



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LINDSEY MITIE NAKAKOGUE

**SARCOPENIA EM IDOSOS EM TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER**

LONDRINA
2024

LINDSEY MITIE NAKAKOGUE

**SARCOPENIA EM IDOSOS EM TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria Cabrera

LONDRINA
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Nakakogue, Lindsey Mitie.

Sarcopenia em idosos em tratamento farmacológico de Doença de Alzheimer / Lindsey Mitie Nakakogue. - Londrina, 2024.
83 f.

Orientador: Marcos Aparecido Sarria Cabrera.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Sarcopenia - Tese. 2. Doença de Alzheimer - Tese. I. Cabrera, Marcos Aparecido Sarria . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

CDU 61

LINDSEY MITIE NAKAKOGUE

**SARCOPENIA EM IDOSOS EM TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria
Cabrera
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Alexandre José Faria Carrilho
Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Luis Sidonio Teixeira Silva
Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Mathias Roberto Loch
Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Renne Rodrigues
Componente da Banca
Universidade Federal da Fronteira Sul

SUPLENTE:

Profa Dra Aline Vitali da Silva Antonucci
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Prof. Dr. Edmarlon Giroto
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 25 de outubro de 2024

Dedico este trabalho ao meu pai...

In memoriam de Hideaki Nakakogue

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me enviado para uma família repleta de amor. Minha mãe, Ieda Maria, é um exemplo de pessoa íntegra, carinhosa, que não poupou esforços para que eu me tornasse médica. Meu pai, Hideaki, um homem trabalhador, responsável, sempre me incentivou a estudar, a acreditar nos meus sonhos. Minha tia Cida me viu crescer, nos protegia, mimava.

Agradeço a cada professor que passou pela minha vida, desde a pré-escola, em especial àqueles que me ensinaram a ser médica e professora. Ao meu orientador de doutorado Dr Marcos Cabrera meu muito obrigada por todos os seus ensinamentos e por ser um exemplo de médico e ser humano.

Agradeço a todos os pacientes com Doença de Alzheimer e seus familiares que concordaram em participar do estudo, sem vocês nada disso seria possível.

E por fim, agradeço ao meu filho Daniel, que entendeu todas as vezes que eu estive ausente devido aos estudos, amo você mais que tudo.

"Pior que esquecer
é ser esquecido"

RESUMO

NAKAKOGUE, Lindsey Mitie. **Sarcopenia em idosos em tratamento farmacológico de Doença de Alzheimer**. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, 2024.

A associação dos diagnósticos de Doença de Alzheimer (DA) e sarcopenia é bastante comum, afinal são duas doenças que afetam a população idosa e há evidências de que compartilham alguns aspectos da fisiopatologia. Ao mesmo tempo, a sarcopenia é subdiagnosticada nessa população porque pode ser interpretada como um fenômeno natural na evolução da demência, mas na realidade pode estar contribuindo para o agravamento da funcionalidade na pessoa com DA. Analisar os fatores associados ao diagnóstico de sarcopenia provável em pacientes que iniciaram o tratamento recentemente para a DA foi o objetivo principal deste estudo longitudinal. Foram entrevistados 55 idosos com o diagnóstico de DA que estavam em acompanhamento médico na Policlínica do Município de Londrina/Brasil durante os anos de 2022 e 2023. Foram excluídos idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer em estágio avançado pelo *Clinical Dementia Rating* ou que tivessem diagnóstico concomitante de outras doenças que pudessem causar sarcopenia. Os idosos foram submetidos a um questionário sociodemográfico, avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), avaliação cognitiva por meio do MEEM, avaliação de funcionalidade através do Índice de Katz e ao questionário de triagem de sarcopenia SARC-F+CP em três momentos: no início, com 4 e 8 meses. Além disso foram coletados exames laboratoriais referentes ao estado nutricional. Dos 55 idosos analisados, 15 (27,3%) estavam com sarcopenia provável ao final de 8 meses de acompanhamento. O diagnóstico de sarcopenia provável não teve associação com o tipo de anticolinesterásico em uso, com o relato de efeitos colaterais relacionados ao tratamento da DA, com comorbidades, com polifarmácia, com o uso de medicações com potencial anorexígeno, com alterações laboratoriais, com a prática de exercício físico, nem com redução no escore do MEEM ou valor do IMC. Não houve associação do diagnóstico de sarcopenia com o sexo, no entanto, quanto maior a idade, maior o risco de sarcopenia, RR= 1,091 (IC95% 1,018- 1,170, p=0,013), ou seja, aumento de 9% no risco a cada ano de vida. Houve associação da redução da circunferência de panturrilha com a sarcopenia, sendo CP < 33- 34 cm RR= 9,391 (IC95% 2,973-29,664, p<0.001). Os idosos com sarcopenia provável tiveram mais quedas, RR= 2,459 (IC95% 1,190-5,081, p=0,015) e pioraram funcionalidade, RR= 5,136 (IC95% 2,593-10,175, p=0,015) em comparação aos idosos sem sarcopenia. A prevalência de sarcopenia em idosos com doença de Alzheimer é alta e deve ser investigada durante o acompanhamento de cada paciente idoso, para prevenir desfechos negativos como quedas e perda de funcionalidade.

Palavras-chave: sarcopenia; Doença de Alzheimer; funcionalidade; quedas.

ABSTRACT

NAKAKOGUE, Lindsey Mitie. **Sarcopenia in older people undergoing pharmacological treatment for Alzheimer's disease.** Thesis (Doctorate in Collective Health) – State University of Londrina, 2024.

The association of Alzheimer's disease and sarcopenia diagnoses is quite common, after all, they are two diseases that affect the older people and there is evidence that they share some aspects of pathophysiology. At the same time, sarcopenia is underdiagnosed in this population because it can be seen as a natural phenomenon in the evolution of dementia, but it may be contributing to the worsening of functionality in the person with AD. Analyze the factors associated with the diagnosis of probable sarcopenia in patients who recently started treatment for Alzheimer's disease was the objective of this longitudinal study. Fifty-five adults over age 60 from the Polyclinic of the Municipality of Londrina/Brazil diagnosed with Alzheimer's disease were followed during the years 2022 and 2023. The older adults were subjected to a sociodemographic questionnaire, BMI assessment, cognitive assessment using the MMSE, functionality assessment using the Katz Index and a sarcopenia screening questionnaire using the SARC-F+CC in three different moments: at the beginning, at 4 and 8 months. In addition, laboratory tests regarding nutritional status were collected. Of the fifty-five older patients analyzed, 15 (27.3%) had probable sarcopenia at the end of 8 months of follow-up. The diagnosis of probable sarcopenia was not associated with the kind of cholinesterase inhibitor in use, with the report of side effects related to the treatment of Alzheimer's disease, with comorbidities, with polypharmacy, with the use of medications with anorectic potential, with laboratory changes, with the practice of physical activity, with a reduction in the MMSE score, nor with the BMI score. There was no association between the diagnosis of sarcopenia and sex, but the older the age, the greater the risk of sarcopenia, RR= 1.091 (95%CI 1.018- 1.170, p=0.013), that is, a 9% increase in risk each year of life. There was an association between the reduction in calf circumference and sarcopenia, with a CC < 33-34 cm, RR= 9.391 (95%CI 2.973-29.664, p<0.001). Older patients with probable sarcopenia had more falls, RR= 2.459 (95%CI 1.190-5.081, p=0.015) and worsened functionality, RR= 5.136 (95% CI 2.593-10.175, p=0.015) compared to older patients without sarcopenia. The prevalence of sarcopenia in older people with Alzheimer's disease is high and should be investigated during the follow-up of every older patient, to prevent negative outcomes such as falls and loss of functionality.

Keywords: sarcopenia; Alzheimer's disease; functionality; falls.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1 – Definição de sarcopenia de acordo com o GLIS – <i>The Global Leadership Initiative in Sarcopenia 2024</i>	pág.23
Figura 2 – Fluxograma de avaliação com o SARCF+CP	pág.29
Figura 3 – Fluxograma dos pacientes em estudo.....	pág.34
Tabela 1 – Características clínicas e demográficas iniciais dos pacientes em estudo.....	pág.35
Tabela 2 – Características relacionadas à saúde dos pacientes em estudo.....	pág. 36
Tabela 3 – Análise da distribuição das variáveis em relação ao diagnóstico de sarcopenia em pacientes com DA ao final de 8 meses.....	pág.38
Gráfico 1 – Evolução das variáveis dependentes ao longo de oito meses de acompanhamento.....	pág.39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD – Atividades básicas de vida diária

APOE – Apolipoproteína E

AVC - Acidente vascular cerebral

CCL – comprometimento cognitivo leve

CDR – *Clinical Dementia Rating*

CID- Código internacional de doenças

CP – Circunferência de panturrilha

DA- Doença de Alzheimer

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC- Doença renal crônica

FDA – *Federal Drug Administration*

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

IAM- Infarto agudo do miocárdio

IC- Intervalo de confiança

IMC- Índice de massa corporal

MEEM- Miniexame do estado mental

NIA – *National Institute on Aging*

OMS- Organização Mundial da Saúde

PPA- Proteína precursora amilóide

RR- Risco relativo

SARC- F- *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Doença de Alzheimer.....	17
2.2 Sarcopenia.....	22
2.3 Doença de Alzheimer e sarcopenia.....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	26
4. OBJETIVOS.....	27
4.1 Objetivo geral.....	27
4.2 Objetivo específico.....	27
5. METODOLOGIA.....	27
5.1 Delineamento da pesquisa.....	27
5.2 Local e população de estudo.....	27
5.3 Aspectos éticos.....	28
5.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	28
5.5 Coleta de dados.....	28
5.6 Descrição dos instrumentos utilizados.....	29

5.7 Variáveis em estudo.....	31
5.8 Análise estatística.....	33
6. RESULTADOS.....	34
7. DISCUSSÃO.....	40
8. CONCLUSÃO.....	42
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
10.REFERÊNCIAS.....	44
11. ARTIGO.....	48
12.ANEXOS.....	65
12.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	65
12.2 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70
12.3 Formulários utilizados em t0, t1 e t2.....	73
12.4 <i>Clinical Dementia Rating</i>	81
12.5 Miniexame do estado mental.....	82

1 INTRODUÇÃO

O mundo vivencia atualmente um envelhecimento da população sem precedentes. A proporção de adultos com idade maior de sessenta anos aumentará de 12% em 2015 para 22% em 2050. As consequências relacionadas a este envelhecimento global são particularmente elevadas nos países de baixo e médio rendimento, prevendo-se que quatro em cada cinco adultos mais velhos vivam nesses países até 2050¹.

O aumento da expectativa de vida causou um aumento concomitante na incidência de doenças relacionadas ao envelhecimento, entre elas a Doença de Alzheimer (DA) e a sarcopenia. Essas doenças por sua vez tendem a causar limitações à qualidade de vida desses indivíduos que estão vivendo mais. Acredita-se que em 2050 as doenças musculoesqueléticas serão a sexta causa de incapacidade no mundo e a DA a oitava causa².

Estima-se que em 2019 mais de 55 milhões de pessoas viviam com demência no mundo sendo a DA a principal causa³. Nesse mesmo ano, estima-se que 33,1 milhões de anos de vida foram perdidos por incapacidade causada pela DA e outras demências segundo relatório da *Global Burden of Diseases*². De acordo com o Primeiro Relatório Nacional de Demências de 2023, existem cerca de 2,7 milhões de idosos com DA no Brasil, mas que somente 20% dos casos estão devidamente diagnosticados. A demência custou ao mundo 1 trilhão de dólares em 2019, sendo mais de 50% desse custo advindo do cuidado informal prestado por cuidadores familiares, em sua maioria mulheres, que muitas vezes precisam parar de trabalhar para cuidar da pessoa com demência⁴.

Já a prevalência de sarcopenia varia de acordo com a localidade, faixa etária, sexo e definição adotada. Entre idosos de 60 e 70 anos oscila entre 5 e 13%; enquanto em idosos com mais de 80 anos pode chegar a 50%⁵. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 50 milhões de pessoas têm sarcopenia e que esse número aumentará para mais de 200 milhões nos próximos 40 anos⁶. No Brasil, o estudo SABE encontrou prevalência de 15,4% em idosos do município de São Paulo⁷ e o estudo FIBRA na cidade do Rio de Janeiro encontrou uma prevalência de 10,8%⁸.

Tanto a DA quanto a sarcopenia estão relacionadas a desfechos negativos em saúde, aumento do número de quedas e fraturas; incapacidade física; fragilidade; internações hospitalares prolongadas; e, por fim, ao aumento na morbimortalidade geral. Um estudo demonstrou uma prevalência de sarcopenia em idosos com DA de 23%, bem maior que os 8% em idosos sem esta patologia⁹. Em um outro estudo com quase 13 mil idosos de países de baixo e médio rendimento a prevalência de comprometimento cognitivo leve (CCL) foi muito maior em pessoas com sarcopenia¹⁰.

Enquanto não há previsão de cura para a DA, medidas que visam a manutenção da qualidade de vida desses indivíduos devem ser nosso foco principal e, portanto, prevenir, identificar e tratar sarcopenia é fundamental. Nesse sentido, o conhecimento de novas formas de diagnóstico de sarcopenia provável deveria beneficiar as populações mais vulneráveis, mas muitas vezes o diagnóstico de sarcopenia é negligenciado e a perda de massa e força muscular vistas como parte da evolução normal da demência.

A sarcopenia tem sido estudada como causa e também consequência de declínio cognitivo. Entretanto, são poucos os estudos longitudinais relacionando sarcopenia e demência.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Alzheimer

Desde a descrição do primeiro caso, da Sra Auguste Deter em 1906, pelo neuropsiquiatra alemão Dr. Alois Alzheimer conhecemos os achados anatomopatológicos dessa doença: as placas senis de proteína beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau. Acredita-se que o processo neurodegenerativo na DA seja desencadeado pela produção aumentada ou *clearance* diminuídos dessas proteínas que se acumulam e levam a uma disfunção sináptica/neuronal disseminada e morte celular¹¹.

Segundo a teoria da “cascata amiloide” criada pelo biólogo britânico John Hardy há três décadas, o peptídeo beta-amiloide tem de 36 a 43 aminoácidos de comprimento e é um produto do processamento proteolítico da proteína precursora amiloide (PPA), uma proteína transmembranar do tipo I. A clivagem da PPA pela enzima beta-secretase (BACE-I) gera um fragmento do terminal C que é um substrato imediato para a enzima gama-secretase que cliva este fragmento de terminal C para produzir um espectro de peptídeos beta-amilóide com diferentes comprimentos. A principal forma de beta-amilóide é de 40 aminoácidos, mas a forma menos abundante de 42 aminoácidos é a mais amiloidogênica. Em contrapartida, a clivagem de PPA por meio da enzima alfa-secretase gera um terminal C que sofre clivagem da gama-secretase, dita via não amiloidogênica, e resulta na produção de um fragmento PPA mais curto, possivelmente inócuo. Os peptídeos de beta-amilóide solúveis se agregam espontaneamente para formar oligômeros e fibrilas que são depositados no encéfalo formando as placas amiloides e provocam uma resposta inflamatória robusta¹².

Já as proteínas tau são proteínas que estabilizam os microtúbulos e são produtos de um gene chamado MAPT (*microtubule associated protein tau*). A presença da beta- amiloide leva os neurônios a hiperfosforilar a proteína tau que se aglomera no interior dos neurônios causando disfunção neuronal. Tanto as placas neuríticas quanto os emaranhados neurofibrilares se depositam inicialmente na formação hipocampal, núcleo basal de Meynert e regiões paralímbicas, supostamente causando os sintomas iniciais de amnésia anterógrada¹².

Recentemente um estudo chinês acompanhou pessoas inicialmente sem demência de 2000 a 2020. Nesse período 648 pessoas desenvolveram DA e foram

comparadas com outras 648 pessoas sem demência. Eles verificaram que 18 anos antes do aparecimento dos sintomas já se iniciou o acúmulo de proteínas beta-amilóide e 10 anos antes já começa o acúmulo de proteína tau. Somente 8 anos antes o hipocampo começa a atrofiar¹³.

Durante o século XX o diagnóstico definitivo de Doença de Alzheimer só era possível através da identificação da placa neurítica ou dos emaranhados neurofibrilares na biópsia post-mortem. Posteriormente, tornou-se possível dosar as proteínas beta-amilóides 40 e 42 e proteína tau no líquido, com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 84%, mas por ser um procedimento invasivo é indicado para os casos de dúvida diagnóstica¹⁴.

Na primeira década do século XXI houve o advento das tomografias com emissão de pósitrons com marcação da proteína beta-amilóide. O primeiro composto utilizado foi o de Pittsburgh B em combinação com carbono radioativo que mostrou que a deposição dessa proteína poderia começar muitos anos antes do aparecimento dos sintomas cognitivos. Entretanto, o uso generalizado dessa substância era dificultado devido a meia vida de 20 minutos do carbono radioativo¹⁴.

Em 2011 houve uma atualização das diretrizes que não eram revisadas desde 1984 pela *National Institute of Aging* (NIA) e foram incluídos os biomarcadores (proteína tau e beta-amilóide) para o diagnóstico de Doença de Alzheimer, bem como foram introduzidos os termos DA pré-clínico e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). O primeiro termo refere-se a um longo período que precede as alterações cognitivas mas com biomarcadores para DA presentes e o segundo refere-se a ocorrência de alterações cognitivas mas que ainda não interferem na rotina da pessoa¹⁵. Foi somente mais tarde que surgiram marcadores de beta-amilóide e também de proteína tau mais estáveis para a realização das tomografias por emissão de pósitrons e desde 2023 temos exames no plasma para identificação de biomarcadores com sensibilidade e especificidade acima de 90%¹⁶.

Para o diagnóstico de Doença de Alzheimer e início do tratamento ainda não se faz necessário os exames de biomarcadores segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Brasil. A demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais progressivos, que interferem nas atividades usuais, representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e não são explicáveis por delirium ou doença psiquiátrica. E especificamente para o diagnóstico de Doença de Alzheimer precisa existir o comprometimento de pelo menos dois dos

seguintes campos: memória, função executiva, habilidade visuoespacial, linguagem ou comportamento¹⁷.

O comprometimento cognitivo é comumente avaliado através de testes. O mais conhecido é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que é composto por 11 itens e a pontuação máxima é de 30 pontos. Os primeiros cinco itens do teste avaliam basicamente a memória e função executiva (atenção e concentração). A segunda metade avalia outras funções corticais (linguagem, gnosis, praxia, função executiva e função visuoespacial). Esse teste tem uma sensibilidade 80% e especificidade de 70,9% para o diagnóstico de demência com o corte de 20 pontos para idosos sem escolaridade¹⁸.

Para idosos com escolaridade maior de 4 anos recomenda-se o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Esse teste tem um escore total de 30 pontos, sendo 26 ou mais considerado normal. Ele avalia os seguintes itens: alternância de trilha, habilidade visuoespacial (desenho do relógio e do cubo), nomeação, memória, atenção, replicação de sentença, fluência verbal, abstração, evocação tardia, orientação¹⁹.

Uma maneira mais completa de avaliar a cognição dos pacientes é através de uma avaliação neuropsicológica realizada por psicólogo especialista em neurocognição. Essa avaliação não é solicitada de rotina, somente nos casos de dúvida diagnóstica. Uma vez constatado o déficit cognitivo através dos testes, deve-se excluir outras causas de demência através de exames de imagem e laboratoriais¹⁷.

A Doença de Alzheimer pode ser categorizada em três estágios descritos por Cummings e Benson (1992): inicial, intermediária e avançada. Na DA inicial o paciente tem independência para as atividades básicas (tomar banho, ir ao banheiro, se vestir, comer, transferência, higiene) e o comprometimento da memória recente é geralmente o sintoma mais proeminente, podendo ocorrer também alterações de linguagem e dificuldade para trabalhos mais complexos. Nesta fase o idoso consegue se alimentar sozinho, mas pode se esquecer se comeu ou tomou água por exemplo. Na fase intermediária ele começa a depender de alguém para alguma das atividades básicas, ocorre deterioração mais acentuada dos déficits de memória e podem ocorrer alterações de comportamento, chamados sintomas neuropsiquiátricos não cognitivos: confabulação, agitação, agressividade, transtornos do sono, síndrome do entardecer, entre outros. O idoso pode começar a depender de alguém para se alimentar, tomar líquidos e ter alterações de deglutição, com uma fase mastigatória mais lenta e

aparecimento de engasgos. Na fase avançada a pessoa é totalmente dependente para atividades básicas, as alterações de linguagem e marcha agravam-se progressivamente e evolui para o mutismo e imobilidade²⁰.

A escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) é a forma mais conhecida de classificação da demência levando-se em consideração seis categorias: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e passatempos, cuidados pessoais. São dados escores (0- 0,5- 1- 2 -3) para cada uma das categorias. A categoria memória é considerada a categoria primária e dita a classificação, a menos que 3 ou mais categorias secundárias tenham pontuação diferentes da memória, sendo então a classificação de acordo com a maioria secundária. Dessa forma o CDR pode classificar em saudável (CDR 0), demência questionável (CDR 0,5), demência leve (CDR 1), demência moderada (CDR 2) e demência grave (CDR 3)²¹.

Os medicamentos disponíveis no Brasil atualmente são os anticolinesterásicos e a memantina. Dentre os anticolinesterásicos estão o donepezil, a galantamina e a rivastigmina, todos com eficácia semelhante, eles aumentam a disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica, o que leva a uma pequena melhora nos sintomas cognitivos. Os efeitos colaterais mais comuns desses medicamentos são gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, com uma incidência menor desses efeitos em pacientes em uso da rivastigmina em adesivo. Além disso podem causar perda de apetite e bradicardia. Já a memantina é um antagonista do receptor do glutamato que deve ser prescrito a partir da fase moderada da DA para, em associação a um anticolinesterásico, melhorar o comportamento e atrasar perda de funcionalidade²².

Atualmente não está claro se o desequilíbrio energético e a perda de peso associados à DA são causados pela redução da ingestão de energia causada pela própria doença ou por efeito colateral do tratamento com anticolinesterásico, ou pelo alto gasto energético. Comprometimento cognitivo, dependência alimentar, depressão, distúrbios comportamentais, polifarmácia e respostas inflamatórias específicas a algumas doenças crônicas também podem ser causas de desnutrição e sarcopenia em idosos com Doença de Alzheimer²³.

Depois de quase 20 anos após o surgimento dos anticolinesterásicos novos tratamentos surgiram: os anticorpos monoclonais contra a proteína beta amiloide. A primeira droga a ser liberada pelo FDA nos EUA foi o aducanumab, que teve sua

comercialização suspensa em 2024²⁴. Em seguida surgiram o lecanemab e o donanemab, ambos com perfil de ação e de efeitos colaterais semelhantes. Essas drogas levam a destruição das placas de beta-amiloide no encéfalo e os estudos mostraram um atraso na progressão da DA, sendo as primeiras drogas a modificarem o curso da doença. A grande preocupação é com o risco de ARIA (*Amyloid Related Imaging Abnormalities*) que essas drogas podem causar, podendo levar a hemorragia cerebral potencialmente fatal²⁵. Essas novas drogas ainda não foram liberadas pela Anvisa no Brasil e estudos estão em andamento para esclarecer diversas questões.

A Doença de Alzheimer em conjunto com outras demências são a sétima causa de morte no mundo e a quarta causa de morte em pessoas com 70 anos ou mais no Brasil²⁶. Os principais fatores de risco para DA são a idade e o sexo feminino. A incidência de Alzheimer aumenta de forma exponencial com a idade, chegando a atingir 1 em cada 3 idosos com mais de 80 anos. Acredita-se que o envelhecimento ocasiona perda de reserva neuronal e muitos estudos têm demonstrado que a DA não atinge mais as mulheres só porque vivem mais, mas que há fatores hormonais envolvidos, sendo a menopausa precoce, antes dos 50 anos, um fator de risco²⁷.

O risco de DA atribuível a fatores genéticos é estimado em 70%. A DA autossômica dominante familiar é rara (<1%), geralmente se manifesta na DA de início precoce (idade de início <65 anos) e é causada por mutações na presenilina 1, proteína precursora de amiloide ou presenilina 2. Na forma mais comum de DA, a DA esporádica de início tardio, muitas variações genéticas contribuem para aumentar ou diminuir o risco; mais de 20 delas foram identificadas (Banco de dados AlzGene; www.alzgene.org). O principal gene de risco ou suscetibilidade na DA esporádica envolve a apolipoproteína-E (APOE). Os alelos APOE-ε4 estão associados à deposição acelerada de Aβ e início mais precoce e maior risco de desenvolver sintomas de DA²⁸.

Segundo o último consenso de especialistas da Lancet, existem quatorze fatores de risco modificáveis que juntos podem reduzir o risco de demência em até 45 %, são eles: baixa escolaridade, perda auditiva, LDL colesterol elevado, traumatismo encefálico, hipertensão arterial, alcoolismo, obesidade, tabagismo, depressão, isolamento social, sedentarismo, poluição, diabetes e perda visual²⁹. Quanto mais cedo atuarmos nesses fatores, poderemos reduzir a incidência de demência. Estudos como o FINGERS realizado na Finlândia³⁰ e na América Latina o LatAm- FINGERS³¹ estão tentando demonstrar isso.

A Doença de Alzheimer geralmente tem evolução lenta e acomete principalmente pessoas com mais de 60 anos, mas estudos tem mostrado que no Brasil os sintomas estão começando antes e evoluindo mais rapidamente que em outros países, principalmente devido ao grande número de idosos com baixa escolaridade e a coexistência de fatores de risco cardiovascular³².

Estudo recente avaliou o impacto dos 12 fatores de risco modificáveis para demência em países da América Latina e aqueles com maior impacto foram obesidade, inatividade física e depressão. Além disso, com a intervenção nos 12 fatores nesses países estima-se que ocorra uma redução de 54% no risco de demência, sendo maior que os 45% descritos pela comissão da Lancet³³.

2.2 Sarcopenia

Em 2016 a sarcopenia foi classificada como doença, sob o código M 62.5 no CID 10, mas a primeira definição de sarcopenia data de 1989, feita por Rosenberg, referindo-se a perda de massa magra relacionada à idade³⁴.

Atualmente a definição mais aceita é a da *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) de 2010, atualizada em 2019, que definiu a sarcopenia como “uma síndrome progressiva e generalizada de perda de musculatura esquelética e força muscular”. Em 2019 foi enfatizada a importância da perda de força, mais que de massa muscular para o diagnóstico de sarcopenia e que quando há perda de desempenho define-se a sarcopenia como severa³⁵.

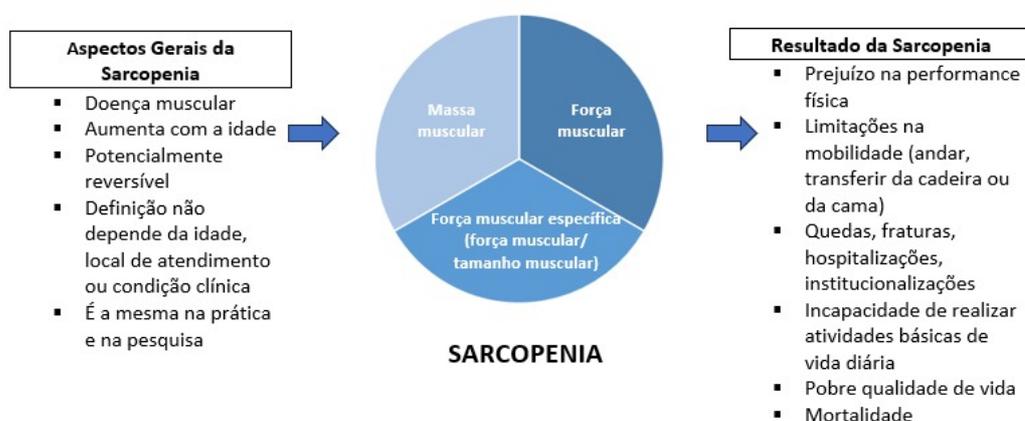
Foi a EWGSOP também que definiu um novo método de diagnóstico de sarcopenia provável, já suficiente para a indicação de tratamento, sem a necessidade de exames de imagem, o SARC – F que representa, mnemonicamente, cada um dos componentes abordados (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls*), visando facilitar a memorização e, subsequentemente, sua aplicação clínica. Cada pergunta é graduada de zero a dois pontos de acordo com o grau de dificuldade relatado pelo paciente, e um escore maior ou igual a 4 seria indicativo de sarcopenia. Foi um grande avanço, porque muitos casos de sarcopenia não eram diagnosticados devido a necessidade de densitometria, bioimpedância, tomografia ou ressonância³⁵.

Em 2016 este questionário foi validado no Brasil e foi acrescentada a aferição da circunferência de panturrilha, sendo chamado de SARC-F+ CP. Segundo o autor,

faltava a estimativa de massa muscular no questionário e a circunferência de panturrilha já havia sido apontada como uma ferramenta fácil para este fim por vários autores. Se o somatório do questionário estivesse entre 11 e 20 pontos o paciente então deveria ser avaliado quanto a força muscular através do *hand grip* e o teste de sentar e levantar da cadeira. Se um desses testes estivesse alterado teríamos o diagnóstico de sarcopenia provável, a partir daí já há indicação de tratamento, sem necessidade de confirmar diagnóstico com exames de imagem. Em seguida, há possibilidade de avaliar gravidade através de testes de performance (Velocidade de marcha, *Short Physical Performance Battery*, *Timed get up and Go Test*)³⁶.

Existem várias definições de sarcopenia: *Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)*, *Australian and New Zealand Society for Sarcopenia and Frailty Research (ANZSSFR)*, *European Working Group for Sarcopenia in Older Persons (EWGSOP)*, *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project*, *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)* e *Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC)*. Uma comissão de especialistas foi formada em 2019, *The Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS)*, numa tentativa de harmonizar estas definições concorrentes numa classificação comum unificadora que seria usada como padrão ouro na avaliação da sarcopenia e os primeiros resultados foram publicados em 2024³⁷. Vide Figura 1 do artigo original com as definições mais aceitas:

Figura 1 – Definição de sarcopenia de acordo com o GLIS – The Global Leadership Initiative in Sarcopenia 2024



Fonte: Adaptada do artigo “The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS).

O próprio envelhecimento pode levar à sarcopenia, é o que chamamos de sarcopenia primária. Estima-se que, em um indivíduo hígido, até 40% da massa muscular possa ser perdida entre os 20 e 80 anos. Há uma perda maior de fibras musculares esqueléticas do tipo II de metabolismo glicolítico, e um aumento dos tipos I e II híbridos, o que resulta em diminuição da velocidade de contração muscular³⁸.

A síntese proteica nos músculos diminui e o anabolismo proteico é suprimido nos músculos dos idosos, mesmo quando as mesmas quantidades de aminoácidos estão presentes no sangue, isso porque há uma diminuição da sensibilidade do mTORC1 (complexo 1 da proteína alvo mecanístico da rapamicina) à leucina. Além disso, o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) que está envolvido em diversas vias anabólicas no músculo esquelético, incluindo proliferação celular, diferenciação, metabolismo e regeneração muscular, depende do GH (*growth hormone*) que diminui com a idade³⁸.

Outras causas relacionadas à sarcopenia primária seria o estado inflamatório crônico que ocorre com o envelhecimento e a redução da testosterona nos homens e do estrogênio nas mulheres. Num estudo transversal em homens com idade entre 24 e 90 anos, foi relatado que os níveis séricos de testosterona estavam positivamente associados à massa muscular esquelética e à força muscular. Em mulheres na pós-menopausa, o declínio do estrogênio pode causar disfunção endócrina e metabólica, resultando numa predisposição para osteoporose, síndrome metabólica e sarcopenia. A osteosarcopenia, uma condição combinada de osteoporose e sarcopenia, aumenta o risco de desenvolver fragilidade³⁹.

Já a sarcopenia secundária pode ter inúmeras causas: efeito colateral de medicamentos, doenças como câncer, AIDS, DPOC, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, demência, imobilização prolongada, desnutrição. As fibras musculares mais afetadas são as de contração lenta, também chamadas tipo I de metabolismo oxidativo, que estão associadas a atividades que precisam ser desenvolvidas continuamente, como andar e manter-se em pé³⁸.

O tratamento da sarcopenia é baseado na correção das causas predisponentes, na prática de exercício físico e dieta adequada em proteínas, calorias e vitamina D. Em alguns casos são indicados suplementos e terapia de reposição hormonal³⁹.

2.2 Doença de Alzheimer e sarcopenia:

Foi relatado uma maior prevalência de sarcopenia em pacientes com declínio cognitivo e DA do que nos indivíduos com idades avançadas, baixo Índice de Massa Corporal (IMC) e cognição normal⁴⁰. Além disso, velocidade de marcha lenta e menor força de preensão também já foram relacionados ao comprometimento cognitivo⁴¹.

Um estudo longitudinal de 2019 realizado por Moon et al cogitou que a massa muscular esquelética apendicular medida por exames de densitometria em um grupo de 69 participantes com DA poderia prever a progressão da demência⁴². Este grupo realizou outro estudo no mesmo ano no qual relatou que a força muscular estava relacionada com o volume dos hipocampos e esta relação permaneceu após ajuste para potenciais fatores de confusão⁴³.

Outro estudo longitudinal publicado em 2022 realizado em Chicago acompanhou 1175 idosos desde 2005, por um período médio de 5,6 anos, inicialmente sem comprometimento cognitivo. A sarcopenia foi associada a um risco mais elevado de DA e de CCL, e uma evolução mais rápida do declínio cognitivo⁴⁴.

A base para a associação de sarcopenia e comprometimento cognitivo é desconhecida. Uma das hipóteses é de que o músculo produza proteínas semelhantes a hormônios que podem atingir regiões cognitivas do cérebro através da circulação sistêmica, em vez de via conexão com o SNC, para afetar a cognição. As miocinas, secretadas pelo músculo, contribuem para a regulação da função do hipocampo; além disso, a miostatina, uma potente miocina que modula a atrofia muscular, quando bloqueada, leva ao aumento da massa muscular e da força de preensão e melhora da memória e aprendizagem em um modelo transgênico de DA⁴⁵.

Sugere-se também que um balanço proteico sistêmico negativo, comumente observado em adultos mais velhos, contribui para a baixa massa muscular esquelética e também pode refletir um metabolismo proteico deficiente nos tecidos cerebrais. Como resultado da perda de massa muscular esquelética relacionada à idade, a diminuição na abundância de mitocôndrias e os prejuízos em sua função levam a uma diminuição na capacidade oxidativa dos tecidos. As mitocôndrias disfuncionais no músculo esquelético e no cérebro resultam na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, o que impulsiona o estresse oxidativo dos tecidos e perpetua ainda mais a disfunção nas mitocôndrias. A disfunção mitocondrial no cérebro é um mecanismo potencialmente subjacente na demência⁴⁶.

Estudos em modelos animais tem demonstrado que a proteína precursora amiloide (PPA) é amplamente expressa em muitos tecidos, incluindo o músculo esquelético. O metabolismo da PPA e sua função nos músculos são cruciais para o desenvolvimento e manutenção das sinapses na junção neuromuscular. A patologia PPA/A β nos músculos está fortemente associada à miopatia em doenças neurodegenerativas, incluindo Doença de Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica. No entanto, os mecanismos moleculares que ligam a PPA muscular à patologia e função do cérebro permanecem indefinidos⁴⁷.

Outra questão pouco estudada, mas que na prática observa-se com frequência é que o tratamento da DA com anticolinesterásicos poderia causar sarcopenia, já que os efeitos colaterais gastrointestinais e também a perda de apetite que eles causam levariam a uma disfunção nutricional. Um estudo realizado na Turquia em 2013 acompanhou 116 pacientes durante os primeiros 6 meses do início do tratamento com anticolinesterásicos e não houve alteração significativa nos parâmetros nutricionais, porém os pacientes em uso da rivastigmina em adesivo tiveram melhor apetite⁴⁸.

3 JUSTIFICATIVA

A sarcopenia é bastante comum em idosos com Doença de Alzheimer e pode ter múltiplas causas: perda de apetite decorrente do tratamento com anticolinesterásicos, desnutrição, distúrbios gastrointestinais, disfagia, baixa atividade física, multimorbidade, polifarmácia. Muitas vezes é subdiagnosticada e vista como uma consequência natural da própria evolução da demência. Entretanto, a sarcopenia pode estar sendo a principal causa da perda de funcionalidade da pessoa com DA, levando a dependência.

Diagnosticar sarcopenia e aprofundar o conhecimento sobre os fatores associados em indivíduos com DA se faz necessário para a intervenção precoce e a manutenção da independência o maior tempo possível.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a sarcopenia em idosos em tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer em um ambulatório público especializado em demência.

4.2 Objetivos específicos

Determinar a prevalência de sarcopenia em indivíduos que recém iniciaram o tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer em um seguimento de 8 meses.

Avaliar os fatores associados à sarcopenia nesta população.

Caracterizar a associação da sarcopenia com indicadores de funcionalidade, cognição, estado nutricional e relação com quedas, fraturas e internações, medicamentos em uso.

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo observacional prospectivo, do tipo longitudinal, com amostragem não probabilística.

5.2 Local e população de estudo

A população estudada foi composta por indivíduos com 60 anos ou mais em acompanhamento médico regular no Ambulatório de Alzheimer da Policlínica Municipal de Londrina que iniciaram o tratamento com anticolinesterásico durante o ano de 2022 e foram seguidos por 8 meses.

A Policlínica Municipal de Londrina é um ambulatório de nível secundário de atendimento pelo SUS, ou seja, os pacientes são encaminhados das Unidades Básicas de Saúde para atendimento especializado. No Ambulatório de Alzheimer

peças com mais de 50 anos vêm encaminhadas para investigação, acompanhamento e tratamento de doenças neurocognitivas realizado pelo Geriatra.

5.3 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CAAE 5251 1221 2 0000 5231. (Anexo 1)

Cada indivíduo foi orientado sobre o estudo e participou mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Anexo 2)

Os indivíduos com diagnóstico de sarcopenia provável receberam orientação nutricional e para a prática de atividade física.

5.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os idosos diagnosticados clinicamente com Doença de Alzheimer e que iniciaram o tratamento de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde do Brasil. Os idosos deveriam estar em tratamento com um dos anticolinesterásicos (donepezil, galantamina ou rivastigmina) há menos de 6 meses e deveriam estar em fase leve ou moderada da DA segundo o *Clinical Dementia Rating* (CDR).

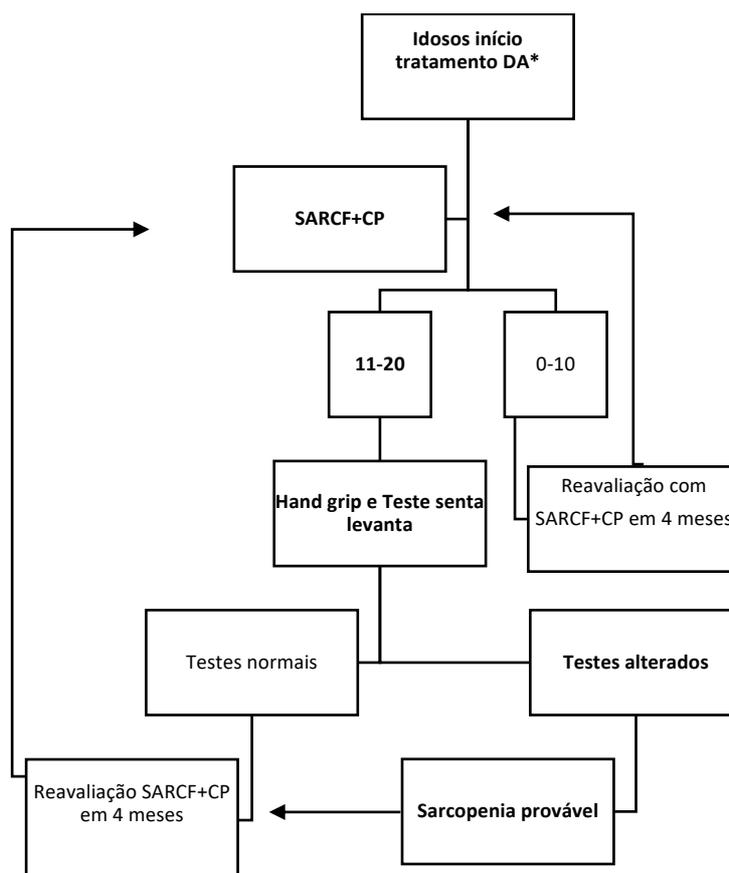
Foram excluídos idosos com condições prévias que poderiam predispor à sarcopenia. São elas: Diabetes Mellitus descompensado (hemoglobina glicada >9 %), diagnóstico de Câncer em tratamento (exceto câncer dermatológico não melanocítico), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em uso de oxigenioterapia contínua, com diagnóstico de AIDS, Doença Renal Crônica em tratamento dialítico. Além disso, foram excluídos os idosos incapazes de realizar os testes ou responder os questionários solicitados, seja por incapacidade física ou mental.

5.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados no Ambulatório de Alzheimer da Policlínica Municipal de Londrina pela pesquisadora logo após a consulta de rotina. (Formulários utilizados no Anexo 3)

Foram realizadas avaliações em três momentos distintos: na admissão (T0), após 4 meses (T1) e após 8 meses (T2). Nos três momentos os idosos foram submetidos ao SARC-F+CP de acordo com o fluxograma a seguir. (Figura 2)

Figura 2 : Fluxograma de avaliação com o SARC-F + CP



*elegíveis, aplicados os critérios de exclusão. Após a avaliação com o SARCF+CP, aqueles que obtiveram escore de 11-20 passaram pelo teste de preensão manual (Hand grip) e Teste senta e levanta. Se um dos testes alterados já foram considerados com sarcopenia provável.

5.6 Descrição dos instrumentos utilizados:

- *Clinical Dementia Rating (CDR)*: Instrumento utilizado para graduar o nível de comprometimento cognitivo- comportamental através da avaliação das seguintes categorias: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, relações

comunitárias, lar e passatempos, cuidados pessoais. De acordo com a pontuação classifica-se em: grau 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). Neste estudo foram incluídos somente os indivíduos com CDR 1 ou 2²¹. (Anexo 4)

- SARC-F + CP: Questionário composto por cinco questões que avaliam função e força muscular, associado a medida da circunferência da panturrilha para avaliação indireta de massa muscular. A aferição da circunferência da panturrilha é realizada com fita métrica inelástica, com a pessoa sentada, na circunferência máxima da panturrilha. A normalidade da circunferência de panturrilha para mulheres é maior que 33 cm e para homens maior que 34 cm. Aqueles idosos com suspeita de sarcopenia pelo SARC-F + CP, ou seja, pontuação de 11 a 20, foram submetidos ao Teste de Força de Preensão Manual e ao Teste de sentar e levantar da cadeira³⁶.

- Teste de Força de Preensão Manual: foi realizado com o uso do dinamômetro (*hand grip*). De acordo com o protocolo, o método foi aplicado com o paciente sentado, com os pés totalmente apoiados no chão, os joelhos posicionados em aproximadamente 90°, cotovelo flexionado formando o ângulo de 90°, com o antebraço junto ao corpo. Para realizar a medição, deve-se aplicar a máxima força do aperto por cerca de 3 segundos e com descanso de pelo menos 15 segundos entre uma medida e outra. Foi utilizada a média de três medidas. Foram consideradas as notas para diminuição da Força de Preensão Manual < 27kg para homens ou <16 kg para mulheres³⁶.

- Teste de sentar e levantar da cadeira: foi realizado solicitando-se que o idoso levante e sente 5 x de uma cadeira de 43cm sem apoio o mais rápido possível, com os braços cruzados sobre o tórax. O Teste de sentar e levantar da cadeira é considerado alterado quando o desempenho for maior que 15 segundos para cinco subidas³⁶.

- Mini Exame do Estado Mental (MEEM): é um teste de triagem cognitiva que aborda questões referentes à memória recente e registro da memória imediata, orientação temporal e espacial, atenção e cálculo, linguagem, habilidade construcional, totalizando um escore de 30 pontos, e os valores mais altos de escore indicam melhor desempenho cognitivo. Para esta pesquisa utilizamos a nota de corte proposta por Brucki et al. (2003), ou seja, 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para pessoas com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos. (Anexo 5)¹⁸.

- Índice de Katz: avalia a independência do indivíduo para as atividades básicas de vida diária: banhar-se, vestir-se, continência fecal e urinária, ir ao banheiro sozinho, transferência, alimentar-se. Cada atividade no qual o indivíduo é independente recebe 1 ponto, totalizando 6 pontos se independente, 4 pontos se parcialmente dependente e 2 pontos se dependência importante⁴⁹.

5.7 Variáveis de estudo:

a) Variáveis independentes sociodemográficas: idade em anos, faixa etária (60-69, 70-79, 80-89, > 90 anos), sexo, conjugalidade (mora com o companheiro ou não), institucionalização (sim ou não), escolaridade (analfabeto, <4 anos, 4-8 anos, > 8 anos), padrão do compartilhamento do domicílio (vive com quantas pessoas).

b) Variáveis independentes explicativas:

- Índice de Massa Corporal: foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado (kg/m^2). O peso e a estatura foram aferidos através de balança digital antropométrica antes de cada consulta. De acordo com o resultado, estratificamos em: baixo peso se IMC < 22, peso normal se IMC de 22 a 27, obesidade se IMC > 27⁵⁰;

- CDR: classificação do grau da Doença de Alzheimer se CDR 1 ou 2;

- Presença de comorbidades referidas e/ou registradas: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), DM2, DRC, Acidente Vascular Cerebral (AVC) prévio, Doença de Parkinson, DPOC, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) prévio, Depressão, Epilepsia, Tireoidopatia;

- Exercício físico regular: se realiza > 150 minutos de exercício físico por semana⁵¹;

- Tabagismo: foram considerados os tabagistas atuais, independente da quantidade;

- Abuso de álcool: se ingere mais que 1 taça de vinho ou 2 latas de cerveja (ou outra bebida equivalente) todos os dias ou ocorre embriaguez com frequência (toda semana)⁵²;

- Número de medicamentos de uso contínuo: foram considerados o uso de qualquer medicamento de uso contínuo;

- Polifarmácia: uso de 4 ou mais drogas⁵⁴;

- Uso de medicações com potencial de perda de peso, independente da dosagem: fluoxetina, topiramato, bupropiona, metformina, liraglutida, levotiroxina⁵⁵;

c) Variáveis relacionadas ao tratamento:

- Anticolinesterásico prescrito inicialmente em T0: donepezil, galantamina ou rivastigmina;

- Se houve mudança em T1 ou T2 e qual o anticolinesterásico prescrito;

- Presença de efeito colateral gastrointestinal após o início do tratamento com anticolinesterásico (diarreia, dispepsia, vômitos): foi avaliada em T1 e T2

- Queixa de perda de apetite: foi avaliada em T1 e T2

- Presença de sintomas sugestivos de disfagia: engasgos ou tosse ao se alimentar. Foi avaliado em T1 e T2

- Chegou na dose máxima terapêutica de anticolinesterásico? As doses máximas terapêuticas são: galantamina 24 mg, rivastigmina adesivo 13,3 mg/24h, donepezil 10 mg. Foi verificado em T2.

- Associação com a memantina: foi avaliada em T1 e T2.

d) Variáveis laboratoriais: Os exames laboratoriais são solicitados de rotina no Ambulatório de Alzheimer da Policlínica Municipal de Londrina e os resultados foram coletados do prontuário dos pacientes.

Seguem abaixo com os respectivos métodos laboratoriais:

- Hemoglobina, hematócrito e linfócitos totais. Método: automação em hematologia por impedância;

- Colesterol total. Método: colorimetria;

- Albumina. Método: colorimetria;

- Hemoglobina glicada. Método: imunoensaio por turbidimetria;

- TSH. Método: quimioimunoluminescência;

-Vitamina B12, ácido fólico e 25hidroxivitamina D. Método: quimioimunoluminescência.

e) Variáveis dependentes:

- Ocorrência de quedas: sim ou não, quantas ocorreram e foram relevantes para o estudo se ocorreram após pelo menos 1 mês do início do tratamento.

- Ocorrência de fraturas: foi relevante para o estudo se ocorreram pelo menos após 1 mês do início do tratamento.
- Internações no período do estudo: se o idoso (a) internou e por qual motivo.
- Variação do peso: se houve ganho, perda ou manutenção do peso. Variação de até 1 kg de peso para mais ou para menos foi considerada manutenção.
- Variação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM): foi considerado melhora se aumento maior que 2 pontos, piora se redução maior que 2 pontos, estabilidade se variação de até 2 pontos¹⁸;
- Variação na capacidade de realizar atividades básicas de vida diária (ABVD): foi avaliada através do índice de Katz. Foi considerado melhora se ganhou funcionalidade, estabilidade se manteve a funcionalidade inicial e piora se perdeu funcionalidade, sendo independente se realizou todas as seis ABVD⁴⁹;
- Sarcopenia: foram considerados com provável sarcopenia os indivíduos que obtiveram escore SARCF+ CP de 11-20 e tiveram o Teste de sentar e levantar da cadeira ou o Teste de preensão palmar alterados.
- Circunferência de panturrilha: foram considerados com valores normais se > 33 cm para mulheres e > 34 cm para homens.

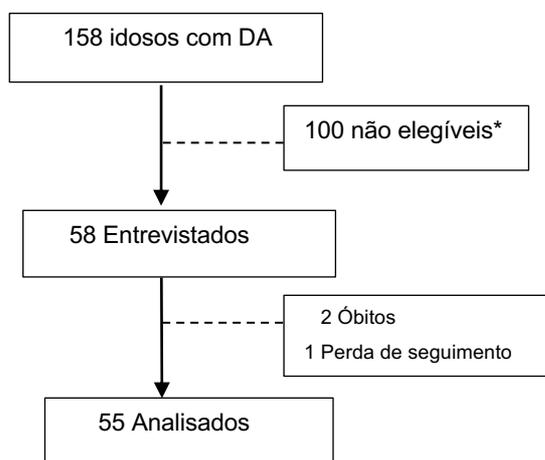
5.8 Análise estatística

A análise da associação entre as variáveis independentes e dependentes se deu por meio de modelos de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) para medidas repetidas relacionadas, com teste de Poisson para estimativa de Risco Relativo (RR) e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%). Foram utilizados os seguintes parâmetros: matriz independente e variância robusta. As análises foram realizadas com suporte do programa *Statistical Package for Social Sciences* – SPSS (versão 25).

6 RESULTADOS

Foram atendidos 158 novos pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer, desses 100 idosos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão (72 porque já estavam em tratamento há > 6 meses, 17 excluídos devido ao CDR III, 11 excluídos por serem portadores de doenças que podem causar sarcopenia). Foram incluídos 58 idosos e durante a pesquisa ocorreu 1 perda de seguimento devido a mudança de cidade e 2 óbitos. Não houve recusa para a participação na pesquisa. Ao final foram analisados 55 idosos. (Figura 3)

Figura 3: Fluxograma dos pacientes em estudo



*72 pacientes não elegíveis porque já estavam em tratamento há > 6 meses, 17 CDR III, 11 portadores de doenças que podem causar sarcopenia.

Dos 55 idosos avaliados, 60% eram do sexo feminino, 47,3% entre 70 e 79 anos, 43,6% tinham menos de 4 anos de escolaridade, 98,2% com Alzheimer leve (CDR I) e 25,5% tinham um IMC < 22 kg/m² no início da avaliação. Apenas 1 idoso estava institucionalizado e 10 moravam sozinhos, mas com supervisão dos filhos. (Tabela 1)

Tabela 1. Características clínicas e demográficas iniciais dos pacientes em estudo

Variáveis	N	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	22	40.0
Feminino	33	60.0
<i>Faixa etária</i>		
60-69	7	12.7
70-79	26	47.3
80-89	20	36.4
>90	2	3.6
<i>Estágio da Doença</i>		
CDR ^a I	54	98.2
CDR II	1	1.8
<i>Escolaridade</i>		
Analfabeto	9	16.4
<4 anos	24	43.6
4 a 8 anos	13	23.6
>8 anos	9	16.4
<i>IMC^b (kg/m²)</i>		
<22	14	25.5
22 a 27	22	40.0
>27	19	34.5

^a *Clinical Dementia Rating*

^b Índice de Massa Corporal

Quanto às características relacionadas à saúde da população em estudo, 18,2% eram tabagistas e 21,8% praticavam exercício físico regularmente. A maioria tinha o diagnóstico de Hipertensão Arterial (69,1%). Quase a metade utilizava quatro ou mais remédios regularmente (43,6%) e 36,4% utilizavam alguma medicação com potencial anorexígeno. Em relação ao tratamento da Doença de Alzheimer, 54,5% estavam em uso de donepezil. (Tabela 2)

Tabela 2. Características relacionadas à saúde dos pacientes em estudo

Variáveis	N	%
<i>Hábitos e vícios</i>		
Tabagismo	10	18.2
Etilismo	1	1.8
Pratica exercício físico	12	21.8
<i>Comorbidades</i>		
Hipertensão Arterial	38	69.1
Diabetes mellitus	12	21.8
Hipotireoidismo	11	20.0
Depressão	8	14.5
AVC ^a prévio	7	12.7
IAM ^b prévio	4	7.3
DPOC ^c	2	3.6
DRC ^d	1	1.8
<i>Fármacos em uso</i>		
Polifarmácia	24	43.6
Medicação com potencial anorexígeno	20	36.4
Anticolinesterásico em uso:		
Donepezil	30	54.5
Galantamina	22	40.0
Rivastigmina adesivo	3	5.5
Uso de Memantina	2	3.6

^a Acidente Vascular Cerebral, ^b Infarto Agudo do Miocárdio,

^c Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, ^d Doença Renal Crônica

Dos 55 idosos analisados, 9% estavam com sarcopenia provável em T0, 20% em T1 e 27,3% estavam com sarcopenia provável em T2, ao final de 8 meses de acompanhamento.

O diagnóstico de sarcopenia provável não foi diferente entre as medicações anticolinesterásicas em uso, não houve associação com o relato de efeitos colaterais relacionados ao tratamento da Doença de Alzheimer, com comorbidades, com polifarmácia, com o uso de medicação com potencial anorexígeno, com alterações laboratoriais, com a prática de exercício físico, nem com redução no escore do MEEM.

Não houve associação do diagnóstico de sarcopenia com o sexo, mas quanto maior a idade, maior o risco de sarcopenia, RR=1,091 (IC95% 1,018- 1,170, p=0,013),

ou seja, aumento de 9% no risco a cada ano de vida, e a associação se manteve com o ajuste para o sexo, RR= 1,084 (IC95% 1,018–1,154, p=0,012).

Houve associação da redução da circunferência de panturrilha com a sarcopenia, sendo CP < 33- 34cm RR= 9,391 (IC95% 2,973-29,664, p<0.001) e a associação se manteve com ajuste para sexo e idade, RR= 7,51 (IC95% 3,319-24,329, p=0,001).

Os idosos com sarcopenia provável tiveram mais quedas, RR=2,459 (IC95% 1,190- 5,081) e pioraram funcionalidade, RR=5,136 (IC95% 2,593- 10,175) em comparação aos idosos sem sarcopenia (p= 0.015). Essas associações ficaram mais evidentes com o ajuste para idade e sexo. (Tabela 3)

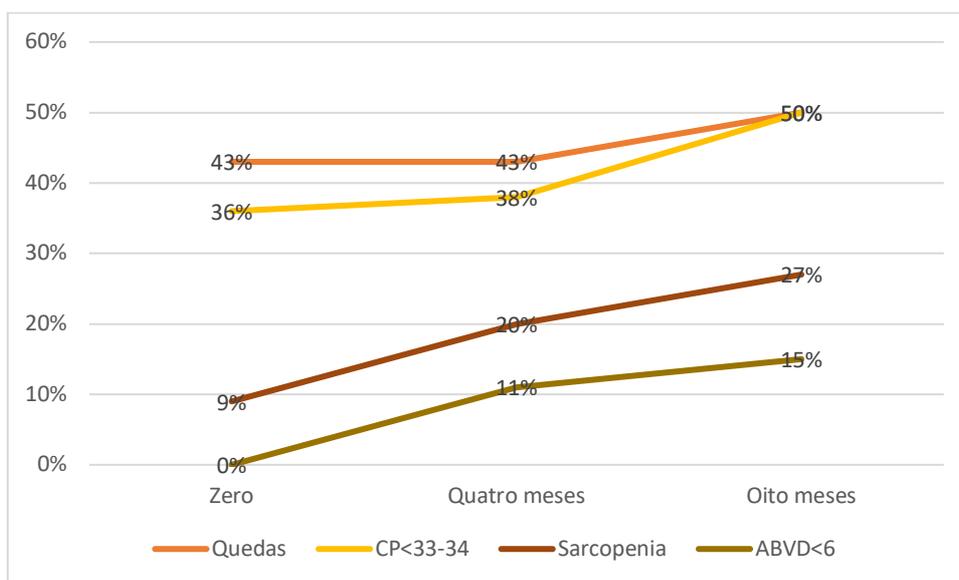
Tabela 3- Análise da distribuição das variáveis em relação ao diagnóstico de sarcopenia em pacientes com DA ao final de 8 meses

Características	Não - Sarcopênico (n= 40)	Sarcopênico (n= 15)	RR (IC 95%)	p-valor	RR ajustado ^d (IC95%)	p-valor
Idade em anos (média)	76,32	82,40	1,091(1,018-1,170)	0,013	1,084 (1,018-1,154)	0,012
IMC ^a em kg/m ² (média)	25,52	24,77	0,969 (0,861-1,091)	0,601	0,918 (0,796-1,058)	0,236
MEEM ^b (média)	18,20	16,93	0,992(0,905-1,088)	0,868	1,057 (0,952-1,173)	0,298
Gênero Masculino	14 (35%)	8 (53%)	2,812 (0,884-4,880)	0,094	2,006 (0,873-4,610)	0,101
Feminino	26 (65%)	7 (47%)				
Escolaridade <4 anos	23 (57,5%)	10 (66,6%)	1,000 (0,182-5,507)	1,000	0,325 (0,024-4,380)	0,397
Circunferência de panturrilha <33-34 cm	13 (32,5%)	15 (100%)	9,391 (2,973-29,664)	<0,001	7,51 (2,319-24,329)	0,001
ABVD ^c <6	3 (7,5%)	5 (33,3%)	5,136 (2,593-10,175)	0,015	3,555 (1,900-6,651)	<0,001
Alteração laboratorial	25 (62,5%)	13 (86,7%)	1,523 (0,598-3,882)	0,378	1,281 (0,511-3,209)	0,597
Exercício físico	12 (30%)	2 (13,3%)	0,531(0,169-1,671)	0,279	0,526 (0,204-1,359)	0,185
Quedas	19 (47,5%)	9 (60%)	2,459 (1,190-5,081)	0,015	2,906 (1,449-5,828)	0,003
Perda de peso > 5%	4 (10%)	5 (33,3%)	1,469(0,508-4,250)	0,478	1,013 (0,354-2,903)	0,980
Hospitalização	2 (5%)	1 (6,6%)	2,938(0,276-31,297)	0,372	3,254 (0,789-13,416)	0,103
Polifarmácia	15 (37,5%)	9 (60%)	1,937(0,351-10,691)	0,448	1,249 (0,164-9,516)	0,830
Uso de droga com potencial anorexígeno	12 (30%)	8 (53,3%)	1,167(0,213-6,404)	0,859	0,975 (0,166-5,745)	0,978
Anticolinesterásico em uso:						
Donepezil	17 (42,5%)	5 (33,3%)	1,514 (0,226-10,132)	0,467	1,444 (0,258-8,083)	0,676
Galantamina	12 (30%)	9 (60%)	1,672 (0,255-10,957)	0,592	1,575 (0,277-8,963)	0,608
Rivastigmina	11 (27,5%)	1 (6,66%)				
Efeito colateral de anticolinesterásico	4 (10%)	0	0,319(0,049-2,066)	0,231	0,452 (0,084-2,438)	0,356
Disfagia	2 (5%)	0	2,102(0,740-5,968)	0,163	1,988 (0,566-6,989)	0,284
Número de comorbidades (média)	1,40	1,80	0,899(0,457-1,769)	0,758	0,898 (0,440-1,835)	0,769
Tabagismo	8 (20%)	2 (13,3%)	1,125 (0,140-9,018)	0,912	1,223 (0,161-9,294)	0,845

^a Índice de Massa Corporal, ^b Miniexame do Estado Mental, ^c Atividades Básicas de Vida Diária. ^d Ajustado por idade (contínua) e sexo.

Metade dos idosos em estudo apresentaram quedas no período, metade também perdeu massa muscular (CP<33-34), o diagnóstico de sarcopenia provável segundo o SARC-F+CP ocorreu em 27% dos idosos e 15% pioraram funcionalidade com perda de independência avaliada por meio do Índice de Katz. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Evolução das variáveis dependentes ao longo de oito meses de acompanhamento ($p \leq 0,01$):



*CP<33-34: circunferência de panturrilha ≤ 33 cm para mulheres ou ≤ 34 cm para homens. ABVD<6: dependente para alguma atividade básica de vida diária de acordo com o Índice de Katz.

7 DISCUSSÃO

O estudo teve como principais resultados a identificação de que a sarcopenia é prevalente em idosos com DA e está associada à idade, quedas e perda de funcionalidade. Além disso, foi observado que a circunferência de panturrilha foi um bom indicativo de sarcopenia.

Inicialmente 5 idosos (9%) foram diagnosticados com sarcopenia provável e isso sugere uma sarcopenia primária, relacionada ao próprio envelhecimento, ainda sem interferência da síndrome demencial⁸. Mas também não devemos esquecer que na nossa realidade a sarcopenia secundária por problemas socioeconômicos também são frequentes, sendo que 25% dos idosos tinham inicialmente um IMC < 22 kg/m².

Com 4 meses de seguimento, foi para 20% o número de idosos com sarcopenia provável e ao final de 8 meses 27%. Foi um aumento considerável e em pouco tempo, sugerindo que há uma influência da própria Doença de Alzheimer na ocorrência de sarcopenia⁴²⁻⁴⁴.

Sabe-se que a idade é fator de risco para sarcopenia e no nosso estudo houve aumento de 9% no risco a cada ano a mais de vida. Outros estudos já identificaram a mesma associação⁴².

A população do nosso estudo foi composta por 60% do sexo feminino, o que retrata a realidade de maior prevalência de mulheres com Doença de Alzheimer. Neste estudo o sexo não foi fator de risco para sarcopenia provável, porém em uma metanálise publicada em 2023 que avaliou fatores relacionados à sarcopenia em idosos institucionalizados e da comunidade, o sexo masculino teve associação positiva com sarcopenia⁵⁵.

Sedentarismo, presença de comorbidades e baixa escolaridade também não foram fatores de risco para sarcopenia no nosso estudo. Um estudo longitudinal retrospectivo realizado no México revisou dados do *Study on Global Ageing and Adult Health* (SAGE) de 496 adultos com mais de 50 anos em 3 anos diferentes 2009, 2014 e 2017 e obteve resultados semelhantes, apesar do método para diagnóstico de sarcopenia ser baseado no índice de massa muscular esquelética, velocidade de marcha e força de preensão manual⁵⁶.

O tipo de anticolinesterásico usado no tratamento da DA e o uso de memantina não foram associados a sarcopenia. Os efeitos colaterais gastrointestinais ou de perda de apetite que os anticolinesterásicos podem causar não foram mais frequentes nos

pacientes que desenvolveram sarcopenia. Apesar desses resultados, uma revisão sistemática publicada em 2023 revelou que a anorexia foi o evento adverso mais comumente relatado por pacientes em uso de anticolinesterásicos, com dados provenientes de 27 ensaios e 720 pacientes afetados de 10.123 pacientes expostos⁵⁷.

Houve uma redução do IMC maior nos idosos que evoluíram para sarcopenia neste estudo, mas sem significância estatística. A polifarmácia, o uso de medicamentos com potencial anorexígeno também não tiveram associação com sarcopenia. Um estudo de caso controle realizado com 205 idosos com comprometimento cognitivo leve e DA CDR I no Japão demonstrou associação da sarcopenia com o IMC e a polifarmácia. Talvez um período maior que 8 meses de acompanhamento pudesse também demonstrar essa relação do IMC com a sarcopenia, mas vale lembrar que o IMC não é uma boa ferramenta para o acompanhamento nutricional, principalmente de idosos, que podem ter obesidade sarcopênica e manter IMC normal ou elevado⁵⁸.

Além dos fatores de risco para sarcopenia, pudemos observar neste estudo o quanto a sarcopenia poderia levar a desfechos negativos os pacientes com Alzheimer.

A sarcopenia provável foi associada a um maior risco de quedas. Uma revisão sistemática publicada em 2023 incluiu quatro estudos, no total de 3263 idosos e em 3 deles houve associação de sarcopenia e quedas. Nesse estudo verificou-se que idosos com comprometimento cognitivo que sofriam quedas tinham 1.88 vezes maior risco de terem sarcopenia⁵⁹.

Houve associação da sarcopenia provável com perda de funcionalidade, sem piora cognitiva avaliada pelo MEEM. Esse resultado nos faz refletir se a sarcopenia não poderia ser um fator de risco para piora de funcionalidade dos idosos com demência, mesmo antes da piora cognitiva. Em um estudo de coorte de 2.288 participantes com mais de 65 anos e inicialmente livres de demência, as pessoas com função física deficiente apresentaram um risco aumentado de desenvolver demência e DA e apresentaram uma taxa aumentada de declínio cognitivo durante os 6 anos de acompanhamento. O mau equilíbrio em pé foi associado a um risco aumentado de demência entre pessoas sem comprometimento cognitivo aparente. A força de preensão manual foi associada a um risco aumentado de demência entre pessoas com possível comprometimento cognitivo leve. As associações do desempenho físico geral e da velocidade da marcha com demência futura foram observadas em pessoas com e sem comprometimento cognitivo leve⁶⁰.

A circunferência de panturrilha demonstrou grande associação com sarcopenia neste estudo. Esse resultado parece redundante, mas vale ressaltar que a versão original do SARC-F não exige a mensuração da circunferência de panturrilha, foi somente na validação do SARC-F no Brasil que foi associada a CP ao teste. Em um estudo observacional publicado em 2022 foi aplicado o SARC-F (sem a circunferência de panturrilha) em 130 idosos com Doença de Alzheimer e verificou-se uma sensibilidade de 9,7% e especificidade de 82,8% , sugerindo que o SARC-F não seja uma boa ferramenta para triagem de sarcopenia nesta população. Os resultados obtidos no nosso estudo pode sugerir a importância da inclusão da CP na avaliação da sarcopenia para aumentar a acurácia do SARC-F . É uma questão que ainda precisa ser estudada, tendo em vista a facilidade de se verificar a circunferência de panturrilha na prática clínica⁶¹.

Este estudo teve algumas limitações. Com a intenção de minimizar fatores de confusão, tivemos um número grande de pacientes não elegíveis, tornando o número de pessoas no estudo pequeno. Talvez um estudo com uma população maior pudesse demonstrar associação entre as medicações em uso para a Doença de Alzheimer e a sarcopenia por exemplo. Outra limitação foi o tempo de acompanhamento de 8 meses, que pode ter sido insuficiente para a verificação de algumas associações. Acrescenta-se também a falta de controle da ingestão dietética, que pode ter contribuído no desfecho. Entretanto, mesmo nesse curto espaço de tempo pudemos ver o quanto a sarcopenia é comum nessa população e seus efeitos negativos como perda de funcionalidade, quedas. Portanto, esse estudo ressalta a importância de um teste de triagem eficiente para o diagnóstico de sarcopenia principalmente em populações mais vulneráveis e a necessidade de os profissionais da saúde estarem atentos a presença dessa doença.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de sarcopenia em idosos com Doença de Alzheimer aumenta com a evolução da doença e está associada a piora de funcionalidade e quedas. A circunferência de panturrilha demonstrou ser uma ferramenta importante dentro do SARC-F+ CP para avaliação de sarcopenia nesta população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda existe muito o que se estudar sobre a relação sarcopenia e demências. Na prática clínica é comum os pacientes que são diagnosticados com Doença de Alzheimer evoluírem com alterações de apetite, sintomas gastrointestinais devido aos anticolinesterásicos, perda de peso e conseqüentemente sarcopenia e quedas. Fiquei surpresa ao notar nesse estudo que a sarcopenia, no período de 8 meses, não esteve associada à redução de IMC e nem alteração do MEEM. Ainda assim, esteve associada à perda de funcionalidade básica, sugerindo que a sarcopenia pode ser um fator de piora funcional antes mesmo da piora cognitiva e perda efetiva de peso. Isso faz com que nós médicos e profissionais da saúde estejamos mais atentos à triagem de sarcopenia nessa população que se demonstrou mais vulnerável. Para isso, sugiro adotarmos de rotina a utilização do SARC-F + CP ou pelo menos avaliarmos a circunferência de panturrilha dos idosos em acompanhamento por demência.

O desenho do nosso estudo impossibilitou que estudássemos a associação da sarcopenia com o uso de anticolinesterásicos. Entretanto, nós sabemos que eles podem sim causar perda de apetite e sintomas gastrointestinais. Nesse sentido, é prudente que antes de iniciarmos qualquer anticolinesterásico avaliemos também o estado nutricional do paciente, se há sarcopenia para ser tratada, com isso podemos evitar iatrogenia. É importante também identificarmos rapidamente os efeitos gastrointestinais decorrentes do tratamento, alertando o próprio paciente e seus familiares sobre a possibilidade de eles ocorrerem.

Temos poucos trabalhos longitudinais sobre o tema e muito menos em países de baixo e médio rendimento, onde a prevalência de sarcopenia e Alzheimer é maior e está subdiagnosticada. Que essa tese de doutorado possa ser utilizada como base para futuras pesquisas.

10 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (2021) Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> Accessed March, 2024.
2. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2204-2256. doi:10.1016/S0140-6736(24)00685-8
3. Long, S., Benoit, C., Weidner, W. World Alzheimer Report 2023: *Reducing dementia risk: never too early, never too late*. London, England: Alzheimer's Disease International.
4. Ferri CP, Bertola L, Ramos AA, Mata FAF. ReNaDe: Relatório Nacional sobre Demência no Brasil. Proadi-SUS. 2023
5. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. doi:10.1016/j.metabol.2023.155533
6. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014 [published correction appears in *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):192]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253-259. doi:10.1007/s13539-014-0161-y.
7. Alexandre TS, Duarte YA, Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *J Nutr Health Aging*. 2014 Mar;18(3):284-90. doi: 10.1007/s12603-013-0413-0.
8. Campos GC, Lourenço RA, Molina MDCB. Mortality, sarcopenic obesity, and sarcopenia: Frailty in Brazilian Older People Study - FIBRA - RJ. *Rev Saude Publica*. 2021;55:75. Published 2021 Nov 22. doi:10.11606/s1518-8787.2021055002853
9. Sugimoto T, Ono R, Murata S, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(6):718-726. doi:10.2174/1567205013666160211124828
10. Jacob L, Kostev K, Smith L, et al. Sarcopenia and Mild Cognitive Impairment in Older Adults from Six Low- and Middle-Income Countries. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(4):1745-1754. doi:10.3233/JAD-210321
11. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439
12. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
13. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(8):712-722. doi:10.1056/NEJMoa2310168
14. McDade EM. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):648-675. doi:10.1212/CON.0000000000001131
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

- Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269.
doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
16. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-781. doi:10.1001/jama.2020.12134
 17. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia* 2022;16(3):25-39.
doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT
 18. Brucki SMD, Nitrini R. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
 19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991]. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 20. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(2 Dementia):419-434. doi:10.1212/CON.0000000000000307
 21. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-217.
doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4
 22. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):263-293.
doi:10.1016/j.mcna.2018.10.009
 23. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-1073. doi:10.1016/j.clnu.2015.09.004
 24. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
 25. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
 26. World Health Organization. Leading causes of death and disability 2000-2019. <https://who.int> . Accessed March, 2024.
 27. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225-230.
doi:10.14283/jpad.2018.34
 28. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology [published correction appears in *J Alzheimers Dis*. 2018;61(1):459]. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317-330.
doi:10.3233/JAD-161149
 29. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0
 30. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36. doi:10.14283/jpad.2019.41
 31. Crivelli L, Calandri IL, Suemoto CK, et al. Latin American Initiative for Lifestyle Intervention to Prevent Cognitive Decline (LatAm-FINGERS): Study design

- and harmonization. *Alzheimers Dement*. 2023;19(9):4046-4060. doi:10.1002/alz.13101
32. Suemoto CK, Mukadam N, Brucki SMD, et al. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimers Dement*. 2023;19(5):1849-1857. doi:10.1002/alz.12820
 33. Paradela RS, Calandri I, Castro NP, et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in seven Latin American countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Health*. 2024;12(10):e1600-e1610. doi:10.1016/S2214-109X(24)00275-4
 34. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S. doi:10.1093/jn/127.5.990S
 35. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
 36. Barbosa-Silva TG, Menezes AM, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC; Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1136-1141. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.004
 37. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*. 2024;53(3):afae052. doi:10.1093/ageing/afae052
 38. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, Collamati A, D'Angelo E, Pahor M, Bernabei R, Landi F; SPRINTT Consortium. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):11-17. doi: 10.1007/s40520-016-0704-5. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28155183.
 39. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2):156. doi:10.3892/ijmm.2021.4989
 40. Larsson LE, Wang R, Cederholm T, et al. Association of Sarcopenia and Its Defining Components with the Degree of Cognitive Impairment in a Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(2):777-788. doi:10.3233/JAD-221186
 41. Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Front Neurol*. 2018;9:710. Published 2018 Aug 28. doi:10.3389/fneur.2018.00710
 42. Moon Y, Moon WJ, Kim JO, Kwon KJ, Han SH. Role of Muscle Profile in Alzheimer's Disease: A 3-Year Longitudinal Study. *Eur Neurol*. 2019;81(5-6):209-215. doi:10.1159/000502176
 43. Moon Y, Moon WJ, Kim JO, Kwon KJ, Han SH. Muscle Strength Is Independently Related to Brain Atrophy in Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):306-314. doi:10.1159/000500718
 44. Beerli MS, Leugrants SE, Delbono O, Bennett DA, Buchman AS. Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):1826-1835. doi:10.1111/jgs.17206
 45. Jo D, Yoon G, Kim OY, Song J. A new paradigm in sarcopenia: Cognitive impairment caused by imbalanced myokine secretion and vascular

- dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2022;147:112636. doi:10.1016/j.biopha.2022.112636
46. Oudbier SJ, Goh J, Looijaard SMLM, Reijnierse EM, Meskers CGM, Maier AB. Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(10):1959-1968. doi:10.1093/gerona/glac121
 47. Wu MY, Zou WJ, Lee D, Mei L, Xiong WC. APP in the Neuromuscular Junction for the Development of Sarcopenia and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7809. Published 2023 Apr 25. doi:10.3390/ijms24097809
 48. Soysal P, Isik AT. Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Nutritional Status in Elderly Patients with Dementia: A 6-month Follow-up Study. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(4):398-403. doi:10.1007/s12603-015-0603-z
 49. Lino VT, Pereira SR, Camacho LA, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz) [Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index)]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(1):103-112. doi:10.1590/s0102-311x2008000100010
 50. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21(1):55-67.
 51. Wang Y, Nie J, Ferrari G, Rey-Lopez JP, Rezende LFM. Association of Physical Activity Intensity With Mortality: A National Cohort Study of 403 681 US Adults. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):203-211. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6331
 52. Alcohol Research: Current Reviews Editorial Staff. Drinking Patterns and Their Definitions. *Alcohol Res.* 2018;39(1):17-18.
 53. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: WHO, 2017. <https://who.int> . Accessed March, 2024.
 54. Kuzuya M. Drug-related sarcopenia as a secondary sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 2024;24(2):195-203. doi:10.1111/ggi.14770
 55. Liu J, Zhu Y, Tan JK, Ismail AH, Ibrahim R, Hassan NH. Factors Associated with Sarcopenia among Elderly Individuals Residing in Community and Nursing Home Settings: A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(20):4335. Published 2023 Oct 11. doi:10.3390/nu15204335
 56. Salinas-Rodríguez A, Palazuelos-González R, Rivera-Almaraz A, Manrique-Espinoza B. Longitudinal association of sarcopenia and mild cognitive impairment among older Mexican adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1848-1859. doi:10.1002/jcsm.12787
 57. Bittner N, Funk CSM, Schmidt A, et al. Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease and Parkinson's Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2023;40(11):953-964. doi:10.1007/s40266-023-01065-x
 58. Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association Between Appetite and Sarcopenia in Patients With Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Front Nutr.* 2018;5:128. Published 2018 Dec 18. doi:10.3389/fnut.2018.00128
 59. Fhon JRS, Silva ARF, Lima EFC, et al. Association between Sarcopenia, Falls, and Cognitive Impairment in Older People: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):4156. Published 2023 Feb 25. doi:10.3390/ijerph20054156

60. Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1115-1120. doi:10.1001/archinte.166.10.1115
61. Bramato G, Barone R, Barulli MR, et al. Sarcopenia screening in elderly with Alzheimer's disease: performances of the SARC-F-3 and MSRA-5 questionnaires. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):761. Published 2022 Sep 17. doi:10.1186/s12877-022-03441-5

11 ARTIGO

Artigo aceito para publicação na revista *Gerontology and Geriatrics Studies*, 12 de novembro de 2024.

Risk factors for sarcopenia in older people with Alzheimer's disease: a cohort study in a public outpatient clinic from the South of Brazil

Lindsey Mitie Nakakogue^a, Marcos Aparecido Sarria Cabrera^b, Clara Spinosa Zanchetta^c, Renan Hayami Obata^c

^aProfessor of Medicine at the Pontifical Catholic University of Parana, Londrina-Parana- Brazil

^bProfessor of Medicine at the State University of Londrina, Londrina-Parana-Brazil

^c Medical students from the Pontifical Catholic University of Parana, Londrina-Parana-Brazil

Short title: Sarcopenia in Alzheimer's disease older people.

Corresponding Author:

Lindsey Nakakogue

lindsey.nakakogue@pucpr.br

Keywords: sarcopenia, Alzheimer, cohort study, risk factors.

Abstract

Objective: Analyze the risk factors for sarcopenia in community patients with Alzheimer's disease.

Methods: Fifty-five patients were followed during the years 2022 and 2023. They were subjected to a sociodemographic questionnaire; nutritional, cognitive and functionality assessment; and the SARC-F+CC at the beginning, at 4 and 8 months.

Results: At the end of 8 months of follow up 15 (27.3%) had probable sarcopenia. The older the age, the greater the risk of sarcopenia, a risk of 1.091 (1.018-1.170, $p=0.013$). There was an association between the reduction in calf circumference and sarcopenia, a risk of 9.391 (2.973-29.664, $p<0.001$). Older patients with probable sarcopenia had more falls, a risk of 1.744 (1.239-2.456, $p<0.001$) and worsened functionality, a risk of 1.465 (1.078-1.991, $p<0.001$).

Conclusion: Sarcopenia in older people with Alzheimer's disease should be routinely investigated to prevent negative outcomes such as falls and loss of functionality.

Introduction

The life expectancy increase has caused a concomitant increase in the incidence of diseases related to aging, including Alzheimer's disease (AD) and sarcopenia.

The World Alzheimer Report estimated that in 2019 more than 55 million people lived with dementia in the world and AD was the main cause.[1] According to the First National Dementia Report, it is believed that there are around 2.7 million older people with AD in Brazil but only 20% of cases are properly diagnosed. [2]

The World Health Organization (WHO) estimates that more than 50 million people have sarcopenia and it is expected that this number will increase to more than 200 million in the next 40 years. In Brazil, data from the SABE study found a prevalence of 15.4% in older people in the city of Sao Paulo and the FIBRA study in the city of Rio de Janeiro found a prevalence of 10.8%. [3,4] A study from Japan found a prevalence of sarcopenia in older people with AD of 23%, much higher than the 8% in older people without this pathology.[5]

Sarcopenia has been studied as a cause and a consequence of cognitive decline. However, there are few longitudinal studies linking sarcopenia and dementia. A higher prevalence of this pathology has been reported in patients with cognitive decline and AD than in individuals with advanced ages, low Body Mass Index (BMI) and normal cognition.[6] In addition, another study showed that slow walking speed and lower grip strength have been linked to cognitive impairment. [7]

A longitudinal carried out in Chicago followed 1175 elderly people since 2005, for an average period of 5.6 years, initially without cognitive impairment. Sarcopenia has been associated with a higher risk of AD and MCI, and a faster course of cognitive decline. [8]

The basis for the association of sarcopenia and cognitive impairment is unknown. One hypothesis studied is that muscle secretes hormone-like proteins that can reach cognitive regions of the brain through systemic circulation, rather than via the CNS connection, to affect cognition. Myokines, secreted by muscle, contribute to the regulation of hippocampal function. Furthermore, myostatin, a potent myokine that modulates muscle atrophy, when blocked, leads to increased muscle mass and grip strength and improved memory and learning in a transgenic model of AD. [9]

Another issue that has been little studied but is frequently observed in practice is that the treatment of AD with cholinesterase inhibitors could cause sarcopenia, because of the gastrointestinal side effects and the loss of appetite. A study carried out in Turkey followed 116 patients during the first 6 months of starting treatment with cholinesterase inhibitors and there was no significant change in nutritional parameters, but patients using rivastigmine patch had a better appetite. [10]

Methods

Fifty-five adults over age 60 recently diagnosed with Alzheimer's Disease were followed during the years 2022 and 2023.

Older people who started treatment for Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine or rivastigmine) in a mild or moderate phase, according to the Clinical Dementia Rating (CDR) less than 6 months ago, were included.

Older people with previous conditions that could predispose to sarcopenia were excluded. They are: Diabetes Mellitus with glycated hemoglobin >9%, diagnosis of cancer undergoing treatment (except melanocytic cancer), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using continuous oxygen therapy, diagnosed with HIV, Chronic Renal Failure undergoing dialysis treatment. Furthermore, older people who

were unable to perform the tests or respond to the requested questionnaires were excluded, whether due to physical or mental disability.

The older adults were subjected to a sociodemographic questionnaire, BMI assessment, cognitive assessment using the MMSE, functionality assessment using the Katz Index and the SARC-F+CC at the beginning, at 4 and 8 months. In addition, they were asked about physical exercise, the occurrences of falls, fractures, hospitalizations, and adverse reactions to treatment were noted. Laboratory tests were also collected: blood count, total cholesterol, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, albumin, vitamin B12 and vitamin D levels.

The SARC-F + CC is a questionnaire composed of five questions that assess muscle function and strength, associated with measurement of calf circumference (CC) for indirect assessment of muscle mass. Those older people with suspected sarcopenia according to the SARC-F + CC were subjected to the Manual Grip Strength Test and the Sitting and Rising from a Chair Test. [11]

The Manual Grip Strength Test was carried out using a dynamometer (handgrip). According to the protocol, the method was applied with the patient sitting, with feet fully supported on the floor, knees positioned at approximately 90°, elbow flexed forming a 90° angle, with the forearm close to the body. To carry out the measurement, maximum grip strength must be applied for about 3 seconds and rest for at least 15 seconds between one measurement and another. The average of three measurements was used. Notes for reduced Hand Grip Strength < 27kg for men or <16 kg for women were considered. [12]

The Sitting and Rising from a Chair Test was carried out by asking the older person to get up and sit down five times from a 43cm chair without support as quickly

as possible, with their arms crossed over their chest. The test is considered altered when performance is more than 15 seconds for five climbs. [12]

Individuals who obtained a SARCF+ CC score of 11-20 and had the Sitting and Rising from a Chair Test or the Manual Grip Strength Test changed were considered to have probable sarcopenia. [12]

The analysis of the association between the independent and dependent variables was carried out using Generalized Estimating Equations (GEE) models for related repeated measures, with the Poisson test for estimating Relative Risk (RR) and 95% Confidence Interval (95CI). The following parameters were used: independent matrix and robust variance. The analyzes were carried out with the support of the Statistical Package for Social Sciences – SPSS (version 25).

Results

Of the 55 older patients evaluated, 60% were female, 47.3% were between 70 and 79 years old, 43.6% had less than 4 years of schooling, 98.2% had mild Alzheimer's (CDR I) and 25.5% had a BMI < 22 kg/m² at the beginning of the assessment. Only 1 older person was institutionalized and 10 lived alone, but with the supervision of their children.

Regarding health-related characteristics of the study population, 18.2% were smokers and 21.8% practiced physical activities regularly. The majority had a diagnosis of Arterial Hypertension (69.1%). Almost half used four or more medications regularly (43.6%) and 36.4% used some medication with anorectic potential. Regarding the treatment of Alzheimer's Disease, 54.5% were using donepezil. (table 1)

Of the 55 older patients analyzed, 15 (27.3%) had probable sarcopenia according to SARC-F + CC at the end of 8 months of follow-up.

The diagnosis of probable sarcopenia was not associated with the type of the cholinesterase inhibitors in use, with the report of side effects related to the treatment, with comorbidities, with polypharmacy, with the use of medications with anorectic potential, with laboratory changes, with the practice of physical activity, nor with a reduction in the MMSE score.

There was no relationship between the diagnosis of sarcopenia and sex, but the older the age, the greater the risk of sarcopenia, a risk of 1.091 (95%CI 1.018- 1.170, $p=0.013$), that is, a 9% increase in risk each year of life.

There was an association between the reduction in Calf Circumference and sarcopenia, with a CC < 33-34 cm risk of 9.391 (95%CI 2.973-29.664, $p<0.001$).

Older patients with probable sarcopenia had more falls, a risk of 1.744 (1.239-2.456) and worsened functionality, a risk of 1.465 (1.078-1.991) compared to older patients without sarcopenia (95% CI, $p<0.001$). (Table 2)

Discussion

The type of cholinesterase inhibitor used for the treatment of AD was not associated with sarcopenia. Despite these results, a systematic review revealed that anorexia was the most common psychiatric adverse event reported by patients taking these medicines, with data coming from 27 trials and 720 affected patients out of 10.123 exposed patients.[13]

There was a reduction in BMI in the older patients who developed sarcopenia but without statistical significance. Polypharmacy and the use of medications with anorectic potential were also not associated with sarcopenia. A case-control study carried out with 205 older people with mild cognitive impairment and mild AD in Japan demonstrated an association between sarcopenia and BMI and polypharmacy.

Perhaps a follow-up period longer than 8 months could also demonstrate this relationship between BMI and sarcopenia in our study. [14]

Probable sarcopenia was associated with a greater risk of falls and loss of functionality in this study. A systematic review included four studies, totaling 3263 older people and in three of them there was an association between sarcopenia and falls. In this study it was found that older people with cognitive impairment who suffered falls had a 1.88 times greater risk of having sarcopenia.[15]

Calf circumference (CC) demonstrated a strong association with sarcopenia in this study. This result seems redundant, but it is worth highlighting that the original version of the SARC-F by Malmstrom et al does not require the measurement of calf circumference; it was only in the validation of the SARC-F in Brazil made by Barbosa-Silva et al that CC was associated with the test. [16] In an observational study by Bramato et al, the SARC-F was applied to 130 elderly people with Alzheimer's disease and a sensitivity of 9.7% and a specificity of 82.8% were found, suggesting that the SARC-F is not a good tool to screen for sarcopenia in this population.[17]

In 8 months of follow-up, the number of older people with probable sarcopenia increased from 9 to 27%. It was a significant increase in a short period, associated with falls and loss of functionality, without cognitive worsening assessed by the MMSE. This result makes us reflect on whether sarcopenia could be a risk factor for worsening functionality in older patients with dementia, even before cognitive worsening. In a cohort study of 2.288 participants over 65 years of age and initially free of dementia, people with poor physical function had an increased risk of developing dementia and AD and had an increased rate of cognitive decline during the 6 years of follow-up. And handgrip strength has been associated with an increased risk of dementia among people with possible mild cognitive impairment.[18]

This study had some limitations. With the intention of minimizing confounding factors, we had many ineligible patients, making the number of people in the study small. Another limitation was the 8-month follow-up period, which may have been insufficient to verify some associations. However, even in this short period of time we were able to see how much sarcopenia affected this population and its negative effects such as loss of functionality and falls.

Conclusion

Sarcopenia in older people with Alzheimer's Disease should be investigated during the follow-up of every older patient, to prevent negative outcomes such as falls and loss of functionality. The measure of the Calf Circumference is easy and must be included as a screening exam of sarcopenia.

Statement of Ethics

The present study was approved by the Research Ethics Committee from the State University of Londrina CAAE 5251 1221 20000 5231.

Written informed consent was obtained from participants (or their parent/legal guardian/next of kin) to participate in the study.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

References:

1. Long, S., Benoist, C., Weidner, W. World Alzheimer Report 2023: *Reducing dementia risk: never too early, never too late*. London, England: Alzheimer's Disease International.

2. Ferri CP, Bertola L, Ramos AA, Mata FAF. *ReNaDe: Relatório Nacional sobre Demência no Brasil*. Proadi-SUS. 2023
3. Alexandre, T. da S., Duarte, Y. A., Santos, J. L., Wong, R., & Lebrão, M. L. (2014). Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *The journal of nutrition, health & aging*, 18(3), 284–290. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0413-0>
4. Campos, G. C., Lourenço, R. A., & Molina, M. D. C. B. (2021). Mortality, sarcopenic obesity, and sarcopenia: Frailty in Brazilian Older People Study - FIBRA - RJ. *Revista de saude publica*, 55, 75. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002853>
5. Sugimoto, T., Ono, R., Murata, S., Saji, N., Matsui, Y., Niida, S., Toba, K., & Sakurai, T. (2016). Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Current Alzheimer research*, 13(6), 718–726. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160211124828>
6. Larsson, L. E., Wang, R., Cederholm, T., Wiggenraad, F., Rydén, M., Hagman, G., Hellénus, M. L., Kivipelto, M., & Thunborg, C. (2023). Association of Sarcopenia and Its Defining Components with the Degree of Cognitive Impairment in a Memory Clinic Population. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 96(2), 777–788. <https://doi.org/10.3233/JAD-221186>
7. Ogawa, Y., Kaneko, Y., Sato, T., Shimizu, S., Kanetaka, H., & Hanyu, H. (2018). Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Frontiers in neurology*, 9, 710. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00710>

8. Beeri, M. S., Leugrans, S. E., Delbono, O., Bennett, D. A., & Buchman, A. S. (2021). Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(7), 1826–1835. <https://doi.org/10.1111/jgs.17206>
9. Jo, D., Yoon, G., Kim, O. Y., & Song, J. (2022). A new paradigm in sarcopenia: Cognitive impairment caused by imbalanced myokine secretion and vascular dysfunction. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 147, 112636. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112636>
10. Soysal, P., & Isik, A. T. (2016). Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Nutritional Status in Elderly Patients with Dementia: A 6-month Follow-up Study. *The journal of nutrition, health & aging*, 20(4), 398–403. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0603-z>
11. Malmstrom, T. K., Miller, D. K., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Morley, J. E. (2016). SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7(1), 28–36. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
13. Bittner, N., Funk, C. S. M., Schmidt, A., Bempohl, F., Brandl, E. J., Algharably, E. E. A., Kreutz, R., & Riemer, T. G. (2023). Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease and Parkinson's Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & aging*, 40(11), 953–964. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01065-x>

14. Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association Between Appetite and Sarcopenia in Patients With Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Front Nutr.* 2018;5:128. Published 2018 Dec 18. doi:10.3389/fnut.2018.00128
15. Fhon, J. R. S., Silva, A. R. F., Lima, E. F. C., Santos Neto, A. P. D., Henao-Castaño, Á. M., Fajardo-Ramos, E., & Püschel, V. A. A. (2023). Association between Sarcopenia, Falls, and Cognitive Impairment in Older People: A Systematic Review with Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 20(5), 4156.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20054156>
16. Barbosa-Silva, T. G., Menezes, A. M., Bielemann, R. M., Malmstrom, T. K., Gonzalez, M. C., & Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT) (2016). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1136–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.08.004>
17. Bramato, G., Barone, R., Barulli, M. R., Zecca, C., Tortelli, R., Filardi, M., & Logroscino, G. (2022). Sarcopenia screening in elderly with Alzheimer's disease: performances of the SARC-F-3 and MSRA-5 questionnaires. *BMC geriatrics*, 22(1), 761. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03441-5>
18. Wang, L., Larson, E. B., Bowen, J. D., & van Belle, G. (2006). Performance-based physical function and future dementia in older people. *Archives of internal medicine*, 166(10), 1115–1120.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1115>

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Variables	n	%
<i>Gender</i>		
Male	22	40.0
Female	33	60.0
<i>Age group</i>		
60-69	7	12.7
70-79	26	47.3
80-89	20	36.4
>90	2	3.6
<i>Dementia rating</i>		
CDR ^a I	54	98.2
CDR II	1	1.8
<i>Education</i>		
Illiterate	9	16.4
<4 years	24	43.6
4 a 8 years	13	23.6
>8 years	9	16.4
<i>BMI ^b (kg/m²)</i>		
<22	14	25.5
22 a 27	22	40.0
<i>Habits and addictions</i>		
Smoking	10	18.2
Alcoholism	1	1.8
Practice of physical activity	12	21.8
<i>Comorbidities</i>		
Arterial hypertension	38	69.1
Diabetes mellitus	12	21.8
Hypothyroidism	11	20.0
Depression	8	14.5
Stroke	7	12.7

COPD ^c	2	3.6
CKD ^d	1	1.8
<i>Drugs in use</i>		
Polypharmacy	24	43.6
Medication with anorectic potential	20	36.4
Cholinesterase inhibitor in use:		
Donepezil	30	54.5
Galantamine	22	40.0
Rivastigmine patch	3	5.5
Use of Memantine	2	3.6

^a Clinical Dementia Rating

^b Body Mass Index

^c Chronic Obstructive Pulmonary Disease

^d Chronic Kidney Disease

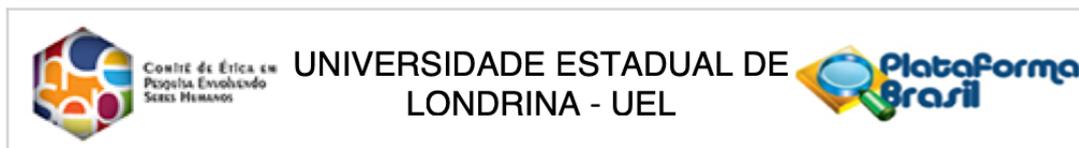
Table 2- Distribution of the variables in relation to the outcome of sarcopenia in patients with AD after 8 months of follow-up

Variables	Non-Sarcopenic (n= 40)	Sarcopenic (n= 15)	HR (CI 95%)	p-Value
Age in years (mean)	76.32	82.40	1.091 (1.018-1.170)	0.013
BMI (mean, kg/m ²)	25.52	24.77	-1.995 (-3.999-0.010)	0.051
MMSE (mean)	18.20	16.93	0.992 (0.905-1.088)	0.868
Gender Male	14 (35%)	8 (53%)	2.812	0.094
Female	26 (65%)	7 (47%)	(0.884-4.880)	
Education <4 years	23 (57.5%)	10 (66.6%)	1.244 (0.603-2.568)	0.555
Calf circumference <33-34 cm	13 (32.5%)	15 (100%)	9.391 (2.973-29.664)	0.000
Katz Index<6	3 (7.5%)	5 (33.3%)	1.465 (1.078-1.991)	0.015
Laboratory change	19 (4.75%)	8 (53%)	0.591 (0.193-1.628)	0.288
Physical activity	12 (30%)	2 (13.3%)	0.531 (0.169-1.671)	0.279
Falls	19 (47.5%)	9 (60%)	1.744 (1.239-2.456)	0.001
Polypharmacy	15 (37.5%)	9 (60%)	1.937 (0.351-10.691)	0.448
Use of drugs with anorectic potential	12 (30%)	8 (53.3%)	1.167 (0.213-6.404)	0.859
Cholinesterase inhibitor in use:				
Donepezil	17 (42.5%)	5 (33.3%)	1.455 (0.529-4.003)	0.467
Galantamine	12 (30%)	9 (60%)		
Rivastigmine patch	11 (27.5%)	1 (6.66%)		
Cholinesterase inhibitor side effect	4 (10%)	0	0.319 (0.049-2.066)	0.231

Dysphagia	2 (5%)	0	2.102 (0.740-5.968)	0.163
Three comorbidities or more	2 (5%)	3 (20%)	0.899 (0.457-1.769)	0.758
Smoking	8 (20%)	2(13,3%)	0.889 (0.111-7.125)	0.912

12 ANEXOS

12.1 – Aprovação do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de Sarcopenia em idosos com Doença de Alzheimer

Pesquisador: Lindsey Mitie Nakakogue

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52511221.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.077.658

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa proposta por discente do curso de Pós Graduação Strictu-Sensu – Doutorado que pretende avaliar sarcopenia em idosos que recém iniciaram o tratamento da Doença de Alzheimer e identificar fatores associados a esta condição. Assim como a Doença de Alzheimer a Sarcopenia é bastante prevalente nos idosos. O diagnóstico de Sarcopenia até pouco tempo era muito complexo. Somente após a introdução de questionários simples como o SARC-F+CP que o diagnóstico se tornou mais fácil no consultório. Sarcopenia é comum na evolução da Doença de Alzheimer comprometendo a funcionalidade dos indivíduos. Trata-se de um estudo observacional prospectivo, do tipo longitudinal, com amostragem não probabilística. A população estudada será composta por 200 indivíduos com 60 anos ou mais em acompanhamento médico regular no Ambulatório de Alzheimer da Policlínica Municipal de Londrina. Serão realizadas avaliações em três momentos distintos: na admissão (T0), após 4 meses (T1) e após 8 meses (T2). Descrição dos instrumentos utilizados: - Clinical Dementia Rating (CDR): Instrumento utilizado para graduar o nível de comprometimento cognitivo- comportamental através da avaliação das seguintes categorias: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, relações comunitárias, lar e passatempos, cuidados pessoais. De acordo com a pontuação classifica-se em: grau 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). Neste estudo serão incluídos somente os indivíduos com CDR 1 ou 2. - SARC-F + CP: Questionário composto por cinco questões que avaliam função e força muscular, associado a

Endereço: LABESC - Sala 14

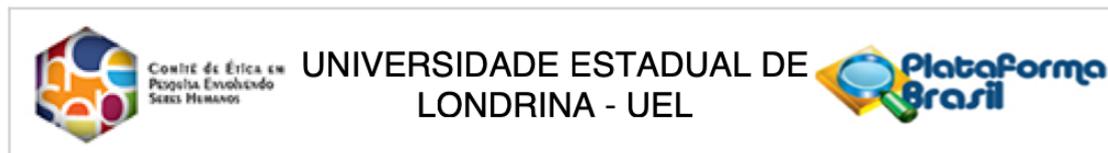
Bairro: Campus Universitário

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.077.658

medida da circunferência da panturrilha para avaliação indireta de massa muscular. (Vide Tabela 1 Introdução) Aqueles idosos com suspeita de Sarcopenia pelo SARC-F + CP, ou seja, pontuação de 11- 20, serão submetidos ao Teste de Força de Preensão Manual e ao Teste de sentar e levantar da cadeira. - Teste de Força de Preensão Manual: é realizado com o uso do dinamômetro (handgrip). - Mini Exame do Estado Mental (MEEM): é um teste de triagem cognitiva que aborda questões referentes a memória recente e registro da memória imediata, orientação temporal e espacial, atenção e calculo e linguagem - afasia, apraxia e habilidade construcional, totalizando um escore de 30 pontos, e os valores mais altos de escore indicam melhor desempenho cognitivo. - Índice de Katz: avalia a independência do indivíduo para as atividades básicas de vida diária: banhar-se, vestir-se, continência fecal e urinária, ir ao banheiro sozinho, transferência, alimentar-se. Cada atividade no qual o indivíduo é independente recebe 1 ponto, totalizando 6 pontos se independente, 4 pontos se parcialmente dependente e 2 pontos se dependência importante. Critério de Inclusão: Serão incluídos os idosos que iniciaram o tratamento da Doença de Alzheimer com anticolinesterásicos (donepezil, galantamina ou rivastigmina) em fase leve ou moderada de acordo com o Clinical Dementia Rating (CDR). Critério de Exclusão: Serão excluídos idosos com condições prévias que possam predispor a sarcopenia. São elas: Diabetes Mellitus descontrolado (hemoglobina glicada >9 %), diagnóstico de Câncer em tratamento (exceto câncer dermatológico), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em uso de oxigenioterapia contínua, com diagnóstico de HIV, Insuficiência Renal Crônica em tratamento dialítico, diagnóstico de Insuficiência Hepática auto-referida. Além disso, serão excluídos os idosos incapazes de realizarem os testes ou responderem os questionários solicitados, seja por incapacidade física ou mental.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Avaliar a sarcopenia em idosos com Doença de Alzheimer da comunidade de Londrina e os fatores associados.

Os objetivos secundários:

Determinar a frequência e incidência de sarcopenia em indivíduos que recém iniciaram o tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer.

Identificar os fatores associados a sarcopenia nesta população.

Caracterizar a associação da sarcopenia com indicadores de funcionalidade, cognição, estado nutricional e relação com quedas, fraturas e internações.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

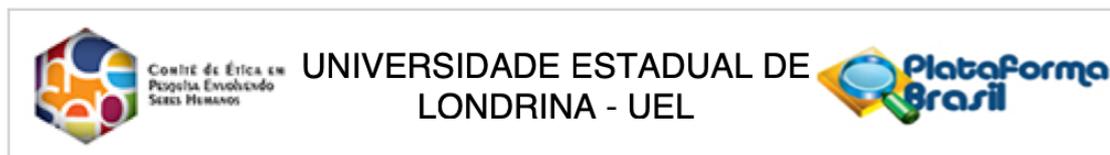
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.077.658

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos da pesquisa são mínimos e serão tomadas todas as precauções durante o atendimento médico e de coleta de dados conforme protocolo sanitário vigente no município de Londrina. Em caso de danos relacionados a pesquisa, os participantes serão amparados pela equipe de pesquisa sem onerar o Sistema Público de Saúde.

Benefícios: O benefício aos participantes da pesquisa com diagnóstico de sarcopenia provável será a orientação nutricional e para a prática de atividade física. O benefício relacionado com os resultados da pesquisa é o de poder ajudar a elucidar uma dúvida referente a sarcopenia que muitos idosos apresentam após o início do tratamento da Doença de Alzheimer, que pode comprometer a funcionalidade e consequentemente a qualidade de vida

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a área de conhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto devidamente assinada e carimbada pela coordenadoria da pós Graduação

Cronograma apresentado está adequado, coleta de dados de janeiro a dezembro de 2022.

Orçamento e financiamento: orçamento apresentado e financiamento próprio.

TCLE: Está na forma de convite, a linguagem é acessível, os riscos e benefícios da pesquisa estão expostos.

Apresenta carta da prefeitura autorizando o acesso a policlínica

Instrumento de coleta de dados foi apresentado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência

Considerações Finais a critério do CEP:

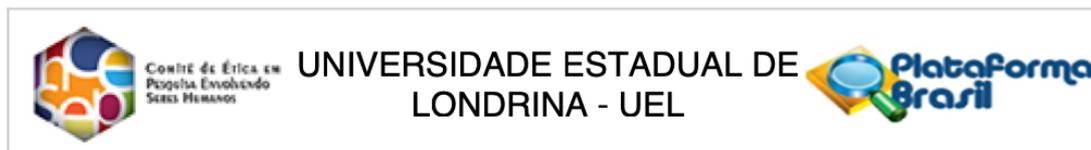
Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e

Endereço: LABESC - Sala 14	
Bairro: Campus Universitário	CEP: 86.057-970
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.077.658

legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1840187.pdf	28/10/2021 20:10:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	27/10/2021 21:12:33	Lindsey Mitie Nakakogue	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaprefeitura.pdf	09/10/2021 17:12:46	Lindsey Mitie Nakakogue	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUDD.pdf	09/10/2021 17:10:55	Lindsey Mitie Nakakogue	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoD.docx	09/10/2021 17:08:42	Lindsey Mitie Nakakogue	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoD.pdf	09/10/2021 17:06:45	Lindsey Mitie Nakakogue	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

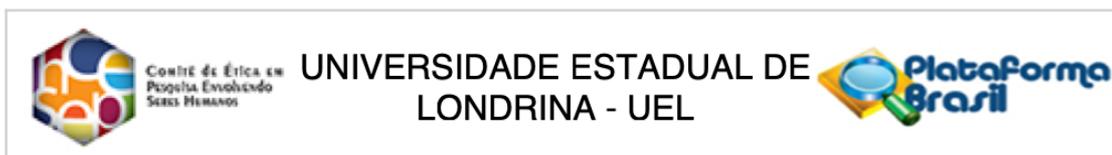
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.077.658

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 03 de Novembro de 2021

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

12.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Prezado participante,

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “**Avaliação de Sarcopenia em idosos com Doença de Alzheimer**”, desenvolvida pela médica geriatra Lindsey Mitie Nakakogue, discente de Doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), sob orientação do Professor Doutor Marcos Aparecido Sarria Cabrera, docente da mesma universidade.

O objetivo central do estudo é investigar se os idosos que iniciaram o tratamento para a Doença de Alzheimer apresentarão sarcopenia, ou seja, a perda de massa e força muscular, nos próximos meses e avaliar os fatores de risco para essa condição.

O convite para sua participação se deve à necessidade de estudarmos se a sarcopenia é algo prevalente em pacientes com Doença de Alzheimer e quais são os fatores que levam a maior risco para esta condição. Uma vez que conhecemos os fatores, eles podem ser minimizados na prática clínica.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Sua participação se dará da seguinte forma: o Sr (a) responderá a um questionário e serão aplicados alguns testes para avaliar a força muscular: um avalia a força de aperto da mão e outro de sentar e levantar de uma cadeira avalia a força das pernas. Algumas informações também serão coletadas no seu prontuário pela pesquisadora. Serão três ocasiões (0, 4 e 8 meses) logo após a sua consulta de rotina na Policlínica Municipal de Londrina.

O Sr (a) não terá custos para participar da pesquisa e também não haverá remuneração para a sua participação.

Apenas os pesquisadores do projeto, que se comprometeram com o dever de sigilo e confidencialidade terão acesso a seus dados e não farão uso destas informações para outras finalidades. Será mantido o anonimato das informações e além disso, todo material coletado será armazenado em local seguro e utilizado somente para a finalidade desta pesquisa.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

A pesquisa oferece risco mínimo aos participantes e se houver algum dano, comprovadamente decorrente da presente pesquisa, você terá direito à indenização, através das vias judiciais, como dispõem o Código Civil, o Código de Processo Civil, na Resolução nº 466/2012 e na Resolução nº 510/2016), do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Ao final da pesquisa, todo material será mantido permanentemente em um banco de dados de pesquisa, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador, para utilização em pesquisas futuras, sendo necessário, para isso, novo contato para que você forneça seu consentimento específico para a nova pesquisa.

O benefício relacionado com a sua colaboração nesta pesquisa é o de poder ajudar a elucidar uma dúvida referente a sarcopenia que muitos idosos apresentam após o início do tratamento da Doença de Alzheimer, que pode comprometer a funcionalidade e conseqüentemente a qualidade de vida.

Os resultados da pesquisa serão apresentados à coordenação do Ambulatório de Alzheimer do qual o Sr. (a) participa, na defesa de tese de doutorado em Saúde Coletiva da UEL e também em congressos e publicado em revista médica, mantendo-se o compromisso do anonimato.

Durante todo o processo de atendimento médico e coleta das informações serão tomadas as devidas precauções e seguiremos todo o protocolo sanitário vigente em Londrina durante a pandemia por COVID19.

Caso o Sr (a) se sinta constrangido ou tenha qualquer problema ou dúvida em relação a sua participação nesta pesquisa, poderá conversar com a pesquisadora (contato telefônico no final deste termo) e também desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Este termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o Sr (a) e outra para o pesquisador. Caso aceite participar da pesquisa, o Sr (a) deverá rubricar a primeira página e assinar na última página.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) que é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética.

Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com a pesquisadora ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UEL pelo telefone (43) 3371-4000 de segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30.

12.3 Formulários utilizados em t0, t1 e t2QUESTIONÁRIO DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO DO ESTUDO:

AVALIADOR:

NOME:

ID:

DATA DE NASCIMENTO:

 SE NASCEU >1962 - EXCLUIRCDR: I II. III - EXCLUIR

NA PRESENÇA DE ALGUMA DAS SEGUINTE COMORBIDADES EXCLUIR:

- Diabetes Mellitus descontrolado (hemoglobina glicada >9 %),
- diagnóstico de Câncer em tratamento (exceto câncer dermatológico),
- DPOC em uso de oxigenioterapia contínua,
- diagnóstico de HIV,
- Insuficiência Renal Crônica em tratamento dialítico,
- diagnóstico de Insuficiência Hepática auto-referida.

CAPACIDADE DE RESPONDER E REALIZAR OS TESTES

 SIM NÃO – EXCLUIR**O PACIENTE SERÁ INCLUÍDO NO ESTUDO?** SIM NÃO

QUESTIONÁRIO T0:

AVALIADOR:

NOME:

ID:

ESCOLARIDADE : () analfabeto () <4 anos () 4-8 anos () >8 anos

INSTITUCIONALIZAÇÃO () sim () não

CONJUGALIDADE () sim, mora com o parceiro () não

PADRÃO DE COMPARTILHAMENTO NO DOMICÍLIO

() sozinho/a () número de pessoas:.....

PESO:

ALTURA:

IMC: () < 23 () 23 a 26 () >= 27 () >=30

PRESENÇA DE COMORBIDADES:

() Hipertensão Arterial Sistêmica

() Diabetes Mellitus

() Insuficiência renal crônica

() AVE prévio

() Doença de Parkinson

() DPOC

() IAM prévio

() Depressão

() Epilepsia

() Tireoidopatia

NÚMERO DE MEDICAMENTOS EM USO:

USO DE 5 OU MAIS DROGAS? () sim () não

EM USO DE ALGUMA MEDICAÇÃO QUE CAUSA PERDA DE PESO?

Fluoxetina () sim () não

Topiramato () sim () não

Bupropiona () sim () não

Metformina () sim () não

Liraglutida () sim () não

Levotiroxina () sim () não

ANTICOLINESTERÁSICO PRESCRITO:

- () donepezil
 () galantamina
 () rivastigmina

USO DE MEMANTINA? () sim () não

PRÁTICA EXERCÍCIO FÍSICO REGULARMENTE?

() sim () não

TABAGISMO ATUAL? () sim () não

ABUSO DE ÁLCOOL? () sim () não

DADOS LABORATORIAIS DATA:

Hemoglobina:	Hematócrito:
Linfócitos totais:	Colesterol total:
Albumina:	Hemoglobina glicada:
TSH:	25hidroxivitamina D:
Vitamina B12:	ácido fólico:

ESCORE MEEM:/30

ESCORE KATZ:/6

SARC- F + CP:

COMPONENTE	PERGUNTA	PONTUAÇÃO
Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5 kg?	Nenhuma : 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita, usa apoio, ou incapaz: 2

Levantar da cama/cadeira	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue sem ajuda: 2
Subir escada	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas? (10 degraus)	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Quedas	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma: 0 Uma a três: 1 Quatro ou mais: 2
Panturrilha	Meça a circunferência da panturrilha direita exposta do (a) paciente em pé, com as pernas relaxadas e pés afastados a 20 cm um do outro.	Mulheres: >33 cm : 0 < ou = 33 cm: 10 Homens: >34 cm: 0 < ou = 34 cm: 10
Somatório (0-20 pontos)	0-10: sem sinais sugestivos de Sarcopenia	11-20: sugestivo de Sarcopenia

CP=

RESULTADO SARC-F+CP: ()0-10 ()**11-20**

SE SARC-F + CP 11-20:

HAND GRIP: < 27kg para homens ou <16 kg para mulheres : ALTERADO ()

TESTE SENTA E LEVANTA: > 15 segundos: ALTERADO ()

SARCOPENIA PROVÁVEL? ()sim ()**não**

QUESTIONÁRIO T1:

AVALIADOR:

NOME:

ID:

PESO:

ALTURA:

IMC: () < 23 () 23 a 26 () > = 27 () > = 30

VARIÇÃO DO PESO: (considerar variação acima de 1 kg)

() sim, quanto?..... () > 5% do peso

() não

REFERE PERDA DE APETITE?

() sim

() não

REFERE DISFAGIA?

() sim

() não

EFEITO COLATERAL GASTROINTESTINAL DEVIDO AO ANTICOLINESTERÁSICO?

() sim, qual?.....Que dose?.....

() não

TEVE QUE SUSPENDER E TROCAR O TRATAMENTO?

() sim, para qual?.....

() não

USO DE MEMANTINA? () sim () não

TEVE QUEDA NO PERÍODO? (considerar após 1 mês do início do tratamento)

() sim, quantas?..... () com fratura () hospitalização

() não

HOSPITALIZAÇÃO POR OUTROS MOTIVOS:

() sim, qual?.....Quantas?.....

() não

PRÁTICA EXERCÍCIO FÍSICO REGULARMENTE?

() sim

() não

ESCORE MEEM:/30

ESCORE KATZ:/6

SARC- F + CP:

COMPONENTE	PERGUNTA	PONTUAÇÃO
Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5 kg?	Nenhuma : 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita, usa apoio, ou incapaz: 2
Levantar da cama/cadeira	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue sem ajuda: 2
Subir escada	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas? (10 degraus)	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Quedas	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma: 0 Uma a três: 1 Quatro ou mais: 2
Panturrilha	Meça a circunferência da panturrilha direita exposta do (a) paciente em pé, com as pernas relaxadas e pés afastados a 20 cm um do outro.	Mulheres: >33 cm : 0 < ou = 33 cm: 10 Homens: >34 cm: 0 < ou = 34 cm: 10
Somatório (0-20 pontos)	0-10: sem sinais sugestivos de Sarcopenia	11-20: sugestivo de Sarcopenia

CP=

RESULTADO SARC-F+CP: () 0-10 () **11-20**

SE SARC-F + CP 11-20:

HAND GRIP: < 27kg para homens ou < 16 kg para mulheres : ALTERADO ()

TESTE SENTA E LEVANTA DA CADEIRA: > 15 segundos: ALTERADO ()

SARCOPENIA PROVÁVEL? () **sim** () **não**

QUESTIONÁRIO T2:

AVALIADOR:

NOME:

ID:

PESO:

ALTURA:

IMC: () < 23 () 23 a 26 () > = 27 () > = 30

VARIAÇÃO DO PESO:

() sim, quanto?..... () > 5% do peso () não

REFERE PERDA DE APETITE?

REFERE DISFAGIA?

() sim

() não

() sim.

() não

EFEITO COLATERAL GASTROINTESTINAL DEVIDO AO ANTICOLINESTERÁSICO?

() sim, qual?.....Que dose?.....

() não

TEVE QUE SUSPENDER E TROCAR O TRATAMENTO?

() sim, para qual?..... () não

CHEGOU A DOSE MÁXIMA TERAPÊUTICA? () sim () não

USO DE MEMANTINA? () sim () não

TEVE QUEDA NO PERÍODO? (considerar após 1 mês do início do tratamento)

() sim, quantas?..... () com fratura () hospitalização

() não

HOSPITALIZAÇÃO POR OUTROS MOTIVOS:

() sim, qual?..... Quantas?.....

() não

PRÁTICA EXERCÍCIO FÍSICO REGULARMENTE?

() sim () não

ESCORE MEEM:/30

ESCORE KATZ:/6

DADOS LABORATORIAIS

DATA:

Hemoglobina:	Hematócrito:
Linfócitos totais:	Colesterol total:
Albumina:	Hemoglobina glicada:
TSH:	25hidroxivitamina D:
Vitamina B12:	ácido fólico:

SARC- F + CP:

COMPONENTE	PERGUNTA	PONTUAÇÃO
Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5 kg?	Nenhuma : 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita, usa apoio, ou incapaz: 2
Levantar da cama/cadeira	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue sem ajuda: 2
Subir escada	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas? (10 degraus)	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
Quedas	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma: 0 Uma a três: 1 Quatro ou mais: 2
Panturrilha	Meça a circunferência da panturrilha direita exposta do (a) paciente em pé, com as pernas relaxadas e pés afastados a 20 cm um do outro.	Mulheres: >33 cm : 0 < ou = 33 cm: 10 Homens: >34 cm: 0 < ou = 34 cm: 10
Somatório (0-20 pontos)	0-10: sem sinais sugestivos de Sarcopenia	11-20: sugestivo de Sarcopenia

CP= RESULTADO SARC-F+CP: ()0-10 ()11-20

SE SARC-F + CP 11-20:

HAND GRIP: < 27kg para homens ou <16 kg para mulheres : ALTERADO ()

TESTE SENTA E LEVANTA: > 15 segundos: ALTERADO ()

SARCOPENIA PROVÁVEL? ()sim ()não

12.4 Clinical Dementia Rating

Tabela 1 - Classificação das categorias avaliadas pelo *Clinical Dementia Rating*.

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Fonte: Bertolucci et al²

Tabela 2 - Regras gerais para a classificação pelo *Clinical Dementia Rating*.

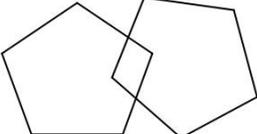
1- M=2 ou mais Sec; CDR=M.
 Exceto:
 2- M=0; 2 Sec=M e 3 Sec≠0; CDR=0,5.
 Outras situações:
 3- M=0,5; demais Sec 0; CDR=0,5.
 4- M≥1; demais Sec<1; CDR=0,5.
 5- M=1 Sec; 2 Sec<M; 2 Sec>M; CDR=M.
 6- M>2 Sec e <3 Sec; CDR=M.
 7- M<2 Sec e >3 Sec; CDR=M.
 8- M< ou >4 Sec;
 CDR= maioria das Sec,
 exceto quando as categorias forem 0 e M=0,5 (regra 3).

M: Memória; Sec: Categorias secundárias: orientação, julgamento e solução de problemas, relações comunitárias, lar e passatempos, cuidados pessoais; CDR: Classificação final, 0=normal, 0,5=questionável, 1=leve, 2=moderada e 3=grave

Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(3):210-7.

12.5 Miniexame do estado mental (MEEM)

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Escolaridade: em ANOS aprovados de estudo (exemplo: paciente frequentou escola 3 anos, mas repetiu o 1º ano, escolaridade 2 anos)												
<p>ORIENTAÇÃO</p> <p>* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês). <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local^a) (andar). <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>REGISTRO</p> <p>* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL. Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: <input type="text"/></p> <p>ATENÇÃO E CÁLCULO</p> <p>* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Alternativo¹: série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)</p> <p>EVOCAÇÃO</p> <p>* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul) <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>LINGUAGEM</p> <p>* Identificar lápis e relógio de pulso <input type="text"/></p> <p>* Repetir: “Nem aqui, nem alí, nem lá”. <input type="text"/></p> <p>* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão”. <input type="text"/></p> <p>* Ler ‘em voz baixa’ e executar: FECHE OS OLHOS <input type="text"/></p> <p>* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa) <input type="text"/></p> <p>* Copiar o desenho:  <input type="text"/></p> <p>TOTAL:</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>												
	<table border="1"> <tr><td>5</td></tr> <tr><td>5</td></tr> <tr><td>3</td></tr> <tr><td>5</td></tr> <tr><td>3</td></tr> <tr><td>2</td></tr> <tr><td>1</td></tr> <tr><td>3</td></tr> <tr><td>1</td></tr> <tr><td>1</td></tr> <tr><td>1</td></tr> </table>	5	5	3	5	3	2	1	3	1	1	1
5												
5												
3												
5												
3												
2												
1												
3												
1												
1												
1												

Brucki SMD, Nitrini R. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81.