



UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE AMBIENTE
DOUTORADO EM SAÚDE E AMBIENTE

**AVALIAÇÃO DA INGESTÃO E DAS CONCENTRAÇÕES DE ZINCO
E SELÊNIO NO PLASMA E ERITROCITOS EM IDOSOS COM
ALZHEIMER**

CARLOS QUEIROZ DO NASCIMENTO

Aracaju
Dezembro, 2021.



UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE AMBIENTE
DOUTORADO EM SAÚDE E AMBIENTE

**AVALIAÇÃO DA INGESTÃO E DAS CONCENTRAÇÕES DE ZINCO
E SELÊNIO NO PLASMA E ERITROCITOS EM IDOSOS COM
ALZHEIMER**

Tese de doutorado submetida à banca
examinadora para a obtenção do título de
Doutor em Saúde e Ambiente, na área de
concentração Saúde e Ambiente.

CARLOS QUEIROZ DO NASCIMENTO

Orientadores

Prof^a. Dra. Sonia Oliveira Lima
Prof. Dr. João Araújo Barros Neto (Co-orientador)

Aracaju
Dezembro-2021

Ficha Catalográfica

Sistema Integrado de Bibliotecas - SIB

N244a Nascimento, Carlos Queiroz do
Avaliação da ingestão e das concentrações de zinco e selênio em plasma e eritrócitos em idosos com Alzheimer / Carlos Queiroz do Nascimento ; orientação [de] Prof.^a Dra. Sonia Oliveira Lima ; co-orientação [de] Dr. João Araújo Barros Neto. – Aracaju : UNIT, 2021.

x, 126 f. : il.

Tese (Doutor em Saúde e Ambiente, na área de concentração Saúde e Ambiente)
- Universidade Tiradentes.

Inclui bibliografia.

1. Doença de Alzheimer. 2. Ingestão alimentar. 3. Zinco. 4. Selênio. 5. Idosos. I. Lima, Sonia Oliveira (orient.). II. Barros Neto, João Araújo (co-orient.). III. Universidade Tiradentes. IV. Título.

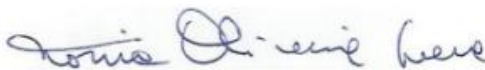
CDU: 616.892.3-056.25

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO E DAS CONCENTRAÇÕES DE ZINCO E SELÊNIO NO PLASMA E ERITROCITOS EM IDOSOS COM ALZHEIMER

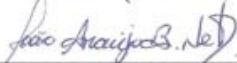
CARLOS QUEIROZ DO NASCIMENTO

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM SAÚDE E AMBIENTE, NA ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE E AMBIENTE.

Aprovada por:



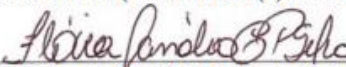
Dra. Sonia Oliveira Lima (Orientadora/UNIT)



Dr. João Araújo Barros Neto (Coorientador/UFAL)



Dra. Sandra Mary Lima Vasconcelos (Examinador(a) Externo(a)/UFAL)



Dra. Flávia Janólio Costacurta Pinto da Silva (Examinador(a) Externo(a)/UFS)



Dra. Margarete Zanardo Gomes (Examinador(a) Interno(a) PSA/UNIT)



Dr. Francisco Prado Reis (Examinador(a) Interno(a) PSA/UNIT)

ARACAJU
Dezembro/2021

DEDICATÓRIA

Ao meu pai e meu avô Jonas, um, não tive a oportunidade de conviver, o outro acreditou e confiou em mim, ainda quando criança. Tenho certeza de que torceram por mim de onde estão.

“Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; Eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa”.

Isaías 41:10

AGRADECIMENTOS

Esperei a vida inteira por este momento! E a sensação de alívio e gratidão é enorme! Talvez as tantas páginas desta tese ficassem igualmente completas de texto, apenas com meus agradecimentos.

Quando decidi ingressar “nessa” de mestrado e doutorado, pensava primeiramente em qualificação profissional. Depois, pensava em satisfação pessoal: SER DOUTOR. Não me arrependo das ideias, nem da ordem delas. Tudo isso está sendo um divisor de águas, tenho crescido e amadurecido demais. E eu posso dizer que, embora esse não fosse meu primeiro pensamento: eu cresci, em todos os aspectos! - Aprendi a perder a vergonha e a pedir ajuda, aprendi a agradecer e a reconhecer que não consigo mais.

Aí vai meu primeiro “OBRIGADO”! Prof. Dr. João Araújo e seus puxões de orelha e paciência, sem dúvida, foi meu maior incentivador para que eu iniciasse mais uma trajetória de vida acadêmica. Agradeço enormemente a minha orientadora, Prof^a Dr^a Sonia Lima que me acolheu e compartilhou comigo seus conhecimentos e me deu a oportunidade de concluir mais esta etapa na minha formação profissional. Destino os meus sinceros agradecimentos aos alunos de iniciação científica que fizeram parte desta pesquisa, em especial aos alunos do curso de nutrição, Janaína, Nathália e Thainá. Ao Hospital Universitário Alberto Antunes HUPAA/UFAL por me permitir entrar em suas dependências e utilizar de seus acervos. A Universidade Federal da Bahia, estarei sempre grato pela acolhida e análise de todo o material desta pesquisa. Por fim, à Universidade Federal de Alagoas, mais precisamente a Faculdade de Nutrição e a Universidade Tiradentes, por permitir a minha entrada como pesquisador, contribuindo, dessa forma, para um melhor entendimento do evento estudado nesse grupo social.

Aos meus alunos que tanto me ensinam diariamente, nossos dias sempre são incríveis. Entre vários planejamentos de um cronograma, refeito por algumas vezes, acho que termino esse ciclo com uma boa bagagem. Aos meus amigos, sem nossos encontros para me lembrar que ainda os tinha por perto, isso não seria possível.

À minha família, em especial a minha mãe, que sempre, sempre, absolutamente sempre faz questão de me lembrar que sente um imenso orgulho em ter um filho DOUTOR, família, gratidão pelo apoio e paciência dispensados durante este período da minha vida. A todos os meus professores, desde a infância, os que seguraram minha mão pra me ensinar a escrever, que aqui serão representados por Genilda, Patrícia e Esmeraldina, por favor, sintam-se responsáveis pelo que me tornei e por onde cheguei. Certamente eu teria desistido se essas, e tantas outras pessoas não tivessem cruzado meu caminho.

Deus, a ti que deixei para o final propositalmente, mas sabes que em cada letra aqui digitada o Senhor está presente. A Ele toda honra, a Ele a glória e o louvor.

Por fim, depois de refletir sobre quantos desafios aconteceram nesses últimos anos, sobre o quanto sou grato, me vem o pensamento se eu fiz a escolha certa. O que é “ser doutor” no Brasil de 2021?... No Brasil de 2021, ser doutor significa levantar a bandeira da educação, engolir a indignação e lutar! Lutar e tentar mostrar a todos, mas principalmente a minha cidade de apenas quase 10 mil habitantes que é possível sim, basta fazer acontecer! – Valeu a pena.

SUMARIO

1. Introdução	12
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivo Específico	15
3. Fundamentação Teórica	16
3.1 O Envelhecimento Humano e a Doença de Alzheimer: epidemiologia e conceito	16
3.2 Fatores de risco e estresse oxidativo na Doença de Alzheimer	19
3.3 A Doença de Alzheimer: diagnóstico, etiologia e estresse oxidativo.....	21
3.4 O papel do zinco e do selênio na Doença de Alzheimer	26
4. Metodologia	29
4.1 Tipo de estudo.....	29
4.2 Plano de amostragem e critérios de inclusão e exclusão	29
4.3 Protocolo e coleta de dados.....	30
4.3.1 Avaliação Antropométrica.....	30
4.3.2 Avaliação cognitiva e diagnóstico da Doença de Alzheimer.....	31
4.3.3 Avaliação da ingestão alimentar de zinco e selênio.....	31
4.3.4 Coleta de sangue e determinação de zinco e selênio.....	33
4.4 Análise estatística.....	34
4.5 Aspectos éticos.....	35
5. Referências	36
6. Resultados.....	43
6.1 Artigo 1	44
6.2 Artigo 2	67
6.3 Artigo 3	85
7. Conclusão Geral.....	108
8. Referências	110
9. Apêndices e Anexos.....	121

RESUMO

Introdução: A demência emerge como um dos maiores problemas de saúde pública, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a de maior prevalência. A DA parece ser consequência de um vasto estresse oxidativo no cérebro e deficiências de zinco e selênio parecem estar associadas com DA. **Objetivo:** identificar a ingestão alimentar e concentrações de selênio e de zinco no plasma e nos eritrócitos de idosos com doença de Alzheimer. **Metodologia:** Estudo transversal, realizado com 39 idosos diagnosticados com DA e 78 idosos sem DA, pareados por sexo e idade, os quais foram assistidos ambulatorialmente no período de 5 de abril de 2017 a 30 de julho de 2018 na cidade de Maceió/AL. O diagnóstico de Alzheimer foi estabelecido por médico geriatra. O consumo alimentar foi avaliado por meio do registro alimentar de 3 dias. Foi realizada coleta de sangue para dosagem de zinco e selênio plasmático e eritrocitário, as quais foram avaliadas por meio da espectrofotometria de absorção atômica. Análise descritiva foi realizada para caracterizar a distribuição dos eventos estudados. Testes inferenciais para comparação de médias foram realizados considerando a natureza de distribuição das variáveis. Para modelar a associação da DA em função da ingestão alimentar e reservas corporais de zinco e selênio foram realizadas regressões logísticas multivariadas. **Resultados:** Os resultados desta tese estão apresentados como 3 artigos científicos. O *artigo 1* teve como objetivo identificar diferenças nas concentrações de zinco em idosos e observou-se menores concentrações plasmáticas desse mineral no grupo DA. Foi também observado uma maior frequência de idosos com menores concentrações de zinco nos eritrócitos neste grupo. O *artigo 2* teve como objetivo identificar diferenças nas concentrações de selênio em idosos e observou-se que o grupo de idosos com DA apresentou menores concentrações deste mineral no plasma e nos eritrócitos. Foi identificado ainda que baixas concentrações eritrocitárias de selênio aumentou as chances de pessoas idosas serem diagnosticadas com DA. O *artigo 3* objetivou identificar a associação entre ingestão alimentar com as concentrações corporais de selênio e de zinco em plasma e eritrócitos com o diagnóstico da DA. constatou-se que as baixas concentrações de zinco observadas na DA são influenciadas pela ingestão alimentar, enquanto as baixas concentrações de selênio nos eritrócitos independem da ingestão e parecem ser consequência de uma demanda crônica aumentada. **Conclusão:** Idosos com Alzheimer apresentam menor ingestão média de zinco e esta ingestão interfere nas concentrações plasmáticas desse mineral. A concentração de selênio no plasma e nos eritrócitos são mais baixas em idosos com a DA e não apresenta correlação com a ingestão alimentar, favorecendo a hipótese de que existe uma maior demanda orgânica por este mineral na DA.

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, Ingestão Alimentar, Zinco, Selênio, Idosos.

ABSTRACT

Introduction: Dementia emerges as one of the biggest public health problems, with Alzheimer's Disease (AD) being the most prevalent. AD appears to be a consequence of extensive oxidative stress in the brain and zinc and selenium deficiencies appear to be associated with AD. **Objective:** to identify food intake and selenium and zinc concentrations in plasma and erythrocytes of elderly patients with Alzheimer's disease. **Methodology:** Cross-sectional study, carried out with 39 elderly diagnosed with AD and 78 elderly without AD, matched by sex and age, who were assisted in an outpatient clinic from April 5, 2017 to July 30, 2018 in the city of Maceió/AL. The diagnosis of Alzheimer's was established by a geriatrician. Food consumption was assessed using a 3-day food record. Blood was collected to measure plasma and erythrocyte zinc and selenium, which were evaluated using atomic absorption spectrophotometry. Descriptive analysis was performed to characterize the distribution of the studied events. Inferential tests for comparing means were performed considering the nature of the distribution of the variables. To model the association of AD as a function of food intake and body stores of zinc and selenium, multivariate logistic regressions were performed. **Results:** The results of this thesis are presented as 3 scientific articles. Article 1 aimed to identify differences in zinc concentrations in the elderly and found lower plasma concentrations of this mineral in the AD group. A higher frequency of elderly people with lower concentrations of zinc in erythrocytes was also observed in this group. Article 2 aimed to identify differences in selenium concentrations in the elderly and it was observed that the group of elderly people with AD had lower concentrations of this mineral in plasma and erythrocytes. It was also identified that low erythrocyte selenium concentrations increased the chances of elderly people being diagnosed with AD. Article 3 aimed to identify the association between food intake and body concentrations of selenium and zinc in plasma and erythrocytes with the diagnosis of AD. it was found that the low concentrations of zinc observed in AD are influenced by food intake, while the low concentrations of selenium in erythrocytes are independent of intake and appear to be a consequence of an increased chronic demand. **Conclusion:** Elderly people with Alzheimer's have a lower mean zinc intake and this intake interferes with the plasma concentrations of this mineral. Selenium concentrations in plasma and erythrocytes are lower in elderly patients with AD and do not correlate with food intake, favoring the hypothesis that there is a greater organic demand for this mineral in AD.

Key Words: Alzheimer's Disease, Food Intake, Zinc, Selenium, Elderly.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial tem se destacado como um grande desafio à saúde, especialmente nas regiões mais pobres, onde as desigualdades sociais assumem grandes proporções e os Sistemas de Saúde (SUS) não estão preparados para suprir as demandas do cuidado que esse grupo populacional necessita (FERREIRA et al, 2012; TORRES et. al, 2010).

No contexto do envelhecimento e aumento das doenças crônicas, a demência emerge como um dos maiores problemas de saúde pública. Segundo o *Alzheimer's Disease International* existem, trinta milhões de pessoas com demência no mundo, com 4,6 milhões de novos casos a cada ano (AASETH et al., 2016). Ao ser considerado as limitações no tratamento da doença, importa identificar estratégias para o manejo da prevenção primária.

A Doença de Alzheimer (DA), forma mais comum de demência, é caracterizada patologicamente pela morte de neurônios e perda de conexões sinápticas, além da formação de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares intraneurais (DOBSON, 2015), situação que parece promover um vasto estresse oxidativo ao cérebro com consequentes danos as membranas de células neuronais. Tais condições são consequência de uma redução da atividade antioxidante em idosos que por sua vez é capaz de favorecer a destruição celular e desenvolvimento da DA e este parece ser o primeiro passo que antecede a doença (ARRUDA, et al., 2014).

Os antioxidantes parecem apresentar importante papel na diminuição do risco para o mal de Alzheimer, neutralizando espécies reativas de oxigênio (ERO), de nitrogênio (ERN) e outras espécies reativas, diminuindo a morte de neurônios, principal característica da doença (PORTELIUS, et al., 2017). Pesquisas no sentido de identificar deficiência de nutrientes antioxidantes, especialmente zinco e selênio, em idosos com DA têm crescido no meio acadêmico (DOBSON, 2015; BARBOSA, et al., 2017). Apesar do crescimento de

investigações sobre a deficiência de nutrientes antioxidantes em idosos com Alzheimer, ainda não há consenso entre os pesquisadores sobre possíveis deficiências nutricionais como fatores de risco para a doença e, por vezes os resultados são contraditórios (CARDOSO et al., 2014; BARBOSA et al., 2017).

Considera-se importante destacar que diversos fatores ambientais, sociais e fisiológicos podem comprometer a homeostase desses nutrientes como a idade, hábitos alimentares, estresse, doenças crônicas e metabólicas e pouca disponibilidade de alimentos fontes desses nutrientes (CAMPOS, 2000).

Na perspectiva do estudo sobre o papel do zinco e selênio na DA, destaca-se que a deficiência crônica desses minerais pode comprometer a defesa antioxidante e estar associada ao aumento das concentrações de ERO, ERN e contribuir para a formação de placas senis no cérebro, as quais são compostas de agregados filamentosos da proteína β -amiloide ($A\beta$) e principalmente de emaranhados neurofibrilares intracelulares, formadas pela proteína TAU fosforilada (FALCO et al., 2016), favorecendo o declínio cognitivo nesses pacientes (DE WILD et al., 2016).

A proteína TAU, normalmente solúvel e presente no cérebro humano, encontra-se hiperfosforilada em quadros de DA. Esta hiperfosforilação, consequência do acúmulo de $A\beta$, transforma esta proteína em um polímero insolúvel filamentoso capaz de desregular a cascata citoplasmática de fosforilações e desfosforilações (FALCO et al., 2016).

Considerando que os eritrócitos são as principais células orgânicas de armazenamento destes minerais e que deficiência neste compartimento orgânico se referem ao status do selênio e zinco a longo prazo e que o plasma apresenta-se como um reservatório mais lábil e alterações em suas concentrações podem ser reflexo de demandas agudas ou baixa ingestão. Identificar as concentrações destes minerais nesses dois espaços celulares em idosos com a DA poderá auxiliar a elucidar o papel desses nutrientes nesta entidade nosológica (RODRIGUES et al., 2017).

Dada a carência de estudos brasileiros sobre reservas corporais de antioxidantes,

e considerando ainda a identificação de fatores de riscos para o desenvolvimento da DA como importantes estratégias para prevenção e ou tratamento a serem adotadas por profissionais de saúde, o presente estudo teve como principal objetivo identificar padrões de ingestão alimentar e concentrações corporais de selênio e de zinco (plasma e eritrócitos) em idosos com doença de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Identificar níveis da ingestão alimentar e concentrações de selênio e zinco (plasma e eritrócitos) em idosos com e sem a Doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os idosos em relação aos fatores de risco para desenvolvimento da Doença de Alzheimer;
- Avaliar concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio e de zinco em idosos com e sem a doença de Alzheimer;
- Identificar níveis de ingestão de zinco e selênio pelos idosos;
- Avaliar o estágio cognitivo dos idosos;
- Comparar os resultados entre grupo de idosos com e sem Doença de Alzheimer.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. *O envelhecimento humano e a Doença de Alzheimer: Conceitos e epidemiologia*

Envelhecer é um processo dinâmico, heterogêneo, individual e progressivo, caracterizado pelo acúmulo de alterações fisiológicas que conduzem o organismo humano a uma menor capacidade de fazer frente ao estresse fisiológico e ambiental, tornando-o mais vulnerável à doenças, especialmente às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), e ao desenvolvimento de incapacidades (ENGELHAEDT, 2005; FERREIRA et al., 2012).

O processo de envelhecimento humano cresce em escala exponencial em todo o mundo e está associado a mudanças no perfil epidemiológico sem a correspondente modificação nas condições de vida e acesso aos serviços de saúde (MIRANDA; MENDES E SILVA, 2016) e associa-se às importantes transformações sociais e econômicas, tornando o organismo humano mais suscetível ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), fato que implica no aumento da vulnerabilidade, elevando os custos para o sistema, influenciando sobre a qualidade de vida e exigindo uma (re)organização da Rede de Atenção à Saúde do Idoso (MALTA et al. 2019).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (BRASIL, 2012), os idosos apresentam o maior gasto de recursos do sistema de saúde devido às constantes internações que poderiam ser evitadas por meio de ações de promoção da saúde e estímulo ao envelhecimento ativo que, comprovadamente, contribuem para melhoria das condições de saúde, capacidade funcional, capacidade cognitiva e qualidade de vida (HUAN, et al, 2020; MALTA et al., 2019).

Entre as doenças crônicas mais prevalentes na população geriátrica, as síndromes demenciais são as que mais têm aumentado suas taxas de incidências mundialmente. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) a demência assume um patamar preocupante entre as principais enfermidades que acometem a população idosa e por este motivo, no

ano de 2012 publicou o documento “Demência: Uma Questão de Saúde Pública” onde apresenta a importância da discussão desta temática, principalmente nos países em desenvolvimento (MALTA et al., 2021).

Atualmente observamos aproximadamente 48 milhões de pessoas com demência e acredita-se que nos próximos 30 anos esse número ultrapasse o montante de 130 milhões de pessoas (REDDY et al., 2017) e até 2050 a estimativa é de que teremos aproximadamente 132 milhões de pessoas com algum tipo de demência (PRINCE et al. 2015).

Devido ao crescimento populacional e ao envelhecimento demográfico, prevê-se que o aumento seja maior em países de renda baixa e média (PRINCE et al. 2015). A Doença de Alzheimer é a causa mais comum, sendo responsável por 50-70% dos casos, seguido da isquemia cerebrovascular ou demência vascular que representa cerca de 15% dos casos (O'BRIEN & THOMAS 2015; ROSENGREN et al., 2018; INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, 2012).

Demência com corpus de Levy, a demência frontotemporal e Doença de Parkinson aparecem na sequência como outras causas principais. As estimativas da proporção de casos de demência atribuíveis a esses subtipos variam consideravelmente entre os estudos. Cerca de 8% das pessoas que vivem com demência diagnosticaram clinicamente o tipo de demência com corpus de Levy, aumentando para 10-15% quando testes adicionais foram aplicados (HOGAN et al. 2016).

A demência frontotemporal tem sido responsável por aproximadamente 2,7% de todos os casos de demência em pessoas idosas, sendo mais comum entre os casos de demência precoce (HOGAN et al. 2016). Por outro lado, embora a doença de parkinson seja um distúrbio de movimento neurodegenerativo comum, o quadro demencial pode ocorrer em aproximadamente 80% desses pacientes durante o curso de sua doença (Irwin et al. 2017).

Aproximadamente, cerca de 10% das pessoas acima dos 65 anos apresentam provável diagnóstico para DA e em idosos longevos (idade igual ou superior a 80 anos)

essaprevalência ultrapassa os 40%, sendo, portanto, a idade o seu maior fator de risco e estima-se que a sua incidência seja de 100 mil novos casos/ano (MIRANDA et al., 2016).

Dados epidemiológicos sobre demência no Brasil ainda são superficiais, antigos e necessitam de pesquisas e publicações. Em uma revisão de literatura realizada em 2013, a partir de dados publicados entre os anos de 1995 a 2012, foi estimada a prevalência de demência no Brasil de 7,6% em pessoas com 65 anos ou mais (BURLÁ et al., 2013).

Estudo realizado no Sul do Brasil, com idosos atendidos em um ambulatório de referência de distúrbios da memória e do comportamento, identificou que as síndromes demenciais esteve presente em 68,8% (n = 523) dos idosos encaminhados aquele serviço de saúde. Deste total, 48,8 % dos idosos foram diagnosticados com DA (n = 256). Importa destacar que o estudo foi realizado em um serviço particular da rede de assistência em saúde e em uma das regiões de maior concentração da renda no país e pode não refletir a realidade brasileira (SOUZA et al., 2020).

A DA é uma das principais causa de internamento na população idosa, especialmente por estar associada a síndrome da imobilidade e a diversos outros processos patológicos que acometem esta população, aumentando os custos com serviços hospitalares (MATOS et al., 2021; ZALLI et al., 2020; CORREIA et al., 2021).

Pesquisa realizada com dados secundários, tendo como principal fonte as notificações no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), do Ministério da Saúde no ano de 2018, identificou um total de 8.663 internações hospitalares com tempo médio de internação de 71,9 dias. Nesse estudo, a região Nordeste do Brasil contribuiu com o registro de apenas 6 casos de idosos com a doença, evidenciando que nesta região a subnotificação de casos da doença é alta (ZALLI et al., 2021).

Além disso, convém destacar que o diagnóstico da doença é baseado em critérios clínicos que dependem de uma história do paciente e de seus cuidadores, testes neuropsicológicos e avaliação dos sintomas ao longo do tempo, exigindo profissional treinado e quase sempre só ocorre tardiamente, dificultando o registro em sistemas de

saúde (SCHELTENS et al., 2016).

Deste modo, conhecer dados epidemiológicos são fundamentais para auxiliarem os profissionais de saúde a identificarem fatores de risco e desenvolverem o planejamento de ações e políticas públicas capazes de contribuir para o cuidado de idosos com a DA.

3.2. Fatores de risco e estresse oxidativo na Doença de Alzheimer

Algumas teorias têm sido sugeridas para explicar o desenvolvimento da DA e seus fatores de risco. O fator genético, presença do alelo *APOE* $\epsilon 4$, é um dos que tentam explicar a etiopatogenia da DA e neste sentido, cerca de 30% dos casos apresentam familiaridade e comportam-se de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante. Estes casos em geral, são de acometimento precoce e famílias extensas têm sido periodicamente estudadas (MORRIS et al. 2016; LEWCZUK et al., 2017). Outro gene associado a DA é o TREM-2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2), cuja variante R67H modifica sua ação neuroprotetora e aumenta a expressão de moléculas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (MACHADO et al., 2020).

Apesar do importante papel da genética para a DA, parece ser consenso entre os pesquisadores que o principal fator de risco para o desenvolvimento de DA é a idade, onde sua prevalência passa de 0,7% dos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005; HU et al., 2013). Raramente, o mal de Alzheimersurge antes dos 60 anos de idade e curiosamente, os pacientes que chegam aos 90 anos sem sinais da doença apresentam menor risco de desenvolvê-la posteriormente.

É importante destacar que a idade e a presença do alelo *APOE* $\epsilon 4$ também são fatoresde risco para a formação de placas β -amilóide em indivíduos saudáveis, sem déficit cognitivo. No entanto, sexo, nível educacional e patologia vascular não estão associados à patologia amilóide (JANSEN et al. 2015 ; VEMURI et al. 2015). Esses fatores de risco podem, portanto, contribuir para a DA por meio de mecanismos não relacionados à amilóide.

Os fatores de risco mais comumente relatados para demência do tipo DA, além da idade avançada e da presença do alelo APOE ε4 (MORRIS et al. 2010), estão o sexo feminino (BROOKMEYER et al. 1998), baixo nível educacional (NASCIMENTO et al., 2021; EVANS et al. 1997), doença cardiovascular (BELLOU et al. 2016) e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) (CARLSSON 2010).

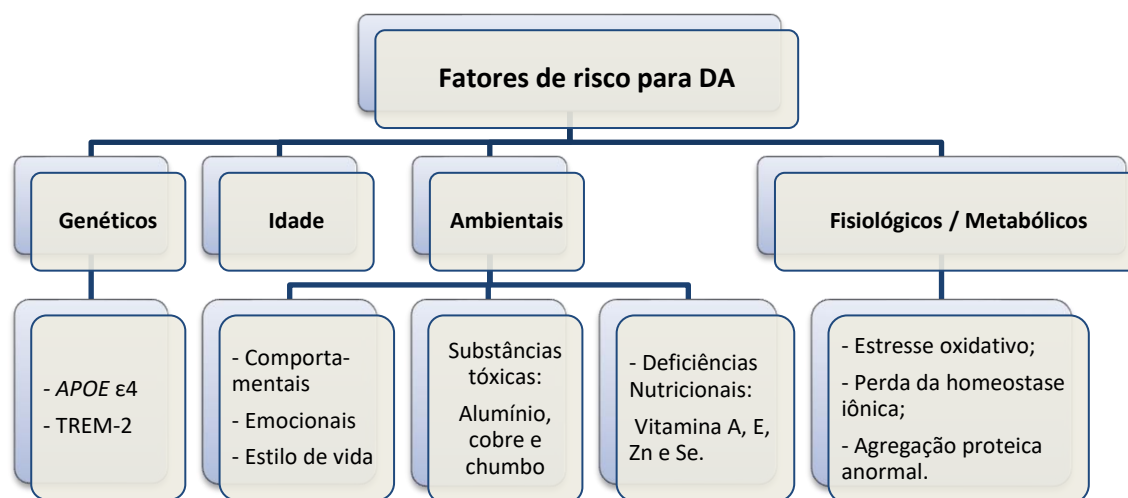
Por outro lado, a melhor qualidade de vida e estilo de vida saudável estão associados a menores taxas de demência. Do mesmo modo, atividades mentalmente estimulantes, como mais anos de estudo, atividades sociais e produtivas também desempenham papéis importantes na prevenção da doença (SOARES et al., 2007).

Outros fatores ambientais, associados ao aumento do risco de desenvolvimento da DA, estão à exposição a substâncias tóxicas ou metais pesados como alumínio, cobre e chumbo, entretanto esses fatores não estão ainda elucidados (MACHADO et al., 2020).

Uma revisão sistemática sugeriu que a ingestão de alimentos processados e ultraprocessados, com baixa concentração de nutrientes com funções antioxidantes possam provocar a deficiência de vitaminas e minerais antioxidantes como vitamina A, vitamina E, zinco e selênio. Estas deficiências parecem estar associadas a maior déficit cognitivo, possivelmente por algum mecanismo oxidativo, no qual os antioxidantes provenientes da dieta atuariam como fatores de proteção contra tais doenças (REDDY et al., 2017).

Neste sentido, convém destacar a teoria baseada no estresse oxidativo que tenta explicar o desenvolvimento da DA e assume influência decisiva sobre a doença. Os danos oxidativos provocados por esse desequilíbrio entre fatores oxidantes e redutores (antioxidantes) vão se acumulando ao longo dos anos, produzindo lesões celulares e teciduais, ruptura de membrana, mutação, e à morte celular e provocando assim envelhecimento do SNC e desenvolvimento da DA (SILVA et al., 2011; KEIZMAN, 2009). A **figura 1**, apresenta os principais fatores de risco para DA.

Figura 1. Fatores de risco associado à Doença de Alzheimer.



Fonte: Próprio autor, 2021.

3.3. A Doença de Alzheimer: diagnóstico, etiologia e estresse oxidativo

A DA é clinicamente caracterizada por déficits cognitivos progressivos e irreversíveis e alterações comportamentais que afetam memória e capacidade de aprendizagem, atividades da vida diária e qualidade de vida (HU et al., 2013).

Historicamente, o diagnóstico de DA não pode ser certificado clinicamente e o diagnóstico definitivo precisa da confirmação histológica por biópsia ou exame *post-mortem* (GALLUCCI-NETO ET AL., 2005). Na ausência de tais evidências histológicas, o diagnósticoclínico de provável DA é estabelecido com base nos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) e requer que a síndrome demencial seja estabelecida por exame clínico, documentada por questionário de estado mental e confirmada por testes neuropsicológicos: deve haver um déficit em duas ou mais áreas da cognição, incluindo memória com piora progressiva ao longo do tempo responsável por impacto significativo nas atividades da vida diária (NITRINI et al., 2005)

Apesar da impossibilidade de um diagnóstico preciso, características clínicas são avaliadas e identificadas para estabelecimento do provável diagnóstico. Os sintomas são progressivos e geralmente começam com perda de memória episódica e pode chegar até

deterioração da memória, do comportamento e da execução de movimentos, com dependência permanente de cuidados familiares e sua crescente incidência e a ausência de possibilidade de cura para a Doença de Alzheimer representam um dos maiores desafios para os sistemas globais de cuidados à saúde do idoso (ZHANG et al., 2019).

O diagnóstico da DA frequentemente tem sido realizado tardiamente, pois os sinais do envelhecimento podem ser confundidos com os sintomas da doença e apenas com a progressão da doença a sintomatologia da DA fica cada vez mais grave e clara e o diagnóstico mais evidente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA ALZHEIMER, 2012).

Segundo critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), um dos critérios diagnósticos para o diagnóstico de DA é a presença de déficits em alguma outra função cognitiva, além da memória. Deste modo, admite-se que as alterações possam ocorrer em outras funções como linguagem, funções executivas, habilidades visuais (espaciais ou perceptivas), humor e não necessariamente só memória (ALBERT et al., 2011; FROTA et al., 2011; MCKHANN et al., 2011).

Além dos critérios clássicos do DSM-IV ou do CID-10, outros critérios propostos pelo Instituto Nacional sobre Envelhecimento (*National Institute on Aging - NIA*) e o da Associação do Alzheimer (*Alzheimer's Association - AA*) também podem ser utilizados. Nestes casos, a DA pode ser diagnosticada levando em consideração a quantidade de informação sobre o paciente, podendo ser estabelecido três níveis de certeza em relação ao diagnóstico: possível, provável e definitivo (JACK et al., 2016; MCKHANN et al., 2011).

Os critérios do diagnóstico possível para DA caracterizam-se por vários aspectos e o profissional de saúde nem sempre possui dados suficientes da história do paciente (instalação e evolução da doença) ou quando a doença cursa de forma atípica com instalação abrupta (distintamente do que é esperado para a DA) ou, ainda, quando se tem evidências de outras comorbidades importantes, ficando impreciso estabelecer a causa real. O diagnóstico provável é quando se tem uma história mais precisa em relação ao curso insidioso da doença, excluindo maiores comorbidades, bem como evidências de exame de imagens do cérebro, tanto estruturais quanto funcionais. O diagnóstico definitivo, embora

possa ser realizado em vida através de uma biópsia do tecido cerebral, geralmente é feito *post-mortem*. É por intermédio de evidências histopatológicas que se atesta a certeza máxima do diagnóstico, ou seja, o diagnóstico definitivo para DA (MCKHANN et al., 2011).

A DA pode levar à morte neuronal e à perda sináptica em importantes regiões do cérebro, as quais são responsáveis pela memória e outras funções cognitivas (ZHANG et al., 2019). Esta diminuição de agrupamentos neuronais de áreas do córtex e subcórtex, frequentemente observados nessa doença neurodegenerativa, parece contribuir para o desenvolvimento dos seus principais sintomas (CUMMINGS et al., 2011).

Um outro fator importante que contribui para o desenvolvimento dos sintomas da doença, em especial a perda de memória, é a formação de placas senis, resultantes do depósito de substância amiloide nos vasos sanguíneos e acúmulo de lipofuscina em células do sistema nervoso central (SNC). O acúmulo dessa substância parece estar associado ao envelhecimento neuronal e à redução do tempo de vida dessas células. Assim, a diminuição na quantidade de neurônios e a formação de placas senis levam à redução das sinapses, resultando em demência progressiva e irreversível (MORAES et al., 2010).

A redução das células cerebrais e o acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A β), promovem a formação de emaranhados neurofibrilares e de placas senis, dificultando a intercomunicação no cérebro e as conexões sinápticas existentes (SHAMS et al., 2016). Esses emaranhados, formados pela hiperfosforilação da proteína Tau, são responsáveis por estabilizar os microtúbulos nos neurônios do SNC. Quando ocorre algum tipo de defeito nesta proteína há desestabilização dos microtúbulos, afetando a morfologia dos neurônios (PAULA et al., 2009).

A proteína TAU é encontrada em concentrações ideais no cérebro e é potencialmente benéfica, sua hiperfosforilação desencadeia o sequestro de outras proteínas Tau e algumas proteínas ligadas aos microtúbulos, provocando falha no transporte e sinalização celular realizada pelos axônios, reduzindo a função neural e estimulando a inflamação (SERENIKI et al., 2008).

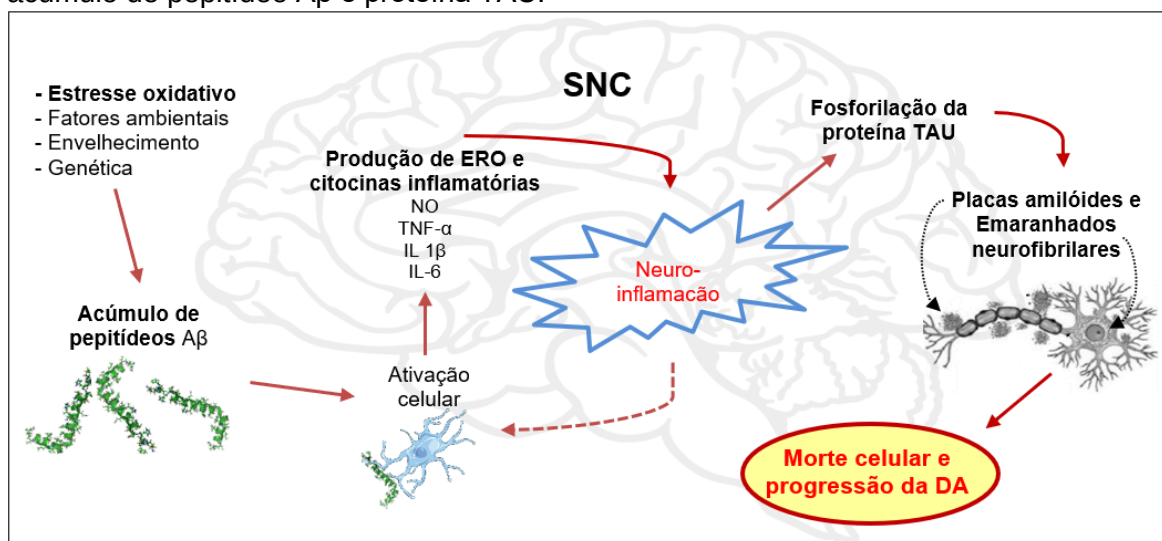
As placas senis ocorrem pela agregação e acúmulo do peptídeo-A β , um fragmento

peptídico neurotóxico, derivado da clivagem de uma proteína transmembrana neuronal, a proteína precursora amiloide que, por sua vez, é clivada por secretases gama e beta. O acúmulo do peptídeo-A β são capazes de bloquear rapidamente o mecanismo de formação de novas memórias, alterando a plasticidade sináptica (LACOR et., 2004).

Estudos sugerem que o acúmulo do peptídeo-A β seja consequência do estresse oxidativo e possa causar problemas cognitivos por interromperem a função sináptica na ausência de neurodegeneração significativa, além de alterar a estrutura e a função sináptica, comprometerem a transmissão pós-sináptica e favorecer a hiperfosforilação da proteína TAU, contribuindo para a formação de emaranhados neurofibrilares (MARCELLO et al., 2012.; VITALE et al., 2021).

Nesse contexto de inflamação-neurodegeneração, o estresse oxidativo parece conseguir explicar parcialmente o processo fisiopatológico da DA e resulta do desequilíbrio entre a produção de radicais livres, especialmente das ERO, e os mecanismos antioxidantes endógenos, provocando oxidação e degradação de moléculas de lipídeos presentes na membrana celular neuronal, de proteínas e ácidos nucleicos celulares e, por fim podendo provocar morte celular (BARBOSA et al., 2017; DUITIS et al., 2016; BARBOSA et al., 2010). A **figura 2** apresenta um esquema etiológico da neuroinflamação na DA envolvendo estresse oxidativo, acúmulo de peptídeo A β e proteína TAU.

Figura 2. Esquema etiológico da neuroinflamação na DA envolvendo estresse oxidativo, acúmulo de peptídeo A β e proteína TAU.



Fonte: Próprio autor, 2021.

A oxidação é indispensável à vida aeróbica e os radicais livres são produzidos naturalmente e estão envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes, porém, o excesso na produção dos radicais livres na presença de fatores estressores e inflamatórios, em especial as ERO, podem ser potencialmente tóxicos ao organismo humano (BARREIROS et al., 2006). A NADPH oxidase (NOX) é uma das principais enzimas envolvidas no processo de estresse oxidativo e sua superexpressão é induzida pela ativação microglial no cérebro em condições agudas e crônicas (JACK et al., 2011; HU et al., 2013).

A NOX parece desempenhar um papel na DA, especialmente pela ação da NOX2, que tem sua expressão induzida pela presença de placas de peptídeos-A β que estimulam a ativação de NOX microglial e a produção de superóxido (BABAPOUR et al., 2017), que por sua vez leva à disfunção mitocondrial, clivagem de ácidos nucleicos e proteólise (LLEO et al., 2015; LEWCZUK et al., 2017). Observa-se então uma relação direta entre o comprometimento do desempenho cognitivo de pacientes com DA e o aumento da atividade de NOX (NOGUEIRA et al., 2012).

Um dos mais importantes agentes antioxidantes, a enzima glutathione peroxidase (GSH-Px), é uma enzima-chave na defesa contra os radicais livres (ZHANG & CHENG, 2010) e atua inativando hidroperóxidos lipídicos e peróxidos de hidrogênio, originados durante o metabolismo oxidativo (CARDOSO et al., 2012), interrompendo a progressão da cadeia oxidativa e protegendo as células de possíveis danos. De maneira análoga, a redução da atividade de GSH-Px favorece a ação exacerbada dos radicais livres, provocando lesão celular e morte.

O funcionamento da GSH-Px é dependente de selênio e sua função é proteger as células das ERO a partir da sua capacidade redox de grupos tiol de glutathione (CEBALLOS-PICOT et al., 1996), e uma ingestão insuficiente desse mineral pode alterar a atividade de GSH-Px (BARBOSA, 2010).

Um outro importante grupo de agentes antioxidantes, que desempenha um papel

fundamental na defesa de células do SNC, é o grupo de metaloenzimas superóxido dismutase (SOD). Essas proteínas catalisam a dismutação do ânion superóxido em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio, que em concentração excessiva danifica estruturas celulares. Estareação é acompanhada por oxidação-redução alternada de íons metálicos presentes no sítioativo de SODs. Com base nos cofatores metálicos presentes em os sítios ativos, SODs podemser classificados em quatro grupos distintos: Cobre-Zinco-SOD (Cu-Zn-SOD), Ferro SOD (Fe-SOD), Manganês SOD (Mn-SOD) e Níquel SOD (YOUNUS, 2018).

Foi demonstrado que as regiões afetadas de pacientes com DA têm atividade reduzida de enzimas antioxidantes, como SOD, catalase e glutathione peroxidase, especialmente a SODdo grupo Cu-Zn-SOD, que têm sido relatada com uma das principais vítimas de dano oxidativo ao cérebro na DA e na doença de Parkinson. Foi experimentalmente demonstrado que a superexpressão de SOD reduz o superóxido do hipocampo e, portanto, evita déficits dememória em um modelo de AD de camundongo, enquanto que a baixa atividade desse grupo enzimático tem sido associado a neurodegeneração na DA e Parkinson (MASSAD et al., 2009). De modo que baixa ingestão de zinco, capaz de favorecer a deficiência desse mineralou o aumento de demanda orgânica desse mineral, possam precipitar o aparecimento dessasdoenças.

3.4. O papel do zinco e do selênio na Doença de Alzheimer

O selênio (Se) e o zinco (Zn) são importantes nutrientes na DA devido às suas múltiplas funções. Como antioxidantes, eles protegem o dano celular mediado pelo estresse oxidativo através de uma série de enzimas, as quais impedem a formação de ERO protegendo o organismo daagressão oxidativa (REDDY et al. 2017; SOLOVYEV et al., 2018).

Avaliação da relação entre níveis de Se e de Zn e declínio cognitivo tem sugerido que a deficiência de Se e Zn pode aumentar o risco de demência, entretanto, os resultados

de vários estudos são contraditórios.

Estudos relativamente recentes, avaliando deficiência desses nutrientes em idosos com Alzheimer, verificaram que os pacientes com DA apresentaram níveis mais baixos de nutrientes antioxidantes do que os idosos saudáveis (CARDOSO et al., 2010, e VURAL et al., 2020). Enquanto Ceballos-Picot et al., 1996, encontraram um aumento nos níveis plasmáticos de Se em pacientes com DA em comparação com um grupo controle

O fornecimento de selênio às células do sistema nervoso central depende de uma proteína transportadora principal, denominada selenoproteína-P (SePP) que é responsável por até 60% da concentração plasmática total de Se. O papel da SePP como transportadora está relacionado à sua capacidade de ligação a dez resíduos de selenocisteína e à sua localização extracelular. Assim o Se entra no cérebro através de uma interação entre SePP e um receptor, sendo posteriormente liberado para a síntese de selenoproteínas intracelulares (ZHANG et al., 2010).

Acredita-se que a síntese da SePP ocorre no cérebro e em seguida é secretada no líquido cefalorraquidiano, onde se associa com células neuronais ou permanece disponível para outros tecidos, atuando como um suprimento de selênio (REDDY et al., 2017).

Quanto aos níveis séricos de zinco, os pacientes com DA parecem apresentar deficiência deste mineral. Naturalmente, os níveis séricos de zinco diminuem com o envelhecimento, mas os pacientes com DA, declinam mais rapidamente, tornando-os deficientes em zinco quando comparados aos controles com idade igual (FERRAZ et al., 2007).

Uma das importantes funções neuronais do zinco é limitar o disparo neuronal do glutamato. A excitotoxicidade do glutamato danifica os neurônios e pode ser um problema em muitas doenças neurodegenerativas. Outro mecanismo importante pode ser a capacidade do zinco de inibir a calcineurina. O aumento da atividade da calcineurina neuronal como um fator causador na DA tem sido amplamente estudado, pois sua atividade parece estar aumentada pela exposição ao β -amilóide e inibida pelo zinco (CASTRO, 2006).

Meta-análises publicadas, identificaram que os níveis plasmáticos de selênio, zinco

e outros nutrientes antioxidantes estão reduzidos em pacientes com DA (DE WILDE et al., 2016; REDDY et al., 2017).

Estudos epidemiológicos sugerem que melhor adesão à dietas saudáveis, por exemplo, dieta do mediterrâneo, rica em alimentos fontes de antioxidantes e vitaminas do complexo B, está associada à redução do risco de desenvolvimento DA, enquanto que o padrão de consumo ocidental está associado a um maior risco de DA (VAN DE REST et al., 2015).

Apesar de alguns estudos indicarem possíveis deficiências de selênio e zinco em pacientes com Alzheimer, os procedimentos metodológicos de algumas dessas pesquisas apresentam falhas importantes que vão desde o processo de seleção das amostras até análise do material biológico. É *mister* notar que poucos estudos avaliaram a concentração eritrocitária como importante fonte de reserva desses minerais, onde sua deficiência pode indicar baixa ingestão a longo prazo ou demanda orgânica aumentada (NASCIMENTO et al., 2021).

Outro aspecto que revela o diferencial desta pesquisa está associado a ingestão alimentar desses nutrientes, uma vez que até o momento, apenas um grupo de pesquisadores investigou a deficiência desses nutrientes na Doença de Alzheimer com a ingestão alimentar desses pacientes, mas seus resultados são insuficientes para conclusões acerca do papel da ingestão sobre as concentrações orgânicas de selênio e zinco e o desenvolvimento da doença (MI et al, 2013).

Parece cada vez mais provável que a deficiência de zinco e selênio possam desempenhar um papel importante, talvez um fator chave, na diminuição da função neuronal e aumento do dano, levando à perda de cognição na DA. Desse modo, esta proposta de pesquisa apresenta-se como uma importante contribuição na contribuição da elucidação do processo fisiopatológico da Doença de Alzheimer e considerando que ainda não há um tratamento farmacológico eficaz para a Doença de Alzheimer, importa conhecer o desenvolvimento da doença e seus fatores de risco para elaboração e planejamento de ações que promovam saúde e protejam a vida dos idosos (MIRANDA et al., 2016).

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo do estudo

Trata-se de um estudo transversal, exploratório e observacional com grupo-controle, pareado por sexo e idade (± 5 anos) e desenhado para identificar associações entre ingestão alimentar e concentrações de zinco e selênio com a Doença de Alzheimer.

A amostra foi constituída por idosos com e sem o diagnóstico de Doença de Alzheimer, assistidos ambulatorialmente no período de 5 de abril de 2017 a 30 de abril de 2020 na cidade de Maceió/AL.

4.2 Plano de amostragem e critérios de inclusão/exclusão

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando a natureza do estudo, tendo como critério condicionante a média das concentrações plasmáticas de zinco e selênio identificadas por outros estudos realizados em idosos com Alzheimer. Considerando-se o nível de significância de 5% e poder de 90%, foi adotado o maior tamanho da amostra esperado para as variáveis selecionadas (zinco e selênio plasmático) em cada grupo (**tabela 1**). Para o artigo principal foi acrescido uma margem de segurança de 10% para aumentar o poder dos testes. Uma proporção de dois idosos controles para cada paciente com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer (DA) também foi adotado nesta pesquisa (LWANGA & LEMESHOW, 2012). O tamanho final, considerou o tamanho esperado para as análises de selênio, acrescentando a margem de segurança (10%) no grupo caso. Assim, o grupo caso foi definido em 38 idosos e o controle em 76 idosos.

Tabela 1. Cálculo do tamanho da amostra para análise de diferença entre as médias das concentrações eritrocitárias de Se e Zn.

	Poder do teste	Desvio padrão Observado	Diferença a ser detectada	Tamanho da amostra esperado
Se	90%	16,4	12,2	34
Zn	90%	9,2	8,2	31

O grupo DA foi formado por idosos com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer, que relataram não fazer uso de suplementos nutricionais de zinco e selênio e que não possuíam doenças metabólicas reconhecidas por comprometer o metabolismo desses minerais. O grupo NDA foi composto por idosos que não atenderam aos critérios para DA, não faziam uso de suplementos, não possuíam doenças metabólicas que comprometiam o metabolismo desses minerais e foram pareados por sexo e idade ($\pm$ 5 anos) com os idosos do grupo DA.

Foram incluídos idosos de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, assistidos nos mesmos consultórios e avaliados pelo mesmo médico geriatra para identificar critérios para DA, déficit cognitivo ou outros tipos de demência.

Foram excluídos idosos com deficiência física e/ou com doenças crônicas descompensadas (cardiopatias, doenças tireoidianas, doença gastrointestinal crônica, doença renal ou insuficiência hepática), bem como os idosos que apresentaram algum déficit cognitivo ou suspeita de outros tipos de demência, após avaliação geriátrica.

4.3 Protocolo e coleta de dados

Como instrumento para coleta de dados, foi utilizado um questionário, previamente estabelecido e aplicado durante a primeira consulta, para obtenção de informações como estilo de vida, dados antropométricos, tempo de diagnóstico e classificação da doença de Alzheimer, características étnico-raciais (autorreferidas), variáveis sociodemográficas, além das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio.

Todas as perguntas foram respondidas com auxílio do cuidador/a ou familiar dos idosos com diagnóstico da doença de Alzheimer, ao passo que, no grupo-controle, os próprios idosos responderam a todos os questionários da pesquisa.

4.3.1 Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em uma balança digital, com capacidade para 200kg (precisão de 0,05kg), seguindo os procedimentos estabelecidos por Lohman. A estatura foi obtida

por meio do estadiômetro portátil (Seca®), graduado em décimos de centímetros, afixado a uma superfície plana conforme métodos propostos por Lohman, Roache e Martorell et al (LOHMAN et al, 1992).

O Índice de Massa Corporal (IMC), foi calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura e classificado seguindo os critérios de Lipschitz (Eutróficos: IMC entre 22 e 27kg/m²; Magreza: IMC < 22kg/m²; e Excesso de peso: IMC > 27kg/m² (LIPSCHITZ, 1994).

4.3.2 Avaliação cognitiva e diagnóstico da doença de Alzheimer

A avaliação cognitiva foi realizada em ambos os grupos no momento da admissão na pesquisa, por meio do *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (KOCHHAM et al, 2010).

O diagnóstico de provável doença de Alzheimer foi estabelecido ou excluído por médico geriatra após identificação dos critérios do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS - ADRDA) (MCKHANN et al, 2011) e critério revisado do National Institute on Aging-Alzheimer's Association (JACK et al, 2011). O tempo de diagnóstico da doença foi contabilizado a partir do primeiro dia de registro do diagnóstico em prontuário médico.

4.3.3 Avaliação da ingestão alimentar de zinco e selênio

As informações referentes ao consumo alimentar foram coletadas, a partir da admissão do paciente no estudo, por meio do registro alimentar de três dias que foi preenchido em dias alternados (incluindo dois dias da semana e um dia do final de semana) pelo próprio idoso (na ausência de déficit cognitivo e quando alfabetizado), pelo cuidador ou familiar do idoso (para idosos com Alzheimer ou analfabetos).

Pacientes e cuidadores foram instruídos sobre o preenchimento correto do registro alimentar e como estimar as porções por meio de medidas caseiras.

Para o cálculo do teor de micronutrientes foi utilizado o programa de apoio a nutrição

AVANUTRI versão 3.09 (2008), Avanutri Informática Ltda., complementado com a tabela de composição de alimentos do Estudo Nacional de Despesa Familiar - ENDEF (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1985) para alimentos regionais. A avaliação do consumo médio de energia, nutrientes, fibras e ingestão hídrica foi realizada por meio de registro nos questionários de registro alimentar de 3 dias.

Para avaliação da ingestão dos minerais zinco e selênio, utilizou-se a metodologia descrita nas recomendações para minimizar os erros potenciais, considerando a ingestão individualmente e em grupo (DRI, 2000). As análises foram realizadas com todos os indivíduos inseridos na pesquisa.

Como parâmetro da ingestão ideal para zinco e selênio foi utilizado a Dietary Reference Intakes (DRI) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Foi calculada a média de ingestão dos 3 registros alimentares e os valores calculados foram ajustados e corrigidos pela variabilidade do consumo entre os indivíduos do mesmo grupo, utilizando a metodologia descrita na DRI.

Assim, a ingestão de nutrientes desse estudo foi analisada pelo método EAR como ponto de corte com o objetivo de estimar a prevalência de inadequação na ingestão por grupo. Este método, por meio da aplicação de modelos estatísticos, aumenta a confiabilidade dos valores encontrados, pois ajusta a distribuição das ingestões de nutrientes observadas e elimina ou, pelo menos, atenua o impacto das variações diárias, inter e intraindividuais.

Após ajustes, o consumo médio estimado dos nutrientes foram categorizados em ingestão inadequada [tendo a necessidade média estimada (Estimated Average Requirement - EAR) como principal ponto de corte]; ingestão aceitável [valores entre a EAR e a ingestão dietética recomendada (Recommended Dietary Allowance – RDA)]; e ingestão satisfatória [valores de ingestão igual ou superior a RDA].

Os valores de EAR e RDA, utilizados como pontos de corte para avaliação do consumo alimentar estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Valores de EAR e RDA, segundo Dietary Reference Intakes, utilizados como pontos de corte para esta pesquisa.

	Referência	Homens	Mulheres
Zinco	EAR (mg/dia)	9,4	6,8
	RDA (mg/dia)	11	8
Selênio	EAR (µg/dia)	45	45
	RDA (µg/dia)	55	55

Assim, a ingestão de zinco foi classificada da seguinte forma para as mulheres: a) <6,8 mg/dia = inadequada; b) $\geq$ 6,8 mg/dia e < 8 mg/dia = aceitável; e c) $\geq$ 8 mg/dia = satisfatória. Enquanto que para os homens, a ingestão de zinco foi classificada como: a) < 9,4mg/dia = inadequada; b) $\geq$ 9,4 mg/dia e < 11 mg/dia = aceitável; e c) $\geq$ 11 mg/dia = satisfatória.

A ingestão de selênio foi classificada para ambos os sexos da seguinte forma: a) < 45µg/dia = inadequada; b) $\geq$ 45 µg/dia e < 55 µg/dia = aceitável; e c) $\geq$ 55 µg/dia = satisfatória.

4.3.4 Coleta de sangue e determinação de zinco e selênio

Para as dosagens de zinco e selênio, foram coletados tubos com anticoagulante (citrato de sódio a 0,32%) o volume de 18,0mL de sangue, com os participantes em jejum de no mínimo 8h. O plasma foi obtido por meio de centrifugação a 3.000rpm durante 15 minutos. Após a retirada do plasma, o concentrado de hemácias foi lavado com solução salina a 0,9% e centrifugada em 10.000 rpm por 10 minutos (procedimento repetido por três vezes) para obtenção da massa eritrocitária.

As concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco e selênio foram determinadas por espectrofotometria de absorção atômica em forno grafite, com correção Zeeman. Todas as avaliações foram realizadas em três leituras com um tempo de integração de 3 segundos. A concentração plasmática de zinco foi obtida de acordo com o método proposto por Rodriguez *et al* 1989, e valores inferiores a 65µg/dL foram considerados para indicar deficiência de zinco (PEDRAZA, 2013).

A determinação de zinco nos eritrócitos foi determinada pelo método descrito por Whitehouse *et al.* e os resultados foram estratificados por quartil da própria população do estudo, sendo o valor do 1º quartil identificado em 31,45µgZn/gHb.

As concentrações de zinco nos eritrócitos foram expressas em µgZn/gHb, para isso a concentração de hemoglobina foi determinada em 20µL de lisado de eritrócitos por meio do método de cianmetemoglobina do kit Labtest Diagnostica (VAN, 1972).

A determinação de selênio no plasma e nos eritrocitário consistiu inicialmente na digestão da massa de eritrócitos com 2mL de HNO₃ e 500µL de H₂O₂ em placa de aquecimento (50 °C a 110 °C), por duas horas. Após a volatilização completa do material orgânico, as soluções foram avolumadas para 5mL com água ultrapura (Milli-Q, Merck/Millipore) e submetidas à leitura, utilizando-se o *Paladium* (Pd) e o Mg (NO₃)₂ como modificador de matriz (200µL de Pd e 125µL do Mg [NO₃], diluídos em 400µL de HNO₃ a 0,2%).

Valores de selênio no plasma inferiores a 46µg/dL foram considerados para indicar deficiência este mineral. Os resultados de selênio nos eritrócitos foram estratificados por quartil da população do estudo e valores inferiores a 58,84µg/L foram inseridos no 1º quartil.

4.4 Análise estatística

Os dados coletados foi organizado em banco de dados eletrônicos, por meio de digitação em planilha do Programa Estatístico SPSS para posterior análise. Para todos os testes estatísticos será adotado um nível de significância de 5% ($p = 0,050$).

Para avaliar a diferença entre as médias, foi utilizado o teste *t* de *student* e os resultados foram expressos como média ± desvio padrão.

As questões não preenchidas foram computadas como não-preenchidas e analisadas.

4.5 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas por meio da Plataforma Brasil (Número CAAE: 19199013.3.0000.5013). Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa e após os devidos esclarecimentos e, estando de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/TCLE.

5. REFERÊNCIAS

- AASETH, J.; ALEXANDER, J.; BJØRKLUND G, et al. Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. **Biometals**. 2016;29(5):827-39.
- ALBERT, M.S.; DEKOSKY, ST.; DICKSON, D.; et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national Institute on Aging-Alzheimer's association work-groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's Dementia**. 2011;7:270–279.
- ARRUDA G. et al. Fatores genéticos envolvidos na doença de Alzheimer: uma revisão teórica. In: Congresso Ancional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – III CONAPE.2014 .Francisco Beltrão/PR.Anais. Francisco Beltrão.p.150-164.
- BABAPOUR MOFRAD, R.; BOUWMAN, F. H.; SLOT, R. T. Lumbar puncture in patients with neurologic conditions. **Alzheimers Dement (Amst)** 2017;8:108–110.
- BARBOSA, J.F.; MACHADO, M.A.A; WANDERLEY, T.B.; et al. Antioxidant Nutrient Intake in Elderly Patients with Alzheimer's disease: A case-control study. **SMJ Food Nutri Disord**. 2017; 3(1):1017.
- BARBOSA, K.; BARRA F.; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**. 2010, v. 23, n. 4. 629-643.
- BARBOSA, L.; MEDEIROS, M.G.; DE E AUGUSTO, O. Oxidativos e neurodegeneração: o que aprendemos com animais transgênicos e nocautes?. **Química Nova**. 2006, v. 29, n., pp.1352-1360.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; & DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**. 2006, v. 29, n. 1, pp.113-123.
- BELLOU, V.; BELBASIS, L.; TZOULAKI, I.; et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Alzheimer's Dementia**. 2016;13:406–418.
- BIANCHI, M. L. A.; LUSÂNIA, M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**. 1999, v. 12, n. 2, pp. 123-130.
- BROOKMEYER, R.; GRAY, S.; KAWAS, C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. **Am J Publ Health**. 1998;88:1337–1342.
- BURLÁ, C.; CAMARANO, A.A.; KANSO, S.; et al. A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach. **Cien Saude Colet**. 2013;18(10):2949-56.
- CAMPOS, M. T.; FIALHO DE SOUSA, M.; JOSEFINA, B. R.; et al. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. **Revista de Nutrição**. 2000, v. 13, n. 3, pp. 157-165.

- CARDOSO, B.R.; BANDEIRA V.S.; JACOB-FILHO W.; et al. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline, **J. Trace Elem. Med. Biol.** 2014; 28:422–426.
- CARDOSO, B. R.; ONG, T. P.; JACOB-FILHO, W.; et al. Glutathione peroxidase 1 Pro Leu polymorphism in Brazilian Alzheimer's disease patients: relations to the enzyme activity and to selenium status. **J Nutrigenet Nutrigenomics.** 2012;5(2):72-80.
- CARLSSON, C. M. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis.** 2010;20:711–722.
- CORREIA, J.P.S.; CAMPOS, A.L.B.; CORREIA, S.S.; et al. Epidemiology of Alzheimer's disease in Sergipe from 2008 to 2018: hospital morbidity and mortality. **Research, Society and Development**, 2021, v.10, n.4, p.e50010414391.
- CAROLI, A.; PRESTIA, A.; GALLUZZI, S.; et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): prediction of progression. **Neurology.** 2015;84:508–515.
- CASTRO, A. P. B. M. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. **Jornal de Pediatria.** 2006, v. 82, n. 5 suppl. pp. S166-S172.
- CEBALLOS-PICOT, I.; MERAD-BOUDIA, M.; NICOLE, A. Thevenin M, Hellier G, Legrain S, Berr C. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type--place of the extracellular glutathione peroxidase. **Free Radic Biol Med.** 1996;20(4):579-87.
- CUMMINGS, J. L. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. **Alzheimers Dementia.** 2011;7:e13–44.
- DE WILDE, M.C.; OVERK, C.R.; SIJBEN, J.W.; et al. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. **Alzheimer's & Dementia.** 2016; 12(6):633–644.
- DERESZ, L.; FERNANDO, F.; et al. O estresse oxidativo e o exercício físico em indivíduos HIV positivo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.** 2007, v. 13, n. 4, pp. 275-279.
- DOBSON, A.P.; Brook CE .Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. **Trends Microbiol.** 2015 Mar;23(3):172-80.
- DUITS, F.H.; MARTINEZ-LAGE, P.; PAQUET, C. et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. **Alzheimer's Dementia.** 2016;12:154–163.
- ENGELHARDT, E.; et al. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria.** 2005, v. 63, n. 4, pp. 1104-1112.
- EVANS, D. A.; HEBERT, L. E.; BECKETT, L. A. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. **Arch Neurol.** 1997;54:1399–1405.
- FALCO, A et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova.** 2016, v. 39, n. 1, pp. 63-80.

FERRAZ, I. S.; et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. **Jornal de Pediatria**. 2007, v. 83, n. 6, pp. 512-517.

FERREIRA, L. L.; COCHITO, T.C.; CAIRES, F.; et al. Perfil sócio-demográfico e funcional de idosos institucionalizados. **Estud interdiscip envelhec**. 2012;17(2):373-86.

FERREIRA O. G.; GALVÃO, L.; et al. Envelhecimento ativo e sua relação com a independência funcional. **Texto & Contexto - Enfermagem**. 2012, v. 21, n. 3, pp. 513-518.

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

FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; et al. Critério para diagnóstico de doença de Alzheimer. **Revista Dementia & Neuropsychologia**. 2011. 6(1), 5-10.

GACKOWSKI, D.; ROZALSKI, R.; SIOMEK, A.; et al. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. **J Neurol Sci**. 2008Mar 15;266(1-2):57-62.

GALLUCCI-NETO, J.; TAMELINI, M.G.A.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. **Archives of Clinical Psychiatry**. 2005, v. 32, n. 3. 119-130.

HENRIQUES, G. S.; HIRATA, M. H.; COZZOLINO, S. M. F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. **Revista de Nutrição**. 2003, v. 16, n. 3, pp. 333-345.

HOFMAN, A.; OTT, A.; BRETELER, M. M. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. **Lancet**. 1997;349:151-154.

HOGAN, D. B.; JETTE, N.; FIEST, K. M.; et al. The Prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. **Can J Neurol Sci (Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques)**. 2016;43(Suppl 1):S96-S109.

HU, N.; YU, J. T.; TAN, L.; et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. **Biomed Res Int**. 2013;2013:524820.

Institute of Medicine (US) Institute of Medicine (US). Panel on dietary antioxidants, & related compounds (2000) dietary reference intakes for vitamin c, vitamin e, selenium, and carotenoids: a report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, food and nutrition board, institute of medicine. National Academies Press.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, Alzheimer deve ser prioridade mundial, diz a OMS. Disponível em INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Síntese de Indicadores Sociais Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. p. 1-134.

IRWIN, D.J.; GROSSMAN, M.; WEINTRAUB D.; et al. 2017. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. **Lancet Neurol**. 2015. 16:55-65.

JACK, C. R.; JR, BENNETT, D.A.; BLENNOW, K.; et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. **Neurology**. 2016;87:539–547.

JACK, JR C. R.; ALBERT, M. S.; KNOPMAN, D. S.; et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**. 2011;7:257. 62.

JANSEN, W. J.; OSSENKOPPELE, R.; KNOL, D. L.; et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. **JAMA**. 2015;313:1924–1938.

KEIZMAN, D.; ISH-SHALOM, M.; BERLINER, S.; et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress? **J Neurol Sci**. 2009;285:95–99.

KOCHHAM, R.; VAREL, A. J.S.; LISBOA, C.S.; et al. The mini mental state examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large southern brazilian sample. **Dement Neuropsychol**. 2010;4(1):35-41.

LACOR, P.N, BUNIEL, M. C.; CHANG, L.; et al. Synaptic targeting by Alzheimer's related amyloid beta oligomers. **J Neurosci**. 2004; 24 (45):10191-10200.

LEWCZUK, P.; MATZEN, A.; BLENNOW, K.; et al. Cerebrospinal fluid Abeta42/40 corresponds better than Abeta42 to amyloid PET in Alzheimer's disease. **J Alzheimer's Dis**. 2017;55:813–822.

LEWCZUK, P.; MATZEN, A.; BLENNOW, K.; et al. Cerebrospinal fluid Abeta42/40 corresponds better than Abeta42 to amyloid PET in Alzheimer's disease. **J Alzheimer's Dis**. 2017;55:813–822.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**. 1994; 2(1):55-7.

LLEO, A.; CAVEDO, E.; PARNETTI, L.; et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. **Nature Rev Neurol**. 2015;11:41–55.

LOHMAN, T.G. Advances in body composition assessment. **Med Sci Sports Exerc**. 1993;25:762.

LUCHSINGER, J. A.; REITZ, C.; HONIG, L. S.; et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. **Neurology**. 2005; 65:545–551.

LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. 1ed. Geneva, Suíça: World Health Organization; 1991. **Aletheia**. 2012;(38-39):153-161.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**. 2004. 17,1. 79-87. 1678-9865.

MALTA, D.C.; et al. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2019, v. 22, p. 19-30.

MARCELLO, E.; EPIS, R.; SARACENO, C.; et al. Synaptic dysfunction in Alzheimer's Disease. M.R. Kreutz and C. Sala (eds.). Synaptic Plasticity, Advances in Experimental.

Medicine and Biology 970, 2012, 573-601.

MATOS, D.F.; PAZ, W.S. da .; SANTOS, A.B.A. de S.; et al. Epidemiological characterization of Alzheimer mortality in Brazil from 2010 to 2019. **Research, Society and Development**, 2021. v.10, n.11, p.e74101119316.

MASSAAD, C. A.; WASHINGTON, T. M.; PAUTLER, R. G.; et al. A superexpressão de SOD-2 reduz o superóxido do hipocampo e previne déficits de memória em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer. **Proc Natl Acad Sci US A**. 2009; 106 : 13576–81.

MATTHEWS, F.; BRAYNE, C. The incidence of dementia in England and Wales: findings from the five identical sites of the MRC CFA study. **PLoS Med**. 2005;2:e193.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. **Neurology**. 1984;34:939–944.

MCKHANN, G. M.; KNOPMAN, D. S.; CHERTKOW, H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. **Alzheimer's and Demetia**. 2011;7(3):263-269.
MI, W.; VAN WIJK, N.; CANSEV, M.; et al. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. **Nutrition**. 2013 Sep;29(9):1080-9.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, Rio de Janeiro , 2016.19, n. 3, p. 507-519.

MIRANDA, G.M.D.; MENDES, A.C.G.; SILVA, A.L.A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.

MORAES E.N. et al. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Rev. Med.Minas Gerais**, 2010. 20, n.1, p.67-73.

MORRIS, E.; CHALKIDOU, A.; HAMMERS, A.; et al. Diagnostic accuracy of (18)F amyloidPET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta- analysis. **Eur J Nuclear Med Mol Imag**. 2016;43:374–385.

NASCIMENTO, C.Q.; BARROS-NETO, J.A.; VIEIRA, N.F.L, et al. Selenium concentration in elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group. **Rev Bras Enferm**. 2021;74 (Supl 2).

NITRINI, R.; et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. 2005, v. 63, n. 3a. 720-727.

NOGUEIRA, I. C.; et al. Efeitos do exercício físico no controle da hipertensão arterial em idosos: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2012, v.15, n. 3, pp. 587-601.

O'BRIEN, J.T.; THOMAS, A. Vascular dementia. **Lancet**. 2015;386:1698–1706.

OTT, A.; BRETELER, M. M.; VAN HARSKAMP, F. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. **The rotterdam study**. **BMJ**.

1995;310:970–973.

PANZIERA, F. B.; et al. Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2011, v. 14, n. 1, pp. 49-58.

PAULA, V. J. R.; DE, GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry**. 2009, v. 36, n.5, pp. 197-202.

PEDRAZA, D. F., & SALES, M. C. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. **Revista de Nutrição**. 2013. 26(6):617-624.

PORTELIUS, E.; MATTSSON, N.; PANNEE, J.; et al *Ex vivo* 18O-labeling mass spectrometry identifies a peripheral amyloid beta clearance pathway. **Mol Neurodegener**. 2017; 12:18.

PRÉCOMA, D. B.; et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2019, v. 113, n. 4, pp.787-891.

REDDY, V.S.; BUKKE, S.; DUTT, N. et al. A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocellular and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A metal meta-analysis (AMMA study-I). **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**. 2017. 42:68–75.

RODRIGUES, G.P.; COZZOLINO, S. M. F.; MARREIRO, D. D. N.; et al. Mineral status and superoxide dismutase enzyme activity in Alzheimer's disease. **J Trace Elem Med Biol**. 2017Dec;44:83-87.

ROSENDORFF, C.; BEERI, M. S.; SILVERMAN, J. M. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. **Am J Geriatr Cardiol**. 2007;16(3):143-9.

ROSENGREN, L. E.; KARLSSON, J. E.; KARLSSON, J.O.; et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. **J Neurochem**. 1996;67:2013–2018.

ROVER JÚNIOR, L.; et al. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova**. 2001, v. 24, n. 1, pp. 112-119.

SCHRIJVERS, E.; SOARES, H.D.; CHEN, Y.; et al. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. **Ann NY Acad Sci**. 2009;1180:56–67.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M.; et al. Alzheimer's disease. **Lancet**, 2016. 388, 505-517.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A Doença de Alzheimer :aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev. Psiquiatr**. 2008. 30, n.1, p.1-17.

SHAMS, S.; GRANBERG, T.; MARTOLA, J.; et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. **J Cereb Blood Flow Metabol**. 2016; 36:621–628.

SILVA, W. J.; MARTINS, F. C.; KUSANO, B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e

envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2011, v. 14, n. 3, pp. 441-451.

SOARES, H. D.; CHEN, Y.; SABBAGH, M.; et al. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. **Ann NY Acad Sci**. 2009;1180:56–67.

SOLOVYEV, N.; DROBYSHEV, E.; BJØRKLUND, G.; et al.. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? **Free Radic Biol Med**. 2018;127:124–133.

SOUZA, R.K.; BARBOZA, A.F.; GASPERIN, G.; et al. Prevalência de demência em pacientes atendidos em um hospital privado no sul do Brasil. **Einstein**, 2020. 18, 1-7.

TORRES, G. V.; REIS, L. A.; REIS, L.A. Assessment of functional capacity in elderly residents of outlying area in the hinterland of Bahia/ Northeast Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**. 2010;68(1):39-43.

VAN ASSENDELFT, O. W. The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM, editors. **Modern concepts in hematology**. 1972; 14–25.

VAN DE REST, O.; BERENDSEN, A.A.; HAVEMAN-NIES, A.; et al. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. **Adv Nutr**. 2015; 6:154–68.

VEMURI, P.; LESNICK, T.G.; PRZYBELSKI, S. A.; et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. **Brain**. 2015;138:761–771.

VITALE, R.M.; IANNOTTI, F.A.; AMODEO, P. The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets. **Int. J. Mol. Sci**. 2021, 22, 4876.

VURAL, Z.; AVERY, A.; KALOGIROS, D. I.; et al. Trace Mineral Intake and Deficiencies in Older Adults Living in the Community and Institutions: A Systematic Review. **Nutrients**. 2020 Apr 13;12(4):1072.

WEI-JIE, G.; ZHENG-YI, M.D.; Yu Hu, M.D.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **Lancet**. 395: 497 - 506.

YOUNUS, H. Potenciais terapêuticos da superóxido dismutase. **Int J Health Sci (Qassim)** . 2018; 12 (3): 88-93.

ZALLI, M.; FARAH, H.O.; ANTUNES, M.D. Aspectos epidemiológicos e gastos em saúde por demências no Brasil. **Revista de Medicina**, 2020. v. 99, n. 6, p. 563-567.

ZHANG, S.; ROCOURT, C.; CHENG, W. Selenoproteins and the aging brain. **Mech AgeingDev**. 2010;131(4):253–260.

ZHANG, F.; LI, Z.; ZHANG, B.; et al. Multi-modal deep learning model for auxiliary diagnosis of Alzheimer's disease. **Neurocomputing**, 2019. 361, 185-195.

6. RESULTADOS

Os resultados desta tese foram apresentados em 3 artigos científicos produzidos com os dados dessa pesquisa que evidenciam as associações entre a ingestão alimentar e as concentrações de zinco e selênio em dois diferentes reservatórios (plasma e eritrócitos) de pacientes idosos com a Doença de Alzheimer.

Artigo 1: Intitulado “*Zinc deficiency in alzheimer’s disease: a cross-sectional study with control group*” esse estudo foi realizado a partir de dados preliminares das concentrações de zinco em idosos com e sem Doença Alzheimer e foi submetido ao periódico “*Journal of Aging Research*” (Qualis A3). Nesse artigo, observou-se menores concentrações de zinco no plasma de idosos com Alzheimer e essas concentrações não sofreram influência da idade neste grupo. Por outro lado, uma maior frequência de idosos com menores concentrações de zinco nos eritrócitos, foi observada no grupo com Alzheimer. Entretanto, após ajustes, apenas as concentrações plasmáticas de zinco se associaram com adoença.

Situação: Aceito para publicação em Novembro de 2021.

ZINC DEFICIENCY IN ALZHEIMER'S DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY WITH A CONTROL GROUP

Abstract

Objective: To identify differences in plasma and erythrocyte zinc concentrations in older adults with and without Alzheimer's disease (AD). **Methodology:** Cross-sectional study, conducted with older individuals with AD and compared with a group without the disease (NAD), matched for gender, education, and age. Plasma and erythrocyte zinc concentrations were measured by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. **Results:** Study with 102 elderly people, 34 in the AD group and 68 in the NAD group. The DA group presented the lowest plasma Zn^{2+} concentrations. Similarly, the frequency of older people classified in the 1st quartile for intraerythrocytic Zn^{2+} concentrations was higher in the AD group. Plasma and erythrocyte Zn^{2+} concentrations showed no correlation with age (in both groups) and time of diagnosis. In logistic regression analysis, plasma zinc concentration was associated with AD. **Conclusion:** Older individuals with AD have lower plasma and erythrocyte zinc concentrations.

Descriptors: Zinc; Alzheimer's disease; Older individuals; Cognitive Dysfunction.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a multifaceted and complex pathological process since several environmental, metabolic, genetic, and vascular factors are associated with the development of the disease and can shape its course in older people (Sensi et al., 2018).

AD has been considered a progressive problem as life expectancy increases since no effective treatment or prevention measures have been established. It is estimated that about 5 to 7 million new AD cases are reported worldwide each year, and more than 36.5 million people already have some degree of AD-related dementia. Although age is the main factor

associated with the disease, other factors have posed an indirect risk for AD development, such as hypertension, diabetes, and stroke (Robinson et al., 2018).

On the other hand, factors such as physical activity, mentally demanding activities, and ingestion of certain foods seem to establish a protective relationship against the disease. In this context, it is observed that dietary patterns rich in oilseeds and seafood, as proposed by the Mediterranean diet, and in food rich in antioxidants with immunomodulatory functions, were presented as important protective factors (Morris et al., 2016).

Despite several recognized causes, the exact etiology for AD development and progression is not yet established. Oxidative stress appears to be an early process that favors its development and is sustained over the years, promoting the more rapid progression of AD (Butterfield & Halliwell, 2019; Xu et al., 2019).

The homeostasis of some metals, especially zinc, copper, and selenium, may increase the formation of reactive oxygen species (ROS) and the accumulation of β -amyloid ($A\beta$) plaques, extracellular deposits of insoluble aggregates of a beta-amyloid protein capable of promoting neuronal dysfunction, oxidation, excitotoxicity, and neuroinflammation, responsible for apoptosis in central nervous system (CNS) cells, contributing to AD in a feedback loop. $A\beta$ peptide accumulation seems to induce oxidative stress in the CNS, causing neurodegeneration and contributing to the AD pathogenesis (Xu et al., 2019; Xie et al., 2020).

Lower plasma concentrations of zinc and other metals have been observed in older adults with cognitive impairment or already installed dementia compared to healthy older people (Ashraf et al., 2019). However, there is no consensus on zinc homeostasis and the role of this mineral in AD development or progression (Kheirkhah et al., 2017; Rembach et al., 2014; Mravunac et al., 2019).

Zinc is an essential mineral for maintaining several metabolic pathways in the human body and functions as an enzyme cofactor for more than 300 enzymes involved in various

cellular processes and pathways, especially those related to energy metabolism and oxidative stress in the CNS. Thus, despite the lack of consensus, it is suggested that the deficiency in the concentrations of this nutrient may cause the onset of chronic diseases in older adults, promote oxidative stress, and contribute to AD progression (Xie et al., 2020).

On the other hand, zinc accumulation has been frequently observed in AD patients' brains and is linked to A β plaques, which are responsible for the synaptic dysfunction seen in these patients. This dyshomeostasis, studied for decades, may play a critical role in AD progression (Xu et al., 2019).

If, on the one hand, the low metal concentration can favor oxidative stress, increase the production of ROS, and favor A β plaques formation, on the other hand, the accumulation of A β peptides can cause zinc retention in the CNS and contribute to the impairment of zinc homeostasis and promote AD (Butterfield & Halliwell, 2019; Cheignon et al., 2018).

Thus, both zinc deficiency and excess may be associated with impaired neuronal cellular activities. The present study aims to determine possible differences in zinc concentrations in plasma and erythrocytes in older individuals with and without AD and understanding zinc homeostasis in older people with and without AD.

METHODS

Design of study

Cross-sectional study with a comparison group, with a sample composed of older adults aged > 60 years, seen at the Gerontology Nutrition Outpatient Clinic of the Nutrition School of the Federal University of Alagoas - Brazil, from April 5, 2017, to July 30, 2018, using the STROBE tool as a guide (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (Elm et al., 2008).

Population; criteria of inclusion and exclusion

For the sample size calculation, it was observed the mean value $\pm$ standard deviation of plasma zinc concentrations observed in a pilot project, in addition to significant mean differences of serum zinc concentrations in original published studies with Alzheimer's patients (Pu et al., 2017). Thus, considering the significance level of 5% and power of 90%, the expected sample size for comparison of the two proportions of 34 patients for the Alzheimer's disease (AD) group and 68 for the comparison group without the disease (NAD) was defined (two controls for each case - 1:2 ratio) (Lwanga & Lemeshow, 2012).

The AD group was composed of individuals which met the study's inclusion criteria, referred by a geriatrician, after evaluating and diagnosing the disease. The NAD group was composed of healthy older people, preferably referred by the patient or caregiver (family members or people living in the same geographical region), or by older adults already seen by the same geriatrician, provided they did not present criteria for AD, were evaluated by the same professional, and met the pairing criteria (age $\pm$ five years). The study included older subjects of both genders, aged over 60 years.

The inclusion criteria for the study were: no nutritional zinc supplementation; no metabolic diseases known to compromise the metabolism of this mineral; and a probable diagnosis of Alzheimer's disease as defined by a medical specialist for the AD group, and no cognitive impairment, also evaluated by a geriatrician, for the NAD group.

Study protocol

All data was collected using a previously established questionnaire applied during the first consultation. All the information on older people with AD was provided with the help of the caregiver or family member, while in the NAD group, the individual themselves answered the research questions.

The sociodemographic variables collected were age, education, income, housing

conditions, marital status, and occupation. Age was categorized as > 60 and < 69 years, between 70 and 79 years, and ≥ 80 years; education as < 5 years and ≥ 5 years of study; and family income stratified by the Brazilian minimum wage (BMW) in effect in 2018, categorized as $\leq 1\text{BMW}$ and $> 1\text{BMW}$. The occupation was categorized as retired/with fixed monthly income or unemployed/without income.

The participants' body mass was determined using a digital scale (200 kg capacity and 50g precision), following the procedures established by Lohman (1993). Height was obtained using a portable stadiometer (Seca®), graduated in tenths of centimeters, affixed on a flat surface, according to Lohman, Roache & Martorell (1992).

The Body Mass Index (BMI), calculated by the ratio between body mass and the square of the height, was used to classify the individual's nutritional status. The nutritional status classification followed the Lipschitz (1994) criteria, which considers eutrophic the BMI values between 22 and 27 kg/m²; lean, BMI < 22 kg/m²; and overweight, BMI > 27 kg/m².

A geriatrician made the diagnosis of probable Alzheimer's disease based on the criteria of the *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS - ADRDA) (McKhann et al., 2011) and the *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (Jack Jr et al., 2011). The time of diagnosis of the disease was counted from the first day of recording the diagnosis in medical records.

The assessment of cognitive ability in both groups was performed using the *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Kochham et al., 2010) on the first day of admission to this research by a trained researcher.

For analysis of hemoglobin (Hb), plasma, and erythrocyte zinc (Zn²⁺) concentrations, 6 mL of blood were collected in vacuum tubes (Vacutainer® BD) with EDTA, after a minimum fasting period of 8 hours. The aliquots were centrifuged at 3,000 rpm for 15

minutes to obtain the erythrocyte mass and plasma. After plasma removal, the red cell mass was washed with 0.9% saline solution and centrifuged in triplicate at 10,000 rpm for 10 minutes. Plasma and erythrocyte concentrations were fractionated and stored at -22 °C until further analysis.

Zn²⁺ concentrations were determined by atomic absorption spectrophotometry in a graphite furnace, with Zeeman background correction, in Spectra AA 240Z (Varian®), following the manufacturer's recommendations. Measurements were performed in three readings with an integration time of 3 seconds. The plasma zinc concentration was determined according to Rodriguez et al. (1989), and the erythrocyte count was performed after plasma separation according to Whitehouse et al. (1982). The zinc standard used was 1g/L of Titrisol ® (Merck). Values lower than 65 µg/dL were considered indicative of zinc deficiency (Pedraza et al., 2013).

For the absence of a previously established cutoff point, intracellular Zn²⁺ concentrations were stratified by quartile of the study population itself; the 1st quartile value, used for deficiency determination, was 32 µgZn/gHb. To express the results, in terms of the mass of Zn/hemoglobin, a 20 µL aliquot of red cell lysate was used for the determination of hemoglobin concentration, using the cyanmethemoglobin method of the Labtest Diagnostica kit (Van Assendelft, 1972).

Analysis of results

The statistical analyses were performed considering the nature of the probability distribution of the variables studied, verified by applying the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction, and their classification and experimental design. The level of rejection of the null hypothesis was set at 5%. For data processing, the RStudio - version 1.1.463 (2018) software was used.

For discrete/count variables, absolute (n) and relative (%) frequencies were

calculated, and proportions were compared using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. For continuous variables, measures of central tendency (mean or median) and dispersion/position (standard deviation or interquartile ranges) were used; differences in means between the two groups were evaluated by Student's t-test and the respective nonparametric Mann-Whitney test. The magnitude of the association between exposure and outcome was assessed using the odds ratio (OR) or its respective confidence interval (CI 95%).

To model the association of Alzheimer's disease as a function of body zinc stores (plasma and erythrocyte concentrations) and other possible confounding variables, the GLM (generalized linear models; binomial family) method adjusted for the variables gender, age, and education was adopted.

To choose the multiple linear regression model that suitably fits the relationship between zinc (plasma and erythrocyte) and cognitive impairment assessed by the MMSE, the method of ordinary least squares (MQO) in the backward option was adopted. Thus, a model composed of all explanatory variables for the outcome AD was adopted until a best-fit model was obtained, respecting the assumptions of normality of residuals, homoscedasticity, and absence of multicollinearity, in addition to the quality of adjustment by the adjusted determination coefficient (R_{adj}^2).

A logistic regression model was proposed to investigate probable associations between AD diagnosis and the independent variables. AD diagnosis was the dependent variable in these analyses, while plasma and erythrocyte zinc concentrations were the independent variables. A p-value <0.05 was considered significant in all tests.

Ethics aspects

The study was developed following the recommendations of Resolution 466/2012 of

the National Health Council of Brazil and Resolution No. 510/2016. The Research Ethics Committee approved the opinion of the Federal University of Alagoas – Brazil with CAAE no. 19199013.3.0000.5013. Eligible patients and study participants signed the Informed Consent Form.

RESULTS

The sample was composed of 102 older individuals, 34 with Alzheimer's disease (AD group) and 68 without a disease diagnosis (NAD group). The mean age in the NAD group was 71.46 ± 5.1 years, and in the AD group was 74.41 ± 7.1 years, with a higher frequency of individuals between 70 and 79 years in both groups ($p > 0.05$). The number of years of education (< 5 years) was associated with the presence of AD, increasing by approximately 3.2 times the chance that the older individuals had the disease (**Table 1**).

The mean time to diagnosis of AD was approximately 11.4 months. None of the older adults were classified as having a severe level of disease, 15 (44.1%) were classified as having mild AD, and 19 (63.9%) as having moderate case.

As for plasma Zn^{2+} , the AD group had the lowest concentrations compared to the NAD group ($88.49 \pm 15.95 \mu\text{g/dL}$ vs. $101.79 \pm 16.53 \mu\text{g/dL}$; $p < 0.001$). When stratifying each group by gender, this result was also observed among women but not among men. Similarly, the frequency of older adults classified with deficiency of this mineral was higher in the AD group (14.7% vs. 1.47%; $p = 0.015$) (**Table 2**).

The frequency of older individuals classified in the 1st quartile for intraerythrocyte Zn^{2+} concentrations was higher in the AD group (32.35% vs. 14.71%; $p = 0.038$). When stratified by gender, a higher frequency of older women with low intraerythrocyte Zn^{2+} concentrations were also observed in the AD group. However, no difference was observed between the groups (**Table 2**).

Table 1. Sociodemographic characterization and health conditions of older people with and without Alzheimer's disease, Maceió – Alagoas, 2018.

	NAD		AD		OR	<i>p</i>
	N	%	N	%		
Gender						
Male	15	22.1	12	35.3	0.51	0.153*
Female	53	77.9	22	64.7		
Age (Years)						
60 – 69 years	30	44.2	12	35.3	-	0.585*
70 – 79 years	36	52.9	20	58.8		
80 or more	2	2.9	2	5.9		
Marital status						
Married/ stable union	40	58.8	24	70.6	0.59	0.247*
Single/ divorced/ widowed	28	41.2	10	29.4		
Labor situation						
Retired or with income	64	94.1	32	94.1	1.00	1.00**
Unemployed / No income	4	5.9	2	5.9		
Income						
≥ 1 BMW	39	57.3	24	70.6	0.56	0.195*
< 1 BMW	29	42.7	10	29.4		
Housing Conditions						
Alone	1	1.5	1	2.9	2.03	0.614**
Family or caregiver	67	98.5	33	97.1		
Education						
> 5 years of study	39	57.4	10	29.4	3.23	0.008*
≤ 5 years of study	29	42.6	24	70.6		
BMI						
Underweight	4	5.9	3	8.8	1.10	0.625**
Eutrophic/ Overweight	64	94.1	31	81.2		
Hipertension						
Yes	42	61.8	20	58.8	0.85	0.706*
No	26	38.2	14	41.2		
Diabetes						
Yes	10	14.7	9	26.5	2.09	0.150*
No	58	85.3	25	73.5		

NAD - group without Alzheimer's disease (comparison); AD - Alzheimer's disease group (case); OR - Odds ratio; BMW - Brazilian minimum wage.

* Pearson Chi-square; ** Fisher exact test; *** t-Test.

Plasma and erythrocyte Zn^{2+} concentrations did not correlate with age (in both groups), nor with the time of diagnosis and disease intensity in the AD group.

Table 2. Association between plasma and erythrocyte zinc levels with Alzheimer's disease, Maceió – Alagoas, 2018.

Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia						
	NAD		AD		IC 95%	P
	n	Median (SD)	n	Median (SD)		
Zn²⁺ Plasma						
Total	68	101.76 (16.53)	34	88.49 (15.95)	6.46 – 20.08	< 0.001***
Male	15	102.13 (15.49)	12	91.19 (12.53)	-0.44 – 22.32	0.059***
Female	53	101.65 (16.96)	22	87.02 (17.63)	5.68 – 23.59	0.002***
Zn²⁺ Erythrocyte						
Total	68	36.79 (6.96)	34	36.32 (6.07)	-2.31 – 3.26	0.737***
Male	15	37.53 (5.17)	12	38.29 (7.75)	-5.89 – 4.37	0.764***
Female	53	36.59 (7.42)	22	35.25 (4.79)	-2.08 – 4.76	0.439***
	n	%	n	%	IC 95%	P
Zn²⁺ Plasma						
<u>Total</u>						
Normal	67	98.53	29	85.29	1.29 – 103.30	0.015**
Deficient	1	1.47	5	14.71		
<u>Male</u>						
Normal	15	100.00	11	91.67	-	0.444**
Deficient	0	0.00	1	8.33		
<u>Female</u>						
Normal	52	98.11	18	81.82	1.21 – 110.28	0.024**
Deficient	1	1.89	4	18.18		
Zn²⁺ Erythrocyte						
<u>Total</u>						
> 1 st quartile	58	85.29	23	67.65	1.04 – 7.41	0.038*
≤ 1 st quartile	10	14.71	11	32.35		
<u>Male</u>						
> 1 st quartile	13	86.67	9	75.00	0.30 – 15.70	6.28**
≤ 1 st quartile	2	3.17	3	25.00		
<u>Female</u>						
> 1 st quartile	45	84.91	14	63.64	1.02 – 10.15	0.041*
< 1 st quartile	8	15.09	8	36.36		

NAD - group without Alzheimer's disease (comparison); AD - Alzheimer's disease group (case); SD - standard deviation;

* Pearson Chi-square; ** Fisher exact test; *** t-Test.

A linear regression analysis, adjusted by gender, age, and education, was performed to explain the effect of plasma and erythrocyte Zn²⁺ concentrations on reduced cognitive

ability as assessed by the MMSE. In this analysis, only the plasma concentration of Zn^{2+} in the AD group showed an association with the cognitive ability of older people (**Table 3**).

Logistic regression analysis adjusted by gender, age, and education showed a significant association between plasma zinc concentration and AD (OR = 0.964; $p = 0.028$).

Table 3. Linear regression coefficients for cognitive ability assessed by the Mini Mental State Examination (MMSE) screening instrument in older adults with and without Alzheimer's disease (AD). Maceió – Alagoas, 2018.

Alzheimer's disease (AD). Macleod, 2018.				
	Model 1		Model 2	
	β^a	p -value ^b	β^a	p -value ^b
Group NAD (n = 68)				
Zn ²⁺ plasma	- 0.025	0.849	-0.027	0.837
Zn ²⁺ erythrocyte	- 0.142	0.268	-0.144	0.259
R ²	0.051		0.048	
R ² adjusted	-0.025		-0.012	
Group AD (n = 34)				
Zn ²⁺ plasma	0.358	0.016	0.411	0.008
Zn ²⁺ erythrocyte	0.203	0.167	0.283	0.061
R ²	0.498		0.423	
R ² adjusted	0.404		0.343	

NAD - group without Alzheimer's disease (comparison); AD - Alzheimer's disease group (case)

^a Estimated regression coefficients (Beta).

^b Test t; $p < 0.05$.

Model 1: adjusted for education, age, and gender.

Model 2: adjusted for education and age.

DISCUSSION

This research aimed to establish the relationship between zinc homeostasis and AD development, determining the concentrations of Zn^{2+} in two distinct organic compartments. In this context, it was observed that the group with AD showed lower mean plasma Zn^{2+} concentration, as well as a higher frequency of people with low concentrations of this mineral in the two compartments evaluated, plasma and erythrocytes. It is essential to highlight that no correlation between age and zinc concentrations was observed in this research.

Additionally, among the variables studied, an association was observed between less

time spent studying and higher risk for the disease. This result corroborates epidemiological studies and meta-analyses that demonstrated that brain-stimulating activities, such as more time spent reading and studying, play an essential role in reducing the risk for the development of dementia syndromes (Saw et al., 2020; Xu et al., 2016).

The role of circulating zinc in serum or plasma on the development of AD and cognitive decline in older individuals is still poorly known and needs to be clarified since the results of studies are controversial. Like the present research, a study conducted by Gonzalez-Domínguez et al. (2014) found significant changes in serum zinc concentrations in older adults with mild cognitive impairment and those with AD compared to the control group. Similarly, Ventriglia et al. (2015) found differences in zinc concentrations between older individuals with Alzheimer's disease and controls.

However, when exclusively considering the studies matched by age ($n = 6$ studies), the meta-analysis performed observed no significant difference in zinc levels between the AD and control groups. However, this analysis showed high heterogeneity among the studies.

According to Rembach et al. (2014), the reduction in zinc concentrations found in studies conducted with older people with AD is the result of the effect of age and not the disease, since, in the analysis of this large cohort, the authors observed that after correcting serum zinc concentrations for age decline, no significant difference was observed between cases and controls.

However, in the present study, the individuals with AD were matched by age with the group of older adults without the disease, and even so, lower zinc concentrations were observed among those in the case group, without any correlation of this mineral with age.

It is known that older people have several factors that can contribute to a lower concentration of zinc, such as lower absorption capacity, use of medications, especially diuretics that increase the urinary excretion of the mineral, and use of calcium or iron

supplements that compromise the bioavailability of Zn^{2+} (Wessels et al., 2017). Thus, approximately 30% of the older population presents nutritional zinc deficiency, contributing to the development of chronic diseases, cognitive deficit, and reduced immune response capacity (Shlisky et al., 2017; Prasad & Bao, 2019).

Evidence suggests that some metal ions, such as Zn^{2+} , are responsible for the regulation of neuronal activity at synapses and in various biological functions so that both excess and deficiency of this metal are involved in metabolic processes that can result in neurodegeneration and cell death (Llanos-González et al., 2020; Kabir et al., 2021).

Although not associated with disease severity in this study, zinc concentrations in both compartments assessed correlated with lower cognitive ability. Other studies have also found similar results, with an association between low zinc concentrations and poor cognitive ability scores (Rivas-Garcia et al., 2018; Li et al., 2018).

Although not yet elucidated, possibly this association is related to the failure of endogenous regulatory mechanisms, which compromises metabolic functionality in some cellular compartments and the central nervous system, since zinc is a regulator of neurotransmission and assumes complex and essential neurotrophic regulatory functions through the activation of *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Sensi et al., 2018). Defects in neurotrophic signaling have already been associated with neurodegenerative disorders, including AD (Kimura & Kambe, 2016; Kollmer et al., 2019).

In addition, low plasma zinc concentrations may compromise the immune response and favor oxidative stress in older people (Wessels et al., 2017). Oxidative stress is a recognized factor associated with AD and has been frequently observed in the brains of individuals in the early stages of the disease and appears to play a critical role in its severity and spread (Calabrò et al., 2020; Butterfield & Halliwell, 2019).

It should be noted that the total body content of zinc is labile, especially those present

in plasma and body fluids so that the presence of factors that increase losses or raise the organic demand for this mineral is rapidly reflected in its plasma concentrations. However, at the same time, the body content of zinc can be rapidly controlled by dietary intake and intestinal absorption capacity. Although plasma has a relatively small zinc concentration, it is probably the most critical reservoir for the homeostasis of this mineral (Kambe et al., 2015).

On the other hand, despite the absence of a specific reserve of Zn^{2+} , the uptake and exchange of this nutrient by erythrocytes occurs more slowly and is possibly observed in chronic processes of dietary deficiencies or high metabolic needs (Kambe et al., 2015; Barros-Neto et al., 2016).

Although it has not yet been established whether the imbalance of this mineral is a cause or consequence of AD, it is believed that zinc deficiency may contribute directly and indirectly to the onset and progression of the disease (Xie et al., 2020).

Considering that AD is a chronic and progressive pathological process, the determination of zinc-related nutritional status in this context requires a multi-compartmental assessment. In this research, the highest frequency of older people with low levels of zinc in red blood cells was observed in the AD group, and after adjusting for age, gender, and education, only the plasma concentration of zinc was associated with the diagnosis of the disease.

Thus, it is possible to admit that zinc deficiency in older adults with Alzheimer's disease may be a consequence of multiple associated chronic processes that are maintained over the years and that may assist in the perpetuation and progression of the disease.

To better elucidate the relationship between zinc and Alzheimer's disease and to determine whether Zn^{2+} represents a candidate early biomarker for cognitive impairment, longitudinal studies are needed to identify causal and risk factors associated with impaired

cognition, the development of dementia, and zinc deficiency, including assessment of metabolic and oxidative stress, dietary intake, medication use, presence of other diseases, and/or use of supplements.

This study presents a methodological design that did not allow researchers to identify a causal connection. Therefore, some questions remain unanswered, especially about the temporality of the factors studied. In addition, the small number of older people diagnosed with the disease is still a limiting factor not only here, but in several research studies. And finally, considering the characteristics of AD, the answers to some questions about the sociodemographic variables researched here required the participation of caregivers and/or family members, which may have contributed to possible biases of memory or accuracy of information.

CONCLUSION

Low zinc concentrations in plasma, characterizing a current imbalance between organic supply and demand, as well as in erythrocytes, suggesting that such imbalance exists chronically, were observed in older individuals with Alzheimer's disease. Although the determinants of these low concentrations are multifactorial and may contribute from age, this factor alone could not justify the low zinc concentrations in the older adults with Alzheimer's disease found in the present study.

After statistical adjustment, only plasma zinc was associated with the diagnosis of AD, suggesting that the deficiency of this mineral increases the chances of the older people presenting the disease.

REFERENCES

- ASHRAF, A., STOSNACH, H., PARKES, H. G., et al. Publisher Correction: Pattern of Altered Plasma Elemental Phosphorus, Calcium, Zinc, and Iron in Alzheimer's Disease. *Scientific reports*. 2019. 9(1), 6343.
- Barros-Neto, J. A., Souza-Machado, A., Kraychete, D. C., Jesus, R. P., Cortes, M. L., Lima, M. D., ... & Menezes-Filho, J. A. (2016). Selenium and Zinc Status in Chronic Myofascial Pain: Serum and Erythrocyte Concentrations and Food Intake. *PloS one*, 11(10), e0164302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164302>.
- Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 20(3), 148–160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>.
- Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., & Crisafulli, C. (2020). The biological pathways of Alzheimer's disease: a review. *AIMS Neuroscience*, 8(1), 86–132. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>.
- Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., & Collin, F. (2018). Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox biology*, 14, 450–464. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>
- González-Domínguez, R., García-Barrera, T., & Gómez-Ariza, J. L. (2014). Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Metallomics : integrated biometal science*, 6(2), 292–300. <https://doi.org/10.1039/c3mt00301a>.
- Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M.C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

Alzheimer's disease. *Alzheimer's's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>.

Kabir, M. T., Uddin, M. S., Zaman, S., Begum, Y., Ashraf, G. M., Bin-Jumah, M. N., ... & Abdel-Daim, M. M. (2021). Molecular Mechanisms of Metal Toxicity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 58(1), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02096-w>.

Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A., & Itsumura, N. (2015). The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological reviews*, 95(3), 749–784. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>.

Kheirkhah, F., Poorkarim, K., Hosseini, S. R., Bijani, A., Parsian, H., Hamidia, A., ... & Faramarzi, M. (2017). The association between zinc and cognitive impairment in elderly people of Iran. *Shiraz E-Medical Journal*, 18(7).

Kimura, T., & Kambe, T. (2016). The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 336. <https://doi.org/10.3390/ijms17030336>.

Kochhann, R., Varela, J. S., Lisboa, C., & Chaves, M. (2010). The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dementia & neuropsychologia*, 4(1), 35–41. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40100006>.

Kollmer, M., Close, W., Funk, L., Rasmussen, J., Bsoul, A., Schierhorn, A., ... & Fändrich, M. (2019). Cryo-EM structure and polymorphism of A β amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue. *Nature communications*, 10(1), 4760. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12683-8>.

Lipschitz D. A. (1994). Screening for nutritional status in the elderly. *Primary care*, 21(1), 55–67.

Llanos-González, E., Henares-Chavarino, Á. A., Pedrero-Prieto, C. M., García-Carpintero, S., Frontiñán-Rubio, J., Sancho-Bielsa, F. J., ... & Durán-Prado, M. (2020). Interplay Between Mitochondrial Oxidative Disorders and Proteostasis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1444. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01444>.

Lohman, T. G. (1993). Advances in body composition assessment. *Med Sci Sports Exerc*, 25:762. doi: 10.1590/S0102-311X1993000500016.

Lohman, T., Roache, A., & Martorell, R. (1988). Anthropometric Standardization Reference Manual.

Li, D. D., Zhang, W., Wang, Z. Y., & Zhao, P. (2017). Serum Copper, Zinc, and Iron Levels in Patients with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 300. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00300>

Lwanga, S. K., Lemeshow, S. (2012). Sample size determination in health studies: a practical manual. 1ed. Geneva, Suíça: World Health Organization; 1991. em idosos. Aletheia. 2012;(38-39):153-161. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>

Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Clifford, R. J., ... & Creighton H. P. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Demetia*, 7(3), 263-269. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.

Morris, M. C., Brockman, J., Schneider, J. A., Wang, Y., Bennett, D. A., Tangney, C. C., & Van Rest, O. (2016). Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ϵ 4

status with brain neuropathology in older adults. *JAMA*, 15, 489–497. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.19451>.

Mravunac, M., Szymlek-Gay, E. A., Daly, R. M., Roberts, B. R., Formica, M., Gianoudis, J.,

... & Cardoso, B. R. (2019). Greater Circulating Copper Concentrations and Copper/Zinc Ratios are Associated with Lower Psychological Distress, But Not Cognitive Performance, in a Sample of Australian Older Adults. *Nutrients*, 11(10), 2503.

<https://doi.org/10.3390/nu11102503>.

Pedraza, D. F., & Sales, M. C. (2013). Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. *Revista de Nutrição*, 26(6):617-624. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000600001>.

Prasad, A. S., & Bao, B. (2019). Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(6), 164. <https://doi.org/10.3390/antiox8060164>.

Pu, Z., Xu, W., Lin, Y., He, J., & Huang, M. (2017). Oxidative Stress Markers and Metal Ions are Correlated With Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 32(6), 353–359. <https://doi.org/10.1177/1533317517709549>.

Rembach, A., Hare, D. J., Doecke, J. D., Burnham, S. C., Volitakis, I., Fowler, C. J., Cherny,

R. A., McLean, C., Grimm, R., Martins, R., Ames, D., Masters, C. L., Bush, A. I., & Roberts,

B. R. (2014). Decreased serum zinc is an effect of ageing and not Alzheimer's disease.

Metallomics : integrated biometal science, 6(7), 1216–

1219. <https://doi.org/10.1039/c4mt00060a>

- Rivas-García, T. E., Marcelo-Pons, M., Martínez-Arnau, F., Serra-Catalá, N., Santamaría-Carrillo, Y., & Cauli, O. (2018). Blood zinc levels and cognitive and functional evaluation in non-demented older patients. *Experimental gerontology*, 108, 28–34.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.03.003>.
- Robinson, M., Lee, B. Y., & Hanes, F. T. (2018). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 61(1), 459. <https://doi.org/10.3233/JAD-179007>.
- Rodriguez, M. P., Narizano, A., Demczyk, V., Cid, A. (1989). A simpler method for the determination of zinc human-plasma levels by flame atomic-absorption spectrophotometry. *Atomic Spectroscopy*, 10: 68–70.
- Saw, Y. M., Saw, T. N., Than, T. M., Khaing, M., Soe, P. P., Oo, S., Cho, S. M., Win, E. M., Mon, A. M., Fuchita, E., Kariya, T., Iriyama, S., & Hamajima, N. (2020). Cognitive impairment and its risk factors among Myanmar elderly using the Revised Hasegawa's Dementia Scale: A cross-sectional study in Nay Pyi Taw, Myanmar. *PloS one*, 15(7), e0236656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236656>
- Sensi, S. L., Granzotto, A., Siotto, M., & Squitti, R. (2018). Copper and Zinc Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Trends in pharmacological sciences*, 39(12), 1049–1063. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.001>.
- Shlisky, J., Bloom, D. E., Beaudreault, A. R., Tucker, K. L., Keller, H. H., Freund-Levi, Y., Fielding, R. A., Cheng, F. W., Jensen, G. L., Wu, D., & Meydani, S. N. (2017). Nutritional Considerations for Healthy Aging and Reduction in Age-Related Chronic Disease. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(1), 17–26.
<https://doi.org/10.3945/an.116.013474>.
- Van Assendelft, O. W. (1972). The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM, editors. *Modern concepts in hematology*. New York, U. S. A.: Academic press, 14–25.

- Ventriglia, M., Brewer, G. J., Simonelli, I., Mariani, S., Siotto, M., Bucossi, S., & Squitti, R. (2015). Zinc in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Cerebrospinal Fluid Studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 46(1), 75–87. <https://doi.org/10.3233/JAD-141296>.
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & STROBE Initiative (2014). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery (London, England)*, 12(12), 1495–1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
- Wessels, I., Maywald, M., & Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12), 1286. <https://doi.org/10.3390/nu9121286>.
- Whitehouse, R. C., Prasad, A. S., Rabbani, P. I., & Cossack, Z. T. (1982). Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clinical chemistry*, 28(3), 475–480.
- Xie, Z., Wu, H., & Zhao, J. (2020). Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*, 80, 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.07.003>.
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Li, J. Q., ... & Yu, J. T. (2016). Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*, 53(5):3113-3123. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5.
- Xu, Y., Xiao, G., Liu, L., & Lang, M. (2019) Zinc transporters in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 9;12(1):106. <http://dx.doi.org/10.1186/s13041-019-0528-2>.



Dear Nascimento,

The Manuscript entitled "Zinc deficiency in alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group" which you submitted to the Journal of Aging Research, has been reviewed. The comments of the reviewer(s) are included at the bottom of this letter.

The reviewer(s) have recommended publication, but also suggest some revisions to your manuscript. Therefore, I invite you to respond to the reviewer(s)' comments and revise your manuscript.

To revise your manuscript, log into your Author Center, where you will find your manuscript title listed under "Manuscripts with Decisions." Under "Actions," click on "Create a Revision." Your manuscript number has been appended to denote a revision.

You may also click the below link to start the revision process (or continue the process if you have already started your revision) for your manuscript. If you use the below link you will not be required to login to ScholarOne Manuscripts.

It is a pleasure to accept your manuscript for publication in the Journal of Aging Research.

MANUSCRIPT DETAILS

Kind regards,
Aartheeswari Gunasekaran
Journal of Aging Research

Artigo 2: Intitulado ***“Selenium concentrations in elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group”*** esse estudo foi realizado a partir dedados preliminares das concentrações de selênio em idosos com e sem Doença Alzheimer efoi publicado no periódico ***“Revista Brasileira de Enfermagem” (Qualis A2)***. Nesse artigo, observou-se que o grupo de idosos com DA apresentou menores concentrações de selênio no plasma e nos eritrócitos, sugerindo que as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de Selênio total têm uma importante associação com a doença de Alzheimer e que baixas concentrações eritrocitárias podem aumentar as chances de pessoas idosas serem diagnosticadas com DA.

Situação: Publicado em Julho de 2021.

SELENIUM CONCENTRATIONS IN ELDERLY PEOPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY WITH CONTROL GROUP

INTRODUCTION

Population aging brings about problems that are a challenge to health systems⁽¹⁻²⁾. Amongst those problems, dementias have caused older people's incapacity worldwide as they lead to a loss of independence and, almost inevitably, of autonomy⁽³⁻⁴⁾.

Alzheimer's disease (AD), the most common form of dementia, is characterized by the progressive impairment of memory and other functions, affecting occupational functioning. It has a prevalence of at least 27 million people worldwide, corresponding to between 60 and 70% of all dementia cases, with age being the leading risk factor for the disease⁽⁵⁾.

In addition to age, other factors may also favor the occurrence of damage to older people's central nervous system, amongst them oxidative stress, which seems to be related to the higher occurrence of lesions in brain regions responsible for cognition, which may lead to enzymatic inactivation, mutation, membrane rupture, and apoptosis⁽⁶⁾.

Oxidative stress plays a central role in the initiation and progression of AD. The brain is particularly vulnerable to oxidative damage due to its high oxygen consumption rate, high content of polyunsaturated lipids, which are susceptible to lipid peroxidation, and relatively low concentrations of antioxidants⁽⁷⁾. Furthermore, the aging process implies morphological and physiological changes in the brain, resulting in more significant reactive oxygen species (ROS) production and decreased antioxidant capacity⁽⁸⁾.

Currently, the available evidence suggests that a deficiency of nutrients with antioxidant activities such as vitamins A and E, in addition to certain minerals such as zinc and selenium, is associated with cognitive decline, possibly due to some oxidative mechanism, in which antioxidants from the diet would act as protective factors against such diseases⁽⁹⁾.

Selenium is an important micronutrient in AD due to its multiple functions. As an antioxidant, it protects cellular damage mediated by oxidative stress through a series of selenoproteins, mainly glutathione peroxidase (GSH-Px) and selenoprotein P, which

prevent the formation of free radicals protecting the body from oxidative aggression⁽⁹⁻¹⁰⁾. Those proteins seem to be in lower concentrations in the different organic compartments (plasma, erythrocytes, cerebrospinal fluid, and brain tissues) of older people with cognitive decline compared to healthy older people^(9,11-12). Vincent et al. (2017) observed a positive correlation of the concentration of this nutrient's species in somebody compartments with the development of the disease⁽¹³⁾, a finding, which strengthens the need to clarify the association between selenium versus AD.

Despite the existence of meta-analysis, the results of available studies on plasma selenium levels in AD have proven inconsistent because while some studies reported AD patients with lower levels of plasma selenium^(7,14-15), others have shown an increase or no change⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Erythrocyte concentrations evaluations, such as those performed in this study, are still insufficient but necessary to contribute to the understanding of homeostasis of this mineral in the elderly and its effects on AD⁽⁹⁾.

Thus, knowing the organic concentrations of selenium, particularly in erythrocytes and plasma, is essential to better identify this nutrient's status in older people with AD since most studies are limited to analyzing the cerebrospinal fluid, serum, or brain tissues. Hence, there are very few studies that assist in understanding the nutritional status related to this mineral in older people, and the possible associations between the activity of this micronutrient in the process of development and progression of the disease, and may also contribute to the planning and management of health care actions for older people in the prevention or treatment of AD.

OBJECTIVE

To investigate if there were differences in plasma and erythrocyte concentrations of selenium between older people with and without a diagnosis of Alzheimer's disease.

METHODS

Ethical aspects

The study was developed following the recommendations of Resolution 466/2012 of the National Health Council of Brazil and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Alagoas. The eligible patients and participants of the study signed, beforehand, the Free and Informed Consent Term.

Design, period, and place of study

This study is an exploratory and observational cross-sectional research with a control

group, paired by gender, schooling, and age (± 5 years).

The sample consisted of older people monitored at the Geriatric Outpatient Clinic of the University Hospital Prof. Alberto Antunes/HUPAA and the Outpatient Nutrition Program for Elderly from the Nutrition College at the Federal University of Alagoas/UFAL from April 5, 2017, to July 30, 2018, and guided by the STROBE tool. (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)⁽¹⁸⁾.

Population or sample; criteria of inclusion and exclusion

To calculate the sample size, it was determined mean values of plasma concentrations and standard deviations of selenium concentrations observed in a pilot project. These values were used to calculate the sample size.

The mean difference detected as significant was based on original published studies with Alzheimer's patients. This study's expected sample size was identified considering the significance level of 5% and power of 90%. Thus, the sample size for comparison of the two proportions, i.e., the proportion of those exposed with the disease and those exposed with no disease, concerning the lower erythrocyte concentrations of total selenium, was 102 elderly, and considering the proportion of two controls per patient with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease the sample size was 34 patients in the Alzheimer's disease group (AD) and 68 in the control group (C)⁽¹⁹⁾.

The case group (AD) was formed by the elderly with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease, all of whom met the study inclusion criteria ($n = 34$) and referred to this research by a geriatrician assessment and an AD diagnosis. The control group (C) composed of healthy elderly, preferably indicated by the patient or a caregiver (family members or people residing in the same geographic region), or by elderly already treated by the geriatrician, as long as they presented no criteria for AD, was assessed by the same professional, and met the pairing criteria, where two controls were recruited for each case ($n = 68$). It was also included elderly subjects of both gender and over 60 years old.

For the case group, the inclusion criteria were a diagnosis of Alzheimer's confirmed by a geriatric doctor, not using nutritional selenium supplementation, and not presenting with metabolic diseases recognized for compromising selenium metabolism. For the control group, it was used the same inclusion criteria as the case group, except for not being diagnosed with Alzheimer's and not presenting any cognitive impairment, also assessed by a geriatric doctor.

The study excluded elderly presenting physical disabilities and/or decompensated

chronic diseases (heart disease, thyroid disease, chronic gastrointestinal disease, kidney disease, or liver failure), as well as elderly volunteers with cognitive impairment or other suspected types of dementia after geriatric assessment.

Study protocol

A previously established questionnaire was applied as a data collection tool during the first consultation, which contained information on lifestyle, anthropometric data, time since diagnosis and classification of Alzheimer's disease, and ethnic-racial characteristics (self-reported), sociodemographic variables, as well as plasma and erythrocyte selenium concentrations.

In the elderly group diagnosed with Alzheimer's disease, caregivers or family members helped them answer all the questions. In the control group, the elderly subjects answered the research questions themselves.

Anthropometry

The variable used in this study for nutritional diagnosis in the elderly was the Body Mass Index (BMI), calculated by the ratio between weight and the squared height. The weight of participants was obtained using a digital scale with a capacity of 200 kg and a precision of 50 g, following the procedures established by Lohman, 1993⁽²⁰⁾. Height was measured using a portable stadiometer (Seca®, Hammer Steidamm - Hamburg, Germany), divided into tenths of centimeters, affixed to a flat surface according to methods proposed by Lohman, Roache and Martorell et al., 1992⁽²¹⁾. The classification of nutritional status by BMI followed the criteria of Lipschitz, 1994, which considers eutrophic BMI between 22 and 27 kg/m²; malnutrition BMI < 22 kg/m² and overweight BMI > 27 kg/m²⁽²²⁾.

Diagnosis of Alzheimer's Disease (AD) and Cognitive ability

A diagnosis of probable Alzheimer's disease was made by a geriatric doctor, based on the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS - ADRDA)⁽²³⁾ and revised criteria from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association⁽²⁴⁾. The time of diagnosing the disease was considered from the first-listed diagnosis in the medical records.

Cognitive ability, in both groups, was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE)⁽²⁵⁾ on the first day of inclusion in this research.

Blood collection and total selenium (Se_t) determination

For total selenium (Se_t) determination, 18.0 mL of blood were collected, with participants fasting for at least 8 hours. Tubes with anticoagulant (sodium citrate 3.0%) were used to obtain plasma. The blood was separated by centrifugation at 3,000 rpm for 15 minutes to obtain the plasma and transferred to eppendorf tubes with 1 mL capacity. After removing the plasma, the erythrocyte mass was obtained, washed with a 0.9% sodium chloride solution, and centrifuged at 10,000 rpm for 10 minutes (the procedure was repeated three times). The red cell mass was then extracted and stored at -80 ° C.

The plasma concentrations of Se_t were determined by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry, with Zeeman correction. The device's calibration conditions for selenium analysis were: Wavelength (λ): 196.0 nm; Lamp current: 290 mA and Slit: 2.0 nm.

The *Palladium* (Pd) and Mg(NO₃)₂ were used as a matrix modifier (200 μ L of Pd and 125 μ L of Mg [NO₃], diluted in 400 μ L of HNO₃ 0.2%). The method's detection limit was less than 10 μ g/L, precision (11%) and imprecision (1%). The samples were diluted in a 1:4 ratio with HNO₃ 0.2% + TRITON 0.2%. All samples were analyzed in duplicate.

The determination of the erythrocyte Se_t initially consisted of the digestion of the erythrocyte mass. For this, 2 mL of concentrated HNO₃ and 500 μ L of H₂O₂ were added to the erythrocyte aliquots previously transferred to glass beakers. These vessels were kept at rest for 12 hours at room temperature, placed on a heating plate, which temperature was gradually increased from 50° C to 110° C, over an average period of two hours. After the complete mineralization of the organic material, the solutions were brought to 5 mL with ultrapure water (Milli-Q, Merck/Millipore) and subjected to reading directly in the spectrometer GTA 120.

The cut-off point used to assess the plasma Se_t levels was 46 - 143 μ g/dL. As there is currently no consensus regarding the cut-off point for erythrocyte Se_t, the frequency of elderly with low intra-erythrocyte total selenium concentrations was analyzed by grouping the values encountered for the concentration of this trace element in the intracellular compartment, into quartiles. The results of the erythrocyte total selenium concentrations were expressed in μ g/L.

Analysis of results and statistics

Statistical analyses considered the nature of the probability distribution and the behavior of the variables regarding their residues' normality was initially identified by

applying the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction. It was also considered, its classification and experimental design. Alpha value equal to 5% was adopted for rejection of the null hypothesis and the tests were processed using RStudio software - version 1.1.463 (2018).

The descriptive analysis of the data was performed to characterize and present the studied variables. The discrete / counting variables were presented in absolute (n) and relative (%) frequencies, while the continuous variables were presented as measures of central tendency (mean or median) and dispersion / position (standard deviation or interquartile intervals).

The descriptive data analysis was performed to characterize and present the events studied. Absolute (n) and relative (%) frequencies were calculated for the discrete/score variables; and measures of central tendency (mean or median) and dispersion/position [standard deviation (SD) or inter-quartile intervals (IQ)] were determined for the continuous variables.

The expected frequencies, and those observed, were compared using Pearson's Chi-Square test or Barnard's test. The magnitude of the association between exposure and outcome variables was assessed using the Odds Ratio (OR) and their respective 95% CI. The potential exposure variables were selected to verify a possible association with the occurrence of Alzheimer's Disease, primarily through bivariate nonlinear analyses (*logit*) using a p-value as the cutoff point for selection $p < 0.2$.

To assess a possible significant difference ($p < 0.05$) for variables plasma and erythrocyte Se concentrations in the two groups outlined in the present study, it was adopted the t-Student and the Mann-Whitney test statistics, respectively.

To model the association of Alzheimer's disease according to the body's selenium reserves (serum and erythrocyte concentrations) and other possible confounding variables, it was adopted the GLM method (generalized linear models; "binomial" family), adjusting it according to the variables "gender", "age", and "schooling".

The best multiple linear regression model adopted to the referred study was the ordinary least squares (OLS) method in the "Backward" option. So, a model composed of explanatory variables for AD outcome was used until a better-adjusted model was obtained, respecting assumptions of normality of residues, homoscedasticity, and absence of multicollinearity, besides the quality of the alteration by the adjusted coefficient of determination (R^2).

RESULTS

This research sample was formed by 102 elderly (34 with AD and 68 no disease). Both groups were formed mostly by female subjects (64.7 and 77.9%, respectively), married or in a stable relationship (70.6 and 50.8%), non-smokers (97.1 and 98.5%) (Table 1).

The mean age in the group of elderly people with Alzheimer's was 74.41 years $\pm$ 7.1 SD, and in the control group, 71.46 years $\pm$ 5.1 SD. The mean time of diagnosis of the disease in the AD group was approximately 11.4 months, and no older subject in this study presented a severe form of the disease. Fifteen (44.1%) presented a mild state of AD and 19 (63.9%) moderate.

The number of schooling years (<5 years) associated with the presence of Alzheimer's disease, increasing approximately 3.2 times the chance of elderly people presenting AD ($\chi^2 = 7.09$; $p = 0.008$) (Table 1).

It may be stated that, concerning health conditions and nutritional status, the groups were similar, with no significant difference in the frequencies of older people with hypertension, diabetes, or malnutrition. However, there was a higher frequency of reports of bone diseases (osteopenia/osteoporosis) in the group of elderly people with Alzheimer's ($\chi^2 = 0.020$; $p = 0.010$) (Table 1).

It was observed that the group of elderly people with Alzheimer's presented lower concentrations of plasma Se_t 45.29 $\mu\text{g/dL}$ $\pm$ 14.51 SD vs. 55.14 $\mu\text{g/dL}$ $\pm$ 14.01 SD ($p = 0.004$). Lower erythrocyte concentrations of Se_t were also observed in the group of elderly people diagnosed with AD (Median = 56.36 $\mu\text{g/L}$; Minimum = 40.64 $\mu\text{g/L}$; Maximum = 93.99 $\mu\text{g/L}$ vs. Median = 76.96 $\mu\text{g/L}$; Minimum = 26.33 $\mu\text{g/L}$; Maximum = 141.04 $\mu\text{g/L}$) ($p < 0.001$) (Figure 1).

The frequency of elderly people classified as presenting low plasma Se_t concentrations was higher in the case group (60.60% vs. 27.69%; $\chi^2 = 8.48$; $p = 0.004$). Similarly, the frequency of elderly people grouped in the 1st quartile for erythrocyte Se_t concentrations was higher in the group of elderly people with Alzheimer's (51.51% vs. 11.29%; $\chi^2 = 13.34$; $p < 0.001$).

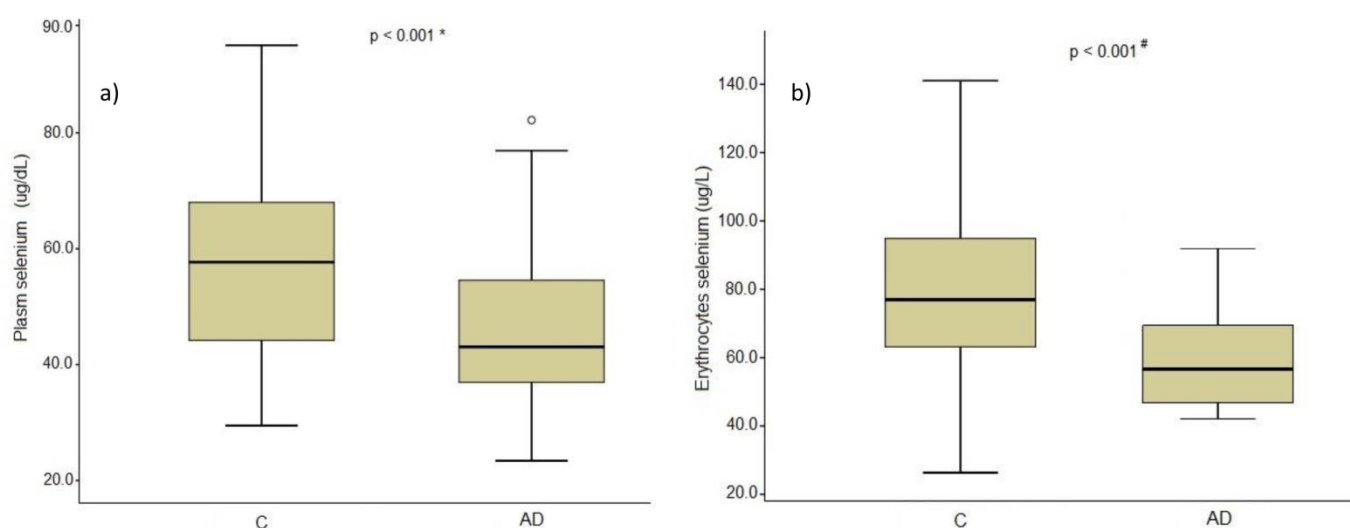
Table 1 - Socioeconomic profile, lifestyle, health conditions, nutritional status of elderly people with and without Alzheimer's Disease, Maceió, Alagoas, Brazil, 2018

	AD (n = 34)		C (n = 68)		χ^2	P value	OR	OR (IC _{95%})
	n	%	n	%				
Gender								
Male	12	35.3	15	22.1	2.04	0.153 ^a	0.51	0,290 – 0.1286
Female	22	64.7	53	77.9				
Equivalent Income								
≥ 1 MW	24	70.6	39	57.3	1.68	0.195 ^a	0.56	0.232 – 1.286
< 1 MW	10	29.4	29	42.7				
Schooling								
> 5 years of study	10	29.4	39	57.4	7.09	0.008 ^a	3.23	1.338 – 7. 785
≤ 5 years of study	24	70.6	29	42.6				
Marital Status								
Married/stable relationship	24	70.6	40	58.8	1.34	0.247 ^a	0.59	0.246 – 1.438
Single/divorced/ widowed	10	29.4	28	41.2				
Hypertension								
Yes	20	58.8	42	61.8	0.14	0.706 ^a	0.85	0.366 – 1.977
No	14	41.2	25	36.8				
Diabetes								
Yes	9	26.5	10	14.7	2.07	0.150 ^a	2.09	0.756 – 5.763
No	25	73.5	58	85.3				
Bone diseases								
Yes	1	2.9	16	23.5	2.63	0.020 ^b	0.10	0.012 – 0.778
No	33	97.1	52	76.5				
Nutritional status								
Malnutrition	3	8.8	4	5.9	-0.55	0.625 ^b	1.10	0,683 – 0.429
Eutrophic/Overweight	31	81.2	64	94.1				

Legend: AD = Alzheimer's disease (case group); C = control group; MW = Minimum wage – equivalent to R\$ 937,00/month, approx.; ^a Pearson's chi-squared test; ^b Barnard Unconditional test.

The plasma and erythrocyte Se_t concentrations showed no association with the time of diagnosis of the disease in the case group ($p > 0.050$).

The mean score obtained in the MMSE by the elderly people in the case group was 18 points (Min. = 16 and Max. = 20 points), while the mean in the control group was 26 points (Min. = 24 and Max = 28 points).



Legend: a) Plasma selenium concentration in elderly people with and without Alzheimer's; b) Erythrocyte selenium concentration in older people with and without Alzheimer's; * t – Student test; # Mann-Whitney test.
Figure 1 - Plasma and Erythrocyte selenium concentration in elderly people with and without Alzheimer's, Maceió, Alagoas, Brazil, 2018

When considering that the score obtained in the MMSE, in each group, presented with its residues distributed in a standard curve of probabilities, a linear regression analysis was performed to explain the effect of the plasma and erythrocyte concentrations of Se_t in reducing the cognitive capacity assessed by the MMSE, adjusted for schooling, age, and gender. Plasma Se_t concentration did not correlate with the cognitive ability of the elderly people. However, the intra-erythrocyte Se_t concentration demonstrated a positive correlation with the cognitive capacity assessed by the mini-mental state exam in both groups and all models (**Table 2**).

The logistic regression model, adjusted for schooling, age, and gender, was proposed to identify the association of this study's findings with Alzheimer's disease. The initial model included the plasma and erythrocyte concentrations of Se_t, clinical diagnosis of hypertension and diabetes, nutritional status, physical activity, housing conditions, and income.

After excluding Se_t plasma, a clinical diagnosis of hypertension, and diabetes, physical activity, nutritional status, housing conditions and income, only the concentration of intra-erythrocyte Se_t demonstrated a significant association with AD. With a 95% confidence, it was observed that for each 1 µg/L increase of intracellular Se_t there was a reduction of approximately 2.5% in the chance of older people having AD (OR = 0.975; p = 0.028; 95% CI = 0.953 - 0.997).

Table 2 - Linear regression coefficients for cognitive ability assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) screening instrument in the elderly with and without Alzheimer's disease (AD), Maceió, Alagoas, Brazil, 2018

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β^a	P value ^b	β^a	P value ^b	β^a	P value ^b
Group AD (n = 34)						
Se _t plasma	0.146	0.250	0.068	0.647	-	-
Se _t erythrocytes	0.513	<0.001	0.502	0.002	0.508	0.002
Schooling	0.491	0.001	0.342	0.003	0.347	0.002
Age	-0.284	0.033	-0.270	0.084	-0.284	0.060
Gender	-0.246	0.461	-	-	-0.312	0.211
R ²		0.609		0.426		0.422
Adjusted R ²		0.540		0.347		0.364
Group C (n = 68)						
Se _t plasm	0.104	0.414	0.113	0.370	-	-
Se _t erythrocytes	0.429	<0.001	0.519	<0.001	0.570	<0.001
Schooling	0.325	0.005	0.316	0.004	0.332	0.002
Age	-0.086	0.446	-0.072	0.513	-0.048	0.651
Gender	-0.076	0.493	-	-	-0.107	0.573
R ²		0.335		0.330		0.321
Adjusted R ²		0.281		0.287		0.289

Caption: AD = Alzheimer's disease (case group); C = control group; Regression coefficients (Beta) estimated by the MQO/Backward option^a; ^b Test t; p<0.05; Model 1: Adjusted for schooling, age, and gender; Model 2: Adjusted for schooling and age; Model 3: Adjusted for schooling, age, and gender, but excluding Se_t plasma from this model.

DISCUSSION

In the present study, the plasma and erythrocyte concentrations of Se^t appear as significant risk factors for Alzheimer's disease and cognitive ability. However, the erythrocyte concentrations of selenium (Se_t), when adjusted for age, gender, and schooling, show an independent predictor for the disease. Study time and age, factors are already known in the literature to increase the risk for AD development, were also risk factors observed in this research. It is important to note that it was not observed a correlation between age and selenium concentrations.

The number of academic years in the group of elderly people with Alzheimer's was shorter than the group with no disease. A study by Iwata et al., 2019, identified a possible association between schooling and mild cognitive impairment, where the highly educated men showed a significantly slower rate of decline than the other groups⁽²⁶⁾. A meta-analysis of prospective cohort studies investigated the relationship between schooling and risk of dementia and found that lower schooling achievement is related to a higher incidence of dementia, and risk decreases with each year increase in schooling⁽²⁷⁾.

The present study identified that the group of elderly people with AD presented lower concentrations of plasma and erythrocyte Se_t. However, Ceballos-Picot et al., 1996, observed an inverse association between cognitive decline and selenium concentrations, where a group of elderly people with AD presented higher selenium concentrations in erythrocytes and plasma⁽²⁸⁾.

A case-control study carried out by Cardoso et al., 2014, in São Paulo - Brazil, observed that the lowest plasma and erythrocyte selenium concentrations were in the group of elderly people with AD when compared to the control group⁽¹⁴⁾. Likewise, a study by Chmatalova et al., 2017, in the Czech Republic also reported lower concentrations of plasma selenium in people with Alzheimer's when compared to the control group⁽⁷⁾, thereby corroborating the results obtained in the present study.

It should be noted that the criteria used by the researchers in the first study were less sensitive for Alzheimer's (and more sensitive for other dementias), and the analysis of plasma selenium was performed by fluorometry, differing from most studies that, as in the present case, used atomic absorption spectrophotometry.

A recent systematic review with a meta-analysis observed that circulating levels of selenium (serum, plasma, or whole blood) are lower in the group of elderly people with Alzheimer's. This result was also observed for erythrocyte concentrations, but with no statistical relevance, due to significant heterogeneity between the two studies involved in this meta-analysis ($I^2 = 81\%$)⁽⁹⁾. The present study corroborates the observed results and suggests that further studies should be conducted, especially with analysis of erythrocyte selenium, to elucidate the relationship between selenium and AD better.

Considering that oxidative stress is the first event that precedes AD and, therefore, assumes an important role in the disease's etiology, low concentrations of this micro-element may be associated with its depletion due to the oxidation that accompanies aging and the progression of AD^(10,29-30).

The balance between oxidizing and antioxidant mechanisms often carried out by this micronutrient may be a factor that assists in the discovery of some responses⁽³¹⁾. However, in this study, it was not possible to assess oxidative stress in patients.

Moreover, the lower concentrations of plasma selenium found in the group of older people with AD may be secondary to an insufficient current intake of this mineral. However, this matrix's selenium levels may be affected by factors other than impaired food intake, particularly in the acute phase of the inflammatory response and oxidative stress⁽³²⁻³³⁾. It should be highlighted that erythrocytes are the primary locus of storage of this mineral in the

human body and the reduction of its concentrations occurs more slowly than in plasma due to the relatively long life of the erythrocytes⁽³²⁾. That reinforces the hypothesis that low levels of intra-erythrocyte selenium, as observed in this study, may reflect the chronic impairment of this mineral intake or increased metabolic demand over the years, contributing to the development or clinical evolution of the disease.

This study's design, which is cross-sectional with a comparison group, does not enable the identification of the close cause-effect relationship between low concentrations of selenium and the onset of Alzheimer's disease. However, it does evidence the relationship between the two clinical conditions. Finally, it emphasizes that given the above, there is a need to obtain a better clarification of the relationship between selenium deficiency and AD to establish effective therapeutic measures subsequently. That may be achieved either by correcting the usual food intake, supplementation, developing new drugs, or even by combining these actions with stimulating the development of occupational activities that are known to reduce the risk for the disease and guarantee the quality of life during the aging process since studies on selenium supplementation (alone or combined with other nutrients) as the only therapy used in the treatment of AD are also imprecise and have presented contradictory results⁽³⁴⁻³⁸⁾.

Since few studies have assessed erythrocyte concentrations in elderly people with Alzheimer's, we suggest that further epidemiological and clinical character studies should clarify the causal relationship between low selenium concentrations and AD. Clinically, it is necessary to assess the effects of supplementation in an uninterrupted manner and, in the long term, added to other potential factors for the treatment, thereby enabling us to properly understand the role of this nutrient in preventing and/or controlling the progression of AD. It is also a suggestion to include a more significant number of patients diagnosed with AD in study groups for future research.

Study limitations

In this study, it was impossible to establish a direct association between selenium deficiency and oxidative stress in patients with AD, which is a significant limitation of this study. Nonetheless, a hypothesis of an indirect relationship seems to be established.

Another critical limitation concerns the assessment of cognitive capacity assessed by the MMSE. Although the Mini-Mental State Examination is a valid and internationally accepted method for identifying cognitive impairment, this assessment is affected by other variables' strong influences (such as emotional state, motivation for treatment, and

schooling). However, that limitation was rectified by adjusting the analysis by schooling to avoid bias in interpreting the results.

Contributions to the fields of Nursing, Health, or Public Policy

This study aimed to contribute to the establishment of effective therapeutic measures, by correcting the usual food intake, by supplementation or developing new drugs or even by combining these actions through the stimulation of occupational activities which, as it is known, reduce the risk for disease and guarantee the quality of life in the aging process. Nevertheless, it is essential to highlight that new pharmacotherapy should not limit treatment nor follow one postulated hypothesis. There is a need to consider disease prevention through health care strategies.

CONCLUSION

The results of this research suggest that plasma and erythrocyte concentrations of total selenium (Se_t) have an important association with Alzheimer's disease and that erythrocyte concentrations may increase the chances of elderly people being diagnosed with AD.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank the nutritionist Thainá Barbosa Wanderley for her contribution to the data collection of this research. We would also like to thank the technicians of the Toxicology Laboratory (LabTox) of the Federal University of Bahia for their assistance in the analysis of biological material.

FUNDING

This research was financed by the Fundação de Amparo a Pesquisa de Alagoas in partnership with the State Health Secretariat of Alagoas and the Brazilian Ministry of Health with resources for Research for the Integrated Health System and by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) with funding for a master's scholarship that enabled the development of the research and dissertation⁽³⁹⁾ that resulted from this manuscript.

REFERENCES

01 - Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018; 561: 45-56. doi: 10.1038/s41586-018-0457-8.

- 02 – Wang S, Yang S, Jia W, Cao W, Han K, Liu M, et al. Relationships of Lipids Profile with Health-Related Quality of Life in Chinese Centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2020. 24, 404-411. doi:10.1007/s12603-020-1340-5.
- 03 - Hartman YAW, Karssemeijer EGA, Van Diepen LAM, Olde Rikkert MGM, Thijssen DHJ. Dementia Patients Are More Sedentary and Less Physically Active than Age- and Sex-Matched Cognitively Healthy Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1-2):81-89. doi: 10.1159/000491995.
- 04 - Mc Ardle R, Del Din S, Donaghy P, Galna B, Thomas A Rochester L. Factors That Influence Habitual Activity in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Gerontology*. 2020;66(2):197-208. doi: 10.1159/000502288.
- 05 - Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019;9;26(1):3. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y.
- 06 - Cosín-Tomás M, Senserrich J, Arumí-Planas M, Alquézar C, Pallàs M, Martín-Requero Á, et al. Role of Resveratrol and Selenium on Oxidative Stress and Expression of Antioxidant and Anti-Aging Genes in Immortalized Lymphocytes from Alzheimer's Disease Patients. *Nutrients*. 2019;11(8):1764. doi: 10.3390/nu11081764
- 07 - Chmatalova Z, Vyhnalek M, Laczo J, Hort J, Pospisilova R, Pechova M, et al. Relation of Plasma Selenium and Lipid Peroxidation End Products in Patients With Alzheimer's Disease. *Physiol Res*. 2017;20;66(6):1049-1056. doi: 10.33549/physiolres.933601.
- 08 - Cardoso R,B, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531–542. doi: 10.2147/CIA.S279883.
- 09 - Reddy VS, Bukke S, Dutt N, Rana P, Pandey AK. A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocytic and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A meta-analysis (AMMA study-I). *J Trace Elem Med Biol*. 2017;42:68–75. doi : 10.1016/j.jtemb.2017.04.005
- 10 - Solovyev N, Drobyshch E, Bjørklund G, Dubrovskii Y, Lysiuk R, Rayman MP. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radic Biol Med*. 2018;127:124–133. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.030
- 11 - Varikasuvu SR, Prasad VS, Kothapalli J. Manne M. Brain Selenium in Alzheimer's Disease (BRAIN SEAD Study): a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2019. 189, 361–369. doi: 10.1007/s12011-018-1492-x
- 12 - Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017.416-431. doi: 10.1016/j.trci.2017.06.002
- 13 - Vinceti M, Chiari A, Eichmüller M, Rothman KJ, Filippini T, Malagoli C, et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9.1:100. doi:10.1186/s13195-017-0323-1.
- 14 - Cardoso BR, Bandeira VS, Jacob-Filho W, Silvia MFC. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):422-426. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.009.
- 15 - Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, Londos E. Metal concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(6):508-515. doi: 10.1159/000129365
- 16 - Paglia G, Miedico O, Cristofano A, Vitale M, Angiolillo A, Chiaravalle AE, et al. Distinctive

- Pattern of Serum Elements During the Progression of Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2016;9;6:22769. doi: 10.1038/srep22769.
- 17 - Koç ER, İlhan A, Aytürk Z, İlhan A, Acar B. A comparison of hair and serum trace elements in patients with Alzheimer disease and healthy participants. *Turk J Med Sci*. 2015;45(5):1034-1039. doi: 10.3906/sag-1407-67.
- 18 – Elm EV, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. **The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.** *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-349. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
- 19 – Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies:a practical manual. 1ed. Geneva, Suíça: World Health Organization; 1991. em idosos. *Aletheia*. 2012;(38-39):153-161. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
- 20 - Lohman TG. Advances in body composition assessment. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:762. doi: 10.1590/S0102-311X1993000500016
- 21 - Lohman TJ, Roache AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24:952. doi: 10.1249/00005768-199208000-00020.
- 22 – Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 2(1):55-7.
- 23 - Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Demetia*. 2011;7(3):263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 24 - Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257e62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
- 25 - Kochham R, Varela JS, Lisboa CS, Chaves MLF. The mini mental state examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol*. 2010;4(1):35-41. doi: 10.1590/S198
- 26 - Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, et al. Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimers Dement*. (N Y). 2018;4:765-774. doi:10.1016/j.trci.2018.06.008.
- 27 – Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies *Mol Neurobiol*. 2016;53:3113-3123. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5.
- 28 - Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, Thevenin M, Hellier G, Legrain S, et al. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type – place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(4):579-587. doi: 10.1016/0891-5849(95)02058-6
- 29 - Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):579-587.
- 30 - Zhu X, Lee H, Perry G, Smith MA. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: an update. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(4):494-502. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00878-6.
- 31 - Aaseth J, Alexander J, Bjørklund G, Hestad K, Dusek P, Roos PM, et al. Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. *Biomaterials*. 2016;29(5):827-39. doi: 10.1007/s10534-016-9959-8.

- 32 - Stefanowicz FA, Alwar D, O'Reilly DSJ, Dickinson N, Atkinson J, Hursthouse AS, Rankin J, Duncan A. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Am J Clin Nutr*, Vol. 32, 2020;(5)837–842. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
- 33 - Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DSJ. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr* 2012;95(1):64e71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812.
- 34 - Cornelli U. Treatment of Alzheimer's Disease with a Cholinesterase Inhibitor Combined with Antioxidants. *Neurodegenerative Dis.* 2010;7,193-202. doi: /10.1159/000295663
- 35 - Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci.* 2017;20(4):219-227. doi:10.1080/1028415X.2015.1110899.
- 36 - Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Dark AK, et al. Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurol.* 2017;74(5):567-573. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5778.
- 37 - Van der Jeugd A, Parra-Damas A, Baeta-Corral R, Soto-Faguás CM, Ahmed T, LaFerla FM, et al. Reversal of memory and neuropsychiatric symptoms and reduced tau pathology by selenium in 3xTg-AD mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):6431. doi:10.1038/s41598-018-24741-0.
- 38 - Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic, and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2569-2575. doi:10.1016/j.clnu.2018.11.034

Selenium concentrations in elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group

Concentrações de selênio em idosos com doença de Alzheimer: um estudo transversal com grupo controle
Concentraciones de selenio en ancianos con enfermedad de Alzheimer: un estudio trasversal con equipo-control

Carlos Queiroz do Nascimento¹
ORCID: 0000-0002-3345-2500

João Araújo Barros-Neto^{II}
ORCID: 0000-0002-7603-1095

Nathalia Fidelis Lins Vieira^{III}
ORCID: 0000-0002-0974-2196

José Antonio Menezes-Filho^{III}
ORCID: 0000-0002-3191-4484

Sabrina Joanny Felizardo Neves^{II}
ORCID: 0000-0001-9651-0600

Sonia Oliveira Lima^I
ORCID: 0000-0002-3257-2412

^IUniversidade Tiradentes. Aracaju, Sergipe, Brazil.

^{II}Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brazil.

^{III}Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, Brazil.

How to cite this article:

Nascimento CQ, Barros-Neto JA, Vieira NFL, Menezes-Filho JA, Neves SJF, Lima SO. Selenium concentrations in elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group. Rev Bras Enferm. 2021;74(Suppl 2):e20200984. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0984>

Corresponding author:

Carlos Queiroz do Nascimento
E-mail: carlosqueiroz.nascimento@gmail.com



EDITOR IN CHIEF: Dulce Barbosa
ASSOCIATE EDITOR: Alvaro Sousa

Submission: 05-30-2020 **Approval:** 09-26-2020

ABSTRACT

Objective: To investigate possible differences in plasma and erythrocyte concentrations of selenium among elderly with and without a diagnosis of Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Cross-sectional study, performed with an elderly group with Alzheimer's disease, diagnosed by a geriatric doctor, and compared to an elderly group without the disease, equaling gender, education, and age. Atomic absorption spectrophotometry determined plasma and erythrocyte concentrations of total selenium (Se). **Results:** The mean age was 74.41±7.1 years in the Alzheimer's disease group and 71.46±5.1 years among the control group. The Alzheimer's disease group presented lower plasma concentrations (mean of 45.29±14.51 µg/dL vs. 55.14±4.01 µg/dL; p=0.004), and erythrocyte Se (median of 56.36 µg/L vs. 76.96 µg/L; p<0.001). The logistic regression model indicated an association between erythrocyte Se, concentrations and diagnosis of Alzheimer's disease (p=0.028). **Conclusion:** Elderly with Alzheimer's disease present lower selenium concentrations in the evaluated organic compartments.

Descriptors: Selenium; Alzheimer's Disease; Elderly; Antioxidants; Dementia.

RESUMO

Objetivo: Investigar possíveis diferenças nas concentrações de selênio no plasma e nos eritrócitos de idosos com e sem a doença de Alzheimer (DA). **Métodos:** Estudo transversal, de idosos sem a doença, pareado por sexo, escolaridade e idade. As concentrações de selênio total (Se) intraeritocitárias e plasmáticas foram determinadas por espectrofotometria de absorção atômica. **Resultados:** A média da idade foi 74,41±7,1 anos no grupo DA e 71,46±5,1 anos no grupo controle. O grupo doença de Alzheimer apresentou menores concentrações plasmáticas (média de 45,29±14,51 µg/dL vs. 55,14±4,01 µg/dL; p = 0,004) e eritrócitárias de Se (mediana de 56,36 µg/L vs. 76,96 µg/L; p < 0,001). O modelo de regressão logística indicou associação entre concentrações eritrócitárias de Se, e o diagnóstico de doença de Alzheimer (p = 0,028). **Conclusão:** Idosos com DA apresentam concentrações menores de selênio plasmático e eritrocitário.

Descritores: Selênio; Doença de Alzheimer; Idoso; Antioxidantes; Demência.

RESUMEN

Objetivo: Investigar posibles diferencias en las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de selenio entre ancianos con y sin diagnóstico de Alzheimer (DA). **Métodos:** Estudio transversal, realizado con un equipo de ancianos con diagnóstico de Alzheimer, diagnosticados por geriatra, y comparado a un equipo de ancianos sin la enfermedad, pareado por sexo, escolaridad y edad. Las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de selenio total (Se) determinadas por espectrofotometria de absorción atómica. **Resultados:** La mediana de edad han sido 74,41±7,1 años en el equipo diagnóstico de Alzheimer y 71,46±5,1 años en el equipo-control. El equipo diagnóstico de Alzheimer presentó menores concentraciones plasmáticas (mediana de 45,29±14,51 µg/dL vs. 55,14±4,01 µg/dL; p = 0,004) y eritrocitarias de Se (mediana de 56,36 µg/L vs. 76,96 µg/L; p < 0,001). El modelo de regresión logística indicó relación entre concentraciones eritrocitarias de Se, y el diagnóstico de diagnóstico de Alzheimer (p = 0,028). **Conclusión:** Ancianos con diagnóstico de Alzheimer presentan menores concentraciones de selenio en los compartimentos orgánicos evaluados.

Descriptores: Selenio; Enfermedad de Alzheimer; Anciano; Antioxidantes; Demencia.

Artigo 3: Intitulado “*Ingestão alimentar, níveis séricos e eritrocitários de selênio e zinco em idosos com Doença de Alzheimer: Um estudo transversal com grupo controle*” esse estudo foi conduzido com o banco total e teve o objetivo de identificar o papel da ingestão alimentar e das concentrações de zinco e selênio sobre o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Nesse estudo reafirmou-se as associações entre deficiências de zinco e selênio, entretanto, constatou-se que as baixas concentrações de zinco observadas em idosos com DA são influenciadas pela ingestão alimentar, enquanto que as baixas concentrações de selênio nos eritrócitos independem da ingestão alimentar e parecer ser consequência de uma demanda crônica.

Situação: Artigo em fase de submissão à revista *Journal of Alzheimer’s Disease* - QUALIS A1 e Fator de Impacto (FI: 6.508).

INGESTÃO ALIMENTAR, NÍVEIS SÉRICOS E ERITROCITÁRIOS DE SELÊNIO E ZINCO EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO TRANSVERSAL COM GRUPO CONTROLE

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), tipo mais comum de demência, é um processo patológico contínuo e irreversível, caracterizado pela morte de neurônios e perda de conexões sinápticas, além da formação de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares intraneurais.¹⁻²

Alguns autores têm caracterizado a DA como um vasto estresse oxidativo ao cérebro com consequentes danos as membranas de células neuronais secundários à redução da atividade antioxidante nos idosos, favorecendo a destruição celular e desenvolvimento da DA.³

Considerando que ainda não há tratamento eficaz para a DA e os efeitos dos medicamentos existentes são limitados,⁴ identificar possíveis causas ou fatores precipitadores da doença se faz necessário e importante para desenvolvimento de ações de prevenção ou retardo da progressão da DA. Pesquisas anteriores demonstraram que fatores ambientais e pessoais estão relacionados ao comprometimento cognitivo dos idosos como a escolaridade, idade, inserção social, a prática de exercício físico, hábitos alimentares, deficiências nutricionais, etc.⁴⁻⁶

Sabe-se que hábitos alimentares são construídos ao longos dos anos por meio das experiências vividas, condições de acesso e disponibilidade de alimentos no ambiente em que as pessoas são inseridas e podem contribuir para a promoção da saúde ou mesmo para o desenvolvimento de doenças a partir de deficiências nutricionais.⁷

Estudos no sentido de identificar deficiência de nutrientes com funções antioxidantes em idosos com DA têm crescido no meio acadêmico,⁸ as quais têm sugerido que concentrações de selênio (Se) e de zinco (Zn) em compartimentos corporais (unha e cabelo) são menores em pessoas mais velhas com a doença. Entretanto, essas diferenças não têm sido evidenciadas no plasma desses pacientes, sugerindo que a deficiência de selênio e zinco em idosos com demência seja consequência de um processo oxidativo crônico e não agudo,⁹ visto que esses minerais estão envolvidos na prevenção de danos oxidativos e manutenção da metilação do DNA.¹⁰⁻¹²

Apesar do crescimento de investigações sobre a deficiência de nutrientes antioxidantes em idosos com Alzheimer, observa-se ainda na literatura poucos estudos que

avaliam a ingestão diária desses nutrientes, bem como sua relação sob as reservas orgânicas metabolicamente ativas (eritrócitos) e o desenvolvimento da doença,¹³ de modo que a maioria das pesquisas são inconclusivas.

A ingestão alimentar, pouco explorada em pesquisas com idosos com DA, pode apresentar relação direta com a homeostase desses nutrientes e estar diretamente relacionada às baixas concentrações identificadas nos diferentes reservatórios orgânicos avaliados. Destaca-se ainda que os eritrócitos são as principais células orgânicas de armazenamento destes minerais e que a deficiência neste compartimento orgânico se refere ao status do selênio e zinco a longo prazo.¹⁴

Neste sentido, identificar os níveis de ingestão e as concentrações destes minerais no plasma e eritrócitos de idosos com e sem a Doença de Alzheimer poderá auxiliar a elucidar o processo fisiopatológico do declínio cognitivo nesses pacientes, uma vez que a deficiência crônica de minerais antioxidantes pode estar associada com o aumento da formação de placas β -amilóide (A β) e acúmulo de proteína TAU.¹⁵

Dada a carência de estudos sobre reservas corporais de antioxidantes, e considerando ainda a identificação de fatores de riscos para o desenvolvimento da DA como importantes estratégias para prevenção e ou tratamento a serem adotadas por profissionais de saúde, o presente estudo tem como principal objetivo identificar padrões de ingestão alimentar e concentrações corporais de selênio e de zinco (plasma e eritrócitos) em idosos com doença de Alzheimer.

Materials and Methods

Study design, participants, and sampling

Este é um estudo transversal, exploratório e observacional com grupo-controle, pareado por sexo e idade (± 5 anos) e desenhado para identificar associações entre ingestão alimentar e concentrações de zinco e selênio com a Doença de Alzheimer.

A amostra foi constituída por idosos com e sem o diagnóstico de Doença de Alzheimer, assistidos ambulatorialmente no período de 5 de abril de 2017 a 30 de julho de 2018. A construção deste estudo foi guiada pela ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudos observacionais.¹⁶

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando a natureza do estudo, tendo como critério condicionante a média das concentrações plasmáticas de zinco e selênio identificadas por outros estudos realizados em idosos com Alzheimer.

Considerando-se o nível de significância de 5% e poder de 90%, foi adotado o maior tamanho da amostra esperado para as variáveis selecionadas (zinco e selênio plasmático) em cada grupo, acrescido de 10% para possíveis perdas durante o estudo. Uma proporção de dois idosos controles para cada paciente com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer (DA) também foi adotado nesta pesquisa.¹⁷ Assim, o tamanho amostral final foi de 38 idosos no grupo DA e 76 idosos no grupo sem a doença (NDA).

O grupo DA foi formado por idosos com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer, que relataram não fazer uso de suplementos nutricionais de zinco e selênio e que não possuíam doenças metabólicas reconhecidas por comprometer o metabolismo desses minerais. O grupo NDA foi composto por idosos que não atenderam aos critérios para DA, não faziam uso de suplementos, não possuíam doenças metabólicas que comprometiam o metabolismo desses minerais e foram pareados por sexo e idade (± 5 anos) com os idosos do grupo DA.

Foram incluídos idosos de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, assistidos nos mesmos consultórios e avaliados pelo mesmo médico geriatra para identificar critérios para DA, déficit cognitivo ou outros tipos de demência.

Foram excluídos idosos com deficiência física e/ou com doenças crônicas descompensadas (cardiopatias, doenças tireoidianas, doença gastrointestinal crônica, doença renal ou insuficiência hepática). Também foram excluídos os idosos que apresentaram algum déficit cognitivo ou suspeita de outros tipos de demência, após avaliação geriátrica.

Protocolo do estudo

Como instrumento para coleta de dados, foi utilizado um questionário, previamente estabelecido e aplicado durante a primeira consulta, contendo informações como estilo de vida, dados antropométricos, tempo de diagnóstico e classificação da doença de Alzheimer, características étnico-raciais (autorreferidas), variáveis sociodemográficas, além das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio.

Todas as perguntas foram respondidas com auxílio do cuidador/a ou familiar dos idosos com diagnóstico da doença de Alzheimer, ao passo que, no grupo-controle, os próprios idosos responderam a todos os questionamentos da pesquisa.

Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em uma balança digital, com capacidade para 200kg (precisão

de 0,05kg), seguindo os procedimentos estabelecidos por Lohman.¹⁸ A estatura foi obtida por meio do estadiômetro portátil (Seca[®]), graduado em décimos de centímetros, afixado a uma superfície plana conforme métodos propostos por Lohman, Roache e Martorell et al.¹⁹

O Índice de Massa Corporal (IMC), foi calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura e classificado seguindo os critérios de Lipschitz (Eutróficos: IMC entre 22 e 27kg/m²; Magreza: IMC < 22kg/m²; e Excesso de peso: IMC > 27kg/m².²⁰

Avaliação cognitiva e diagnóstico da doença de Alzheimer

A avaliação cognitiva foi realizada em ambos os grupos no momento da admissão na pesquisa, por meio do *Mini-Mental State Examination* (MMSE).²¹

O diagnóstico de provável doença de Alzheimer foi estabelecido ou excluído por medicogeriatra após identificação dos critérios do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS - ADRDA)²² e critério revisado do National Institute on Aging-Alzheimer's Association²³. O tempo de diagnóstico da doença foi contabilizado a partir do primeiro dia de registro do diagnóstico em prontuário médico.

Avaliação da ingestão alimentar de zinco e selênio

As informações referentes ao consumo alimentar foram coletadas, a partir da admissão do paciente no estudo, por meio do registro alimentar de três dias que foi preenchido em dias alternados (incluindo dois dias da semana e um dia do final de semana) pelo próprio idoso (na ausência de déficit cognitivo e quando alfabetizado), pelo cuidador ou familiar do idoso (para idosos com Alzheimer ou analfabetos).

Pacientes e cuidadores foram instruídos sobre o preenchimento correto do registro alimentar e como estimar as porções por meio de medidas caseiras.

Como parâmetro da ingestão ideal para zinco e selênio foi utilizado à *Dietary Reference Intakes* (DRI)²⁴ e para o cálculo da ingestão de micronutrientes utilizou-se o software AVANUTRI[®] versão 3.09 (2008). Foi realizada a média de ingestão dos 3 registros alimentares e os valores calculados foram ajustados e corrigidos pela variabilidade do consumo entre os indivíduos do mesmo grupo, utilizando a metodologia descrita na DRI.

O consumo médio estimado dos nutrientes foi categorizado em ingestão inadequada, tendo a necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement* -

EAR) como ponto de corte; ingestão aceitável valores entre a EAR e a ingestão dietética recomendada (Recommended Dietary Allowance – RDA); e ingestão satisfatória valores de ingestão igual ou superior a RDA. Assim, a ingestão de zinco foi classificada da seguinte forma para as mulheres: a) $< 6,8$ mg/dia = inadequada; b) $\geq 6,8$ mg/dia e < 8 mg/dia = aceitável; e c) ≥ 8 mg/dia = satisfatória. Enquanto que para os homens, a ingestão de zinco foi classificada como: a) $< 9,4$ mg/dia = inadequada; b) $\geq 9,4$ mg/dia e < 11 mg/dia = aceitável; e c) ≥ 11 mg/dia = satisfatória. A ingestão de selênio foi classificada para ambos os sexos como: a) < 45 µg/dia = inadequada; b) ≥ 45 µg/dia e < 55 µg/dia = aceitável; e c) ≥ 55 µg/dia = satisfatória.

Coleta de sangue e determinação de zinco e selênio

Para as dosagens de zinco e selênio, foram coletados tubos com anticoagulante (citratode sódio a 0,32%) o volume de 18,0mL de sangue, com os participantes em jejum de no mínimo 8h. O plasma foi obtido por meio de centrifugação a 3.000rpm durante 15 minutos. Após a retirada do plasma, o concentrado de hemácias foi lavado com solução salina a 0,9% e centrifugada em 10.000 rpm por 10 minutos (procedimento repetido por três vezes) para obtenção da massa eritrocitária.

As concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco e selênio foram determinadas por espectrofotometria de absorção atômica em forno grafite, com correção Zeeman. Todas as avaliações foram realizadas em três leituras com um tempo de integração de 3 segundos.

A concentração plasmática de zinco foi obtida de acordo com o método proposto por Rodriguez *et al.*²⁵ e valores inferiores a 65µg/dL foram considerados para indicar deficiência de zinco.²⁶

A determinação de zinco nos eritrócitos foi determinada pelo método descrito por Whitehouse *et al.*²⁷ e os resultados foram estratificados por quartil da própria população do estudo, sendo o valor do 1º quartil identificado em 31,45µgZn/gHb.

As concentrações de zinco nos eritrócitos foram expressas em µgZn/gHb, para isso a concentração de hemoglobina foi determinada em 20µL de lisado de eritrócitos por meio do método de cianmetemoglobina do kit Labtest Diagnostica.²⁸

A determinação de selênio no plasma e nos eritrocitário consistiu inicialmente na digestão da massa de eritrócitos com 2mL de HNO₃ e 500µL de H₂O₂ em placa de aquecimento (50 °C a 110 °C), por duas horas. Após a volatilização completa do material orgânico, as soluções foram avolumadas para 5mL com água ultrapura (Milli-Q,

Merck/Millipore) e submetidas à leitura, utilizando-se o *Paladium* (Pd) e o Mg (NO₃)₂ como modificador de matriz (200µL de Pd e 125µL do Mg [NO₃], diluídos em 400µL de HNO₃ a 0,2%).

Valores de selênio no plasma inferiores a 46µg/dL foram considerados para indicar de deficiência este mineral. Os resultados de selênio nos eritrócitos foram estratificados por quartil da população do estudo e valores inferiores a 58,84µg/L foram inseridos no 1º quartil.

Análises estatísticas

As análises foram realizadas considerando o delineamento do estudo e a natureza de distribuição das variáveis (paramétricas ou não paramétricas) e processadas no software RStudio - versão 1.1.463 (2018).

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors e a homogeneidade da variância dos resíduos foi avaliada pelo teste de Levene.

Para verificar a associação entre a frequência das variáveis categóricas realizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. A diferença nas medidas de tendência central entre os grupos foi avaliada por meio do teste t de Student ou Mann-Whitney teste, considerando a natureza de distribuição das variáveis.

Com base na DRI e na ingestão diária de cada micronutriente pelos idosos, os participantes do estudo tiveram seu consumo diário classificado em três grupos (ingestão < EAR; ingestão entre EAR e RDA; ingestão > RDA). Foram analisadas possíveis associações entre a classificação da ingestão alimentar com a Doença de Alzheimer por meio de regressão logística cruda (sem ajustes) e ajustada (ajustada por sexo, idade, IMC, renda e escolaridade).

Para identificar a correlação entre a ingestão diária de zinco e as respectivas concentrações plasmáticas e eritrocitárias, bem como a correlação entre a ingestão diária de selênio e os níveis plasmáticos desse mineral, em função dos grupos DA e NDA e na amostra total, foi realizada análise de regressão linear ajustada por sexo, idade, IMC, renda e escolaridade. Análise de correlação de Spearman foi realizada para identificar possíveis correlações entre os níveis eritrocitários de selênio e a ingestão diária desse mineral.

A magnitude da associação entre as variáveis zinco plasmático (µg/dL), zinco eritrocitário (µgZn/gHb), selênio plasmático (µg/dL), selênio eritrocitário (µg/L),

ingestão diária de zinco (mg/dia), ingestão diária de selênio (µg/dia) e o desfecho Doença de Alzheimer (sim ou não) foi conduzido análise de regressão logística múltipla e apresentado os modelos “crude” (sem ajustes por fatores de confundimento) e “multivariate-adjusted” [ajustado por sexo, idade (anos), IMC (kg/m²), renda (Reais) e escolaridade (anos de estudo ≤ 5 ou > 5)] e apresentado os valores da razão de chances/*odds ratio* (OR) e seu respectivo IC 95%.

Para todas as análises foi fixado em 5% o nível de rejeição da hipótese nula.

Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido seguindo as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas com registro CAAE: 19199013.3.0000.5013. Os pacientes elegíveis e participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra desse estudo foi composta por 117 idosos, dos quais 39 apresentavam diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer e 78 idosos sem o diagnóstico da doença. A maioria dos participantes eram mulheres (69,2% no grupo DA vs. 71,8% no grupo NDA), residiam com companheiro (casada ou em união estável) (71,8% vs. 59,0%). Os grupos não apresentaram diferença na média de idade ($74,05 \pm 6,90$ anos vs. $71,83 \pm 6,53$ anos) e nem na média do IMC ($26,05 \pm 4,47$ kg/m² vs. $27,72 \pm 4,58$ kg/m²) (**tabela 1**).

O tempo de escolaridade associou-se com a presença da doença de Alzheimer (OR = 3,07; $\chi^2 = 7,54$; $p = 0,006$) (**tabela 1**).

O tempo médio de diagnóstico da doença foi de aproximadamente 12,2 meses, e nenhum dos idosos apresentou a forma grave/severa.

Ingestão diária de zinco e selênio

A avaliação do consumo alimentar evidenciou que a média da ingestão de zinco foi inferior entre os idosos com DA ($5,60 \pm 3,76$ mg/dia vs. $7,29 \pm 4,14$ mg/dia); $p = 0,034$).

Apesar de ter sido observado uma menor média na ingestão de zinco dos idosos com DA, não foi identificada associação entre ingestão inferior a EAR e nem a RDA com

o diagnóstico da doença **(tabela 2)**.

A média da ingestão de selênio não apresentou diferença entre os grupos ($36,86 \pm 29,72 \mu\text{g}/\text{dia}$ no grupo DA vs. $34,85 \pm 19,30 \mu\text{g}/\text{dia}$ no grupo NDA). Do mesmo modo, a estratificação da ingestão em inferior a EAR ou a RDA não apresentou associação com a DA **(tabela 2)**.

Destaca-se que a frequência de participantes com ingestão inadequada (inferior a EAR) para ambos os nutrientes foi superior a 65,0% nos dois grupos, contudo não apresentaram significância estatística em nenhuma das análises realizadas **(tabela 2)**.

Concentrações de zinco e selênio em plasma e eritrócitos

A média das concentrações plasmáticas de zinco ($90,01 \mu\text{g}/\text{dL}$ vs. $101,25 \mu\text{g}/\text{dL}$; $p = 0,001$) e a frequência de idosos com baixas concentrações deste mineral foi maior no grupo DA (10,3% vs. 1,3%; $p = 0,042$). Por outro lado, não foi observado diferença na média das concentrações de zinco eritrocitário entre os grupos DA e NDA ($35,88 \mu\text{gZn}/\text{gHb}$ vs. $36,07 \mu\text{gZn}/\text{gHb}$; $p = 0,893$) e nem na frequência de idosos classificados no 1º quartil para as concentrações eritrocitárias de zinco (30,8% vs. 25,6%; $p = 0,557$) **(tabela 3)**.

A média das concentrações plasmáticas de selênio ($45,99 \mu\text{g}/\text{dL}$ vs. $57,17 \mu\text{g}/\text{dL}$; $p = 0,001$) e a mediana das concentrações eritrocitárias (Mediana = $58,54 \mu\text{g}/\text{L}$ vs. Mediana = $76,96 \mu\text{g}/\text{L}$; $p < 0,001$) foi menor no grupo DA. Do mesmo modo, a frequência de idosos classificados com baixas concentrações plasmáticas (53,8% vs. 25,6%; $p = 0,003$) e eritrocitárias de selênio (51,3% vs. 11,5%; $p < 0,001$) foi maior entre os idosos com DA **(tabela 3)**.

Para identificar possíveis associações entre a ingestão alimentar e níveis plasmáticos e eritrocitários de zinco e selênio em função da presença da DA, foram realizadas análises de regressão logística bruta e ajustada por idade, sexo, IMC e renda em toda a amostra e, posteriormente, por grupos separados. Na maioria dessas análises, apenas a concentração plasmática de zinco apresentou associação com a ingestão diária deste mineral pelos idosos **(tabela 4)**.

Diante do comportamento não paramétrico das concentrações de selênio eritrocitário, esse marcador não pode ser inserido na análise de regressão, entretanto foi realizado análise de correlação entre as concentrações plasmáticas e eritrocitárias e a ingestão diária de selênio e não foi identificado nenhuma associação ($p > 0,050$ em todas as análises).

Ingestão alimentar e reservas orgânicas vs. Doença de Alzheimer

A influência da ingestão alimentar e das concentrações orgânicas (plasma e eritrócitos) desses minerais sobre a chance do idoso desenvolver a Doença de Alzheimer foi verificada por meio de modelos de regressão logística multivariada, ajustados por possíveis fatores de confundimento (sexo, idade, IMC, escolaridade e renda).

Foi identificado que o aumento de cada 1 µg/L nas concentrações eritrocitárias de selênio reduz em aproximadamente 3,0% as chances do idoso ter diagnóstico de DA, em todos os modelos, independente do ajuste pelos possíveis fatores de confundimento.

A concentração de zinco no plasma apresentou associação com o diagnóstico da DA apenas quando a ingestão diária deste mineral não foi inserida no modelo. De modo que a relação direta zinco plasmático x DA deixou de existir ao ser considerado a ingestão total de zinco, uma vez que a concentração plasmática deste mineral apresentou correlação positiva e direta da ingestão alimentar (**tabela 4**).

Tabela 1. Perfil socioeconômico, estilo de vida, condições de saúde e estado nutricional

	AD (n = 34)		NAD (n = 68)		<i>P</i>	OR	IC 95%
	n	%	N	%			
Sexo							
Homens	12	30,8	22	28,2	0,773 ^a	0,88	0,382 – 2,048
Mulheres	27	69,2	56	71,8			
Escolaridade							
> 5 anos de estudo	12	30,8	45	57,7	0,006 ^a	3,07	1,358 – 6,931
≤ 5 anos de estudo	27	69,2	33	42,3			
Renda							
≥ 1 SM	28	71,8	46	59,0	0,175 ^a	0,56	0,246 - 1,296
< 1 SM	11	28,2	32	41,0			
Situação conjugal							
Possui companheiro(a)	28	71,8	46	59,0	0,175 ^a	0,56	0,246 - 1,296
Não possui companheiro(a)	11	28,2	32	41,0			
HAS							
Sim	22	56,4	47	61,0	0,631 ^a	0,83	0,378 – 1,804
Não	17	43,6	30	39,0			
DM							
Sim	10	25,6	10	12,8	0,082 ^a	2,34	0,881 – 6,238
Não	29	74,4	68	87,2			
Outras doenças crônicas							
Sim	3	7,7	9	11,5	0,747 ^b	0,64	0,163 – 2,508
Não	36	92,3	69	88,5			
	Mean	SD	Mean	SD	<i>P</i>		IC 95%
Idade	74,05	6,90	71,83	6,53	0,100 ^c	-	-4,868 – 0,432
IMC	27,72	4,58	26,05	4,47	0,064 ^c	-	-0,096 – 3,428

de idosos com e sem doença de Alzheimer — Maceió, Alagoas, 2019.

AD = Alzheimer Disease group; NAD = No Alzheimer Disease group; SM = Salário mínimo – equivalente a R\$ 937,00/mês, aproximadamente.

^a Teste qui-quadrado de Pearson; ^b Teste incondicional de Barnard; ^c t-test.

Tabela 2. Frequência e Odds ratios ponderados da associação entre ingestão de zinco e selênio e a Doença de Alzheimer em idosos — Maceió, Alagoas, 2019.

	AD		NAD		Crude^a	Adjusted^b
	n	%	n	%	OR (CI 95%)	OR (CI 95%)
Zinco						
> RDA	10	25,64	16	20,51	1 (reference)	1 (reference)
EAR – RDA	2	5,13	9	11,54	1,23 (0,49 - 3,07)	1,39 (0,48 - 4,04)
< EAR	27	69,23	53	67,95	0,44 (0,09 - 2,16)	0,53 (0,09 - 3,20)
Selênio						
> RDA	9	23,08	11	14,1	1 (reference)	1 (reference)
EAR – RDA	4	10,26	4	5,13	1,98 (0,74 - 5,35)	1,55 (0,51 - 4,75)
< EAR	26	66,67	63	80,77	2,42 (0,56 - 10,43)	1,16 (0,22 - 6,24)

AD = Alzheimer Disease group; NAD = No Alzheimer Disease group; EAR = Estimated Average Requirement; RDA = Recommended Dietary Allowances. OR = Odds ratio. CI 95% = Confidence interval 95%.

^aModelo não ajustado a nenhum fator de confundimento.

^bModelo ajustado por sexo, idade, IMC, renda e escolaridade.

Tabela 3. Associação entre níveis séricos e eritrocitários de zinco e selênio com a Doença de Alzheimer em idosos — Maceió, Alagoas, 2019.

Plasm	AD		NAD		<i>p</i>	CI 95%
	total		total			
Zinc, n (%)	39	4 (10,3%)	78	1 (1,3%)	0,042 ^a	0,949 - 81,629
Selenium, n (%)	39	21 (53,8%)	78	20 (25,6%)	0,003 ^b	1,506 - 7,599
Zinc, mean (SD)	39	90,01 (16,40)	78	101,26 (16,16)	0,001 ^c	4,937 - 17,555
Selenium, mean (SD)	39	45,99 (15,33)	78	57,17 (16,61)	0,001 ^c	4,887 - 17,478
Eritrocites						
Zinc ($\leq 1^{\text{st}}$ quartile), n (%)	39	12 (30,8%)	78	20 (25,6%)	0,557 ^b	0,442 - 2,595
Selenium ($< 1^{\text{st}}$ quartile), n (%)	39	20 (51,3%)	78	9 (11,5%)	$<0,001^b$	3,164 - 20,584
Zinc, mean (SD)	39	35,87 (7,22)	78	36,07 (7,46)	0,893 ^c	-2,672 - 3,062
Selenium, median (Min; Máx)	39	58,54 (34,69; 165,31)	78	76,96 (26,33; 173,67)	$<0,001^d$	-

AD = Alzheimer Disease group; NAD = No Alzheimer Disease group. OR = Odds ratio. CI 95% = Confidence interval 95%. SD = standard deviation

^a Teste incondicional de Barnard; ^b Pearson chi-square; ^c t-test; ^d Mann-Witney test

Table 4. Coeficientes regressores lineares para associação entre ingestão alimentar e concentrações orgânicas de zinco e selênio em idosos com e sem doença de Alzheimer (DA). — Maceió, Alagoas, 2019.

	Total				AD				NAD			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b
Ingestão de zinco												
Zinco plasmático	0,256	<0,001	0,296	0,002	0,441	0,006	0,470	0,006	0,243	0,034	0,194	0,089
Zinco eritrócitos	-0,122	0,166	-0,099	0,279	-0,025	0,868	-0,134	0,482	-0,157	0,165	-0,129	0,256
R ²	0,125		0,156		0,197		0,251		0,073		0,390	
R ² ajustado	0,110		0,110		0,152		0,110		0,048		0,152	
Ingestão de selenium												
Selenium plasmático	-0,148	0,111	-0,144	0,116	-0,218	0,183	-0,172	0,300	-0,074	0,522	-0,085	0,464
R ²	0,148		0,299		0,218		0,421		0,074		0,249	
R ² ajustado	0,022		0,089		0,047		0,177		0,005		0,062	

AD = Alzheimer Disease group; NAD = No Alzheimer Disease group; EAR = Estimated Average Requirement; RDA = Recommended Dietary Allowances. OR = Odds ratio. CI 95% = Confidence interval 95%.

Crude = Sem ajuste. Adjusted = Ajustado por sexo, idade, IMC e renda.

Tabela 5. Modelos de Regressão Logística Múltipla para associação entre Doença de Alzheimer com níveis plasmáticos, eritrocitários e ingestão alimentar diária de zinco e selênio em idosos — Maceió, Alagoas, 2019.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>P</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%
Crude									
Zinco _{plasma}	0,116	0,977	(0,949 - 1,006)	0,021	0,968	(0,942 - 0,995)	-	-	-
Zinco _{eritrócitos}	0,861	0,994	(0,932 - 1,060)	0,898	1,004	(0,944 - 1,068)	-	-	-
Selenio _{plasma}	0,165	0,977	(0,945 - 1,010)	0,145	0,977	(0,946 - 1,008)	-	-	-
Selenio _{eritrócitos}	0,013	0,970	(0,947 - 0,994)	0,012	0,970	(0,948 - 0,993)	-	-	-
Ingestão dietética de zinco	0,147	0,906	(0,793 - 1,035)	-	-	-	0,125	0,985	(0,859 - 1,325)
Ingestão dietética de selênio	0,472	1,007	(0,988 - 1,027)	-	-	-	0,166	1,062	(1,016 - 1,325)
Adjusted									
Zinco _{plasma}	0,298	0,985	(0,956 - 1,014)	0,039	0,994	(0,945 - 0,999)	-	-	-
Zinco _{eritrócitos}	0,970	1,001	(0,927 - 1,082)	0,902	1,005	(0,931 - 1,084)	-	-	-
Selenio _{plasma}	0,176	0,977	(0,944 - 1,011)	0,160	0,977	(0,945 - 1,009)	-	-	-
Selenio _{eritrócitos}	0,038	0,974	(0,951 - 0,999)	0,041	0,975	(0,952 - 0,999)	-	-	-
Ingestão dietética de zinco	0,200	0,915	(0,978 - 1,023)	-	-	-	0,125	0,985	(0,859 - 1,325)
Ingestão dietética de selênio	0,979	1,000	(0,956 - 1,014)	-	-	-	0,166	1,062	(1,016 - 1,325)

AD = Alzheimer Disease group; NAD = No Alzheimer Disease group; EAR = Estimated Average Requirement; RDA = Recommended Dietary Allowances. OR = Odds ratio. CI 95% = Confidence interval 95%.

Crude = Sem ajuste. Adjusted = Ajustado por sexo, idade, IMC, renda e escolaridade.

DISCUSSÃO

Alguns estudos tentaram explicar possíveis associações entre as concentrações de zinco e selênio para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (Socha et al., 2021; Vural et al., 2020),²⁹⁻³⁰ porém os resultados são inconclusivos e, por vezes contraditórios, especialmente pela ausência de uma análise mais robusta e que inclua a avaliação sobre a interferência da ingestão alimentar sobre as reservas orgânicas desses minerais. Essa pesquisa realizou uma avaliação ampliada do status de zinco e selênio em idosos com e sem Alzheimer pareados por idade e sexo e identificou que os estoques eritrocitários de selênio são mais baixos nos idosos com Alzheimer, independente da ingestão diária desse mineral. Por outro lado, as baixas concentrações plasmáticas de zinco, identificadas em idosos com Alzheimer, parecem estar mais associadas a baixa ingestão alimentar que a ocorrência da doença.

Entre as variáveis sociodemográficas avaliadas, apenas o tempo de estudo associou-se a presença da DA, onde os idosos com menos anos de estudo tiveram maior risco para o desenvolvimento da doença, corroborando com dados de metanálises onde se observa que o estímulo mental por meio de atividades educativas e de leitura apresentam-se como fator de proteção para o desenvolvimento da DA e outras síndromes demenciais.⁶

Poucos estudos avaliaram a ingestão diária de zinco e selênio em idosos com síndromes demenciais e mais restrito ainda é o número de pesquisas que envolveram pacientes com critérios clínicos para DA.^{4,9,29} Destaca-se que ambos os grupos apresentaram baixa ingestão alimentar de zinco e selênio, porém apenas a média de ingestão diária de zinco foi menor nos idosos com Alzheimer, corroborando com os achados de Li et al., 2019 que encontrou menor ingestão desse nutriente em idosos com déficit cognitivo.⁴ Essa associação não se manteve em nenhum dos modelos da regressão desse estudo.

Os resultados da ingestão desses minerais pelos participantes da pesquisa pode ser reflexos da realidade do consumo desses nutrientes na população brasileira. Segundo Tureck et al., 2017 a frequência de pessoas com ingestão inadequada de nutrientes antioxidantes é elevada no Brasil, sendo essa frequência de inadequação maior entre as pessoas idosas.³¹

De modo geral, a média de ingestão de zinco e selênio identificada nesta pesquisa foi menor que a maioria das médias identificadas em outros estudos com idosos, independente de apresentarem déficit cognitivo ou não, as quais variaram entre 7,2 a 18,6 mg/dia para o zinco e entre 28,0 a 102 µg/dia para ingestão de selênio.^{4,30-31} Este achado pode ser reflexo da regionalidade dos padrões de ingestão alimentar e do público envolvido nos diferentes

estudos, uma vez que a amostra dessa pesquisa foi formada por pessoas de baixa renda atendidas em um serviço público de saúde, as quais teriam dificuldade para aquisição de alimentos conhecidos como as principais fontes de zinco e selênio como carnes, frutos do mar e oleaginosas. Esta hipótese pode ser fortalecida com os resultados de pesquisa anterior desenvolvida por este grupo de pesquisadores no mesmo espaço geográfico, porém com outro idosos, que identificou média de ingestão similar a encontrada nesta pesquisa,⁹ de modo que a baixa ingestão de zinco nessa amostra pode estar associada a outros fatores sociais, econômicos, culturais e ambientais, mas não a Doença de Alzheimer.

Considera-se importante destacar que a ingestão diária desse nutriente apresentou correlação direta e moderada com os níveis plasmáticos de zinco, fortalecendo a hipótese que a baixa concentração plasmática de zinco, frequentemente observada na DA, pode ser consequência da baixa ingestão desse mineral e não, necessariamente, do aumento das demandas metabólicas promovidas pelo estresse oxidativo, sendo esta última a principal hipótese levantada por diversos pesquisadores até o momento.^{4,32} Nesta pesquisa, o grupo de idosos com DA também apresentou menores concentrações de zinco no plasma, mas não nos eritrócitos.

Estudo desenvolvido por Rodrigues et al., 2017, apesar de não identificar diferença nas concentrações de zinco plasmático, também identificaram correlação positiva e moderada entre a ingestão desse mineral e os níveis de zinco no plasma de idosos com e sem DA, fortalecendo a hipótese de que as concentrações plasmáticas de zinco nos idosos com Alzheimer podem estar diretamente associadas a baixa ingestão desse mineral.³³

Apesar disso, não foi possível afirmar que o aumento das demandas desses minerais na DA não esteja também provocando redução dos seus níveis circulantes, uma vez que o desenho dessa pesquisa não nos permitiu inferir uma relação de causalidade entre ingestão alimentar - concentração plasmática – Doença de Alzheimer, pois seria necessário a realização de estudo longitudinal, prospectivo capaz de identificar a sequência em que esses eventos acontecem.

Sabe-se que o zinco é cofator enzimático de enzimas importantes para o equilíbrio oxidativo como a superóxido dismutase e componente de outras proteínas como a cobre/zinco superóxido dismutase (Cu-Zn-SOD) e metalotioneínas, amplamente utilizadas para redução de danos celulares em sistema nervoso central na presença do estresse oxidativo^{10,34} e que também é responsável pela regulação da atividade sináptica e que a deficiência deste metal pode comprometer processos metabólicos importantes, desencadeando a neurodegeneração e morte celular em sistema nervoso central,

contribuindo para o desenvolvimento da DA.³⁵⁻³⁶ Além disso, as reservas de zinco são lábeis no organismo humano, especialmente no plasma, de forma que o aumento das demandas desse mineral pode ser rapidamente refletidos em suas concentrações circulantes.³⁷

Do mesmo modo, as concentrações plasmáticas de selênio entre os participantes desta pesquisa foram menores no grupo DA. Outros pesquisadores também identificaram essa associação,³⁸ corroborando com os resultados da importante revisão sistemática com metanálise desenvolvida por Reddy et al.³⁹

O selênio têm sido um importante nutriente estudado na DA por apresentar papel de proteção celular à danos provocados pelo estresse oxidativo por compor uma gama de estruturas proteicas, entre elas a selenoproteína P, que dificultam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO).³⁹⁻⁴⁰ Vincent et al., identificaram associação positiva entre as concentrações de selênio em alguns reservatórios orgânicos e a DA.⁴¹

Importa destacar que os níveis plasmáticos e eritrocitários de selênio não se correlacionaram com a ingestão alimentar dos idosos e que alterações nesses reservatórios podem ser decorrentes do aumento das demandas metabólicas no grupo de idosos com DA, seja por resposta inflamatória de fase aguda e/ou estresse oxidativo.

Considerando que o estresse oxidativo é um dos primeiros eventos observados no desenvolvimento da DA e está envolvido na etiologia da doença e, considerando que nesta pesquisa não foi observado associação desse mineral com nenhum outro fator estudado, postula-se que as menores concentrações desse mineral nos idosos com Alzheimer possam estar associadas a esgotamento devido ao aumento das demandas metabólicas apresentadas pelo envelhecimento e pela progressão da DA.^{40,42-44}

Por outro lado, é importante destacar que as células eritrocitárias são os principais sítios de armazenamento desses minerais e a mobilização para dentro ou fora dos eritrócitos ocorre de maneira mais lenta e que baixas concentrações desses minerais nesse reservatório são geralmente observadas em demandas crônicas associadas a ingestão insuficiente por longo período de tempo.⁴⁵ Neste estudo não foi observado diferença nas concentrações eritrocitárias de zinco, mas o grupo DA apresentou maior frequência de idosos agrupados no 1º quartil e mediana inferior ao grupo NDA.

Finalmente, partindo-se do pressuposto que a diferença nas concentrações plasmáticas de zinco sofreu influência direta da ingestão diária deste mineral, caracterizando-se uma deficiência aguda deste mineral secundária a baixa ingestão; que não foi observada associação entre as concentrações eritrocitárias desse mineral e que os níveis de selênio no plasma e nos eritrócitos foram mais baixos nos idosos com DA e não sofreu influência da ingestão alimentar, é possível que as baixas concentrações de zinco frequentemente observada na DA sofra maior influência de fatores agudos e externos, especialmente da ingestão alimentar, que da própria doença. Em contrapartida, as concentrações de selênio parecem estar diretamente relacionadas a doença de Alzheimer, sendo esta uma deficiência crônica que precisa ser melhor investigada para uma correta intervenção.

O presente estudo apresenta algumas limitações, entre as quais a ausência de uma avaliação ampliada de marcadores do estresse oxidativo e o desenho da pesquisa que não nos permite identificar relações de causa e efeito entre as variáveis independentes e os desfechos estudados, entretanto este não era o objetivo principal da pesquisa, devendo ser respondida por outros estudos epidemiológicos e prospectivos. Outra importante limitação é a avaliação do consumo alimentar que apresenta sempre possibilidade de viés de preenchimento dos inquéritos, especialmente pela necessidade de resgate da memória dos avaliados, para corrigir essa limitação e minimizar os riscos de vieses, optou-se pelo registro alimentar preenchido diariamente pelo cuidador ou familiar do idoso e toda a tabulação foi feita por um único pesquisador treinado e em duplicata.

CONCLUSÃO

A ingestão diária de zinco e selênio mostrou-se inadequada na maioria dos idosos inseridos nesta pesquisa, independente do diagnóstico da doença, entretanto os idosos com Alzheimer apresentam menor ingestão média de zinco e esta ingestão parece interferir diretamente nas concentrações plasmáticas desse mineral que também foi menor no grupo de idosos com a doença.

Por outro lado, a concentração de selênio no plasma e nos eritrócitos são mais baixas em idosos com a Doença de Alzheimer e não apresenta correlação com a ingestão alimentar, favorecendo a hipótese de que existe uma maior demanda orgânica por este mineral na Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. FALCO, ANNA DE, CUKIERMAN, DAPHNE SCHNEIDER, HAUSER-DAVIS, RACHEL A., REY, NICOLÁS A. (2016). Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, 39(1), 63-80.
2. SZCZUDLIK, A. ET AL. The situation of people suffering from Alzheimer's disease in Poland; RPO Report; Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimer'a w Polsce; Polish Alzheimer's Society: **Warsaw**, Poland, 2016; Volume 3, pp. 33–34. (In Polish).
3. ARRUDA G. et al. Fatores genéticos envolvidos na doença de Alzheimer: uma revisão teórica. In: Congresso Ancional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – IIICONAPE. 2014. Francisco Beltrão/PR. Anais... Francisco Beltrão.p.150-164.
4. LI, S. et al. Association of Zinc, Iron, Copper, and Selenium Intakes with Low Cognitive Performance in Older Adults: A Cross-Sectional Study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 1: 1145 – 1157, 2019.
5. IWATA, A. et al. Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. **Alzheimers Dement.** (NY). 4:765-774, 2018 doi:10.1016/j.trci.2018.06.008.
6. XU, W. et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Mol Neurobiol.** 53:3113-3123. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5, 2016.
7. YANNAKOULIA, M.; et al. Eating habits and behaviors of older people: Where are we now and where should we go?. **Maturitas**, 114: 14-21, 2018.
8. DOBSON C.M. Alzheimer's disease: addressing a twenty-first century plague. *Rend. Fis. Acc. Lincei.* 2015; 26:251–262. doi:10.1007/s12210-015-0453-y.
9. BARBOSA J.F., et al. Antioxidant Nutrient Intake in Elderly Patients With Alzheimer's disease: A Case-Control Study. **SMJ Food Nutri Disord.** 2017; 3(1): 1017.
10. MERAMAT A, et al. Cognitive impairment, genomic instability and trace elements. **J Nutr Health Aging** 19, 48-57, 2015.
11. NOOYENS ACJ, et al. Diet and cognitive decline at middle age: The role of antioxidants. **Br J Nutr** 113, 1410-1417, 2015.
12. Li DD, et al. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis of case-control studies. **Front Aging Neurosci**, 9, 300, 2017.
13. CARDOSO B.R., BANDEIRA V.S., JACOB-FILHO W., COZZOLINO S.M.F. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline, **J. Trace Elem. Med. Biol.** 28:422–426, 2014.

14. DE WILDE M.C., OVERK C.R., SIJBEN J.W., MASLIAH E. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. **Alzheimer's & Dementia**. 2016; 12(6):633–644.
15. ELM EV, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **JClin Epidemiol**. 61:344-349, 2008. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
16. LWANGA SK, LEMESHOW S. Sample size determination in health studies:a practical manual. 1ed. Geneva, Suíça: **World Health Organization**; 1991. em idosos. *Aletheia*. 2012;(38-39):153-161. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
17. LOHMAN TG. Advances in body composition assessment. **Med Sci Sports Exerc**. 1993;25:762. doi: 10.1590/S0102-311X1993000500016
18. LOHMAN TJ, ROACHE AF, MARTORELL R. Anthropometric standardization reference manual. **Med Sci Sports Exerc**. 1992;24:952. doi: 10.1249/00005768-199208000-00020.
19. LIPSCHITZ DA. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**. 1994; 2(1):55-7.
20. KOCHHAM R, VARELA JS, LISBOA CS, CHAVES MLF. The mini mental state examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large southern braziliansample. **Dement Neuropsychol**. 2010;4(1):35-41. doi: 10.1590/S198.
21. MCKHANN GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from National Institute on Aging and the Alzheimer's Associationworkgroup. **Alzheimer's and Demetia**. 2011;7(3):263-269.doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
22. JACK JR CR, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer'sdisease. **Alzheimer's Dement**. 2011;7:257e62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
23. Institute of Medicine (US)Institute of Medicine (US). Panel on dietary antioxidants, & related compounds (2000) dietary reference intakes for vitamin c, vitamin e, selenium, and carotenoids: a report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, food and nutrition board, institute of medicine. National Academies Press.
24. RODRIGUEZ, M. P., NARIZANO, A., DEMCZYLO, V., CID, A. (1989). A simpler method for the determination of zinc human-plasma levels by flame atomic-absorption spectrophotometry. **Atomic Spectroscopy**,10: 68–70.
25. PEDRAZA, D. F., & SALES, M. C. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. **Revista de Nutrição**,

- 26(6):617- 624, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000600001>.
26. WHITEHOUSE, R. C., PRASAD, A. S., RABBANI, P. I., COSSACK, Z. T. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical chemistry**. 28(3), 475–480, 1982.
 27. VAN ASSENDELFT, O. W. The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM, editors. Modern concepts in hematology. New York, U. S. A.: **Academic press**, 1972.
 28. SOCHA K, et al. Dietary Habits, Selenium, Copper, Zinc and Total Antioxidant Status in Serum in Relation to Cognitive Functions of Patients with Alzheimer's Disease. **Nutrients**. 2021 Jan 20;13(2):287. doi: 10.3390/nu13020287. PMID: 33498452; PMCID: PMC7909435.
 29. VURAL Z, AVERY A, KALOGIROS DI, CONEYWORTH LJ, WELHAM SJM. Trace Mineral Intake and Deficiencies in Older Adults Living in the Community and Institutions: A Systematic Review. **Nutrients**. 2020 Apr 13;12(4):1072. doi: 10.3390/nu12041072. PMID: 32294896; PMCID: PMC7230219.
 30. TURECK C, LOCATELI G, CORRÊA VG, KOEHNLEIN EA. Evaluation of the Brazilian population's intake of antioxidant nutrients and their relation with the nutritional status. **Rev Bras Epidemiol**. 2017 Jan-Mar;20(1):30-42. Portuguese,English. doi: 10.1590/1980-5497201700010003. PMID: 28513792.
 31. ASHRAF A, et al. Pattern of Altered Plasma Elemental Phosphorus, Calcium, Zinc, and Iron in Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3147. doi: 10.1038/s41598-018-37431-8. Erratum in: **Sci Rep**. 2019 Apr 16;9(1):6343. PMID: 30816126; PMCID: PMC6395674.
 32. RODRIGUES GP, et al. Mineral status and superoxide dismutase enzyme activity in Alzheimer's disease. **J Trace Elem Med Biol**. 2017 Dec;44:83-87. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.06.005. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28965606.
 33. HO E, AMES BN. Low intracellular zinc induces 731 oxidative DNA damage, disrupts p53, NFkappa B, and AP1 732 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell 733 line. **Proc Natl Acad Sci USA** 99, 16770-16775, 2002.
 34. KABIR, M. T., et al. Molecular Mechanisms of Metal Toxicity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Molecular neurobiology**, 58(1), 1–20, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02096-w>.
 35. LLANOS-GONZÁLEZ, et al. Interplay Between Mitochondrial Oxidative Disorders and Proteostasis in Alzheimer's Disease. **Frontiers in neuroscience**, 13, 1444, 2020. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01444>.
 36. KAMBE, T., TSUJI, T., HASHIMOTO, A., ITSUMURA, N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. **Physiological reviews**, 95(3), 749–784, 2015. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>.
 37. CHMATALOVA Z, et al. Relation of Plasma Selenium and Lipid Peroxidation EndProducts in Patients With Alzheimer's Disease. **Physiol Res**, 20;66(6):1049-

1056, 2017. doi: 10.33549/physiolres.933601.

38. REDDY VS, BUKKE S, DUTT N, RANA P, PANDEY AK. A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocellular and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A metal meta-analysis (AMMA study-I). **J Trace Elem Med Biol.** 2017;42:68–75. doi : 10.1016/j.jtemb.2017.04.005
39. SOLOVYEV N, et al. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? **Free Radic Biol Med.** 2018;127:124 - 133. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.030.
40. VINCETI M, et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. **Alzheimers Res Ther.** 9.1:100, 2017. doi:10.1186/s13195-017-0323-1.
41. AASETH J, et al. Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. **Biometals.** 29(5):827-39, 2016. doi: 10.1007/s10534- 016-9959-8.
42. STEFANOWICZ FA, et al. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. **Am J Clin Nutr,** Vol. 32, 2020;(5)837– 842. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095.
43. DUNCAN A, TALWAR D, MCMILLAN DC, STEFANOWICZ F, O'REILLY DSTJ. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. **Am J Clin Nutr.** 95(1):64e71, 2012. doi: 10.3945/ajcn.111.023812.
44. BARROS-NETO, J. A., et al. Selenium and Zinc Status in Chronic Myofascial Pain: Serum and Erythrocyte Concentrations and Food Intake. *PloS one*, 11(10), e0164302, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164302>.

7. CONCLUSÃO GERAL

A fisiopatologia da Doença de Alzheimer ainda não está totalmente elucidada e os fatores associados ao seu desenvolvimento vem sendo estudado ao longo dos anos. Uma das hipóteses mais aceitas é que o estresse oxidativo seja um dos principais fatores associados a aparecimento e progressão da doença, entretanto os estudos ainda são contraditórios e não são suficientes para identificar os fatores desencadeantes desse estresse e sua associação direta com a DA.

Nesta pesquisa, inicialmente investigamos as possíveis associações entre as concentrações de zinco e selênio no plasma e nos eritrócitos de idosos com e sem a DA, sendo o plasma um indicador de deficiência aguda e os eritrócitos um marcador de possível deficiência crônica.

Em uma análise inicial, sem considerar a ingestão alimentar desse nutriente, foi identificado que baixas concentrações de zinco estão presentes no plasma de idosos com DA, caracterizando um desequilíbrio atual entre oferta e demanda orgânica.

Do mesmo modo, os resultados dessa pesquisa sugeriram que as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio apresentam associação com a DA e que, em análise ajustada, as baixas concentrações eritrocitárias de selênio puderam predizer maior chance de pessoas idosas serem diagnosticadas com DA.

Entretanto, os determinantes das baixas concentrações desses nutrientes, assim como o desenvolvimento da DA são de causas multifatoriais e embora possam estar associados entre si, outros fatores ambientais precisam ser investigados como a idade e a ingestão alimentar diária. Além disso, estudos longitudinais precisam ser desenvolvidos para melhor elucidar essa relação.

Nesse sentido, seguiu-se a investigação buscando possíveis relações entre fatores que, em associação, pudessem melhor elucidar a relação do zinco e do selênio com a DA. Nesse sentido, investigou-se a associação entre ingestão alimentar e idade

com as concentrações desses minerais, bem como na união desses fatores (ingestão e níveis plasmáticos e eritrocitários) com a DA.

Observou-se que a idade, *per si* não conseguiu justificar as baixas concentrações desses nutrientes observadas em idosos com DA, especialmente porque a amostra dos dois grupos foi pareada por idade e embora tenha sido observada uma tendência de associação da idade com baixas concentrações de zinco e selênio (dado não apresentado), essas não foram confirmadas em análises múltiplas ajustadas.

Destacamos que a ingestão diária de zinco e selênio se mostrou inadequada na maioria dos idosos inseridos desta pesquisa, independente do diagnóstico da doença, entretanto os idosos com Alzheimer apresentam menor ingestão média de zinco e esta ingestão parece interferir diretamente nas concentrações plasmáticas desse mineral.

Por outro lado, a concentração de selênio no plasma e nos eritrócitos são mais baixas em idosos com a Doença de Alzheimer e não apresenta correlação com a ingestão alimentar, favorecendo a hipótese de que existe uma maior demanda orgânica por este mineral na Doença de Alzheimer e que as baixas concentrações de zinco nesses idosos parecem ser consequências da baixa ingestão alimentar.

8. REFERÊNCIAS

- AASETH, J.; ALEXANDER, J.; BJØRKLUND G, et al. Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. **Biomaterials**.2016;29(5):827-39.
- ALBERT, MS.; DEKOSKY, ST.; DICKSON, D.; et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national Institute on Aging-Alzheimer's association work-groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's Dementia**. 2011;7:270–279.
- ARRUDA G. et al. Fatores genéticos envolvidos na doença de Alzheimer: uma revisão teórica. In: Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – III CONAPE. 2014 .Francisco Beltrão/PR.Anais. Francisco Beltrão.p.150-164.
- ASHRAF, A., STOSNACH, H., PARKES, H. G., et al. Publisher Correction: Pattern of Altered Plasma Elemental Phosphorus, Calcium, Zinc, and Iron in Alzheimer's Disease. **Scientific reports**. 2019. 9(1), 6343.
- BABAPOUR MOFRAD, R.; BOUWMAN, F. H.; SLOT, R. T. Lumbar puncture in patients with neurologic conditions. **Alzheimers Dement (Amst)** 2017;8:108–110.
- BARBOSA, J.F.; MACHADO, M.A.A; WANDERLEY, T.B.; et al. Antioxidant Nutrient Intake in Elderly Patients with Alzheimer's disease: A case-control study. **SMJ FoodNutri Disord**. 2017; 3(1):1017.
- BARBOSA, K.; BARRA F.; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**. 2010, v. 23, n. 4. 629-643.
- BARBOSA, L.; MEDEIROS, M.G.; DE E AUGUSTO, O. Oxidativos e neurodegeneração: o quê aprendemos com animais transgênicos e nocautes? **Química Nova**. 2006, v. 29, n., pp. 1352-1360.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; & DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**. 2006, v.29, n. 1, pp. 113-123.
- BARROS-NETO, J. A.; SOUZA-MACHADO, A.; KRAYCHETE, D. C.; et al. Selenium and Zinc Status in Chronic Myofascial Pain: Serum and Erythrocyte Concentrations and Food Intake. **PloS One**, 2016. 11(10), e0164302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164302>.
- BELLOU, V.; BELBASIS, L.; TZOULAKI, I.; et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Alzheimer's Dementia**. 2016;13:406–418.
- BIANCHI, M. L. A.; LUSÂNIA, M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**. 1999, v. 12, n. 2, pp. 123-130.
- BROOKMEYER, R.; GRAY, S.; KAWAS, C. Projections of Alzheimer's disease in the United

States and the public health impact of delaying disease onset. **Am J Publ Health.** 1998;88:1337–1342.

BUTTERFIELD, D. A.; & HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer's disease. Nature reviews. **Neuroscience.** 2019. 20(3), 148–160.

BURLÁ, C.; CAMARANO, A.A.; KANSO, S.; et al. A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach. **Cien Saude Colet.** 2013;18(10):2949-56.

CALABRÒ, M.; RINALDI, C.; SANTORO, G.; et al. The biological pathways of Alzheimer's disease: a review. **AIMS Neuroscience.** 2020. 8(1), 86–132.

CAMPOS, M. T.; FIALHO DE SOUSA, M.; JOSEFINA, B. R.; et al. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. **Revista de Nutrição.** 2000, v. 13, n. 3, pp.157-165.

CARDOSO, B. R.; ONG, T. P.; JACOB-FILHO, W.; et al. Glutathione peroxidase 1 ProLeu polymorphism in Brazilian Alzheimer's disease patients: relations to the enzyme activity and to selenium status. **J Nutrigenet Nutrigenomics.** 2012;5(2):72-80.

CARDOSO, B.R.; BANDEIRA V.S.; JACOB-FILHO W.; et al. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline, **J. Trace Elem. Med. Biol.** 2014; 28:422–426.

CARLSSON, C. M. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis.** 2010;20:711–722.

CAROLI, A.; PRESTIA, A.; GALLUZZI, S.; et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): prediction of progression. **Neurology.** 2015;84:508–515.

CASTRO, A. P. B. M. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. **Jornal de Pediatria.** 2006, v. 82, n. 5 suppl. pp. S166-S172.

CORREIA, J.P.S.; CAMPOS, A.L.B.; CORREIA, S.S.; et al. Epidemiology of Alzheimer's disease in Sergipe from 2008 to 2018: hospital morbidity and mortality. **Research, Society and Development,** 2021, v.10, n.4, p.e50010414391.

CEBALLOS-PICOT, I.; MERAD-BOUDIA, M.; NICOLE, A. Thevenin M, Hellier G, Legrain S, Berr C. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type--place of the extracellular glutathione peroxidase. **Free Radic Biol Med.** 1996;20(4):579-87.

CHEIGNON, C. ; TOMAS, M. ; BONNEFONT-ROUSSELOT, D. ; et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. **Redox biology.** 2018. 14, 450–464.

CHMATALOVA, Z.; VYHNALEK, M.; LACZO, J.; et al. Relation of Plasma Selenium and Lipid Peroxidation End Products in Patients With Alzheimer's Disease. **Physiol Res.** 2017;20;66(6):1049-1056.

CUMMINGS, J. L. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. **Alzheimers Dementia.** 2011;7:e13–44.

DE WILDE, M.C.; OVERK, C.R.; SIJBEN, J.W.; et al. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. **Alzheimer's & Dementia**. 2016; 12(6):633–644.

DERESZ, L.; FERNANDO, F.; et al. O estresse oxidativo e o exercício físico em indivíduos HIV positivo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. 2007, v. 13, n. 4, pp. 275-279.

DOBSON C.M. Alzheimer's disease: addressing a twenty-first century plague. *Rend.Fis. Acc. Lincei*. 2015; 26:251–262.

DUITS, F.H.; MARTINEZ-LAGE, P.; PAQUET, C. et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. **Alzheimer's Dementia**. 2016;12:154–163.

DUNCAN, A.; TALWAR, D.; MCMILLAN, D.C.; et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. **Am J Clin Nutr**. 2012;95(1):64e71.

ELM, E.V.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M.; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol**. 2008;61:344-349.

ENGELHARDT, E.; et al. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. 2005, v. 63, n.4, pp. 1104-1112.

EVANS, D. A.; HEBERT, L. E.; BECKETT, L. A. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. **Arch Neurol**. 1997;54:1399–1405.

FALCO, A. D.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**. 2016.39(1), 63-80.

FERRAZ, I. S.; et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. **Jornal de Pediatria**. 2007, v. 83, n. 6, pp. 512-517.

FERREIRA O. G.; GALVÃO, L.; et al. Envelhecimento ativo e sua relação com a independência funcional. **Texto & Contexto - Enfermagem**. 2012, v. 21, n. 3, pp. 513-518.

FERREIRA, L. L.; COCHITO, T.C.; CAIRES, F.; et al. Perfil sócio-demográfico e funcional de idosos institucionalizados. **Estud interdiscip envelhec**. 2012;17(2):373-86.

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

FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; et al. Critério para diagnóstico de doença de Alzheimer. **Revista Dementia & Neuropsychologia**. 2011. 6(1), 5-10.

GACKOWSKI, D.; ROZALSKI, R.; SIOMEK, A.; et al. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. **J Neurol Sci**.

2008 Mar 15;266(1-2):57-62.

GALLUCCI-NETO, J.; TAMELINI, M.G.A.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. **Archives of Clinical Psychiatry**. 2005, v. 32, n. 3. 119-130.

GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, R.; GARCÍA-BARRERA, T.; & GÓMEZ-ARIZA, J. L. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. **Metallomics : integrated biometal science**. 2014. 6(2), 292–300.

HENRIQUES, G. S.; HIRATA, M. H.; COZZOLINO, S. M. F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoformatesticular da Enzima Conversora de Angiotensina. **Revista de Nutrição**. 2003, v. 16, n. 3, pp. 333-345.

HO, E.; AMES, B.N. Low intracellular zinc induces 731 oxidative DNA damage, disrupts p53, NFkappa B, and AP1 732 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell 733 line. **Proc Natl Acad Sci USA**. 2002. 99, 16770-16775.

HOFMAN, A.; OTT, A.; BRETELER, M. M. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. **Lancet**. 1997;349:151–154.

HOGAN, D. B.; JETTE, N.; FIEST, K. M.; et al. The Prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. **Can J Neurol Sci (Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques)**. 2016;43(Suppl 1):S96–s109.

HU, N.; YU, J. T.; TAN, L.; et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. **Biomed Res Int**. 2013;2013:524820.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, Alzheimer deve ser prioridade mundial, diz a OMS. Disponível em INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Síntese de Indicadores Sociais Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2012. p. 1-134.

IRWIN, D.J.; GROSSMAN, M.; WEINTRAUB D.; et al. 2017. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. **Lancet Neurol**. 2015. 16:55–65.

IWATA, A.; IWATSUBO, T.; IHARA, R.; et al. Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. **Alzheimers Dement**. 2018;4:765-774.

JACK, C. R.; JR, ALBERT, M. S.; KNOPMAN, D. S.; et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, 2011. 7(3), 257–262.

JACK, C. R.; JR, BENNETT, D.A.; BLENNOW, K.; et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. **Neurology**. 2016;87:539–547.

JACK, JR C. R.; ALBERT, M. S.; KNOPMAN, D. S.; et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** 2011;7:257-62.

JANSEN, W. J.; OSSENKOPPELE, R.; KNOL, D. L.; et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. **JAMA.** 2015;313:1924–1938.

KABIR, M. T.; UDDIN, M. S.; ZAMAN, S.; et al. Molecular Mechanisms of Metal Toxicity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Molecular neurobiology**, 2021.58(1), 1–20.

KAMBE, T.; TSUJI, T.; HASHIMOTO, A.; et al. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. **Physiological reviews**, 2015. 95(3), 749–784.

KEIZMAN, D.; ISH-SHALOM, M.; BERLINER, S.; et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress? **J Neurol Sci.** 2009;285:95–99.

KHEIRKHAH, F.; POORKARIM, K.; HOSSEINI, S. R.; et al. The association between zinc and cognitive impairment in elderly people of Iran. **Shiraz E-Medical Journal**, 2017.18(7).

KIMURA, T., & KAMBE, T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. **International journal of molecular sciences**, 2016. 17(3), 336.

KOCHHAM, R.; VAREL, A. J.S.; LISBOA, C.S.; et al. The mini mental state examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large southern Brazilian sample. **Dement Neuropsychol.** 2010;4(1):35-41.

KOLLMER, M.; CLOSE, W.; FUNK, L.; et al. Cryo-EM structure and polymorphism of A β amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue. **Nature communications**, 2019. 10(1), 4760.

LACOR, P.N, BUNIEL, M. C.; CHANG, L.; et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. **J Neurosci.** 2004; 24 (45):10191-10200.

LEWCZUK, P.; MATZEN, A.; BLENNOW, K.; et al. Cerebrospinal fluid A β 42/40 corresponds better than A β 42 to amyloid PET in Alzheimer's disease. **J Alzheimer's Dis.** 2017;55:813–822.

LEWCZUK, P.; MATZEN, A.; BLENNOW, K.; et al. Cerebrospinal fluid A β 42/40 corresponds better than A β 42 to amyloid PET in Alzheimer's disease. **J Alzheimer's Dis.** 2017;55:813–822.

LI, D. D.; ZHANG, W.; WANG, Z.Y.; et al. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis of case-control studies. **Front Aging Neurosci.** 2017. 9, 300.

LI, SUYUN.; SUN, WENJUN. Dongfeng. 'Association of Zinc, Iron, Copper, and Selenium Intakes with Low Cognitive Performance in Older Adults: A Cross-Sectional Study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'. LIPSCHITZ, D. A. Screening

for nutritional status in the elderly. **Prim Care**. 2019. 1994;2(1):55-7.

LLANOS-GONZÁLEZ, E.; HENARES-CHAVARINO, Á. A.; PEDRERO-PRIETO, C. M.; et al. Interplay Between Mitochondrial Oxidative Disorders and Proteostasis in Alzheimer's Disease. **Frontiers in neuroscience**, 2020. 13, 1444.

LLEO, A.; CAVEDO, E.; PARNETTI, L.; et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. **Nature Rev Neurol**. 2015;11:41–55.

LOHMAN, T.G. Advances in body composition assessment. **Med Sci Sports Exerc**. 1993;25:762.

LUCHSINGER, J. A.; REITZ, C.; HONIG, L. S.; et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. **Neurology**. 2005; 65:545–551.

LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. 1ed. Geneva, Suíça: World Health Organization; 1991. **Aletheia**. 2012;(38-39):153-161.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**. 2004. 17,1. 79-87. 1678-9865.

MALTA, D.C.; et al. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2019, v. 22, p. 19-30.

MARCELLO, E.; EPIS, R.; SARACENO, C.; et al. Synaptic dysfunction in Alzheimer's Disease. M.R. Kreutz and C. Sala (eds.). Synaptic Plasticity, Advances in Experimental. **Medicine and Biology** 970, 2012, 573-601.

MASSAAD, C. A.; WASHINGTON, T. M.; PAUTLER, R. G.; et al. A superexpressão de SOD-2 reduz o superóxido do hipocampo e previne déficits de memória em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer. **Proc Natl Acad Sci US A**. 2009; 106 : 13576–81.

MATTHEWS, F.; BRAYNE, C. The incidence of dementia in England and Wales: findings from the five identical sites of the MRC CFA study. **PLoS Med**. 2005;2:e193.

MATOS, D.F.; PAZ, W.S. da .; SANTOS, A.B.A. de S.; et al. Epidemiological characterization of Alzheimer mortality in Brazil from 2010 to 2019. **Research, Society and Development**, 2021. v.10, n.11, p.e74101119316.

MCKHANN, G. M.; KNOPMAN, D. S.; CHERTKOW, H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. **Alzheimer's and Demetia**. 2011;7(3):263-269.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. **Neurology**. 1984;34:939–944.

MIRANDA, G.M.D.; MENDES, A.C.G.; SILVA, A.L.A. O envelhecimento populacional

brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.

MERAMAT, A.; RAJAB, N.F.; SHAHAR, S.; et al. Cognitive impairment, genomic instability and trace elements. **J Nutr Health Aging**. 2015. 19, 48-57.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Rev. bras.geriatr. gerontol.**, Rio de Janeiro , 2016.19, n. 3, p. 507-519.

MORAES E.N. et al. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Rev. Med. Minas Gerais**, 2010. 20, n.1, p.67-73.

MORRIS, E.; CHALKIDOU, A.; HAMMERS, A.; et al. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Nuclear Med Mol Imag**. 2016;43:374–385.

MRAVUNAC, M.; SZYMLEK-GAY, E. A.; DALY, R. M.; et al. Greater Circulating Copper Concentrations and Copper/Zinc Ratios are Associated with Lower Psychological Distress, But Not Cognitive Performance, in a Sample of Australian Older Adults. **Nutrients**, 2019. 11(10), 2503.

NITRINI, R.; et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro- Psiquiatria**. 2005, v. 63, n. 3a. 720-727.

NOGUEIRA, I. C.; et al. Efeitos do exercício físico no controle da hipertensão arterial em idosos: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2012, v. 15, n. 3, pp. 587-601.

NOOYENS, A.C.J.; Milder I. E. J.; VAN GELDER BM.; et al. Diet and cognitive decline at middle age: The role of antioxidants. **Br J Nutr**. 2015. 113, 1410-1417.

O'BRIEN, J.T.; THOMAS, A. Vascular dementia. **Lancet**. 2015;386:1698–1706.

OTT, A.; BRETELER, M. M.; VAN HARSKAMP, F. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. **The rotterdam study. BMJ**. 1995;310:970–973.

PANZIERA, F. B.; et al. Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2011, v. 14, n. 1, pp. 49-58.

PAULA, V. J. R.; DE, GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry**. 2009, v. 36, n. 5, pp. 197-202.

PEDRAZA, D. F., & SALES, M. C. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. **Revista de Nutrição**, 2013.26(6):617-624.

PEDRAZA, D. F., & SALES, M. C. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. **Revista de Nutrição**. 2013.26(6):617-624.

PORTELIUS, E.; MATTSSON, N.; PANNEE, J.; et al *Ex vivo* 18O-labeling mass spectrometry identifies a peripheral amyloid beta clearance pathway. **Mol Neurodegener**. 2017; 12:18.

PRASAD, A. S.; & BAO, B. Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-AntioxidantMediator: Clinical Therapeutic Implications. **Antioxidants**. 2019. 8(6), 164.

PRÉCOMA, D. B.; et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2019, v. 113, n. 4, pp. 787-891.

PU, Z.; XU, W.; LIN, Y.; et al. Oxidative Stress Markers and Metal Ions are CorrelatedWith Cognitive Function in Alzheimer's Disease. **American journal of Alzheimer's disease and other dementias**, 2017. 32(6), 353–359.

REDDY, V.S.; BUKKE, S.; DUTT, N. et al. A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocellular and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A metalmeta-analysis (AMMA study-I). **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**.2017. 42. 68–75.

REMBACH, A.; HARE, D. J.; DOECKE, J. D.; et al. Decreased serum zinc is an effectof ageing and not Alzheimer's disease. **Metallomics : integrated biometal science**, 2014. 6(7), 1216–1219.

RIVAS-GARCÍA, T. E.; MARCELO-PONS, M.; MARTÍNEZ-ARNAU, F.; et al. Blood zinc levels and cognitive and functional evaluation in non-demented older patients. **Experimental gerontology**, 2018. 108, 28–34.

ROBINSON, M.; LEE, B. Y.; & HANES, F. T. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, 2018. 61(1), 459.

RODRIGUES, G. P.; COZZOLINO, S. M.F.; MARREIRO D. D. N.; et al. Mineral status and superoxide dismutase enzyme activity in Alzheimer's disease. **J Trace Elem MedBiol**. 2017 Dec;44:83-87.

RODRIGUES, G.P.; COZZOLINO, S. M. F.; MARREIRO, D. D. N.; et al. Mineral status and superoxide dismutase enzyme activity in Alzheimer's disease. **J Trace Elem MedBiol**. 2017 Dec;44:83-87.

RODRIGUEZ, M. P.; NARIZANO, A.; DEMCZYLO, V.; et al. A simpler method for the determination of zinc human-plasma levels by flame atomic-absorption spectrophotometry. **Atomic Spectroscopy**, 1989. 10: 68–70.

ROSENDORFF, C.; BEERI, M. S.; SILVERMAN, J. M. Cardiovascular risk factors for

Alzheimer's disease. **Am J Geriatr Cardiol.** 2007;16(3):143-9.

ROSENGREN, L. E.; KARLSSON, J. E.; KARLSSON, J.O.; et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. **J Neurochem.** 1996;67:2013–2018.

ROVER JÚNIOR, L.; et al. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova.** 2001, v. 24, n. 1, pp. 112-119.

SAW, Y. M.; SAW, T. N.; THAN, T. M.; et al. Cognitive impairment and its risk factors among Myanmar elderly using the Revised Hasegawa's Dementia Scale: A cross- sectional study in Nay Pyi Taw, Myanmar. **PloS One**, 2020. 15(7), e0236656.

SCHRIJVERS, E.; SOARES, H.D.; CHEN, Y.; et al. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. **AnnNY Acad Sci.** 2009;1180:56–67.

SENSI, S. L.; GRANZOTTO, A.; SIOTTO, M.; et al. Copper and Zinc Dysregulation in Alzheimer's Disease. **Trends in pharmacological sciences**, 2018. 39(12), 1049–1063.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A Doença de Alzheimer :aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev. Psiquiatr.** 2008. 30, n.1, p.1-17.

SHAMS, S.; GRANBERG, T.; MARTOLA, J.; et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. **JCereb Blood Flow Metabol.** 2016; 36:621–628.

SHLISKY, J.; BLOOM, D. E.; BEAUDREAULT, A. R.; et al. Nutritional Considerations for Healthy Aging and Reduction in Age-Related Chronic Disease. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, 2017. 8(1), 17–26.

SILVA, W. J.; MARTINS, F. C.; KUSANO, B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia.** 2011, v. 14, n. 3, pp. 441-451.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M.; et al. Alzheimer's disease. **Lancet**, 2016. 388, 505-517.

SOARES, H. D.; CHEN, Y.; SABBAGH, M.; et al. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. **AnnNY Acad Sci.** 2009;1180:56–67.

SOCHA, K.; KLIMIUK, K.; NALIWAJKO, S. K.; et al. Selenium, Copper, Zinc and Total Antioxidant Status in Serum in Relation to Cognitive Functions of Patients with Alzheimer's Disease. **Nutrients.** 2021 Jan 20;13(2):287.

SOLOVYEV, N.; DROBYSHEV, E.; BJØRKLUND, G.; et al.. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? **Free. Radic Biol Med.** 2018;127:124–133.

SOUZA, R.K.; BARBOZA, A.F.; GASPERIN, G.; et al. Prevalência de demência em

pacientes atendidos em um hospital privado no sul do Brasil. **Einstein**, 2020. 18, 1-7.

STEFANOWICZ, F. A.; ALWAR, D.; O'REILLY, D. S. J.; et al. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. **Am J Clin Nutr**. 2020;(5)837–842.

SZCZUDLIK, A.; BARCIKOWSKA-KOTOWICZ, M.; GABRYELEWICZ, T.; et al. The situation of people suffering from Alzheimer's disease in Poland; RPO Report; Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera w Polsce; **Polish Alzheimer's Society: Warsaw**, 2016; 3, 33–34.

TORRES, G. V.; REIS, L. A.; REIS, L.A. Assessment of functional capacity in elderly residents of outlying area in the hinterland of Bahia/ Northeast Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**. 2010;68(1):39-43.

TURECK, C.; LOCATELI, G.; CORRÊA, V. G.; et al. Evaluation of the Brazilian population's intake of antioxidant nutrients and their relation with the nutritional status. **Rev Bras Epidemiol**. 2017;20(1):30-42. Portuguese, English.

VAN ASSENDELFT, O. W. The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM, editors. **Modern concepts in hematology**. 1972; 14–25.

VAN DE REST, O.; BERENDSEN, A.A.; HAVEMAN-NIES, A.; et al. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. **Adv Nutr**. 2015; 6:154–68.

VEMURI, P.; LESNICK, T.G.; PRZYBELSKI, S. A.; et al. Vascular and amyloidopathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. **Brain**. 2015;138:761–771.

VENTRIGLIA, M.; BREWER, G. J.; SIMONELLI, I.; et al. Zinc in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Cerebrospinal Fluid Studies. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, 2015. 46(1), 75–87. <https://doi.org/10.3233/JAD-141296>.

VINCETI, M.; CHIARI, A.; EICHMÜLLER, M.; et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. **Alzheimers Res Ther**. 2017;9.1:100.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. **International journal of surgery**, 2014. 12(12), 1495–1499.

VURAL, Z.; AVERY, A.; KALOGIROS, D. I.; et al. Trace Mineral Intake and Deficiencies in Older Adults Living in the Community and Institutions: A Systematic Review. **Nutrients**. 2020 Apr 13;12(4):1072.

WESSELS, I.; MAYWALD, M.; & RINK, L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. **Nutrients**, 2017. 9(12), 1286.

WEI-JIE, G.; ZHENG-YI, M.D.; Yu Hu, M.D.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **Lancet**. 395: 497 - 506.

WHITEHOUSE, R. C.; PRASAD, A. S.; RABBANI, P. I.; et al. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical chemistry**, 1982. 28(3), 475–480.

XIE, Z.; WU, H.; & ZHAO, J. Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. **Neurotoxicology**, 2020. 80, 112–123.

XU, W.; TAN, L.; WANG, H. F.; et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies Mol. **Neurobiol.** 2016;53:3113-3123.

YOUNUS, H. Potenciais terapêuticos da superóxido dismutase. **Int J Health Sci (Qassim)** . 2018; 12 (3): 88-93.

ZALLI, M.; FARAH, H.O.; ANTUNES, M.D. Aspectos epidemiológicos e gastos em saúde por demências no Brasil. **Revista de Medicina**, 2020. v. 99, n. 6, p. 563-567.

ZHANG, S.; ROCOURT, C.; CHENG, W. Selenoproteins and the aging brain. **MechAgeing Dev.** 2010;131(4):253–260.

APÊNDICES E ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FRAGILIDADE CELULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ANTIOXIDANTES EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Pesquisador: EMILIA MARIA WANDERLEY DE GUSMÃO BARBOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19199013.3.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE ALAGOAS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 432.659

Data da Relatoria: 22/10/2016

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, formado por dois grupos de idosos de ambos os sexos, sendo o grupo I constituído por indivíduos com diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer e o grupo II formado por idosos sem diagnóstico da doença, todos acompanhados no Ambulatório de Geriatria e Gerontologia de um hospital público de Maceió. Serão coletadas variáveis sociodemográficas, história familiar de demência, Mini Exame do estado Mental, Mini Avaliação Nutricional, composição corporal e ângulo de fase por meio da bioimpedância elétrica, medidas antropométricas (peso, altura do joelho, IMC, prega cutânea subescapular) e avaliação bioquímica e concentrações plasmáticas dos antioxidantes: zinco, selênio e Vit E.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Identificar possíveis associações entre a composição corporal, reservas corporais de antioxidantes e ângulo de fase em idosos com Doença de Alzheimer.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar os idosos em relação aos fatores de risco para desenvolvimento da Doença de Alzheimer;

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária

Bairro: Tabuleiro dos Martins

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

Fax: (82)3214-1700

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 432.659

- Avaliar o estado nutricional através da antropometria, Mini Avaliação Nutricional (MAN), marcadores biológicos e Bioimpedância Elétrica (BIA);
- Avaliar concentrações plasmáticas de Zinco, Selênio, Vit E, Vit B12 e Ácido fólico em idosos;
- Associar o estado nutricional com estágio cognitivo;
- Identificar fragilidade celular por meio da avaliação do ângulo de fase;
- Avaliar a aplicabilidade do ângulo de fase como fator preditivo para o declínio da capacidade cognitiva nesta população;
- Comparar os resultados entre grupo de idosos com e sem Doença de Alzheimer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos referem-se ao desconforto que os participantes poderão sentir ao responder aos questionários, pois há questões pessoais, que podem constrangê-los e ao possível desconforto que as avaliações antropométricas, coleta de sangue e bioimpedância podem ocasionar a eles, caracterizando-se como riscos mínimos. Esse constrangimento será minimizado com os esclarecimentos prestados pela pesquisadora e demais membros da equipe de gerontologia. Os benefícios diretos se referem ao fato de que todos os voluntários terão sua assistência geriátrica e nutricional e/ou encaminhamentos necessários, assegurados pela pesquisadora principal deste estudo. Além disso, esses dados serão importantes por fornecerem informações para o melhor planejamento da terapia ambulatorial, visto que serão de acesso do nutricionista e do geriatra responsáveis pelo ambulatório, propiciando-lhes mais informações para a avaliação dos benefícios do método empregado e do sucesso do tratamento/cuidados prestados, assim como para ações educativas voltadas aos envolvidos nos cuidados a esses pacientes, o que representa ganhos científicos e sociais. Os benefícios indiretos da pesquisa referem-se às políticas públicas e de gestão em saúde, contribuindo para a melhoria da atenção em saúde e qualidade de vida em idosos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de investigação de importância para o grupo estudado, considerando que os resultados poderão auxiliar no planejamento das ações em saúde para idosos, um grupo que cresce numericamente a cada ano e que apresenta particularidades em seu manuseio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados satisfatoriamente.

Recomendações:

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária

Bairro: Tabuleiro dos Martins

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

Fax: (82)3214-1700

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 432.659

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atende as recomendações éticas da Resolução 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

MACEIO, 22 de Outubro de 2016

Assinador por:
Deise Juliana Francisco
(Coordenador)

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária

Bairro: Tabuleiro dos Martins

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

Fax: (82)3214-1700

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

PROTOCOLO DE PESQUISA:

1. IDENTIFICAÇÃO

Data: ____ / ____ / ____
Prontuário: _____

Horário: ____ : ____

Nome: _____ Sexo: 1. () F 2. () M

Idade: _____ Data de nasc: ____ / ____ / ____ Naturalidade: _____ Procedência: _____

Estado civil: 1. () Solteiro 2. () Casado 3. () União estável 4. () Divorciado
5. () Viúvo

Endereço: _____

Telefone: _____ e-mail: _____

Escolaridade:

1. () Analfabeto 2. () 1º G incomp 3. () 1º G comp 4. () 2ºG incomp 4. ()
2ºG comp 5. () 3ºG incomp 6. () 3ºG comp

Situação Profissional:

1. () Empregado 2. () Desempregado 3. () Trabalho informal 4. () Aposentado/
pensionista 5. () Estudante Profissão _____ renda familiar
mensal R\$ _____

História da doença atual – hda (relato de caso):

História patológica pregressa – hpp

→ DOENÇAS CRÔNICAS (Diagnóstico? Início da doença? Hospitalizações? Tratamento? etc.)

→ CIRURGIAS (tipos, motivos, período):

OBSTÉTRICA E GINECOLOGICA:

Número de gestações: _____ Número de filhos: _____

História familiar – (DM, HAS, Dislipidemia, CA, Obesidade, outros).

História pessoal e social – HPS

Condições de moradia: 1.() Familiares 2. () Sozinho

Área de moradia: 1.() Área urbana 2. () Área rural 3.() Instituição de longa permanência

Saneamento básico (esgotamento sanitário): 1.() Sim 2.() Não

Água encanada: 1.() Sim 2.() Não

Coleta de lixo: 1.() Sim

Estilo de Vida

Etilismo: 1.() Sim 2.() Não 3.() abstinência há _____

Se sim:

Tipo de bebida, frequência e dose:

Tabagismo: 1.() Sim 2.() Não 3.() abstinência há _____

Se sim:

Tipo de fumo, frequência e quantidade/dia: _____

Prática de atividade física: 1.() Sim 2.() Não

Qual? _____ Frequência (vezes/semana): _____ Duração (tempo): _____

Sono e repouso:

1.() Não tem insônia 2. () Apresenta dificuldade pra dormir 3.() Acorda várias vezes à noite

4.() Dorme durante o dia Número de horas de sono a noite _____ Durante o dia _____.

2. DADOS CLÍNICOS

2.1 – Antecedentes gastrointestinais:

			Tipo de alimento
Alergia alimentar:	1() Sim	2 () Não	_____
Intolerância:	1() Sim	2 () Não	_____
Pirose:	1() Sim	2 () Não	_____
Náuseas:	1() Sim	2 () Não	_____
Vômito:	1() Sim	2 () Não	_____
Regurgitação:	1() Sim	2 () Não	_____

2.2 – Ritmo Intestinal:

Ritmo intestinal: 1.() Normal 2.() lento 3.() aumentado
Consistência das fezes: 1.() Normal 2.() líquida 3.() pastosa 4.() ressecada
Freq evacuações: _____

2.3 – Trato Urinário:

Ritmo urinário 1 () Normal 2 () oligúria 3 () poliúria 4 () anúria
Aspecto 1.() Normal 2.() Claro 3.() Concentrada

2.4 – Cardiovascular e Respiratório

FC: _____ bpm PA: _____ / _____ Dispnéia: 1.() Sim 2.() Não FR: _____ ipm

3. AVALIAÇÃO FÍSICA

3.1 – EXAME FÍSICO NUTRICIONAL

Depleção de massa muscular:

1. () Sim 2.() Não

Cabeça: _____

Pescoço: _____

Tronco: _____

Membros superiores: _____

Membros inferiores: _____

Comunicação/linguagem: () Clara () Incompreensiva () outra alteração

Condições de mucosa e pele: () Hidratada () Desidratada () Cianótica
() Ictérica () Úlcera por pressão

Elasticidade da pele: () Normal () Diminuída

Mucosas: () Hipocromica () Normocromica () Hiperchromica

Acuidade auditiva: () Normal () Diminuída () Uso de aparelho auditivo

Acuidade visual: () Normal () Diminuída () Uso de lente corretiva

Boca: Dentição superior () Total () Parcial () Uso de prótese

Dentição inferior () Total () Parcial () Uso de prótese

Mucosa () Hipocromica () Normocromica () Hiperchromica

Língua () Normal () Magenta () Saburrosa

Lesões () Sim () Não Especificar: _____

Sangramento em gengivas () Sim () Não

Abdome: () Plano () Globoso () Doloroso () Gravídico () Escavado

Membros superiores: () Edema () Amputação () Lesões () Varicosos

Membros inferiores: () Edema () Amputação () Lesões () Varicosos

3.2 – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Peso atual (kg): _____ IMC (kg/m²): _____

Peso usual (kg): _____ CC (cm): _____

Peso ideal (kg): _____ CQ (cm): _____

Adequação de peso (%): _____ RCQ: _____

Estatura (m): _____ Perda de peso (kg/%): _____

Dobras cutâneas:	_____	Tempo de PP:	_____
Tricipital (mm):	_____	Classificação PP:	_____
Bicipital (mm):	_____	CB (cm):	_____
Subescapular (mm):	_____	CMB (cm):	_____
Supra-ilíaca (mm):	_____	AMB corrigida (cm²):	_____
Σ Dobras cutâneas:	_____	AGB (cm²):	_____
% gordura corporal:	_____		

Diagnóstico Nutricional Antropométrico:

4. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

EXAME/DATA				REFERÊNCIA
Hematócrito (%)				35-45%
Hemoglobina (g/dL)				12-15,5
Hemácias (milhões/mm³)				4 – 6,9
Colesterol total (mg/dL)				ATÉ 200
HDL colesterol (mg/dL)				>40 (homem) >50 (mulher) >60(mulher PM)
LDL colesterol (mg/dL)				100-129
Triglicerídeos (mg/dL)				ATÉ 150
Glicemia de jejum (mg/dL)				70-100
Acido úrico (mg/dL)				2-5
Creatinina (mg/dL)				0,4 -1,3
Albumina (g/dL)				3,5-4,8
Linfócitos				20-50 ou 1.500-5.000
Plaquetas				150.000 / 400.000
Proteínas totais				6,4-8,1
Creatina				04-1,3
Ferro sérico (ug/dL)				40-160
Ferritina (µg/dL)				6 – 159 (mulher) 28 – 397 (homem)
Transferrina (mg/Dl)				200-400
Vit B12 (pg/mL)				174-878

5. DADOS DIETÉTICOS**DIA ALIMENTAR HABITUAL**

REFEIÇÕES		DIA ALIMENTAR HABITUAL (DAH)		RECORDATÓRIO 24H	
Desjejum					
Lanche da Manhã					
Almoço					
Lanche da Tarde					
Jantar					
Ceia					
Total		Carboidratos	Proteínas	Lipídeos	Calorias
Record. 24h					

INGESTÃO HÍDRICA:

Preferências alimentares: _____

Aversões: _____

Já fez ou faz alguma dieta especial: () Sim () Não Especificar: _____

Restrição de: SAL 1.() Sim 2.() Não AÇÚCAR 1.() Sim 2.() Não
Suplementação Nutricional: 1.() Sim 2.() Não Qual: _____

Local onde faz as refeições: _____

Quem prepara: _____

Apetite: 1.() Preservado 2.() Reduzido 3.() Aumentado

Dificuldade de deglutição: 1.() Sim 2.() Não

ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO - GDS

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida? Sim **NÃO**
2. Você se aborrece com frequência? **SIM** Não
3. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias? **SIM** Não
4. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? **SIM** Não
5. Você sente que sua situação não tem saída? **SIM** Não
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? **SIM**
Não
7. Você acha que sua situação é sem
esperanças? **SIM** Não
8. Você acha maravilhoso estar vivo? Sim
NÃO
9. Você sente que sua vida está vazia?
SIM Não
10. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que
você? **SIM** Não
11. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?
SIM Não
12. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?
SIM Não
13. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?
Sim **NÃO**
14. Você se sente cheio de energia?
Sim **NÃO**
15. Você se sente feliz a maior parte do tempo?
Sim **NÃO**

GDS: ____ / 15

Mini Avaliação Nutricional®

Mini Nutritional Assessment MNA™

Sobrenome:	Nome:	Sexo:	Data:
Idade:	Peso (kg):	Altura (cm):	Leito:

Preencher a primeira parte deste questionário, indicando a resposta. Somar os pontos da Triagem. Caso o escore seja igual ou inferior a 11, concluir o questionário para obter a avaliação do estado nutricional.

Triagem

- A** Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?
 0 = diminuição severa da ingestão
 1 = diminuição moderada da ingestão
 2 = sem diminuição da ingestão ☐
- B** Perda de peso nos últimos meses
 0 = superior a três quilos
 1 = não sabe informar
 2 = entre um e três quilos
 3 = sem perda de peso ☐
- C** Mobilidade
 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
 2 = normal ☐
- D** Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?
 0 = sim 2 = não ☐
- E** Problemas neuropsicológicos
 0 = demência ou depressão graves
 1 = demência leve
 2 = sem problemas psicológicos ☐
- F** Índice de massa corpórea (IMC = peso [kg] / estatura [m]²)
 0 = IMC < 19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23 ☐

Escore de triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) ☐ ☐

12 pontos ou mais normal;
desnecessário continuar a avaliação

11 pontos ou menos possibilidade de desnutrição;
continuar a avaliação

Avaliação global

- G** O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)
 0 = não 1 = sim ☐
- H** Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?
 0 = sim 1 = não ☐
- I** Lesões de pele ou escaras?
 0 = sim 1 = não ☐

- J** Quantas refeições faz por dia?
 0 = uma refeição
 1 = duas refeições
 2 = três refeições ☐

- K** O paciente consome:
 • pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)? sim ☐ não ☐
 • duas ou mais porções semanais de legumes ou ovos? sim ☐ não ☐
 • carne, peixe ou aves todos os dias? sim ☐ não ☐
 0,0 = nenhuma ou uma resposta «sim»
 0,5 = duas respostas «sim»
 1,0 = três respostas «sim» ☐ , ☐

- L** O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?
 0 = não 1 = sim ☐

- M** Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?
 0,0 = menos de três copos
 0,5 = três a cinco copos
 1,0 = mais de cinco copos ☐ , ☐

- N** Modo de se alimentar
 0 = não é capaz de se alimentar sozinho
 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade ☐

- O** O paciente acredita ter algum problema nutricional?
 0 = acredita estar desnutrido
 1 = não sabe dizer
 2 = acredita não ter problema nutricional ☐

- P** Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?
 0,0 = não muito boa
 0,5 = não sabe informar
 1,0 = boa
 2,0 = melhor ☐ , ☐

- Q** Circunferência do braço (CB) em cm
 0,0 = CB < 21
 0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22
 1,0 = CB > 22 ☐ , ☐

- R** Circunferência da panturrilha (CP) em cm
 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31 ☐

Avaliação global (máximo 16 pontos) ☐ ☐ , ☐

Escore da triagem ☐ ☐

Escore total (máximo 30 pontos) ☐ ☐ , ☐

Avaliação do Estado Nutricional

- de 17 a 23,5 pontos risco de desnutrição ☐
- menos de 17 pontos desnutrido ☐

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*. Supplement # 2:15-59.
 Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bale, in press.

©1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

-----Mini-mental¹-----
(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data de avaliação: _____ Avaliador: _____

Orientação

- | | |
|--|----------|
| 1) Dia da Semana (1 ponto) | () |
| 2) Dia do Mês (1 ponto) | () |
| 3) Mês (1 ponto) | () |
| 4) Ano (1 ponto) | () |
| 5) Hora aproximada (1 ponto) | () |
| 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) | () |
| 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) | () |
| 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) | () |
| 9) Cidade (1 ponto) | () |
| 10) Estado (1 ponto) | () |

Memória Imediata

Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65)
(1 ponto para cada cálculo correto) ()

Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente
(1 ponto por palavra) ()

Linguagem

- | | |
|--|----------|
| 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) | () |
| 2) Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) | () |
| 3) Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) | () |
| 4) Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) | () |
| 5) Escrever uma frase (1 ponto) | () |
| 6) Copiar um desenho (1 ponto) | () |

Escore: (/ 30)

¹ INTERPRETAÇÃO DO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MMSE)

Pontuação

< 24
< 18
< 14

Escolaridade

Altamente escolarizado
Ginásio
Analfabeto

Diagnóstico

Possível demência
Possível demência
Possível demência

Paciente: _____²Idade: _____
Data de Avaliação: _____

ESCREVA UMA FRASE

COPIE O DESENHO

