença.
<p>V. Diagnóstico clínico de POSSÍVEL doença de Alzheimer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pode ser feito com base na síndrome demencial, na ausência de outra alteração neurológica, psiquiátrica ou sistêmica suficiente para causar a

demência, e na presença de variação no início, apresentação ou curso clínico;

2) Pode ser feito na presença de uma segunda doença sistêmica ou neurológica suficiente para produzir demência, a qual não é considerada como a causa da demência;

3) Deve ser usado em estudos de pesquisa quando um único e gradualmente progressivo déficit cognitivo grave for determinado, na ausência de outras causas identificadas.

VI. Critérios para diagnóstico DEFINITIVO da doença de Alzheimer:

- 1) Critério clínico para provável doença de Alzheimer;
- 2) Evidência histopatológica obtida por biópsia/autópsia

Fonte: (MCKHANN et al., 1984; MORAES 2013)

Além dos critérios definidos pela NINCDS – ADRDA, existem testes neuropsicológicos que visam acessar e caracterizar fases de comprometimento cognitivo. O Mini exame do estado mental (MEEM) é o mais utilizado entre os testes de rastreio cognitivo, por ser de fácil reprodutibilidade, ser auto-avaliativo e de aplicação rápida, além de avaliar a capacidade de domínio e fornecer informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias, em que cada uma é planejada com o objetivo de avaliar as funções cognitivas como: a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto)[13,14,46].

O MEEM foi traduzido e adaptado para o Brasil [47] e no estudo que validou e foi verificado que o nível de escolaridade influenciava nas respostas e desempenho do teste. Nesse estudo, foram avaliados 530 indivíduos, classificados e divididos de acordo com a escolaridade e idade, ficando evidenciado que na comparação entre os níveis de escolaridade, foram constatadas diferenças significativas ($p < 0,0001$), não ocorrendo diferença significativa quando se comparado nível de escolaridade baixo e médio. Nesse sentido, foram estipulados então, valores de corte para cada grupo de escolaridade, a fim de evitar erros diagnósticos [46].

O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva. O nível de alfabetização do indivíduo pode influenciar no resultado [47,48], portanto será utilizado o ponto de corte que assume: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para pessoas

com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos [48].

A utilização do MEEM para analisar um quadro demencial em fase inicial, demonstrou-se falho, sendo reportado que a sensibilidade de detecção do declínio cognitivo leve (DCL) e DA foi de 18 % e 78 % respectivamente [49, 50]. Devido a essa sensibilidade, foi desenvolvida uma bateria de testes que serve para auxiliar na demanda de rastreio cognitivo na fase inicial, chamada avaliação cognitiva de Montreal (MoCa) [51,52].

MoCa foi desenvolvido através de uma percepção clínica de um dos autores, que avaliou a necessidade de avaliar os diversos domínios cognitivos que podem ser afetados durante a fase inicial da demência e que poderiam facilmente ser adaptados para testes de rastreio, envolvendo um maior número de palavras para testes de memória e evocação, além de outros campos como funções executoras, de processamento e linguagem. Portanto, o MoCa acessa diferentes domínios como: atenção, concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso – construtivas, conceituação, cálculo e orientação. O escore total é de 30 pontos, sendo que escore acima de 26 é considerado padrão cognitivo normal [52,53].

O teste do desenho do relógio (TDR) busca caracterizar disfunções executivas que podem preceder os distúrbios de memória nas demências e traduz o padrão de funcionamento frontal e temporoparietal. Ele pode ser utilizado de forma individual ou associado na bateria de testes MoCa. Existem descritos na literatura que pessoas com normalidade nos scores do mini exame mental apresentam scores no teste de relógio que caracterizam disfunção, além de ser de fácil manejo e resposta. A pontuação é dividida em 2 grupos em que a pontuação ≤ 7 sugere padrão de anormalidade, pontuação entre 6-8 sugere padrão de suspeita, pontuação entre 9-10 sugere padrão de desempenho normal [54].

Existem ainda outros meios para a obtenção do diagnóstico da DA. O escore de Avaliação Clínica (CDR) busca caracterizar o nível da doença de Alzheimer (em ausência, suspeita, leve, moderado e grave). O CDR é um instrumento respondido pelo cuidador/familiar sobre a cognição e comportamento, e a influência das perdas cognitivas na capacidade de realização de AVD. Este instrumento possui 6 categorias cognitivo-comportamentais (memória, orientação, julgamento ou solução de

problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais), classificadas em pontos (0= nenhuma alteração, 0,5= questionável, 1= demência leve, 2= demência moderada, 3= demência grave) [5,55].

Outro fator diagnóstico que pode ser realizado são as análises realizadas através de biomarcadores. As análises dos biomarcadores mais utilizados foi descrito em um estudo realizado em 2011 [56], que analisava as bases diagnósticas da DA no Brasil:

- a) Biomarcadores de “assinatura Patológica”: existem evidências de correlação entre os depósitos de β – amiloide in vivo e as fases demenciais da DA, porém a literatura ainda aponta dificuldades para a utilização dessas técnicas, como: disponibilidade e custo, ausência de padronização dos critérios qualitativos e quantitativos para a diferenciação entre os grupos, indicação do valor de prognóstico dentre outros.
- b) Biomarcadores De Degeneração Neuronal: Existe atualmente grau de evidência incluindo estudos de correlação com necropsia que demonstram elevada acurácia diagnóstica da DA através da determinação de déficits metabólicos e perfusionais em córtex de associação bilateral. Contudo, estes achados não são absolutamente específicos e podem ser observados em associação com outras condições neurológicas (como doença de Parkinson e demência vascular)
- c) Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR): O exame do LCR integra a propedêutica complementar do diagnóstico de diversas causas de demência. É de grande utilidade para a identificação de quadros demenciais infecciosos do sistema nervoso central; em quadros demenciais de doenças inflamatórias e autoimunes; Na DA existem biomarcadores no LCR que determinam uma “assinatura patológica” da afecção. Esta inclui duas alterações: (1) diminuição da proteína β -amiloide, principal componente das placas neuríticas; (2) aumento das proteínas tau e tau-fosforilada, devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares [56].

2.2 AD7c- NTP: Proteína de cadeia neural

2.2.1 AD7c-NTP e o diagnóstico da DA

A AD7c-NTP – também conhecida como proteína de cadeia neural – que são um grupo de proteínas cerebrais com imunorreatividade cruzada, que podem ser desenvolvidos durante ou estar relacionado as lesões da DA sendo descoberta através de um estudo realizado em 1997 [57], em que consistiu em isolar um DNA com sequencias de ALU, em uma porção de expressão cerebral de pessoas com a DA. Essa proteína apresenta aproximadamente 41 kD nos processos axonais longos que emergem dos corpos nervosos celulares. Esses estudos eram focados na identificação das causas da DA em especial, as ligadas as alterações genéticas [12]. Em uma biopsia pós – morte foram encontradas 375 sequencias de aminoácidos relacionadas a proteína, sendo que a de 21 kD e 39-42 kD estão associadas a expressão da DA, correlacionando-se com a germinação neurodegenerativa e desconexão sináptica, gerando evidencias de que existe o excesso dessa proteína nos cérebros de pessoas com a DA em especial nos focos de lesões neurodegenerativas, sendo detectável no início da doença tanto no liquido cefalorraquidiano (LCR) quanto na urina, além disso, a expressão excessiva da proteína em células neuronais transfectadas causa apoptose e função mitocondrial prejudicada [57,7].

Estudo realizado em 1998 [15] demonstrou que as proteínas imunorreativas da AD7c-NTP, possuem a mesma massa molecular que as encontradas no LCR e tecido cerebral, além de possuírem precisões parecidas. Nesse contexto, o estudo enfatiza que o AD7c-NTP é um biomarcador excelente que pode ser útil na avaliação clínica de rotina de pacientes idosos em risco para AD, possuindo uma especificidade e sensibilidade de 89% para esse tipo de biomarcador quando comparado em grupos de pessoas com a DA e o grupo controle [57].

2.2.2 AD7c-NTP e a DMO

Por volta da segunda e terceira décadas de vida, o sistema muscular alcança sua maturação, desenvolvendo a permanência da força máxima estável nas duas décadas seguintes. Porém em torno da sexta década de vida, a redução da força muscular máxima sofre uma redução de cerca de 10% por década de vida, ocorrendo mais frequentemente em mulheres que são afetadas ao longo do desenvolvimento motor com alterações hormonais que acentuam as alterações naturais da cartilagem óssea e que associadas as alterações biomecânicas podem agravar estados degenerativos e conseqüentemente a diminuição da função locomotora, flexibilidade, equilíbrio e independência funcional [58].

Quando o processo de envelhecimento do sistema muscular é acompanhado por processo neurodegenerativo, a ocorrência do agravamento da perda óssea e o aumento do número de quedas associadas a fraturas torna-se elevado. Estudos comparativos associando a progressão da perda neuronal e déficits funcionais com a evolução dos processos de perda óssea em idosos com a DA [3,4], verificaram que com a progressão da doença os níveis de concentração de cálcio foram menores e a degeneração hipotalâmica maior. Portanto, o sistema nervoso central (SNC) participa diretamente na regulação da remodelação óssea através das ações do hipotálamo [27]. Dessa forma, mediante às afirmações obtidas por dados clínicos, neuropatológicos e de neuroimagem sugerem essas ações do SNC no metabolismo ósseo refletindo na DMO, estando relacionadas com a vitamina D que não somente atua na saúde óssea, mas também atua na manutenção da função cerebral, pois níveis reduzidos da vitamina aumenta o risco de desenvolvimento da DA [59].

No início dos anos 2000 vários estudos evidenciaram uma correlação entre o aparecimento do alelo E4 da apolipoproteína com os resultados da baixa densidade mineral óssea e osteoporose [53]. Não obstante, em 2010 [60] foi publicado um artigo em que discutia sobre a relação entre DMO e o risco do desenvolvimento da DA. Nesse estudo ficou evidenciado que após cinco anos de análise existia uma correlação negativa da perda óssea em relação a DA, além da associação com o tabagismo e alcoolismo. Esses resultados, confrontaram os obtidos em 2003 [26] em que foi demonstrado que a DMO estava reduzida em ambos os gêneros nos estágios iniciais da DA quando comparado com pessoas sem a doença, independentemente

do nível de atividade física, fumo, depressão, reposição hormonal ou status da apolipoproteína E4.

Outro fator importante, é que a fosforização da proteína TAU faz com que ocorram implicações no mecanismo de transporte neuronal, não ocorrendo a transmissão de sinais elétricos e nutrientes para os sistemas em especial, aos sistemas ósseo e muscular, uma vez que 1% aproximadamente do cálcio do organismo encontra-se nas estruturas neuronais e ocorre uma diminuição das respostas elétricas pelo neurônio motor, afetando a resposta de contração muscular [17]. Nesse sentido, vale ressaltar que, a mesma concentração existente da proteína AD7c-NTP é encontrada na urina quanto no LCR, rico em proteína *TAU*, podendo haver uma relação entre a AD7c- NTP e a saúde óssea [12,7,61].

3 JUSTIFICATIVA

Apesar de anos de pesquisa, sobre a eficácia e acurácia da análise de biomarcadores de urina para a detecção precoce da doença de Alzheimer, a maioria dos estudos publicados, apenas enfatizam a qualidade diagnóstica através do kit específico para este fim, bem como análises comparativas da concentração da proteína relacionada a evolução da doença. Sendo assim, se faz necessária a abordagem da proteína com outros marcadores da doença, bem como identificar quais as ligações que a degradação óssea pode ter com os biomarcadores, uma vez que a inter-relação da proteína AD7c-NTP com a proteína Tau faz com que ocorra uma toxicidade no hipocampo e os nutrientes necessários para os sistemas ósseos e musculares não chegam de forma efetiva e assim, desenvolver novos caminhos para evidências científicas em torno do tema.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a relação dos níveis da AD7c-NTP com a DMO em pessoas diagnosticadas com a doença de Alzheimer nas fases leve e moderada.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I. Determinar se existem correlações entre os valores da DMO de rádio 33% e a proteína *AD7c-NTP*;
- II. Determinar se existem correlações entre os valores da DMO de quadril total e colo e a proteína *AD7c-NTP*;
- III. Determinar se existem correlações entre os valores da DMO de lombar nos sítios de L1 a L4 e a proteína *AD7c-NTP*;
- IV. Determinar se existem correlações entre os valores da DMO de lombar total e a proteína *AD7c-NTP*;
- V. Determinar se existem correlações entre os valores da DMO de e a proteína *AD7c-NTP*;
- VI. Determinar se existem correlações entre os valores cognitivos do CDR e a proteína *AD7c-NTP*;
- VII. Determinar se existem correlações entre padrões cognitivos avaliados através do MEEM e MoCa e a proteína *AD7c-NTP*;

5 MÉTODO

O estudo caracterizou-se como transversal, pois as extrações ocorreram em um único momento e seu delineamento aplicamos métodos qualitativos e quantitativos para preencher as informações sobre possíveis fatores preditores, além de ser descritivo e correlacional visto que explorou conteúdos e dados advindos da observação de informações da literatura científica, prontuários, entrevistas individuais, avaliações físicas e cognitivas, avaliação da densidade mineral óssea e urina. [62].

5.1 Participantes

Os participantes foram recrutados de forma não probabilística, por meio de divulgação em redes sociais, palestras no centro de medicina do idoso do Hospital Universitário de Brasília e centros de convivência para idosos. Os participantes foram incluídos nos seguintes critérios: Diagnóstico da DA assinado por médico especialista da área e que se encontre nas fases iniciais e moderadas da doença; Apresentar CDR entre 0,5 e 2,0; Idade acima de 60 anos que não tenham significativos problemas de saúde e/ou incapacidades que os impeçam de participar das baterias de testes ou que possam ter seus problemas agravados devido à participação no estudo; Aceitar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo. Foram excluídos pelos seguintes critérios os participantes que apresentaram: hematúria; doença neuro degenerativa diferente do objeto de estudo; afasias e apraxias; tumores malignos; fraturas ou lesões musculares anteriores a 12 meses da coleta de dados; trauma craniano com perda de consciência e/ou amnesia pós-traumática; ter realizado exame com contraste de iodo ou bário até duas semanas antes das coletas; Ter Índice de Massa Corporal maior do que 30,0 kg/m². Todos os critérios foram avaliados pelo pesquisador principal, que participou de todas as fases da coleta. As análises de prontuários foram realizadas dentro do arquivo no Hospital Universitário, as coletas de questionários, anamnese, entrega da urina e análise da densidade mineral óssea, foram realizadas em dois locais – Faculdade de Educação Física e Faculdade de Ceilândia - de acordo com a disponibilidade de cada participante.

5.2 Ética

Os participantes foram informados sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TLCE) que antecedeu ao início da pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ceilândia CEP/FCE, protocolo CAAE 72217317.2.0000.8093.

5.3 Procedimentos

Inicialmente foram realizadas análises de prontuários de todos os idosos atendidos no centro de medicina do idoso no período de janeiro de 2016 a agosto de 2017. Essas análises foram realizadas entre agosto e novembro de 2017, seguindo para a realização da palestra de orientação sobre a doença de Alzheimer e cuidados paliativos, realizando o convite para a participação do projeto de pesquisa. Após a caracterização dos voluntários que aceitaram a participação no projeto, foram realizadas palestras em centros de convivência e clínicas de fisioterapia com a finalidade de agregar um número maior de voluntários.

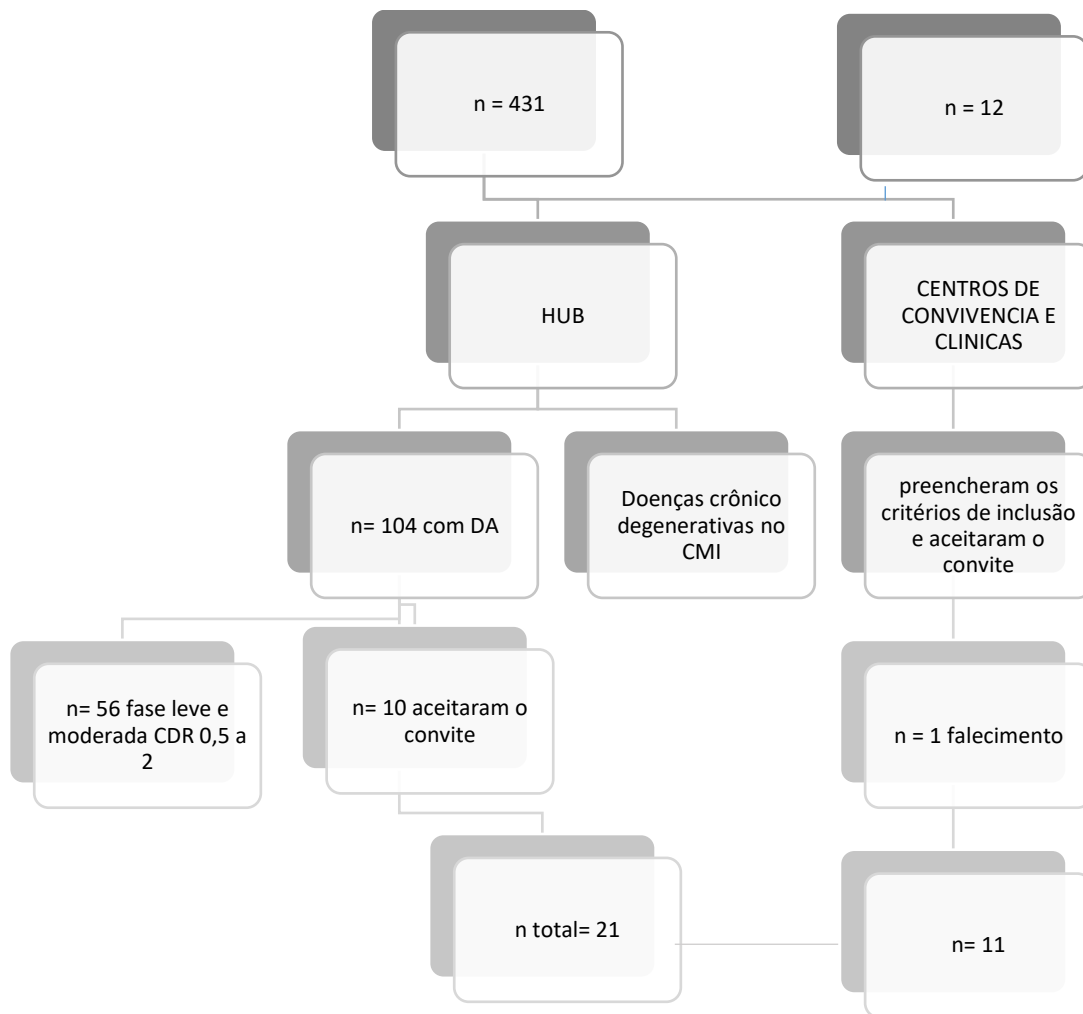


Figura 01 – Fluxograma do estudo

5.4 Procedimento de avaliação

Antes do início das avaliações, a fisioterapeuta e pesquisadora responsável, formou uma equipe de: terapeuta ocupacional - discente do programa de pós-graduação em ciências da reabilitação -, uma aluna bolsista do PIBIC - área fisioterapia da Faculdade de Ceilândia-, e duas educadoras físicas. Foram realizados cinco encontros para treinamento dos questionários e mais cinco encontros para treinamento no aparelho de avaliação da densidade mineral óssea, tanto na faculdade de educação física quanto na faculdade de Ceilândia. Todos os avaliadores envolvidos foram treinados para desenvolver a leitura dos questionários de forma, clara e sem pressa, a fim de se obter a melhor resposta de cada participante. A

avaliação foi realizada em um único momento e foi composta da anamnese estruturada que continha dados epidemiológicos e sobre atividades de vida diária, além de avaliação físico - funcional contendo os seguintes questionários e bateria de testes: 1) Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI), 2) Mini exame do estado mental (MEEM), 3) Avaliação Cognitiva Montreal (MoCa), 4) Teste do relógio, 5) Escore de Avaliação Clínica (CDR). Após a primeira bateria de questionários e testes foram coletados os potes com a urina e realizada a avaliação da densidade mineral óssea, por meio do Aparelho de Absorciometria de raio X de dupla energia (DXA).

5.4.1 Questionário de Baecke modificado para idosos – QBMI

O QBMI é aplicado sob forma de entrevista e tem como referência os últimos 12 meses dividido em três seções. Os escores são obtidos através de perguntas específicas e pela relação entre o tipo, frequência e intensidade da atividade. Escores menores, nesse instrumento, representam um menor nível de atividade física realizado pelo sujeito [63].

5.4.2 Mini exame do estado mental – MEEM

A capacidade de domínio e informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, foram avaliados através do MEEM e seu escore pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva. De acordo com os autores Bertolucci et al., (1994) e Brucki et al., (2003), o nível de alfabetização do indivíduo podem influenciar no resultado, portanto será utilizado o ponto de corte de acordo com Brucki et al., (2003) que assume: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para pessoas com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos.

5.4.3 Avaliação cognitiva de Montreal – MoCa

A avaliação cognitiva de Montreal MoCa, é um instrumento de rastreio para deficiência cognitiva leve, que acessa diferentes domínios: atenção, concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso – construtivas, conceituação, cálculo e orientação. O escore total é de 30 pontos, sendo que escore acima de 26 é considerado padrão cognitivo normal. Ele é utilizado em alguns estudos para garantir que o nível de alfabetização não influencie no resultado [13,14,61].

5.4.4 Teste do relógio

Este instrumento busca caracterizar disfunções executivas podem preceder os distúrbios de memória nas demências e traduz o padrão de funcionamento frontal e temporoparietal. Existem descritos na literatura que pessoas com normalidade nos scores do mini exame mental apresentam scores no teste de relógio que caracterizam disfunção, além de ser de fácil manejo e resposta. Esse teste está inserido na bateria de testes da Avaliação cognitiva de Montreal, mas para melhor resposta e visibilidade foi extraído e realizado sozinho [13,14].

5.4.5 Escore de Avaliação Clínica – CDR

Este instrumento busca caracterizar o nível da doença de Alzheimer (leve à moderado). O CDR foi respondido pelo cuidador/familiar sobre a cognição e comportamento, e a influência das perdas cognitivas na capacidade de realização de AVD. Este instrumento possui 6 categorias cognitivo-comportamentais (memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais), classificadas em pontos (0= nenhuma alteração, 0,5= questionável, 1= demência leve, 2= demência moderada, 3= demência grave) [5,55].

5.4.6 Coleta de urina e análise da proteína AD7c- NTP

O protocolo foi seguido de acordo com o dos estudos [13,14,61], em que foram coletados 10 mililitros da primeira urina da manhã, armazenadas em bolsas de gelo até o deslocamento para o laboratório de análises para que fossem armazenadas a 4° e com avaliador cego. As análises foram realizadas de acordo com as normas do fabricante do kit Elisa da mybiosouche.com - disponível em: https://www.mybiosource.com/prods/ELISA-Kit/Human/Alzheimer-associated-neuronal-thread-protein/AD7C-NTP/datasheet.php?products_id=726151 - que deve ser utilizado para amostras de: soro, plasma, sobrenadantes da cultura celular, fluido corporal, para tipos de ensaio competitivo e faixa de detecção em 0.5-10 ng / mL e sensibilidade 0,1 ng / mL [61].

5.4.7 Análise da Densidade mineral óssea.

Para a análise da DMO e a composição corporal, foi utilizado o Aparelho de Absortometria de raio X de dupla energia (DXA) da marca GE Medical Systems Lunar, encore versão 10,14,022. Foram analisadas as vértebras da coluna lombar (L2-L4), colo do fêmur direito, radio direito em 33% e composição corporal através das variáveis: percentual de gordura, índice de massa corporal (IMC), estatura, massa corporal. O aparelho foi calibrado antes das avaliações conforme recomendações do fabricante. Adicionalmente fora avaliado o coeficiente de variação da máquina para controle de qualidade e resultou em uma variação $< 0,5\%$.

Durante a realização da medida da composição corporal, o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, braços ao longo do corpo e pernas afastadas e fixadas entre os tornozelos e acima dos joelhos com a faixa de contenção.



Figura 2. Posicionamento correto para avaliação da composição corporal.
Fonte: próprio autor.

Para a avaliação do colo femoral e coluna lombar o avaliado permanecia em decúbito dorsal, com os braços cruzados na região peitoral e as pernas afastadas e apoiadas na haste.



Figura 3. Posicionamento para avaliação do colo femoral e coluna lombar.
Fonte: próprio autor.

Para a avaliação da DMO do rádio, o avaliado permaneceu sentado em uma cadeira ao lado da maca do DXA, com as pernas apoiadas ao solo e antebraço em 90° apoiado no suporte em um suporte específico e flexionadas em ângulo de 90°, estando os braços apoiados na plataforma de apoio.



Figura 4. Posicionamento para avaliação da DMO em região de rádio.
Fonte: próprio autor.

5.5 Análise dos dados

Os dados foram descritos como média e desvios padrão para variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas. Para verificação da normalidade dos dados o teste de Shapiro Wilk foi realizado. A relação entre a proteína com a DMO dos sítios e com DMO total do corpo foi avaliada por meio da correlação de Pearson. O tau de Kendell foi calculado para verificar a relação da densidade mineral óssea com o nível da doença de Alzheimer pelo (CDR). O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$. Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico ciências sociais (SPSS) versão 22.0.

6 RESULTADOS

A tabela 1 demonstra as características das variáveis descritivas. Foi observada uma prevalência do gênero feminino com $n = 13$ (61.9%) e $n = 8$ (38.1%) para o gênero masculino. Observa-se também que um maior número de indivíduos demonstra baixo nível de atividade física e o nível urinário da proteína AD7 foi de $2,977(\pm 0,398)$, padrão próximo ao encontrado na literatura dentro dos padrões de concentração para população com a DA.

Tabela 1 – Caracterização descritiva da amostra.

	(n=21)			
	<i>f</i>	Média	±	DP
Idade (anos)		75,90	±	8,68
Estatura (cm)		156,85	±	7,75
Massa corporal (kg)		61,80	±	9,83
Percentual de Gordura		35,33	±	5,83
Gênero				
Homens (<i>f</i>)	8			
Mulheres (<i>f</i>)	13			
CDR				
Suspeita (<i>f</i>)	6			
Leve (<i>f</i>)	7			
Moderado (<i>f</i>)	8			
Moca (pontos)		8,810	±	8,177
MEEM (pontos)		14,095	±	8,123
Nível de atividade física				
Baixo (<i>f</i>)	16			
Moderado (<i>f</i>)	4			
Alto (<i>f</i>)	1			
AD7-C –NTP(pg/mL)		2,977	±	0,398
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (g/cm³)				
Corpo		1,002	±	0,102
Punho		0,757	±	0,167
Lombar (L2 – L4)		1,110	±	0,149
Colo do fêmur		0,776	±	0,113

m = metros; kg = quilogramas; f = frequência; DMO = Densidade mineral óssea; CDR = escore clínico de demência; MoCa = avaliação cognitiva de montreal; MEEM = mini exame do estado mental; pg/ml = picograma por mililitro; g/cm³ = gramas por centímetro cúbico.

Tabela 2 – Níveis da Ad7c-NTP de acordo com o CDR.

CDR	Media ± DP Ad7c-NTP Pg/ml	f
SUSPEITA	3,013± 0,270	6
LEVE	2,915± 0,502	7
MODERADO	3,005± 0,398	8

CDR= escore clínico de demência; pg/ml = picograma por mililitro

A classificação da saúde óssea de acordo com a OMS (2014), define que o T score Normal é de até - 1, Osteopenia entre -1 e -2,5 e a Osteoporose Igual ou inferior a -2,5 [33]. A maior prevalência para a categoria “osteopenia” foi observada nos três sítios analisados com uma frequência (percentual) de 9 (42,90%) para o punho, de 15 (71%) para o colo do fêmur e de 9 (71,40%) para o sítio lombar.

Já na tabela 3, não foi possível observar associação linear significativa entre a proteína AD7c-NTP com a DMO de nenhum dos sítios.

Tabela 3 – Correlação entre AD7c- NTP e Densidade Mineral Óssea em punho, quadril e lombar (L2-L4)

Coeficiente de Correlação AD7c- NTP	DMO Punho D	DMO Quadril D colo	DMO Quadril total	DMO LOMBAR (L2- L4)	DMO TOTAL
Coeficiente de Pearson	,093	,009	-,097	,134	-,251
p-valor	,690	,968	,674	,562	-,271

DMO = densidade mineral óssea; p-valor = probabilidade de significância; n= amostra total

Na tabela 4 pode ser observado um maior valor de coeficiente para a variável MoCa, demonstrando uma relação negativa franca e não significativa com a proteína.

Tabela 4– Correlação entre a AD7c-NTP e Cognição MEEM e MoCa

Coeficiente de Correlação AD7c-NTP	MEEM	MoCa
Coeficiente de Pearson	-,243	-,266
p-valor	,288	,243

MoCa = avaliação cognitiva de Montreal; MEEM = mini exame do estado mental n= amostra total; p- valor = probabilidade de significância.

7 DISCUSSÃO

As relações dos valores da AD7c-NTP com a DMO nesse estudo não foram significativas. Porém, em estudo realizado em 294 chineses saudáveis entre os anos de 2012 e 2013, foram observados o aumento na concentração da proteína com o aumento da idade, bem como a diminuição dos padrões cognitivos com diferenças significativas entre os gêneros, em que o gênero feminino possuía maior concentração dos níveis [13]. Nesse estudo foram verificados que a progressão da idade e os níveis da proteína foram maiores no gênero masculino quando comparados ao feminino. Além disso, foram observados que 68,3% dos participantes avaliados eram do gênero feminino e quando a amostra foi reduzida para somente idosos na fase inicial e moderada, essa prevalência se manteve, ocorrendo em 63,4% dos casos avaliados.

Estudos [12,13,14] relatam a presença de níveis elevados de NTP nas áreas cerebrais e urina em pessoas com a DA, além da especificidade de aproximadamente 80 a 90 % de acurácia quando usada essa dosagem para o diagnóstico precoce da DA [12,13,14]. No estudo realizado por Youn [61], a média de concentração da proteína AD7c-NTP encontrada em 49 idosos com idade média de 72,2 anos, foi de 2.688 pg/ml, valor semelhante encontrado nesse estudo que foi de 2.977 pg/ml.

Em contrapartida, de forma linear e diretamente proporcional, os níveis da proteína eram maiores em pessoas com CDR 1,0 quando comparados com CDR 0,5 e não obteve diferenças significativas quando comparados ao CDR 2,0 corroborando com os dados achados nesse estudo. Complementar a essas evidências, as notas de corte para a definição dos parâmetros de avaliação da proteína ainda são pouco estudadas, porém observa-se um padrão diretamente proporcional em relação a idade e a concentração da proteína também em idosos saudáveis [13].

Não obstante, os valores dos testes cognitivos não demonstraram associação com a proteína em que os valores de correlação foram para o MEEM de -,243 e para o MoCa de -,266, ao serem avaliadas separadamente e esse fato pode ser desencadeado pela heterogeneidade da amostra, bem como o número reduzido de voluntários. Quando os valores são avaliados em conjunto com o nível da proteína [13,14] os parâmetros cognitivos se apresentaram maiores naqueles que não

possuem demência do que aqueles diagnosticados com a DA ou com declínio cognitivo, bem como os níveis da proteína, mesmo não ocorrendo significância entre os valores achados para DA e declínio cognitivo. Nesse estudo foram observadas diferenças de pontuação entre os testes em que a média encontrada para o MEEM foi de $14,095 \pm 8,123$ e para MoCa foi de $8,810 \pm 8,177$, esses valores diferem com o estudo de Andreatto [66] que avaliou 24 idosos com provável DA, a média do MEEM $21,3 \pm 3,8$ e o MoCa $14,9 \pm 4,9$ para idosos com grau leve da DA.

A AD7c-NTP tem sido relatada por vários estudos como um excelente biomarcador para diagnóstico da DA. Porém, nenhum estudo correlacionou os níveis urinários dessa proteína com os a DMO. Na fase inicial da doença já é verificado um baixo nível de atividade física, associada às diminuições de padrões de massa óssea e de função cognitiva, com perdas de massa cerebral diretamente relacionadas com a gravidade da perda óssea [3,4]. Nesse estudo, pode ser verificado que independentemente do gênero, o nível de atividade física foi considerado baixo 76,2% mesmo não ocorrendo uma correlação significativa com a DMO.

Contudo, as respostas encontradas foram divergentes as hipóteses questionadas no estudo, em que não ocorreram as correlações esperadas, no tocante a proteína AD7c- NTP. Esses achados justificam-se por ser um estudo preliminar, mas respostas paralelas ao estudo, continuam mostrando alinhamento com o embasamento literário em que a DMO em idosos com DA em fase inicial são de fato mais baixas, mas também, não possuíam relação com os níveis cognitivos.

8. CONCLUSÃO

A proteína AD7c- NTP tem sido foco de vários estudos ao longo dos anos em que seus dados são correlacionados as mais diversas variáveis como nível de concentração em relação a idade, comprometimento cognitivo e tipo de demências. Nesse estudo de caráter preliminar, foram encontrados dados secundários compatíveis com a literatura. Porém, ao correlacionar a proteína AD7c-NTP com as variáveis de densidade mineral óssea não foram encontradas associações lineares significantes, assim como não foram encontradas correlações significativas com a evolução da doença.

9.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goyanna, N. F., Freitas, C. A. S. L., Brito, M. D. C. C., Netto, J. J. M., & Gomes, D. F. Idosos com doença de Alzheimer: como vivem e percebem a atenção na estratégia saúde da família. *Revista de Pesquisa: Cuidado é fundamental online*, 2017. 9(2), 379-386.
2. Instituto brasileiro de geografia e estatística. Arranjos populacionais e concentrações urbanas do Brasil. Rio de Janeiro, 2015.
3. Loskutova N, Honea R, Brooks W, Burns J. Reduced Limbic and Hypothalamic Volumes Correlate with Bone Density in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;20(1):313-322.
4. Loskutova N, Honea R, Vidoni E, Brooks W, Burns J. Bone Density and Brain Atrophy in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18(4):777-785.
5. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2412.
6. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;.
7. Zhang, J., Zhang, C. H., Li, R. J., Lin, X. L., Chen, Y. D., Gao, H. Q., & Shi, S. L. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014 40(1), 153-159.
8. Shi S, Zang J.A. Literature review of AD7c-NTP as a biomarker for Alzheimer's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013; 16(3):307.
9. Medeiros, I. M. P. J., Securella, F. F., Santos, R. D. C. C. S., & Silva, K. M. R. A influência da fisioterapia na cognição de idosos com doença de Alzheimer. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, 2016 12(29), 15-21.
10. Maes O, Schipper H, Chertkow H, Wang E. Methodology for Discovery of Alzheimer's Disease Blood-Based Biomarkers. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2009;64A(6):636-645.
11. Nitrini, R., Caramelli, P., Bottino, C. M. C., Damasceno, B. P., Brucki, S. M. D., & Anghinah, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. *Arq neuropsiquiatr*, 2005 63(3-A), 720-72
12. Levy S, McConville M, Lazaro G, Averbach P. Competitive ELISA studies of neural thread protein in urine in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2007;21(1):24-33.
13. Ma L, Chen J, Wang R, Han Y, Zhang J, Dong W et al. Alzheimer-associated urine neuronal thread protein level increases with age in a healthy Chinese population. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(12):2118-2121.
14. Ma L, Wang R, Han Y, Sheng S, Zhu J, Ji Z et al. Development of a Novel Urine Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein ELISA Kit and Its Potential Use

- in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2015;30(4):308-314.
15. Ghanbari H, Ghanbari K, Beheshti I, Munzar M, Vasauskas A, Averbach P. Biochemical assay for AD7C-NTP in urine as an Alzheimer's disease marker. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 1998;12(5):285-288.
 16. Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. D. J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2002 21(4), 253-261.
 17. Morales G I, Farías G G, Maccioni B R. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2010;48(1).
 18. Wong S, Lau E, Li M, Chung T, Sham A, Woo J. The prevalence of Apo E4 genotype and its relationship to bone mineral density in Hong Kong Chinese. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2005;23(3):261-265.
 19. Vieira, H. C., José, A., & Xavier, D. Hiperparatireoidismo como causa de demência reversível em idosos. *Revista medica de minas gerais*, 2015 volume 25.4
 20. Zidan, M., Arcoverde, C., Araújo, N. B. D., Vasques, P., Rios, A., Laks, J., & Deslandes, A. Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2012 39(5), 161-5.
 21. Ocarino, N. D. M., & Serakides, R. Efeito da atividade física no osso normal e na prevenção e tratamento da osteoporose. *Rev. Bras. Med. Esporte*, 2006 12(3), 164-168.
 22. Hernandez, S. S., Coelho, F. G., Gobbi, S., & Stella, F. Effects of physical activity on cognitive functions, balance and risk of falls in elderly patients with Alzheimer's dementia. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2010 14(1), 68-74.
 23. Hernández, S. S., Sandreschi, P. F., da Silva, F. C., Arancibia, B. A., da Silva, R., Gutierrez, P. J., & Andrade, A. What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. *Journal of aging and physical activity*, 2015 23(4), 659-668.
 24. Buchner D. Falls and Fractures in Patients With Alzheimer-Type Dementia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1987;257(11):1492-4
 25. Weller I. The relation between hip fracture and alzheimer's disease in the canadian national population health survey health institutions data, 1994–1995. *Annals of Epidemiology*. 2000;10(7):461.
 26. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis International*. 2003;14(S3):13-18.
 27. Takeda S. Central control of bone remodeling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;328(3):697-699.
 28. Freitas E. *Tratado de geriatria e gerontologia* (3a. Ed.). Grupo Gen - Guanabara Koogan; 2000.
 29. Cecato, J. F., Montiel, J. M., Bartholomeu, D., & Martinelli, J. E. Poder preditivo do moca na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2014 17(4), 707-719.
 30. Da Silva Gonçalves Fernandes, J., & Siqueira de Andrade, M. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde e Doenças*, 2017 18(1).

31. Lopes, E. D. O. Análise de medidas em grafos para conectividade funcional em redes de modo padrão na demência da doença de Alzheimer leve utilizando técnicas de aprendizado de máquina. Dissertação de mestrado 2016 <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/312857>
32. Scazufca, M., Cerqueira, A. T. D. A. R., Menezes, P. R., Prince, M., Vallada, H. P., Miyazaki, M. C. O. S., ... & Matsuda, C. M. C. B. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. *Revista de Saúde Pública*, 2002;36, 773-778.
33. Ministério da Saúde [Internet]. Bvsmms.saude.gov.br. 2014. Http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0224_26_03_2014.htm
34. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(3):137-152.
35. Moraes, C. F. Associação de marcadores imunogenômicos com a ocorrência da demência de Alzheimer. Dissertação de mestrado 2013 <http://repositorio.unb.br/handle/10482/13563>
36. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health*. 1998;88(9):1337-1342.
37. Florent-Bécharde S, Desbène C, Garcia P, Allouche A, Youssef I, Escanyé M et al. The essential role of lipids in Alzheimer's disease. *Biochimie*. 2009;91(6):804-809.
38. O'Brien R, Wong P. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Neuroscience*. 2011;34(1):185-204.
39. Ferreira, M. J. F. *Alterações fisiopatológicas em órgãos periféricos na doença de Alzheimer: uma visão global do stresse oxidativo e lipidômica no fígado* Dissertação de mestrado.2016 <http://hdl.handle.net/10348/6379>
40. C. Cardenas-Aguayo M, C. Silva-Lucero M, Cortes-Ortiz M, Jimnez-Ramos B, Gmez-Virgilio L, Ramrez-Rodrguez G et al. Physiological Role of Amyloid Beta in Neural Cells: The Cellular Trophic Activity. *Neurochemistry*. 2014;.
41. Sereniki, A., & Vital, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, 2008;30(1 supl 0).
42. Auld D, Kornecook T, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in Neurobiology*. 2002;68(3):209-245.
43. Martelli, A., & Martelli, F. P. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. *Uniciências*, 2015; 18(01).
44. Malamud, N. Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging. In *Aging and the Brain* (pp. 63-87). 1972; Springer, Boston, MA.
45. Aprahamian, I., Martinelli, J. E., & Yassuda, M. S. (2009). Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, 7(6), 27-35.
46. Abreu, I. D. D., Forlenza, O. V., & Barros, H. L. D. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev. Psiquiatr. Clín.(São Paulo)*, 2005; 32(3), 131-136.

47. Bertolucci, P. H., Brucki, S. M., Campacci, S. R., & Juliano, Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 1994; 52(1), 1-7.
48. Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Okamoto, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2003
49. WIND A, SCHELLEVIS F, VAN STAVEREN G, SCHOLTEN R, JONKER C, VAN EIJK J. LIMITATIONS OF THE MINI-MENTAL STATE EXAMINATION IN DIAGNOSING DEMENTIA IN GENERAL PRACTICE. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1997;12(1):101-108.
50. Tombaugh T, mcintyre N. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(9):922-935.
51. Hopp G, Dixon R, Grut M, Bäckman L. Longitudinal and psychometric profiles of two cognitive status tests in very old adults. *Journal of Clinical Psychology*. 1997;53(7):673-686.
52. Sarmiento, A. L. R. (2009). Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da moca (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve.
53. Wong A, Xiong Y, Kwan P, Chan A, Lam W, Wang K et al. The Validity, Reliability and Clinical Utility of the Hong Kong Montreal Cognitive Assessment (HK-moca) in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009;28(1):81-87.
54. Fuzikawa, C. S., Uchôa, E., & Lima-Costa, M. F. (2003). Teste do relógio: uma revisão da literatura sobre este teste para rastreamento de déficit cognitivo. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 52(3), 223-235.
55. Montañó, M. B. M. M., & Ramos, L. R. (2005). Validity of the Portuguese version of clinical dementia rating. *Revista de saude publica*, 39(6), 912-917.
56. Caranelli, P., Lúcio Teixeira, A., Buchpiguel, C. A., Won Lee, H., Livramento, J. A., Lisboa Fernandez, L., & Anghinah, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. *Dementia & Neuropsychologia*, 2011;5(1).
57. De la Monte S, Wands J. The AD7c-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease*. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2001;3(3):345-353.
58. Nóbrega, A. C. L. D., Freitas, E. V. D., Oliveira, M. A. B. D., Leitão, M. B., Lazzoli, J. K., Nahas, R. M., ... & Pinto, M. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: atividade física e saúde no idoso. *Revista brasileira de medicina do esporte*, 1999; 5(6), 207-211.
59. Rodrigues, J. A. O. Osteoporose vs. Doença de Alzheimer e Parkinson usando a tomografia computadorizada quantitativa. Tese de doutorado. 2013 <http://hdl.handle.net/1822/27707>
60. Zhou R, Zhou H, Rui L, Xu J. Bone Loss and Osteoporosis are Associated with Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2014;11(7):706-713. Mazo, G. Z., Mota, J., Benedetti, T. B., & de Barros, M. V. G. (2012).

61. Youn Y, Park K, Han S, Kim S. Urine Neural Thread Protein Measurements in Alzheimer Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(5):372-376.
62. Raupp, F. M., & Beuren, I. M. Metodologia da Pesquisa Aplicável às Ciências. _____ *Como elaborar trabalhos monográficos em contabilidade: teoria e prática*. 2006 São Paulo: Atlas.
63. Validade concorrente e reprodutibilidade: teste-reteste do Questionário de Baecke modificado para idosos. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 6(1), 5-11.
64. Nitzsche, B. O., Moraes, H. P. D., & Júnior, A. R. T. . Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. *Revista medica de minas gerais*, 2015. Volume 25.2
65. Carrasco, M., Martínez, I., & Navarro, M. D. Daily physical activity and bone mineral density in older women. *Revista brasileira de medicina do esporte*, 2015;21(1), 22-26.
66. Andreatto, C. A. A. Percepção de tempo e outras funções cognitivas, funcionalidade motora e o nível de atividade física de idosos com Doença de Alzheimer no estágio leve. Dissertação de mestrado 2013 <http://hdl.handle.net/11449/87027>.

APENDICE 1 – ANAMNESE

Pedimos sua atenção no preenchimento deste questionário que tem como objetivo obter dados importantes para a pesquisa. Salientamos ainda que as informações que solicitamos **são sigilosas** e importantes para conhecermos melhor suas condições de saúde.

Nome:	
Acompanhante:	
Sexo: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino	
Estado civil: <input type="checkbox"/> solteiro <input type="checkbox"/> casado <input type="checkbox"/> viúvo <input type="checkbox"/> divorciado	
Data de nascimento:	
Idade:	
Nível de escolaridade:	
<input type="checkbox"/> Analfabeto	<input type="checkbox"/> Ensino médio completo
<input type="checkbox"/> Fundamental incompleto	<input type="checkbox"/> Ensino Superior Incompleto
<input type="checkbox"/> Fundamental completo	<input type="checkbox"/> Ensino Superior Completo
<input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto	
Endereço:	
CEP:	
Telefones para contato:	
E-mail:	

1- A quanto tempo possui o diagnóstico da Doença de Alzheimer?	
2- Você é fumante?	
<input type="checkbox"/> Sim, fumo atualmente	Quantos cigarros por dia? _____
<input type="checkbox"/> Já fumei, mas parei	A quanto tempo parou? _____
<input type="checkbox"/> Nunca fumei	
3- Consome bebidas alcoólicas?	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Socialmente	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes na semana <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes na semana
4- Teve algum episódio de queda nos últimos 12 meses?	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Bateu a cabeça	<input type="checkbox"/> ficou desacordado <input type="checkbox"/> quebrou alguma parte do corpo
5- No último ano você fez alguma cirurgia?	
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> sim Qual (is)? _____
Ficou com alguma dor ou incomodo após a cirurgia?	
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> sim, descreva onde: _____
6- Você faz terapia de reposição hormonal?	A quanto tempo?
7- Você faz uso de medicamentos?	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> sim	
Se sim, descreva quais medicamentos e os horários	

8- Quais desses problemas de saúde você possui?

- Diabetes
- Hipertensão
- Osteopenia
- Osteoporose
- Fibromialgia
- Artrite
- Artrose
- Problemas na coluna (hérnia de disco, bico de papagaio, dor..)
- Problemas cardíacos quais? _____
- Problemas respiratórios quais? _____
- Depressão
- Problemas de audição
- Labirintite
- Incontinência urinária
- Uso de metais no corpo (próteses)
- Outros problemas de saúde que gostaria de comentar

9- Abaixo você encontrará cinco afirmativas. Assinale na escala abaixo de cada afirmativa o quanto ela descreve sua situação pessoal. Não há respostas certas ou erradas, mas é importante você marcar com sinceridade como você se sente com relação a cada uma dessas afirmativas.

a) A minha vida está próxima do meu ideal.

Discordo plenamente _|_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|_6_|_7_|_ Concordo plenamente

b) Minhas condições de vida são excelentes.

Discordo plenamente _|_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|_6_|_7_|_ Concordo plenamente

c) Eu estou satisfeito com a minha vida.

Discordo plenamente _|_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|_6_|_7_|_ Concordo plenamente

d) Até agora eu tenho conseguido as coisas importantes que eu quero na vida.

Discordo plenamente _|_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|_6_|_7_|_ Concordo plenamente

e) Se eu pudesse viver a minha vida de novo eu não mudaria quase nada.

Discordo plenamente _|_1_|_2_|_3_|_4_|_5_|_6_|_7_|_ Concordo plenamente

10- Agora eu gostaria de perguntar sobre algumas atividades e tarefas do seu dia a dia.
O (a) Sr. (a) tem alguma dificuldade para:

ATIVIDADES E TAREFAS	COM DIFICULDADE	SEM DIFICULDADE	NÃO REALIZA/ SEM RESPOSTA
Deitar e levantar da cama			
Comer			
Pentear os cabelos			
ATIVIDADES E TAREFAS	COM DIFICULDADE	SEM DIFICULDADE	NÃO REALIZA/ SEM RESPOSTA
Andar no plano			
Tomar banho			
Vestir-se			
Ir ao banheiro em tempo			
Subir 1 lance de escada			
Medicar-se na hora			
Andar perto de casa			
Fazer compras			
Preparar refeições			
Cortar as unhas dos pés			
Sair de condução			
Fazer limpeza de casa			

Declaro ser verdadeiras todas as informações _____

Data:

Pesquisador: _____

ANEXO A - Questionários

Escore de Avaliação Clínica (CDR):

	Limitação				
	Nenhuma	Suspeita	Ligeira	Moderada	Grave
Memória	Nenhuma perda de memória ou esquecimento ligeiro inconstante	Esquecimento ligeiro constante; recordação parcial dos acontecimentos ; esquecimento "benigno"	Perda de memória moderada; mais acentuada nos acontecimentos recentes; interfere com as atividades do dia-a-dia	Perda de memória grave; apenas memorização de material retido com insistência; rápida perda de material novo	Perda de memória grave; restam apenas fragmentos
Orientação	Bem orientado	Bem orientado com ligeira dificuldade nas relações temporais	Dificuldade moderada nas relações temporais; orientado no espaço durante o exame; possível desorientação geográfica noutros locais	Dificuldade grave nas relações temporais; quase sempre desorientado no tempo, frequentemente no espaço	Orientado apenas em relação a si próprio
Discernimento e resolução de problemas	Resolve problemas do dia-adia, lida bem com atividades financeiras e de negócio; bom discernimento em relação a desempenhos no passado	Ligeira limitação para resolver problemas, semelhanças e diferenças	Dificuldades moderadas para resolver problemas, semelhanças e diferenças; normalmente mantém o discernimento social	Limitação grave para resolver problemas, semelhanças e diferenças; normalmente o discernimento social é limitado	Incapacidade de discernimento ou resolução de problemas
Relacionamento com a comunidade	Funcionamento independente ao nível habitual no trabalho, compras, grupos de voluntariado e outros	Ligeira limitação nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente e nestas atividades, embora, de certa forma, ainda possa estar envolvido; numa avaliação superficial aparenta normalidade	Incapacidade de funcionamento independente fora de casa Aparenta estar suficientemente bem para realizar atividades fora de casa	Incapacidade de funcionamento independente fora de casa Aparenta estar demasiado doente para realizar atividades fora de casa
Casa e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem preservados	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais ligeiramente limitados	Limitação ligeira, mas evidente, do funcionamento em casa; abandono das tarefas mais difíceis; abandono dos passatempos e interesses mais complicados	Preservado apenas o interesse nas tarefas simples; interesses muito restritos e fracos	Nenhuma capacidade significativa de realizar funções em casa
Cuidados pessoais	Inteira capaz de cuidar de si próprio	Inteira capaz de cuidar de si próprio	Necessita de instruções	Necessita de ajuda para se vestir, para a higiene e para manter objetos pessoais	Necessita de muita ajuda com os cuidados pessoais; incontinência frequente

QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSO (QBMI) (VOORRIPS et al., 1991 – traduzido por SIMÕES, 2009)

Domínio 1 – Atividade de vida diária

Você realiza algum trabalho doméstico em sua casa? (lavar louças, tirar o pó, consertar roupas, etc.).

- 0- Nunca (menos de uma vez por mês)
- 1- Às vezes (somente quando o parceiro ou ajuda não está disponível)
- 2- Quase sempre (às vez com ajuda)
- 3- Sempre (Sozinho ou com ajuda)

Você realiza algum trabalho doméstico pesado? (lavar pisos e janelas, carregar lixo, varrer a casa e etc.).

- 0- Nunca (menos que uma vez por mês)
- 1- Às vezes (somente quando um ajudante não está disponível)
- 2- Quase sempre (às vezes com ajuda)
- 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

Para quantas pessoas você faz tarefas domésticas na sua casa? (incluindo você mesmo, preencher 0 se você respondeu nunca nas questões 1 e 2).

Quantos cômodos você tem que limpar, incluindo cozinha, quarto, garagem, porão, banheiro, sótão, etc? (preencher 0 se respondeu nunca nas questões 1 e 2).

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

Se limpa algum cômodo, em quantos andares? (Preencher 0 se respondeu nunca na questão 4).

6. Você prepara refeições quentes para si mesmo, ou você ajuda a preparar?

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

Quantos lances de escada você sobe por dia? (um lance de escada tem dez degraus)

- 0- Eu nunca subo lances
- 1- Um a cinco lances
- 2- Seis a dez lances
- 3- Mais de dez lances

Se você vai a algum lugar em sua cidade, que tipo de transporte você utiliza?

- 0- Eu nunca saio
- 1- Carro
- 2- Transporte público
- 3- Bicicleta
- 4- Caminhando

Com que frequência você faz compras?

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

Se você faz compras, que tipo de transporte você utiliza?

- 0- Eu nunca faço compras
- 1- Carro
- 2- Transporte público
- 3- Bicicleta
- 4- Caminhando

Domínio 2 - Atividades Esportivas

Você pratica algum esporte? Exemplos: Caminhar, correr, nadar, esportes coletivos, lutas, xadrez.

Esporte 1

Nome/

tipo _____

Intensidade (código) (1a)

Horas por semana (código) (1b)

Quantos meses por ano (código) (1c)

Esporte 2

Nome/ tipo

Intensidade (código) (2a)

Horas por semana (código) (2b)

Domínio 3 - atividades de tempo livre**Você faz alguma atividade de tempo livre?**

Atividade de tempo livre 1

Nome/ tipo

Intensidade (código) (1a)

Horas por semana (código) (1b)

Quantos meses por ano (código) (1c)

Atividade 2

Nome/ tipo

Intensidade (código) (2a)

Horas por semana (código) (2b)

Quantos meses por ano (código) (2c)

Atividade 3

Nome/ tipo

Intensidade (código) (3a)

Horas por semana (código) (3b)

Quantos meses por ano (código) (3c)

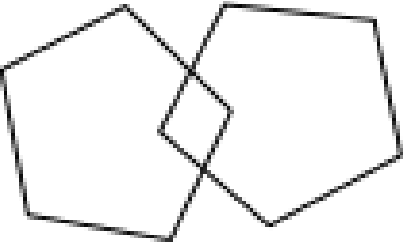
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
 Versão Experimental Brasileira

 Nome: _____
 Escolaridade: _____
 Sexo: _____

 Data de nascimento: ____/____/____
 Data de avaliação: ____/____/____
 Idade: ____

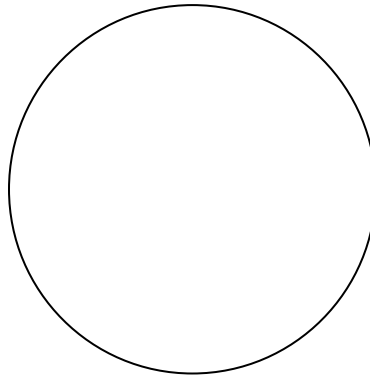
VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo					Pontos	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					___/5	
NOMEAÇÃO							___/3	
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa						
		2ª tentativa						
ATENÇÃO	Leia a seqüência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [] 7 4 2					___/2	
	Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						___/1	
	Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto						___/3	
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []					___/2	
	Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)						___/1	
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua						___/2	
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		[]	[]	[]	[]	[]		
OPCIONAL	Pista de categoria							
	Pista de múltipla escolha							
ORIENTAÇÃO	[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30		

Mini-exame do Estado Mental - MEEM

Orientação temporal (5 pontos)	Qual é o ANO, SEMESTRE, MÊS, DIA DO MÊS e DIA DA SEMANA em que estamos?	
Orientação espacial (5 pontos)	Qual é o ESTADO, CIDADE, BAIRRO, RUA e LOCAL em que estamos?	
Registro (3 pontos)	Repetir: CANECA, TIJOLO, TAPETE.	
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$ Ou, soletrar a palavra MUNDO de trás para frente.	
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?	
Nomear dois objetos (2 pontos)	Relógio e caneta.	
Repetir (1 ponto)	“Nem aqui, nem ali, nem lá.”	
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio, e coloque-a no chão.	
Ler e executar (1 ponto)	FECHE OS OLHOS.	
Escrever uma frase (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido.	
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção.	
		
Escore:		
Déficit cognitivo: () Sim () Não		

Teste do Relógio

COMANDO: “Por favor, desenhe um relógio com os números e depois disso desenhe os ponteiros marcando, 11: 30 min



ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o (a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa, “**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA AD7-C –NTP COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER**” sob a responsabilidade da pesquisadora Adriana Fernandes Barreto. O projeto busca avaliar se existe uma correlação entre a proteína encontrada na urina de pessoas com o diagnóstico da doença de Alzheimer como a saúde óssea. O objetivo desta pesquisa é verificar o nível dessa proteína na urina e verificar se existe alguma ligação entre ela e saúde óssea tanto na fase inicial quanto na moderada da doença. O (a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação se dará por meio de avaliações/questionários aplicados pela equipe de pesquisadores que deve ter duração de 10 a 30 minutos cada, além da coleta da primeira urina da manhã e exame para verificar a densidade mineral do osso. A coleta da urina será realizada em caráter domiciliar, e será entregue ao senhor (a), um Kit Coletor de Urina com tampa no dia em que comparecer para a responder as avaliações/questionários e será realizada uma palestra com explicações sobre como coletar a urina e armazená-la. Antes da realização da intervenção proposta, todos os participantes deverão possuir diagnóstico médico confirmando a presença da Doença de Alzheimer em fase inicial. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos uma vez que nenhum procedimento tem caráter invasivo por se tratar de um estudo no qual avaliará condições físicas e mentais por questionários e o exame de densidade mineral óssea com o mínimo de radiação possível. Se você aceitar participar, poderá levar os resultados dos exames auxiliando no histórico da doença e na obtenção de mais informações que poderão auxiliar no tratamento, além de proporcionar avanço científico de temas pouco estudados pela literatura brasileira. O (a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). É importante salientar que, não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo a realizações de exames propostos. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional relacionada diretamente à pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) a mesma será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos. Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Adriana Fernandes Barreto telefone: 61 – 991065859, bem como para sua orientadora Lidia Mara Aguiar Bezerra (61)99995- 8907 , nos horários das 8h às 12h e das 14h às 18h, disponível inclusive para ligação a cobrar e no e-mail: dri.fbarreto@gmail.com Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900. Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília, ____ de _____ de _____

ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASPECTOS BIOMECANICOS, FUNCIONAIS E FISIOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS

Pesquisador: Adriana Fernandes

Barreto **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 72217317.2.0000.8093

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

DADOS DO**PARECER Número**

do Parecer: 2.226.238

Apresentação do Projeto:

“A Doença de Alzheimer (DA) é considerada uma síndrome demencial com diminuição da capacidade cognitiva e funcional, além de diminuir a capacidade aeróbica, perda de peso, disfunção motora e aumentar a fragilidade (Loskutova et al., 2010; Morris et al., 2014). É o tipo de demência mais comum com prevalência de aproximadamente 10% em idosos entre 60 e 65 anos e sobe para 50% em idosos com 85 anos, sendo que mulheres tem maior prevalência do que em homens (Dos Santos et al., 2015; Pérez, 2015; Zhang et al., 2014). Devido ao alto fator de invasão nos exames mais precisos, Levy et al., (2007) cita um novo modelo de exame pela análise de biomarcadores por meio

do exame de urina, avaliando a proteína de cadeia neural - neural thread protein (AD7c-NTP) que consiste em proteínas de filamentos neurais que possuem imunorreatividade cruzada podendo estar presente na evolução da doença ou relacionada à lesão cerebral. Sendo a densidade mineral óssea (DMO) um importante preditor da saúde/fraturas ósseas e sua relevância em estudos de associação e de comparação com a DA tem sido evidenciada. Todavia, ainda não existem estudos que associem a AD7c-NTP de pessoas diagnosticadas com Alzheimer com a densidade mineral óssea. Diante do exposto, levanta-se o seguinte problema de investigação: será que existe alguma relação nos níveis da proteína AD7c-NTP com a densidade mineral óssea em idosos com a doença de Alzheimer?”

Página 01 de

Objetivo da Pesquisa:

“Analisar a relação dos níveis da AD7c-NTP com a DMO em pessoas diagnosticadas com a doença de Alzheimer nas fases leve e moderada”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Nenhum procedimento tem caráter invasivo e por se tratar de um estudo no qual avaliará condições físicas e mentais por questionários não existe risco de quedas ou lesões. Para a análise da densidade óssea nos participantes com próteses, a análise será feita em locais diferentes a do segmento comprometido e a coleta de urina será realizada em caráter domiciliar com auxílio do cuidador ou responsável, nesse sentido, os riscos são considerados mínimos.

Benefícios: Os participantes serão beneficiados em poder levar os resultados dos questionários e do exame de densidade mineral óssea, auxiliando no histórico da doença e conseqüentemente na obtenção de mais informações que poderão auxiliar no tratamento da patologia, além de proporcionar avanço científico de temas pouco estudados pela literatura brasileira. serão ofertados orientações e acompanhamento com atividades de relaxamento para os acompanhantes enquanto os participantes estiverem em avaliação.

Os riscos e benefícios estão adequadamente descritos, mas precisam ser incluídos no corpo do projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de mestrado do programa de pós-graduação em ciências da reabilitação da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília. O projeto tem como autora ADRIANA FERNANDES BARRETO e como demais pesquisadores os professores Ivanilda Costa da Rosa Gutierrez e Raquel Techmeier do Santos. Estima-se a participação de 80 participantes.

- O projeto tem financiamento, está bem estruturando quanto aos objetivos, hipóteses e detalhamento no método, porém é necessários alguns esclarecimentos quanto aos valores do orçamento do “kit elisa” que está diferente do quadro 1 no projeto e na planilha de orçamento. Os pesquisadores não descreveram no projeto a avaliação dos riscos e benefícios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentaram todos os documentos obrigatórios

Página 02 de

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências:

1. Apresentar a avaliação dos riscos e benefícios dentro do projeto, consta somente na plataforma;
2. Descrever melhor no método como se dará o procedimento de coleta do exame laboratorial (urina) para o participante da pesquisa; Favor esclarecer também no TCLE.
3. Esclarecer o valor real do “kit elisa”, no projeto consta R\$ 4.319 reais e na planilha orçamentária R\$ 3.680 reais. Não consta na planilha outros gastos como luvas por exemplo. Sugiro descrever o que seja “kit elisa”;
4. Na folha de rosto consta um n=80 participantes e no projeto n=60 participantes, sugiro esclarecimento.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Projeto encontra-se PENDENTE, podendo apenas ser iniciado após a resolução das referidas pendências.

Solicita-se responder aos questionamentos do CEP em carta resposta anexa na plataforma apontando onde se encontram as alterações. Informar a justificativa para as informações

questionadas ou a modificação realizada, indicando, parágrafo, página e documento, no qual encontram-se as alterações realizadas, seguindo a mesma numeração de pendências do parecer consubstanciado do CEP. Tal procedimento facilita a análise do relator e permite celeridade nas análises e emissão dos respectivos pareceres. Documentos devem ser disponibilizados em formato que possibilite o uso dos recursos "Copiar" e "Colar" em qualquer palavra ou trecho do texto (Norma Operacional CNS 001/2013).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_947858.pdf	26/07/2017 22:18:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL18072017.docx	26/07/2017 22:17:50	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Orçamento	modelo_de_planilha_de_oramento.doc	26/07/2017 22:16:01	Adriana Fernandes Barreto	Aceito

Página 03 de

Declaração de Instituição e Infraestrutura	copartHUB.pdf	26/07/2017 22:15:34	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	LattesRaquel.pdf	18/07/2017 21:56:26	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	LattesLidia.pdf	18/07/2017 21:54:34	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	LattesIvanilda.pdf	18/07/2017 21:53:29	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	LattesAdriana.pdf	18/07/2017 21:53:10	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoresp.pdf	18/07/2017 21:50:28	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	18/07/2017 21:49:39	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	18/07/2017 21:49:01	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	APRES.pdf	02/07/2017 13:34:32	Adriana Fernandes Barreto	Aceito

Declaração de Instituição e Infraestrutura	DIP.jpg	02/07/2017 13:27:55	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
Outros	TERMOHUB.pdf	26/06/2017 22:09:51	Adriana Fernandes Barreto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TLCE.doc	26/06/2017 22:08:22	Adriana Fernandes Barreto	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 18 de Agosto de 2017

**Assinado por:
Dayani Galato
(Coordenador)**