NÍDIA CELESTE HORIE

**Mudança cognitiva em obesos com comprometimento
cognitivo leve submetidos à perda intencional de peso**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da USP
para obtenção do título Doutor em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra Cíntia Cercato

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Horie, Nídia Celeste

Mudança cognitiva em obesos com comprometimento cognitivo leve submetidos à perda intencional de peso / Nídia Celeste Horie. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Cíntia Cercato.

Descritores: 1.Obesidade 2.Demência 3.Doença de Alzheimer
4.Comprometimento cognitivo leve 5.Dieta 6.Idoso 7.Sobrepeso 8.Síndrome metabólica 9.Testes neuropsicológicos 10.Memória 11.Emagrecimento 12.Restrição calórica

USP/FM/DBD-427/14

Agradecimentos

À minha família, aos meus pais, minha irmã, meu cunhado e minha “madrinha”, pelo apoio e pela paciência com minhas ausências durante o desenvolvimento dessa pesquisa.

À Dra Cíntia Cercato, pela confiança em me acolher como aluna, pela coragem em abrir uma nova linha de pesquisa, pela orientação e apoio nos momentos difíceis.

Às neuropsicólogas Valeria T Serrao, Sharon Dymetman Sanz, Daniela C R Bernardes, Maria Rita Polo Gascón pela enorme ajuda nas avaliações.

Às nutricionistas Alessandra Xavier dos Santos, Marta Merenciana Del Bigio de Freitas, Maria Aquimara Zambone Magalhães, Rosa Maria Godinho Macedo, Larissa Mouro, Sonia Maria Trecco pelo apoio incansável nas avaliações e nos atendimentos.

À equipe do Laboratório de Imunologia do InCor, Andréia Kuramoto Takara, sempre disponível, e Dr Edécio Cunha-Neto.

À equipe do LIM 25 pelo auxílio nas análises de polimorfismo e pela gentileza, Isabel Guazzelli, Eliana Frazzato, Dra. Sandra Villares.

À equipe de apoio do Ambulatório e da Endocrinologia, entre elas Eliana, Roseli, Ana Maria, Maria José, Cida, Senária, Francisca, Anair, Greci e Marilda.

À equipe do Centro de Pesquisas Clínicas, em especial Daniel, Maria Fabiano e Dr Décio Mion pelo empréstimo do espaço e pelo apoio nos atendimentos.

Às equipes do Ambulatório de Reumatologia, Hematologia, Gastroenterologia, Ginecologia e Hospital-Dia pelo empréstimo de espaços de atendimento.

A Rogério Ruscitto pela orientação em análises estatísticas.

À equipe do LIM 42 e do Laboratório Central pelo suporte nos exames laboratoriais.

À equipe do Ambulatório de Obesidade, Dra. Maria Edna de Melo, Dr. Márcio Mancini, Dr Alfredo Halpern, pela confiança em me receberem. Aos colegas da pós-

graduação, pelo companheirismo na caminhada: Mara Mendes, Émerson Marques, Ariana, Clarissa, Marina, Andressa, Paula, Soraia, Priscila e Cláudia.

Às Dra Rosa Moreira, Dra Yolanda Garcia e ao Dr Wilson, que me abriram as portas na Geriatria para a minha formação como geriatra e para o atendimento de idosos obesos desde 2005.

À D. Catharina Schultz, pelo apoio na fase de recrutamento e pela amizade sempre.

Aos professores Dr Cássio Bottino, Dra Márcia Nery e Dr Vinícius de Brito, pelas contribuições na qualificação.

Aos voluntários e suas famílias, que num ato de entrega e confiança doaram não só suas informações, mas também seu tempo e seu carinho ao longo de toda essa pesquisa.

A toda equipe do ICESP, palavras seriam pouco para agradecer toda a assistência que recebi em momentos de muitas incertezas.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro (2011/06194-6).

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro.

A todos que citei e a aqueles que também não citei nominalmente (e foram muitos) e também colaboraram para que essa pesquisa acontecesse, e aos amigos, meu muito obrigada. Esse trabalho foi feito a muitas mãos, e não seria possível sem vocês.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Lista de anexos

Resumo

Abstract

		página
1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1	Envelhecimento, obesidade e demência: epidemiologia	1
1.2	Demência: fatores de risco e etiologia	2
1.3	Comprometimento cognitivo leve	11
2	OBJETIVOS	15
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.0	Aspectos éticos	16
3.1	Tipo de estudo	16
3.2	Amostra	16
3.3	Triagem	17
3.4	Randomização	18
3.5	Intervenção	18
3.6	Métodos de avaliação	19
3.7	Análise estatística	27
4	RESULTADOS	30
4.1	Seleção da amostra	30
4.2	Características iniciais	31
4.3	Resultados após 12 meses	39
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÃO	61
7	ANEXOS	63
8	REFERÊNCIAS	99

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas
ApoE: apolipoproteína E
APP: proteína precursora do amiloide
APPs- β : proteínas precursoras β amiloide solúveis
AVE: acidente vascular encefálico
A β : beta amiloide
Brief Visual Memory Test- revised (BVMT-R)
CAMCog: sessão cognitiva da bateria CAMDEX
CAPPesq: comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCL: comprometimento cognitivo leve
DA: doença de Alzheimer
DASH: dietary approach to stop hypertension
dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database
DD: dígitos diretos
DHA: ácido docoexaenoico
DI: dígitos inversos
DNA: ácido desoxiribonucleico
DSM IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG: equações de estimação generalizadas
EQM: escala de queixas de memória
FAPESP: Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo
Hb glicada: hemoglobina glicada
HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDE: enzima degradadora de insulina
IL6: interleucina 6
IMC: índice de massa corporal
iNOS: enzima óxido nítrico sintase induzível

LISTA DE ABREVIATURAS

IPAQ: international physical activity questionnaire (questionário internacional de atividade física)

IQCODE: informant questionnaire on cognitive decline in elderly (Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso)

LDL: low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)

MEEM: mini exame do estado mental

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

NMDA: N-metil D-Aspartato

OD: odds ratio

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C reativa

QI: Quociente de inteligência

RAVLT- Rey Auditory-Verbal Learning Test; teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono

SNC: sistema nervoso central

SPPB: Short Physical Performance Battery

TMA: teste de trilhas parte A

TMB: teste de trilhas parte B

TNF α : fator de necrose tumoral alfa

USP: Universidade de São Paulo

VLDL: very low density lipoprotein (lipoproteína de muito baixa densidade)

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	variação
%	porcentagem
/	por ou de
>	maior que
<	menor que
=	igual a
$\pm$	mais ou menos
x	vezes
cm	centímetros
m	metros
s	segundos
m/s	metros por segundo
g	gramas
kg	quilogramas
kg/m ²	quilogramas por metro quadrado
kcal	quilocalorias
mmHg	milímetros de mercúrio
mg/dL	miligramas por decilitro
μ g/mL	micrograma por mililitro
ng/mL	nanograma por mililitro

LISTA DE TABELAS

tabela		pág
1	Ensaio utilizado para pesquisa de polimorfismos do gene da apolipoproteína E	21
2	Genótipos e troca de aminoácidos associadas com polimorfismos para o gene da apolipoproteína E	21
3	Características iniciais da amostra quanto à idade, gênero, escolaridade, comorbidades, nível de atividade física, desempenho funcional, índice de massa corporal (IMC), segundo grupo de intervenção – HCFMUSP – 2011 a 2013	32
4	Distribuição de genótipos e frequência de alelos para os polimorfismos rs429358 e rs7412 e para os haplótipos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, segundo grupos de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013	33
5	Classificação dos pacientes quanto ao tipo de comprometimento cognitivo segundo grupos e presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E – HCFMUSP- 2011 a 2013	34
6	Correlação linear entre testes cognitivos iniciais e medidas antropométricas, de composição corporal, glicemia, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, proteína C reativa, interleucina 6 (IL-6), TNF α , adiponectina e leptina, ajustados por escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física (adiponectina e leptina ajustadas também para índice de massa corporal) – HCFMUSP- 2011 a 2013	37
7	Correlação linear entre testes cognitivos iniciais e dosagem de lipídeos, pressão arterial, consumo alimentar e desempenho funcional, ajustados por escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física – HCFMUSP- 2011 a 2013	38
8	Dados antropométricos, composição corporal por biompedância, desempenho funcional por SPPB (Short Physical Performance Battery) no momento inicial e variação após 12 meses, por grupo --	40

HCFMUSP- 2011 a 2013

9	Resultados de escalas e testes cognitivos, em médias (intervalo de confiança 95%) no momento inicial e variação após 12 meses, segundo grupo – HCFMUSP- 2011 a 2013	41
10	Valores de exames laboratoriais e pressão arterial iniciais e variação após 12 meses, segundo grupo de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013	42
11	Ingestão alimentar estimada por recordatório alimentar de 24 horas, no momento inicial e variação após 12 meses, segundo grupo de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013	44
12	Qualidade de vida segundo dimensão, avaliada por questionário SF 36, no momento inicial e variação após 12 meses, por grupo de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013	45
13	Modelo ajustado da variação em testes cognitivos relacionadas à variação em IMC segundo fator de risco (faixa etária acima ou abaixo de 70 anos e presença ou ausência do alelo $\epsilon 4$) – HCFMUSP- 2011 a 2013	48
14	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e composição corporal, dosagem de adiponectina e leptina, ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física (dosagem de adiponectina e leptina ajustadas adicionalmente pelo índice de massa corporal) – HCFMUSP- 2011 a 2013	50
15	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em medidas de glicemia, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, proteína C reativa, interleucina 6 (IL6), triglicérides, pressão arterial sistólica (PAS); ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física (triglicérides ajustado também para uso de fibrato ou estatina;	51

PAS ajustada também para uso de betabloqueadores, inibidores de ECA, bloqueadores de renina-angiotensina, inibidores de canal de cálcio e diuréticos) – HCFMUSP- 2011 a 2013

16	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em estimativas de consumo por recordatório alimentar, ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, índice de massa corporal inicial, presença do alelo $\epsilon 4$ ou $\epsilon 2$ da apolipoproteína E, nível de atividade física – HCFMUSP- 2011 a 2013	52
-

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico		pág
1	Gráfico de dispersão de variação de IMC (em kg/m ²) em relação a testes cognitivos (CAMcog, Teste de Memória Auditivo-verbal de Rey ΣA1A5 e A7, Fluência semântica para categoria animais, fluência fonêmica para letras FAS, IQCODE), segundo faixa etária abaixo ou acima de 70 anos - HCFMUSP- 2011 a 2013	46
2	Gráfico de dispersão de variação de IMC (em kg/m ²) em relação a variação em teste Dígitos inversos, Escala de Queixas de memória e Teste de Trilhas parte A e Teste de Trilhas parte B, segundo presença do alelo ε4 da apolipoproteína E – HCFMUSP- 2011 a 2013	47

LISTA DE FIGURAS

Figura		página
1	Diagrama da organização estrutural do gene da apolipoproteína E, posição de SNPs (<i>Single nucleotide polymorphism</i>), diferenças de aminoácidos segundo isoformas, frequências genotípicas e modelo estrutural da apolipoproteína E (isoforma E3 e E4)	5
2	Fluxograma de fases do estudo – HCFMUSP- 2011-2013	30

LISTA DE ANEXOS

	página
A Autorização da CAPPesq para Protocolo de Pesquisa no. 0706/10	63
B Ciência da CAPPesq a modificações no Protocolo de Pesquisa	64
C Autorização da CAPPesq para divulgação de recrutamento	65
D Termo de consentimento livre e esclarecido	66
E Índice de Comorbidade de Charlson	69
F Módulo “Episódio depressivo maior” do “Mini International Neuropsychiatric Interview”	70
G Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária de Lawton (AIVD)	71
H <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA), versão brasileira	72
I Escala Subjetiva de Queixas de Memória (EQM)	73
J Questionário do informante para detecção do declínio cognitivo em idosos (<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly: IQCODE</i>)	74
K Mini exame do estado mental (MEEM)	75
L Sessão cognitiva do CAMDEX (CAMCog)	77
M Prancha de figuras do Teste breve de memória visual- revisado (<i>brief visual memory test - revised: BVMT-R</i>)	83
N Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)	84
O Teste de dígitos, ordem direta e inversa	85
P Teste de Trilhas parte A	86
Q Teste de Trilhas parte B	88
R Questionário internacional de atividade física (IPAQ)	90

S	Questionário de qualidade de vida SF 36 (<i>medical outcome studies, short form healthy survey</i>)	91
T	Causas de exclusão de voluntários após contato telefônico/ correio eletrônico ou por triagem ambulatorial para participação em pesquisa, HCFMUSP, 2011 a 2012	94
U	Correlação linear entre variação de testes cognitivos e medidas antropométricas e de composição corporal, não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013	95
V	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em valores de glicemia, hemoglobina glicosilada, insulina, HOMA-IR, proteína C reativa, Interleucina 6 (IL6), TNF α , não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013	96
W	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em valores de colesterol HDL, LDL, triglicérides, leptina, adiponectina, pressão arterial sistólica e diastólica, não ajustada e ajustada ^{&} por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013	97
X	Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em estimativas de consumo alimentar, não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física e índice de massa corporal inicial – HCFMUSP- 2012 a 2013	98

Resumo

Horie NC. *Mudança cognitiva em obesos com Comprometimento Cognitivo Leve submetidos à perda intencional de peso* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Obesidade na idade adulta é um fator de risco para o desenvolvimento de demência. O aumento da prevalência de obesidade, assim como o aumento da expectativa de vida na população tornam mais importante avaliar estratégias de prevenção e tratamento que possam diminuir o risco de declínio cognitivo. Neste estudo, foi avaliado se, em idosos obesos com Comprometimento Cognitivo Leve, a perda de peso induzida por dieta poderia melhorar aspectos da cognição, e se o genótipo para apoliproteína E, perfil metabólico e marcadores inflamatórios também teriam influência. Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, randomizado de 1:1, de 12 meses, no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, entre 2011 e 2013, incluindo pacientes com 60 anos ou mais, com índice de massa corporal maior ou igual a 30 kg/m², com Comprometimento cognitivo leve. Eles foram randomizados em dois grupos, um com assistência médica convencional (grupo convencional), outro adicionalmente com reuniões de orientação alimentar (26 a 28 sessões em 12 meses), com objetivo de obter maior perda de peso (grupo intensivo). Dos 1605 voluntários foram selecionados 80 pacientes, com idade média de 68,1 ± 4,9 anos, escolaridade de 8,8 ± 4,6 anos, IMC 35,5 ± 4,4 kg/m²; 13 (16,3%) eram do sexo masculino, 67 (83,6%) apresentavam síndrome metabólica; 50 (62,5%) eram fisicamente ativos. Os grupos eram semelhantes quanto às características iniciais. Após 12 meses, houve diminuição média de IMC de 1,7 ± 1,8 kg/m² (4,9% do peso), e 85% da perda de peso foi em gordura corporal; sendo a variação semelhante entre os grupos. Para a maioria dos testes cognitivos aplicados houve melhora, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Na análise do grupo todo, a perda de peso induzida por dieta foi associada a melhora em avaliação de memória, função executiva, atenção e queixas subjetivas, tendo sido essa associação mais forte abaixo dos 70 anos e em portadores do alelo ε4 da apoliproteína E. Variação de insulinemia, HOMA-IR, triglicérides, proteína C reativa e leptina estiveram associadas à melhora em alguns testes cognitivos; risco maior de piora foi associado a níveis mais altos de pressão arterial (memória e cognição global) e de hemoglobina glicada (executivo/visuo-espacial) e de IL6 (atenção e velocidade de processamento); adiponectina mais alta diminuiu risco de piora (memória visual/verbal). Houve melhora principalmente em memória verbal, visual e memória de trabalho associadas à dieta, com relação à diminuição de consumo calórico, de carboidratos e gorduras, e sem relação com diminuição de consumo proteico. Houve melhora na avaliação funcional em relação à velocidade de marcha e força de membros inferiores e melhora na qualidade de vida associada à capacidade funcional, mostrando que a intervenção não trouxe prejuízo a essas áreas. A intervenção com restrição calórica em idosos obesos, com objetivo de promover perda de peso, foi benéfica em diversos aspectos da cognição e segura do ponto de vista funcional.

Abstract

Horie NC. *Cognitive change in elderly obese with mild cognitive impairment undergoing intentional weight* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Obesity in adulthood is a risk factor for developing dementia. The populational rise in obesity and life expectancy increase the importance of search for strategies for prevention and treatment to reduce the risk of cognitive decline. In this study we evaluated if in elderly obese with Mild Cognitive Impairment, weight loss induced by diet could improve aspects of cognition, and if the apolipoprotein E genotype, metabolic profile and inflammatory markers also influence these tests. A prospective, randomized clinical trial was conducted at Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, between 2011 and 2013, including patients 60 years or older, with a body mass index greater than or equal to 30 kg/m^2 , with mild cognitive impairment. They were randomized into two groups and followed by 12 months, one with conventional medical care (conventional group), another with also group meetings with nutricionists (26-28 sessions over 12 months), in order to achieve greater weight loss (intensive group). Of the 1605 volunteers were selected 80 subjects, mean age 68.1 ± 4.9 years, education 8.8 ± 4.6 years, BMI $35.5 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$; 13 were male (16.3%), 67 (83.6%) had metabolic syndrome; 50 were physically active. The groups had similar baseline characteristics. After 12 months there was a decrease in BMI of $1.7 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ (4.9% of weight), and 85% weight loss was in fat; similar between groups. There was improvement for most of the cognitive tests, without difference between groups. In the analysis of the whole group, the weight loss induced by diet was associated with improvements in memory, executive function, attention and subjective complaints, though this association was strongest under 70 years of age and in carriers of the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E. Changes in insulin, HOMA-IR, triglycerides, C-reactive protein and leptin were associated with improvement in some cognitive tests; increased risk of worsening was associated with higher blood pressure levels (memory and global cognition), HbA1c (executive / visuospatial) and IL6 (attention and processing speed); higher adiponectin decreased risk of worsening (visual memory/verbal). There was improvement in verbal, visual and working memory associated with diet, with respect to decreased caloric intake, carbohydrates and fats, and unrelated to decreased protein intake memory. There was improvement in functional assessment in relation to gait speed and lower limb strength and improvement in quality of life associated with functional capacity, showing that the intervention did not bring damage to these areas. Intervention with caloric restriction in obese elderly, in order to promote weight loss was safe and had beneficial effects in cognition.

1) Introdução

1.1) Envelhecimento, obesidade e demência: epidemiologia

A população idosa é a que mais cresce no Brasil, e segundo o IBGE¹, é previsto que ela dobre nos próximos 20 anos, passando de 23 milhões (11,3% da população) para 46,4 milhões de pessoas acima de 60 anos em 2034 (20,5% da população). O aumento da expectativa de vida é uma conquista que traz consigo diversos desafios. Embora o envelhecimento seja um fenômeno fisiológico natural, frequentemente nessa fase se manifestam condições crônico-degenerativas que, embora sejam tratáveis ou tenham longo período de evolução, podem comprometer a independência e a qualidade de vida. Entre essas condições estão a obesidade e a demência.

No Brasil, em menos de 4 décadas, de 1974/75 a 2013, a prevalência de obesidade (segundo critério da OMS) aumentou em mais de seis vezes para homens (de 2,8% para 17,5%) e em mais de duas vezes para mulheres (de 8,0% para 17,5%)². Em 2013, a prevalência de obesidade atingiu 20,2% entre aqueles acima de 65 anos, o que significa, em termos absolutos, mais de 3 milhões de idosos obesos. Obesidade é uma doença crônica de difícil tratamento, e sabe-se que aumenta o risco de muitas outras doenças como câncer, diabetes tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, osteoartrose, esteatose hepática^{3, 4}, e em adultos aumenta o risco de mortalidade. Em idosos essa associação é controversa, havendo estudos que associaram obesidade com maior⁵ ou menor risco de mortalidade^{6,7}, assim como outros que associaram perda de peso com aumento⁸ ou diminuição de risco de mortalidade⁹. Excesso de peso é um fator de risco bem definido para incapacidade física nos idosos¹⁰. Dados do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento na América Latina e Caribe)¹¹ mostravam um odds ratio para limitação em atividades básicas de vida diária de 1,63 associado a um IMC maior ou igual a 35 kg/m², e o menor risco de limitação funcional para aqueles com IMC entre 25 e 30 kg/m². Segundo o EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*)¹², em idosos, o IMC de menor risco para incapacidade foi 24 kg/m², e para óbito variou de 27,2 kg/m² (ajustado para comorbidades) a 25,1 kg/m² (excluindo fumantes e óbito precoce). A proporção de tempo de vida livre de incapacidade em relação ao tempo de vida total cai bruscamente

para aqueles com IMC igual ou maior a 30 kg/m², e de modo mais acentuado em mulheres.

Em 2013 estimava-se que houvesse no mundo 44 milhões de pessoas com demência e há previsão de aumento para 135 milhões até 2050¹³. A demência na América Latina¹⁴ atinge cerca de 7,1% dos idosos, taxa semelhante a países desenvolvidos, porém com uma prevalência maior em faixas etárias mais jovens (65-69 anos); no Brasil isso significa cerca de 1,2 milhões de pessoas com demência. Para um paciente diagnosticado com demência aos 70 anos estima-se uma expectativa de vida de cerca de 8 anos, o que representa um longo período de vida com incapacidade.

Demência é caracterizada por declínio cognitivo progressivo adquirido, cuja intensidade é capaz de interferir nas atividades profissionais e sociais da vida diária do indivíduo. Segundo a definição do DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)¹⁵, o déficit cognitivo deve compreender alteração de memória associado à alteração em pelo menos um outro domínio cognitivo. São incluídas nessa denominação demências de várias etiologias, e a mais comum entre os idosos é a doença de Alzheimer.

Os critérios do DSM- IV para Doença de Alzheimer ressaltam a importância do comprometimento de memória associada a um ou mais dos seguintes domínios cognitivos: afasia (distúrbio de linguagem), apraxia (dificuldade no manuseio/ mímica de uso de objetos sem déficit motor), agnosia (dificuldade de percepção e reconhecimento - visual, auditiva, outras) e disfunção executiva (dificuldade de planejamento e execução de tarefas). Esse comprometimento deve interferir na funcionalidade social/ocupacional do indivíduo e outras condições do sistema nervoso, sistêmicas ou tóxicas devem ser descartadas.

1.2) Demência: fatores de risco e etiologia

O principal fator de risco para o desenvolvimento de demência é a idade: estima-se que a sua prevalência aumente de cerca de 2-3% entre aqueles de 70 a 75 anos para 25% entre aqueles com 85 ou mais anos¹⁶.

A doença de Alzheimer (DA) é responsável por cerca de 50% a 65% dos casos de demência em idosos. Em estudo brasileiro, em necropsias de sujeitos com demência, 48,7% apresentavam DA, 34,5% demência vascular e 13,2% tinham características de ambas¹⁷ (demência mista).

Cerca de 5% dos casos de DA tem herança autossômica dominante, sendo a maioria de ocorrência esporádica, apresentando etiologia multifatorial. Alguns fatores de risco para a DA são sexo feminino, história familiar de DA em parentes de primeiro grau, história de traumatismo cranioencefálico, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, inflamação subclínica e presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (apoE). As manifestações clínicas, entretanto, não dependem estritamente do dano neuropatológico encontrado, mas também de um sistema de compensação que tem sido denominado reserva cognitiva. A reserva cognitiva pode ser entendida como a capacidade para otimizar o desempenho através de recrutamento de redes cerebrais alternativas. Essa “reserva” é frequentemente medida pela escolaridade, inteligência ou vocabulário. Reflete a capacidade de resistência e plasticidade das redes cognitivas em compensarem perdas relacionadas ao envelhecimento ou a doenças¹⁸. Dados de meta-análise estimaram que indivíduos com baixa escolaridade tinham risco 24% maior de evoluir com demência¹⁹.

Os achados neuropatológicos classicamente descritos da DA são os emaranhados neurofibrilares, compostos em sua maioria pela proteína tau hiperfosforilada, uma proteína fisiologicamente envolvida na estabilização dos microtúbulos do citoesqueleto dos neurônios, e as placas senis, formadas por acúmulo de peptídeo β amiloide. Esses achados estariam associados a prejuízos a conexões sinápticas, redução em neurotransmissores, morte neuronal e demência.

A proteína precursora do amiloide (APP) é uma glicoproteína transmembrana que, no sistema nervoso, participa de processos de sinaptogênese e plasticidade sináptica. É sintetizada por neurônios e é clivada por secretase: quando através da α -secretase seguida pela γ -secretase, produz um fragmento solúvel que é facilmente depurado pelo organismo. Quando é clivada pela β -secretase, produz as proteínas precursoras β amiloide solúveis (APPs- β) e resíduos C-terminal (CTF β). CTF β é então clivado pela γ -secretase produzindo os fragmentos A β com 40 ou 42 aminoácidos, que

promovem formação de agregados amiloides, e por isso essa via é chamada amiloidogênica. A depuração do A β é feita por várias vias: 1) captação via receptor por neurônios e células gliais, 2) drenagem pelo interstício através da barreira hematoencefálica, 3) degradação proteolítica por IDE (enzima degradadora de insulina) e neprilisina. Prejuízos nessas vias podem promover a acumulação de A β .

Um dos componentes encontrados nas placas amiloides cerebrais é a apolipoproteína E. A ApoE é uma glicoproteína com 299 aminoácidos sintetizada principalmente pelo fígado, sendo a principal componente das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de um grupo de lipoproteínas de alta densidade (HDL). No sistema nervoso é sintetizada por astrócitos e pela micróglia, e sob certas condições, por neurônios. O gene que codifica a ApoE está no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) e possui três isoformas principais codificadas por três haplótipos, comumente referidos como alelos: ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4. O alelo ϵ 3 contém o códon 5'-TGC-3' na posição 112, codificando cisteína e o códon 5'-CGC-3' na posição 158, codificando arginina; o alelo ϵ 2 codifica cisteína nas duas posições, enquanto o alelo ϵ 4 codifica arginina em ambas as posições. Os polimorfismos cadastrados no dbSNP (*Single Nucleotide Polymorphism Database*) correspondentes a essas alterações são respectivamente rs429358 (C471T) e rs7412 (T609C). As combinações dos três alelos dão origem a seis possíveis genótipos: ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 4/ ϵ 4, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 4 e ϵ 2/ ϵ 4. A frequência na população caucasiana em geral é de aproximadamente 8%, 78% e 14% para o ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4, respectivamente. A frequência do alelo ϵ 4 é desproporcionalmente elevada em indivíduos com DA (25% a 40%). Pessoas com um alelo ϵ 4 têm risco 3 vezes maior de desenvolver DA que pessoas com alelos ϵ 3/ ϵ 3, enquanto os homozigotos para o alelo ϵ 4 têm risco 15 vezes maior. Além disso, os portadores do alelo ϵ 4 tendem a desenvolver os sintomas de DA mais precocemente, efeito ainda mais evidente nos homozigotos. Em contraste, alguns estudos atribuem ao alelo ϵ 2 um discreto efeito protetor²⁰. Normalmente, a apolipoproteína E forma partículas de lipoproteínas lipidadas que transportam colesterol para reuso em membranas e reparo neuronal. A ApoE tem papel também no clareamento do A β . A afinidade da ligação do A β com a superfície da ApoE é dependente da isoforma (ApoE4 > ApoE3 > ApoE2) e carreadores do ϵ 4 têm a depuração do A β prejudicada. A ApoE4, ainda, de modo independente do A β , faz o

transporte de colesterol de maneira menos eficaz do que a ApoE2 e ApoE3, e promove respostas pró-inflamatórias que podem exacerbar a patogênese da DA.

Figura 1 - Diagrama da organização estrutural do gene da apolipoproteína E, posição de SNPs (*Single nucleotide polymorphism*), diferenças de aminoácidos segundo isoformas, frequências genótípicas e modelo estrutural da Apolipoproteína E (isoforma E3 e E4)

(adaptado de Hauser, 2011²¹ e Zong, 2008²²).

Alguns fatores de risco cardiometabólicos estão relacionados tanto à DA, quanto à demência vascular; a seguir relacionaremos os principais.

Obesidade: pesquisas mostram resultados conflitantes na relação entre peso e risco de demência: algumas mostram associação entre obesidade e demência, outras entre baixo peso e demência. Esse contraste pode ser provavelmente explicado pelo intervalo de tempo entre a avaliação de índice de massa corporal (IMC) e o diagnóstico de demência²³.

Vários estudos longitudinais mostram a obesidade na vida adulta como fator de risco para Doença de Alzheimer (DA) em idosos^{24, 25, 26, 27, 28}. Revisão sistemática sobre IMC e demência²⁹, que incluiu oito estudos longitudinais, com 28.697 participantes, mostrou um risco de demência significativamente aumentado com IMC elevado, após excluir da análise os pacientes que desenvolveram demência no início do seguimento. Esta associação foi mais forte em estudos que seguiram pacientes mais jovens e por mais tempo, e ainda foi mais importante entre mulheres do que entre homens.

Outros estudos mostraram associação contrária: o estudo PAQUID³⁰ acompanhou mais de 3000 indivíduos por 8 anos e mostrou que aqueles com IMC < 21 kg/m² apresentavam maior risco de demência que aqueles com IMC entre 23 kg/m² e 26 kg/m². É comum o quadro clínico da DA ser precedido por perda de peso em até 10 anos, e pacientes com DA sem um déficit óbvio em ingestão alimentar perdem em média 20% mais peso do que idosos sem demência³¹; isso justifica parcialmente que estudos que acessam apenas o peso ou IMC na época do diagnóstico da demência não mostrem a mesma associação entre IMC e declínio cognitivo.

A obesidade está diretamente relacionada a alterações nas funções endócrinas e metabólicas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, esse tecido aumenta a capacidade de síntese de moléculas com ação pró-inflamatória, como a proteína C reativa (PCR), o TNF- α , a interleucina-6 (IL-6), a leptina, a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), o fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), a proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), a molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM), o angiotensinogênio, o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e diminui a produção de adiponectina, que apresenta ação anti-inflamatória^{32 33}.

Leptina é uma importante adipocina, sua secreção tem relação com a quantidade de adipócitos, ela é transportada ativamente através da barreira hematoencefálica, e participa da regulação de ingestão alimentar e peso corporal através de ativação de receptores hipotalâmicos. Sabe-se que a deficiência de leptina pode levar à obesidade de início precoce, contudo a maioria dos obesos apresenta resistência à ação da leptina. Além disso, receptores de leptina também são expressos em regiões do sistema nervoso central não relacionadas à homeostase. No hipocampo, área do cérebro envolvida na aprendizagem e memória, constatou-se que a leptina facilita a indução de plasticidade

sináptica³⁴. A leptina converte a potencialização de curto prazo da transmissão sináptica em potencialização de longo prazo. O mecanismo subjacente a este efeito envolve a facilitação da função do receptor do NMDA, pois a leptina aumenta rapidamente cálcio intracelular induzido por NMDA. A disfunção deste processo pode contribuir para o déficit cognitivo associado ao diabetes e à obesidade³⁵. A leptina pode reduzir o peptídeo A β extracelular bloqueando a ação da B-secretase e aumentando a recaptação por endocitose dependente de ApoE³⁶. Além disso, a leptina parece promover a fosforilação (e desativação) de glicogênio sintase-quinase beta (GSK-3 β), o principal responsável pela hiperfosforilação da tau³⁷. Um estudo com ratos obesos com deficiência no receptor de leptina mostrou melhora de memória com uso de leptina intrahipocampal³⁸. Em estudos longitudinais, altos níveis de leptina foram associados a um menor risco de demência e volume cerebral maior nos 4 a 8 anos seguintes^{39 40}. Por outro lado, estudo com ressonância em idosos mostrou que aqueles com níveis mais altos de leptina plasmática (obesos) tinham maior atrofia cerebral global⁴¹. O nível plasmático de leptina pode não ser uma boa medida para estimar a leptina cerebral, pois ela depende de transporte ativo para ultrapassar a barreira hematoencefálica e obesos frequentemente possuem uma resistência central à leptina. No líquido de pacientes com DA e no tecido hipocampal há aumento nos níveis de leptina, entretanto, há diminuição de receptores de leptina, mostrando uma desregulação nessa sinalização⁴².

Adiponectina é uma adipocina cuja produção se correlaciona inversamente com a massa de gordura, e possui atividade anti-inflamatória, antiangiogênica, antiaterogênica e vasodilatadora, e tem ação central em regulação de homeostase energética. Tem receptores em hipocampo e parece ter efeito neuroprotetor mediado por ativação de AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofostato) e pela supressão de NF κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) diminuindo a toxicidade neuronal do peptídeo A β ⁴³. Estudos associando níveis de adiponectina e progressão para demência ainda têm apresentado resultados contraditórios; em homens baixos, níveis de adiponectina plasmática já foram associados a comprometimento cognitivo⁴⁴, mas outro estudo mostrava maiores níveis de adiponectina na plasma e no líquido em sujeitos com comprometimento cognitivo, comparados a controles⁴⁵.

A grelina é um hormônio produzido pelo estômago e sabe-se que auxilia na promoção de sensações de fome mas, além disso, estudos vêm mostrando que pode afetar a cognição. Injeção intraventricular de grelina melhorou a memória em cobaias, com um efeito dose-dependente⁴⁶. Foi mostrado que a grelina circulante liga-se a neurônios da formação hipocampal, promovendo geração da potencialização de longo prazo⁴⁷. Os níveis de grelina no cérebro são alterados em pacientes com Alzheimer, o que sugere que as mudanças no sistema de sinalização da grelina pode de fato contribuir para a fisiopatologia da DA⁴⁸.

Outras adipocinas como visfatina, RBP-4 (*retinol-binding-protein-4*) e resistina têm sido pesquisadas principalmente em modelos experimentais e a sua associação com demência e seu papel em humanos ainda necessitam ser mais estudados⁴⁹.

Hipercolesterolemia: estudos longitudinais têm mostrado que quando diagnosticada no adulto pode aumentar o risco futuro de demência, DA e demência vascular, porém como o colesterol pode cair nos estágios iniciais da demência essa associação é enfraquecida⁵⁰. O efeito da hipercolesterolemia na demência pode ser modulado pelo genótipo da ApoE, com alguns estudos sugerindo que a associação entre hipercolesterolemia e demência seja mais forte entre não-carreadores do alelo $\epsilon 4$ ⁵¹.

Hipertensão arterial: a sua relação com demência ainda é controversa, e aparentemente não é linear, com alguns estudos mostrando uma associação em “U”, com risco aumentado tanto para valores mais altos como para mais baixos de pressão⁵². Outros estudos verificaram associação entre mudanças em pressão arterial ao longo do tempo e uso de antihipertensivos com DA⁵³. Já foi mostrado que em adultos jovens níveis mais altos de pressão arterial foram relacionados a pior desempenho em testes cognitivos.⁵⁴

Diabetes: aumenta o risco de DA em 1,5 a 2 vezes e de demência vascular em 2 a 2,5 vezes⁵⁵, e risco de déficit cognitivo, demência e de atrofia hipocampal⁵⁶ já foi associado a maiores valores de glicemia mesmo em não-diabéticos⁵⁷. Embora o risco aumentado de doença cerebrovascular seja uma explicação, ela parece não ser a única; algumas outras explicações são: 1) glicotoxicidade: efeitos da hiperglicemia são mediados por influxo aumentado de glicose pelas vias do poliol e hexosamina, por distúrbios de vias de segundo-mensageiro, por desbalanço entre geração e eliminação de

espécies reativas de oxigênio e por glicação avançada de proteínas funcionais e estruturais, causando mudanças microvasculares no cérebro; 2) hiperinsulinemia: receptores de insulina estão distribuídos no cérebro, e em particular abundância no hipocampo e córtex. Em pacientes com DA, o número de receptores de insulina está aumentado e a sinalização através desses receptores de insulina está prejudicada, o que poderia ser qualificado como resistência à insulina em SNC. A insulina também afeta o metabolismo amilóide, aumentando a produção de A β e diminuindo sua depuração concorrendo pela mesma enzima que promove sua proteólise, a IDE (enzima degradadora de insulina); 3) hipoglicemia: episódios de hipoglicemias graves iatrogênicas já foram associados a maior risco de demência⁵⁸; 4) estresse oxidativo: o aumento anormal de níveis de espécies reativas de oxigênio pode levar à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo, ambos associados a resistência à insulina e à DA. O estresse oxidativo provocado pelo A β é bloqueado por insulina, aparentemente através da ativação da AKT e prevenção da ativação anormal do receptor de NMDA; a disfunção de receptor de NMDA parece ter um papel no estresse oxidativo e na sinalização defeituosa da insulina na DA⁵⁹. Um estudo experimental em ratos Zucker obesos mostrou também pior desempenho em aprendizagem hipocampo-dependente, associado à diminuição de transportadores GLUT4 hipocampais⁶⁰. Há poucos estudos mostrando que intervenção farmacológica objetivando controle glicêmico pode levar à melhora ou estabilização de déficits de memória em diabéticos⁶¹.

Inflamação subclínica: a reação inflamatória ativada pela micróglia e astrócitos é importante elemento na fisiopatologia da DA, essa resposta é presumivelmente iniciada pelo A β ou por fibrilas amilóides, levando a aparecimento de marcadores pró-inflamatórios de superfície (CD 36, CD 49, CD45), produção de interleucinas, citocinas pró-inflamatórias como IL-1B, IL-6, IL-8 e TNF- α , interferons, componentes do complemento e espécies reativas de oxigênio liberadas pela micróglia reativa. Os estudos com marcadores inflamatórios periféricos têm resultados variáveis, e em meta análise de Koyama e col.⁶², a aumento de proteína C reativa foi associada a um aumento de risco de 45% em demência por todas as causas e 21% em DA, IL-6 aumentada foi associada a um aumento de 32% no risco de demência.

Apneia do sono: a síndrome da apneia do sono (SAOS) pode afetar a estrutura (diminuição de corpos mamilares), o metabolismo cerebral e aumentar a resistência ao

fluxo vascular. Estudo de ressonância funcional mostrou em testes de atenção e aprendizado uma ativação compensatória em regiões parietais e pré-frontais em pacientes com apneia. Modelos animais mostram a hipóxia intermitente provocando aumento de produção de $A\beta^{63}$, fosforilação de tau e de apoptose no hipocampo. A SAOS prejudica o desempenho em atenção e concentração, e de modo mais limitado afeta a memória e a função executiva⁶⁴. Carreadores da APOE $\epsilon 4$ apresentam maior risco de SAOS⁶⁵ e nestes, o índice de apneia apresenta correlação com déficit de memória. Em um estudo longitudinal de base populacional em Taiwan, a presença de SAOS aumentou o risco de um diagnóstico de demência nos 5 anos seguintes em 6 vezes para homens de 50-59 anos e em 3,2 vezes para mulheres com 70 anos ou mais.⁶⁶

Dieta: as evidências de aumento de risco de demência devido a componentes da dieta ainda são controversas e vêm em sua maioria de estudos observacionais. Há estudos que sugerem que dietas ricas em gordura saturada ou trans⁶⁷ ou dietas pobres em gorduras insaturadas podem aumentar o risco de DA ou declínio cognitivo⁶⁸. Modelos experimentais com dieta rica em colesterol⁶⁹ e com dietas ricas em gordura e frutose⁷⁰ já mostraram levar a alterações hipocâmpais. No estudo de Framingham, indivíduos no quartil superior de consumo de ácido docohexaenoico (DHA) tiveram menor risco de demência nos 9 anos seguintes⁷¹. Estudos observacionais relataram menor declínio cognitivo naqueles que aderiam à Dieta Mediterrânea⁷² e à DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*)⁷³. O consumo de frutas e vegetais já foi associado também a menor risco de demência⁷⁴.

Tabagismo: é um fator de risco bem conhecido para doenças cardiovasculares, risco que se estende para demência vascular. Em meta-análise¹⁹ também foi estimado um aumento de risco de 31% de DA relacionado ao tabagismo na vida adulta, possivelmente através de aumento de estresse oxidativo e inflamação.

Depressão: múltiplos estudos sugerem que histórico de depressão em idosos possa ser um fator de risco para demência em geral (OR=1,96), demência vascular (OR=2,53) e DA (OR=1,85)⁷⁵. Acredita-se, entretanto, que parte dessa associação seja decorrente do aparecimento de sintomas depressivos como uma manifestação precoce da própria demência⁷⁶. Há evidências de alterações na substância branca cerebral similares em depressão e demência, indicando provavelmente uma via comum de dano

neuronal. Depressão tradicionalmente é considerada uma causa reversível de queixas cognitivas, entretanto nem sempre observa-se resolução de queixas cognitivas acompanhando melhora de humor; não está bem estabelecido ainda o papel dos antidepressivos no desempenho cognitivo⁷⁷.

A maioria dos fatores de risco anteriormente citados para demência também são associados à obesidade, excetuando-se o tabagismo, ligado a menor IMC. A associação do genótipo da apolipoproteína E com obesidade ainda é controversa: há estudos associando a presença do alelo $\epsilon 2$ com maior circunferência de cintura e IMC^{78,79}, mas também há estudos que não mostraram associação e ainda estudo associando presença de alelo $\epsilon 4$ a obesidade mais grave⁸⁰.

1.3) Comprometimento cognitivo leve

Cognição é um termo utilizado para a descrição do funcionamento mental superior do indivíduo, e engloba as habilidades de perceber, lembrar, tomar decisões, planejar, organizar e produzir respostas adequadas⁸¹. O envelhecimento normal não provoca alterações na inteligência cristalizada, composta de habilidades verbais, sociais e informação sobre o uso de linguagem. Entretanto, habilidades fluidas, como velocidade de decisão, eficiência da memória de trabalho e desempenho em testes de inteligência geral declinam com o envelhecimento⁸². Esse declínio, em geral, não compromete a funcionalidade⁸³, e é parcialmente dependente da escolaridade prévia, contexto cultural, inteligência, herança genética e doenças associadas. Queixas cognitivas são comuns, estando presentes em 25 a 50% dos idosos na comunidade⁸⁴, porém nem sempre representam um quadro patológico. Sinais de declínio cognitivo estão presentes no início de quadros demenciais, e frequentemente são difíceis de diferenciar do envelhecimento normal.

A maioria dos fatores de risco descritos anteriormente para demências em geral, ou para DA em particular, levam a um dano progressivo e acumulativo, que se desenvolve ao longo de vários anos até que existam manifestações clínicas. Antes de apresentarem um quadro clínico demencial clássico, os pacientes atravessam uma fase em que, embora apresentem queixas e algum declínio cognitivo, não é possível

diagnosticar com certeza que irão evoluir para demência, visto que algumas queixas e sinais podem se sobrepor ao esperado no envelhecimento normal. Para caracterizar esse grupo, surgiu o conceito de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)⁸⁵. As definições variam na literatura, mas a maioria estabelece que haja declínio cognitivo mensurado objetivamente ou queixa subjetiva, com preservação das atividades da vida diária e atividades instrumentais complexas intactas ou minimamente comprometidas⁸⁶. Pode-se classificar os pacientes com CCL em 4 grupos segundo o domínio cognitivo afetado: 1) CCL amnésico de único domínio, quando apenas a memória é deficitária; 2) CCL amnésico de múltiplos domínios, quando memória e pelo menos mais um domínio está comprometido; 3) CCL não-amnésico de único domínio, quando um domínio que não a memória está comprometido (função executiva, atenção, praxia, linguagem, viso-espacial); 4) CCL não-amnésico de múltiplos domínios. A classificação quanto ao tipo de déficit auxilia na tentativa de prever a progressão do declínio, por exemplo, CCL de múltiplos domínios amnésico⁸⁷ tem sido associado a maior risco de progressão. Estima-se que pacientes com CCL possam evoluir para demência em 4 a 12% ao ano, enquanto a incidência anual de demência na mesma faixa etária na população em geral seria de 1 a 3%. Na sua maioria, fatores conhecidos de risco para demência também são fatores de risco de conversão de CCL para demência, como a presença do alelo e4 da ApoE⁸⁸, déficit importante de memória de evocação tardia⁸⁹, fatores de risco cardiovascular e idade avançada.

Esse grupo gera um interesse especial como alvo de estratégias para pesquisar riscos e prevenir a evolução para demência.

Diversas intervenções farmacológicas já foram testadas, mas até o momento não existe nenhuma droga aprovada para uso clínico que possa diminuir o risco de demência⁹⁰.

Protocolos clínicos com atividade física, com duração de 6 a 12 meses mostraram melhora modesta em alguns testes cognitivos^{91,92}, assim como protocolos de reabilitação cognitiva⁹³, entretanto ainda não é clara a durabilidade desses efeitos.

Intervenções dietéticas: dados de ensaios clínicos em humanos utilizando modificação dietética ou suplementação com um nutriente específico são insuficientes ainda para estabelecer o seu papel na prevenção de DA. Estudos com suplementação de

ômega 3 não mostraram efeito em desempenho cognitivo em pacientes com DA⁹⁴. Entretanto, em pacientes com DA muito leve um estudo com suplementação de DHA (ácido docosaexaenoico) (1,7g/dia) e EPA (ácido eicosapentaenoico) (0,6g/dia) por 1 ano foi capaz de diminuir o declínio cognitivo. De modo similar, 3 estudos clínicos com pacientes com CCL mostraram benefício com suplementação de DHA e EPA⁹⁵. Embora existam diversos estudos longitudinais correlacionando Dieta Mediterrânea a um menor risco de declínio cognitivo, não há ensaios clínicos em pacientes com CCL ou DA comprovando essa hipótese.

Restrição calórica: os efeitos de diminuir a ingestão calórica mantendo a disponibilidade de micronutrientes tem atraído significativa atenção desde que foi demonstrado que pode estender a longevidade em animais. A restrição calórica melhora a sensibilidade à insulina, a função autonômica e pode adiar o surgimento de processos relacionados ao envelhecimento. Em humanos, já foi mostrada também a diminuição de gordura abdominal, de citocinas pró-inflamatórias, de espécies reativas de oxigênio e de lipídeos ateroscleróticos no plasma. Seu potencial neuroprotetor também tem sido explorado: restrição calórica melhora a resiliência sináptica a dano metabólico e oxidativo, e modula número, estrutura e estado funcional das sinapses; provoca liberação de fatores neurotróficos, aumenta atividade elétrica e sináptica em circuitos neuronais, estabiliza níveis de receptores de glutamato responsáveis por transmissão excitatória que estão relacionados à aprendizagem e à memória hipocampo-dependente⁹⁶. Restrição calórica prolongada em cobaias mostrou melhora de memória de trabalho⁹⁷; quando combinada restrição calórica com exercício físico em ratos, houve prevenção de declínio cognitivo acompanhado de aumento de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*)⁹⁸. Em humanos, o estudo ENCORE⁹⁹ (*Exercise and Nutrition Interventions for Cardiovascular Health*) incluiu adultos (idade média de 52 anos) com hipertensão, sedentarismo e sobrepeso; intervenção combinando exercício e restrição calórica mostrou melhora em função executiva e velocidade psicomotora. Estudo de Witte et al.¹⁰⁰ com voluntários saudáveis (idade média de 60,5 anos e IMC médio de 28 kg/m²) mostrou melhora de teste de memória verbal após 3 meses de restrição calórica, acompanhando queda de proteína C reativa e níveis de insulina. Estudo de Napoli et al.¹⁰¹ com pacientes mais velhos (média de 70 anos) e mais obesos (IMC 37 kg/m²) submetidos a dieta, exercício, ambos combinados ou controle, mostrou melhora com

dieta ou com dieta combinada com exercício em teste global de cognição (3MS) e testes de função executiva comparados com controle, porém os efeitos do exercício sozinho ou do exercício combinado com dieta foram similares. Estudos de obesos submetidos à cirurgia bariátrica já mostraram melhora de memória^{102, 103} e de função executiva¹⁰⁴, com reversão de metabolismo cerebral exacerbado em região de giro cingulado posterior direito e lobo posterior de cerebelo em estudo com tomografia por emissão de pósitrons.

Em idosos, a proposta de restrição calórica levando a perda de peso provoca algumas considerações adicionais sobre o risco da intervenção¹⁰⁵. Somente pelo efeito do envelhecimento, a massa livre de gordura diminui em cerca de 40% entre os 20 e os 70 anos, e diminuições adicionais teriam o potencial de piorar a incapacidade, principalmente em pacientes sarcopênicos. Em estudos observacionais perda de peso e “ciclagem” de peso já foram associadas a maior incidência de incapacidade¹⁰⁶, porém em estudo clínico com idosos obesos com osteoartrose, a perda intencional de peso com exercício correlacionou-se com melhora de funcionalidade e mobilidade¹⁰⁷. Idosos com peso normal apresentam maior risco com perda de peso do que indivíduos obesos¹⁰⁸.

Não há estudos com restrição calórica em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência.

2) **Objetivos**

2.1) Objetivo primário:

Analisar o efeito da perda de peso induzida por restrição calórica sobre a função cognitiva de idosos obesos com CCL.

2.2) Objetivos secundários

Verificar a correlação entre a variação de função cognitiva com parâmetros metabólicos, inflamatórios, composição corporal, índice de massa corporal e dieta, de acordo com fatores de risco associados.

Analisar efeitos da perda de peso sobre funcionalidade e qualidade de vida.

3) Casuística e métodos

3.0) Aspectos éticos:

O projeto foi executado após aprovado pela Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq), sob o protocolo número 0706/10 (anexos A, B, C). Foram incluídos pacientes que concordaram, através da assinatura do Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo D), com os procedimentos da pesquisa. O TCLE foi obtido mediante leitura em voz alta por um profissional da área médica para o paciente no dia da triagem.

O projeto foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT 01286389) e obteve financiamento FAPESP (2011/06194-6).

3.1) Tipo de estudo: foi realizado um ensaio clínico prospectivo, de 12 meses de duração, randomizado 1:1 para grupo tratamento convencional e tratamento intensivo, envolvendo idosos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). O estudo foi aberto, exceto pela avaliação neuropsicológica, em que as avaliadoras foram mantidas cegas para o grupo de origem dos pacientes.

3.2) Amostra

3.2.1) Critérios de inclusão:

- 60 anos ou mais,
- índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$
- independentes para a maior parte das atividades instrumentais da vida diária
- alfabetizados,
- capazes de caminhar
- presença de Comprometimento Cognitivo leve*.

* O diagnóstico de comprometimento cognitivo leve foi considerado segundo os critérios do *European Consortium on Alzheimer's Disease*¹⁰⁹: 1) queixa subjetiva de cognição pelo paciente ou familiar; 2) o sujeito e/ou o informante relata um declínio no funcionamento cognitivo durante o ano anterior; 3) transtorno cognitivo evidenciado pela avaliação clínica: comprometimento em memória ou outro domínio cognitivo; 4) comprometimento cognitivo não tem repercussões maiores em vida diária, entretanto,

pode haver relato de dificuldades em atividades complexas do dia a dia; 5) ausência de demência. A seguir, foi realizado diagnóstico de subtipo de CCL (amnésico, múltiplos domínios ou único domínio, não-amnésico).

3.2.2) Critérios de exclusão:

- Perda de peso maior do que 3 kg nos 2 meses anteriores
- Presença de doenças não controladas que potencialmente interferissem no metabolismo e variação de peso ou cujo tratamento influenciasse o desempenho cognitivo, como depressão maior, bulimia, hipotireoidismo, doença de Cushing, insuficiência cardíaca, neoplasia nos últimos 3 anos, alcoolismo, doenças infecciosas e autoimunes em atividade.
- Uso de medicamentos antiobesidade, benzodiazepínicos, neurolépticos ou terapia de reposição estrogênica nos 2 meses anteriores.
- Cirurgia bariátrica prévia.
- Déficit sensorial grave.

3.2.3) Tamanho da Amostra:

O tamanho da amostra foi definido a partir de um trabalho prévio¹¹⁰ em que pacientes com declínio cognitivo sem tratamento apresentavam declínio anual médio de 3,76 (desvio-padrão = 4,34) pontos no teste CAMCog, um teste global de cognição. Considerando que os pacientes do atual estudo submetidos à intervenção intensiva poderiam manter seu déficit estável e o grupo tratamento convencional teria o declínio esperado para o período, com confiança de 95% e poder de 90%, a amostra necessária seria de 40 pacientes em cada grupo, já considerando uma perda possível de 25% dos pacientes.

3.3) Triagem:

O recrutamento de voluntários foi realizado entre março de 2011 e maio de 2012. Foi realizada extensa divulgação sobre a pesquisa e critérios para o voluntariado por meio de cartazes, folhetos informativos distribuídos no Hospital das Clínicas e arredores, entrevistas em rádio, notas em jornais de circulação local, em páginas da internet ligadas ao Hospital das Clínicas, à USP, e em páginas com assuntos

relacionados à terceira idade, saúde e emagrecimento. Foram ainda enviadas cartas com divulgação para as Unidades Básicas de Saúde do Município de São Paulo. Os interessados poderiam entrar em contato por telefone ou por correio eletrônico. A seleção deu-se por etapas. Após o contato inicial, o interessado era contatado por telefone, eram explicados os objetivos da pesquisa, a duração, a frequência prevista de visitas e o público-alvo, e eram feitas perguntas para triagem inicial da amostra. A triagem telefônica incluiu perguntas que permitiriam determinar a exclusão sem a necessidade de testes, como escolaridade, idade, peso, altura, medicamentos em uso, realização prévia de cirurgia bariátrica, tratamento oncológico, neurológico, e ainda a disponibilidade de comparecer ao programa por pelo menos um ano. Caso não fossem identificados fatores de exclusão, era agendada triagem ambulatorial, com entrevista clínica e testes complementares. Casos compatíveis eram submetidos a teste neuropsicológico e avaliação clínica para confirmação ou não de CCL. Os escores nos testes realizados foram comparados com dados normativos para mesma escolaridade idade, quando disponíveis, na população brasileira. Caso fosse confirmado CCL, o paciente era incluído e então randomizado.

3.4) Randomização

Os pacientes foram sorteados para grupo convencional e grupo intensivo após a confirmação de critérios de inclusão e exclusão e bateria neuropsicológica inicial. A randomização ocorreu em 3 blocos de 20 a 30 pacientes, e a entrada foi controlada de forma a manter homogeneidade quanto à distribuição por sexo e escore inicial de CAMCog.

3.5) Intervenção

Ambos os grupos receberam ao início do acompanhamento orientação breve para a prática de atividade física.

Os pacientes do grupo convencional receberam assistência médica ambulatorial por 12 meses.

Os pacientes do grupo intensivo receberam:

- Assistência médica ambulatorial por um período de 12 meses, com no mínimo 6 atendimentos individuais, direcionada para controle de comorbidades e perda de peso.

-Orientação alimentar: por meio de no mínimo 2 atendimentos individuais e de sessões em grupo, com duração de 1 hora, semanais por 4 meses, e quinzenais por 2 meses e mensais até o término de 12 meses. O plano alimentar foi definido individualmente, com recomendação de restrição calórica de cerca de 500 kcal por dia, até um mínimo de 1200 kcal/dia, de modo a promover perda de cerca de até 0,5 kg por semana, contendo 1 g de proteína por quilograma de peso corporal por dia, rica em fibras, vegetais e alimentos integrais. A meta de perda de peso no período foi de 10% do peso corporal inicial. As atividades em grupo consistiram em aulas sobre educação nutricional, composição de alimentos e sua importância para a saúde, preparação de alimentos, técnicas de auto-monitoração de peso, de comportamento alimentar e contagem de calorias.

3.6) Métodos de avaliação e variáveis de estudo:

- 1) Dados sociodemográficos: idade, gênero, escolaridade em anos de estudo.
- 2) Dados clínicos: relato de comorbidades prévias, índice de comorbidades de Charlson¹¹¹ (anexo F), tabagismo prévio ou atual, medicações em uso.
- 3) Dados antropométricos¹¹²: peso, altura, IMC, circunferência de cintura, circunferência de quadril, na admissão e após 12 meses. A circunferência de cintura foi medida no ponto médio aproximado entre a margem inferior da última costela palpável e a parte superior da crista ilíaca, circunferência do quadril foi medida em torno da porção mais larga do quadril, a altura medida com um estadiômetro fixo, o peso (em kg) foi medido em uma balança digital calibrada, sem sapatos e com roupas leves. IMC (índice de massa corporal) foi calculado como o peso (kg) dividido por altura ao quadrado (m^2).
- 4) Composição corporal por bioimpedância, na admissão e após 12 meses. A composição corporal foi medida com InBody 720 (Biospace, Coreia)¹¹³, um analisador de composição corporal por impedância, multifrequencial, que faz leituras do corpo usando oito eletrodos, que medem a resistência em cinco frequências específicas (1 kHz, 50 kHz, 250 kHz, a 500 kHz e 1 MHz) e reactância em três frequências específicas

(5 kHz, 50 kHz e 250 kHz). Foi estimada a massa de gordura corporal, a massa livre de gordura (MLG) e a porcentagem de gordura corporal.

5) Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas através de um esfigmomanômetro automático (HEM-780, Omron) após 10 minutos de repouso, na posição sentada, com o manguito Comfit no braço esquerdo do paciente.¹¹⁴

6) Dosagens laboratoriais séricas: glicose, hemoglobina glicada (por cromatografia líquida de alta eficiência, certificado pelo NGSP-EUA), insulina (por eletroquimioluminescência com kit Elecsys – Roche Diagnostica), perfil lipídico, leptina (por ELISA, kit *Human Leptin* “Dual Range” – Merck Milipore), adiponectina por ELISA, kit *Human Adiponectin*– Merck Milipore). Realizadas no Laboratório Central e no LIM 42 (Laboratório de Hormônios e Genética Molecular)/HC-FMUSP na admissão e após 12 meses. A dosagem de insulina e valor de HOMA-IR¹¹⁵ de pacientes que faziam uso de secretagogo de insulina ou insulina não foram incluídos na análise.

7) Dosagem da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no plasma com Kits comerciais *Quantikine HS ELISA High Sensitivity*, marca R&D, através de técnica de ensaio imunoenzimático do tipo “sanduíche”. A IL-6 e o TNF- α foram determinados por meio de ensaio com valores de referência de 0,429-8,87 pg/mL e 0,0-2,139 pg/mL, respectivamente. Realizadas no Laboratório de Imunologia do InCor/ HC-FMUSP, na admissão e após 12 meses.

8) Pesquisa do polimorfismo da apolipoproteína E¹¹⁶: foi realizada extração de DNA pelo método de “*salting out*”¹¹⁷ e a pesquisa do polimorfismo por PCR em tempo real (*Polymerase chain reaction – real time*)¹¹⁸. Realizada no Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da FMUSP.

Foram utilizados 2 ensaios (tabela 1) do tipo *TaqMan SNP Genotyping* (*Applied Biosystems*), que contém iniciadores (*primers*) desenhados para a região próxima do polimorfismo e um par de sondas marcadas com fluoróforos específicos para cada alelo (VIC e FAM). A sonda *Taqman* possui na extremidade 5' uma molécula fluorescente com função *reporter*, isto é, que exibe fluorescência quando há complementaridade com o DNA examinado. Na extremidade 3', há uma molécula supressora (*quencher*) cuja função é ocultar o sinal fluorescente, caso a sonda não hibridize. À medida que a sonda hibridizada é clivada pela atividade exonucleásica da enzima Taq® DNA Polimerase, o

efeito do supressor deixa de acontecer, liberando a fluorescência da sonda, de modo que este sinal fluorescente é captado pelo equipamento de PCR em tempo real.

Tabela 1 - Ensaios utilizados para pesquisa de polimorfismos do gene da apolipoproteína E:

Assay ID	SNP	posição mRNA	SNP ID	Context Sequence ([VIC/FAM])
C__3084793_20	C130R	C471T	rs429358	GCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTG[C/T] GCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGG
C__904973_10	R176C	T609C	rs7412	CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T] GCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGC

Amplificação e leitura: Os tubos foram colocados no termociclador (*7500 Real Time PCR System, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*), onde é realizada uma programação dos parâmetros em programa computacional (SDS - *Sequence Detection System version 1.2, 7500 Systems SDS Software, Applied Biosystem*). Foram utilizadas as seguintes condições de termociclagem para amplificação: 60°C por 30 segundos (pré-leitura), 95°C por 10 minutos (desnaturação), 40 ciclos de 92°C por 15 segundos (desnaturação) e 60°C por 1 minuto (hibridização/ extensão), seguido de 60°C por 30 segundos, ocorrendo a leitura da fluorescência de FAM e VIC a cada ciclo de amplificação. O programa computacional controla a captação dos sinais luminosos por células fotoelétricas, correlacionando a fluorescência medida com o ciclo da programação da temperatura, e após o término da reação, considerando curvas-padrão pré-existentes, permite determinação dos alelos das amostras. Foi verificado o genótipo para os alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ considerando a combinação dos resultados desses dois polimorfismos, segundo a tabela abaixo:

Tabela 2 - Genótipos e troca de aminoácidos associadas com polimorfismos para o gene da apolipoproteína E:

$\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$	112 (rs429358)		158 (rs7412)	
status	genótipo	aminoácido	genótipo	aminoácido
$\epsilon 2\epsilon 2$	TT	cys/cys	TT	cys/cys
$\epsilon 2\epsilon 3$	TT	cys/cys	TC	cys/arg
$\epsilon 2\epsilon 4$	TC	cys/arg	TC	cys/arg
$\epsilon 3\epsilon 3$	TT	cys/cys	CC	arg/arg
$\epsilon 3\epsilon 4$	TC	cys/arg	CC	arg/arg
$\epsilon 4\epsilon 4$	CC	arg/arg	CC	arg/arg

(modificada de Belbin, 2007)¹¹⁹

9) Avaliação da presença de depressão, com o módulo “Episódio depressivo maior” do “*Mini International Neuropsychiatric Interview*” (MINI) (anexo F), uma entrevista diagnóstica padronizada breve que permite diagnóstico compatível com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, revisão 10 (CID-10)¹²⁰

10) Avaliação de independência para atividades instrumentais de vida diária (anexo G): escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária¹²¹ (AIVD, Lawton) inclui 9 atividades tais como: utilizar o telefone, realizar compras, preparar refeições, utilizar meios de transporte e manter o controle financeiro. As primeiras alternativas das respostas representam independência na função que está sendo avaliada, cada uma dessas respostas corresponde a um ponto; as segundas alternativas significam capacidade com ajuda, correspondem a dois pontos; as terceiras alternativas significam dependência, equivalem a três pontos. A pontuação de 19 a 27 pontos indica independência, de 10 a 18 dependência parcial e abaixo de 10 pontos dependência importante.

11) Montreal Cognitive Assessment (MoCA)^{122, 123, 124}: foi originalmente desenvolvido para detectar comprometimento cognitivo leve em pacientes com pontuação entre 24 e 30 no MEEM. Os seguintes domínios cognitivos são representados: memória (imediate e tardia de 5 palavras), habilidades visuo-espaciais (teste do desenho do relógio e do cubo), funcionamento executivo (alternância de tarefas, fluência fonêmica, abstração verbal), atenção (detecção de alvo, subtração seriada, extensão de dígitos direta e inversa), linguagem (confrontação, nomeação, repetição de sentenças) e orientação (tempo e espaço). A pontuação varia de 0 a 30 e o ponto de corte sugerido para comprometimento cognitivo leve é 26. Deve-se somar 1 ponto para pacientes com menos de 12 anos de escolaridade. Pode ser administrado em 10 minutos (anexo H).

12) Quociente de Inteligência estimado (QI)¹²⁵: destina-se a avaliar a inteligência pré-mórbida. Foi estimado a partir das pontuações ponderadas em dois testes: 1) Vocabulário (WAIS – III): avalia o estoque léxico e semântico. A tarefa consiste em o sujeito dar o significado ou definição de diferentes palavras, sendo um total de 33 palavras, varia de 0 a 66 pontos. 2) Raciocínio Matricial: avalia abstração não verbal e é

composto por quatro tipos de tarefas: completar padrões, classificação, analogia e raciocínio serial. O sujeito olha uma matriz, em que está faltando uma parte, e deve identificar a parte que completa a matriz entre as cinco opções que são fornecidas. Escore máximo 26 pontos.

13) Avaliação cognitiva global: (na admissão e após 12 meses)

a) Escala Subjetiva de Queixas de Memória (EQM)¹²⁶: é derivada do CAMDEX (*The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*) e foi desenvolvida de forma que quanto mais queixas, e quanto mais estas tenham interferência na vida do indivíduo, maior será a pontuação que varia de zero a 21. Avalia a percepção da memória pelo próprio paciente (anexo I).

b) IQCODE¹²⁷ (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly*): o Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos é composto de 26 questões para as quais um informante ou o próprio paciente compara seu desempenho atual com o de dez anos atrás, classificando a resposta como “muito melhor”, “um pouco melhor”, semelhante, “um pouco pior” ou muito pior”, com pontuação variando de 1 a 5. É realizada a média entre as questões, e o escore 3 indica que não houve mudança percebida (anexo J)

c) Mini Exame do Estado Mental^{128 129} (MEEM): é o teste de cognição global mais utilizado mundialmente. É composto de itens que avaliam orientação espacial e temporal, memória imediata, evocação, memória de procedimento e linguagem. O escore varia de 0 a 30 pontos (anexo K).

d) CAMcog¹³⁰: é um teste global de cognição e pertence à sessão B do CAMDEX (*Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*). Neste teste são avaliados orientação, memória, linguagem, atenção, cálculo, praxias, pensamento abstrato e percepção. Apresenta 60 itens, incluindo as 19 questões do MEEM; tem escore máximo de 107 pontos. É sensível para detectar declínio cognitivo ao longo do tempo, e tem versão traduzida e validada para o português (anexo L).

e) Teste breve de memória visuoespacial ou *Brief Visuospatial Memory Test-revised* (BVMT-R)¹³¹: é composto por seis figuras geométricas simples apresentadas

por 10 segundos. Em seguida, o paciente reproduz quantas figuras conseguir lembrar, observando localização e forma. Para a evocação imediata, é apresentada por três vezes ao paciente a prancha com as formas, sendo que o mesmo é encorajado a melhorar seu desempenho. Cada folha de teste é pontuada de 0 a 12 (BVMT1, BVMT2, BVMT3), e é produzido também um escore somado das três primeiras evocações (BVMT 1+2+3), com variação de 0 a 36. Após 25 a 30 minutos realiza-se a evocação tardia (BVMT4) e, sequencialmente, o reconhecimento. Nessa etapa, são mostradas 12 figuras individualmente, as quais o paciente deve responder se a figura constava ou não na prancha inicial (anexo M).

f) Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey¹³² (RAVLT – *Rey auditory-verbal learning test*): mede memória recente, aprendizagem, interferência, retenção e memória de reconhecimento. Consiste de 15 substantivos lidos para o sujeito cinco vezes consecutivas, cada uma seguida por um teste de lembrança (A1, A2, A3, A4, A5). Depois, uma lista de interferência é apresentada, seguida do teste de lembrança (B1). Posteriormente, pede-se ao sujeito que recorde as palavras da lista inicial, sem representá-la (A6). Após 20 minutos testa-se mais uma vez a lembrança da lista inicial (RAVLT-A7). Finalmente, testa-se o reconhecimento, por meio de uma lista de 50 palavras. Também é produzido um escore composto das primeiras 5 evocações somadas, que corresponde à aprendizagem total (RAVLT Σ A1A5) (anexo N).

g) Fluência verbal ¹³³: avalia linguagem, memória semântica e funções executivas. A prova de Fluência Verbal pode ser dividida em duas tarefas, sendo uma delas a fluência fonêmica (fluência FAS), em que o sujeito é solicitado a falar o maior número de palavras que comecem com a letra “F”, em seguida com a letra “A” e depois a letra “S”, tendo 1 minuto para cada letra. O resultado é a soma das 3 etapas. Na outra tarefa, a fluência semântica, o sujeito é solicitado a falar, durante 1 minuto, a maior quantidade de palavras que façam parte de uma determinada categoria, no caso a categoria “Animais”.

h) Dígitos¹³⁴ (subteste de WAIS-III), que avalia amplitude atencional (DD: dígitos diretos) e memória de trabalho ou operacional (DI: dígitos inversos). Na prova de dígitos diretos, o paciente, depois de ouvir uma série de números, deve repeti-la na

mesma ordem (0 a 16 pontos). Já na prova de dígitos inversos, ele deve repetir na ordem inversa que ouviu, isto é, de trás para frente (0 a 14 pontos) (anexo O).

i) Teste Wisconsin de classificação de cartas, versão reduzida de 48 cartas¹³⁵. Composto por um baralho de 48 cartas com figuras geométricas que variam quanto a cor, número e forma que deve ser categorizado conforme regras de combinação com quatro cartas-chave. O indivíduo deve procurar manter ou modificar sua estratégia de resposta a partir do retorno dado pelo examinador de acerto ou erro e de mudança de regra. O WCST demanda planejamento, abstração, aprendizagem e manutenção de regras bem-sucedidas e flexibilidade cognitiva. Observou-se o número de categorias completadas.

j) Teste de trilhas parte A (TMA) e teste de trilhas parte B (TMB) (*trail making test* – TMT)¹³⁶. Avalia a capacidade de engajamento e flexibilidade mental, o rastreamento visual, a destreza motora e a memória operacional. Na parte A (atenção sustentada), a tarefa do sujeito é ligar com o lápis círculos consecutivamente numerados, distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel; na parte B (atenção alternada e função executiva) existem, além dos números, também letras impressas na folha de resposta, e a sequência a ser ligada deve intercalar as duas séries, números e letras (1-A-2-B-3-C, etc.). A tarefa deve ser realizada o mais rapidamente possível e sem que o lápis seja retirado do papel. O tempo de realização é cronometrado (anexos P e Q).

14) Desempenho físico: avaliado por meio do teste *Short Physical Performance Battery* (SPPB), que avalia o equilíbrio, a marcha e a força de membros inferiores¹³⁷ (MMII). O equilíbrio é avaliado em três posições dos pés: 1. em paralelo, 2. com o hálux encostado na borda medial do calcanhar e 3. com o hálux encostado na borda posterior do calcanhar. Atribui-se 1 ponto se realizado em tempo menor ou igual a 10 segundos e zero se for maior que 10 segundos, para os dois primeiros testes. No terceiro teste, a pontuação varia de zero para menor que 3 segundos, 1 entre 3 e 9,99 segundos e 3 se maior ou igual a 10 segundos. Para a avaliação da marcha, utilizou-se um cronômetro para registrar o tempo que o indivíduo levou para percorrer um corredor de 4 metros (ida e volta), repetindo duas vezes o percurso. A pontuação varia de: zero, quando incapaz; 1, se maior que 8,70 segundos; 2 se o tempo varia entre 6,21 e 8,70

segundos; 3 entre 4,82 e 6,20 segundos e 4, se tempo menor que 4,82 segundos. Verificou-se a força muscular dos MMII por meio do tempo que o idoso levou para levantar-se de uma cadeira com os membros superiores cruzados sobre o peito, repetindo o movimento cinco vezes consecutivas. Os escores variam de acordo com tempo gasto: zero quando incapaz; 1, se maior que 16,7 segundos; 2 entre 13,7 e 16,69 segundos; 3, tempo entre 11,2 e 13,69 segundos e 4 se tempo menor que 11,19 segundos. O escore total do SPPB, obtido pela soma das pontuações de cada teste permite valores entre zero e 12 pontos e representa o desempenho dos MMII dos idosos por meio da seguinte graduação: zero a 3 pontos, quando é incapaz ou mostra desempenho muito ruim; 4 a 6 pontos representa baixo desempenho; 7 a 9 pontos, em caso de moderado desempenho e 10 a 12 pontos, ao apresentar bom desempenho.

15) Questionário internacional de atividade física (IPAQ – *International physical activity questionnaire*)¹³⁸ versão curta: é um questionário sobre a frequência (dias/semana), duração (minutos/dia) e a intensidade da atividade física do indivíduo durante uma semana, tanto em atividades ocupacionais quanto de locomoção, lazer ou prática esportiva. Para classificar simplificada o nível de atividade física dos participantes, foram considerados suficientemente ativos os indivíduos que realizassem ao menos 150 minutos de atividade física semanal por cinco ou mais dias da semana e sedentários os demais (anexo R).

16) Avaliação de Qualidade de Vida relacionada à saúde: realizada através do Questionário SF 36 (Medical Outcome Studies, Short Form Healthy Survey)¹³⁹, que é composto de 36 questões de fácil compreensão divididas em 8 domínios, classificados em: capacidade funcional, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, saúde mental, dor, vitalidade e estado geral de saúde. As respostas às questões, por domínios, são somadas e transformadas para um escore de 0 a 100, e os escores abaixo de 50 são considerados uma indicação de que a qualidade de vida está prejudicada. O questionário foi validado em português¹⁴⁰ (anexo S).

17) Avaliação do Consumo Alimentar: foi realizado por nutricionistas Recordatório alimentar de 24 horas, solicitando que o paciente relatasse tudo o que havia comido e bebido no dia anterior à entrevista. Os cálculos quanto ao consumo energético e de macronutrientes foram realizados com o uso do *software* Avanutri 4.0¹⁴¹. Como tabela

de referência para composição nutricional dos alimentos foi adotada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)¹⁴² e quando o alimento não estava relacionado na tabela, foi utilizada como referência a tabela do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos - *USDA*¹⁴³. As medidas caseiras foram convertidas em gramas utilizando tabelas pré-determinadas¹⁴⁴. O consumo foi avaliado na admissão e após 12 meses¹⁴⁵.

18) Avaliação de adesão à participação de atividades de orientação nutricional em grupo, medida em frequência às reuniões.

3.7) Análise estatística

Foi realizado o teste estatístico Kolmogorov-Smirnov, seguido de exame de gráficos de probabilidade normal para avaliar a distribuição amostral. Posteriormente, realizou-se análise descritiva da amostra total segundo os grupos de intervenção. Foram obtidas tabelas de frequência das variáveis nominais e categóricas apresentadas como número de indivíduos e porcentagem do total e foram apresentadas estatísticas descritivas das variáveis contínuas, apresentadas em média e desvio-padrão ou intervalo de confiança de 95%.

Na análise bivariada, foi verificada a associação dos grupos em relação às variáveis categóricas com uso de teste Qui-quadrado de Pearson, ou por teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança quando indicado. As variáveis contínuas, por grupo, foram inicialmente comparadas usando teste T ou teste de Mann Whitney.

As frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos do gene da APOE foram estimadas e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg calculado pelo teste de Qui-Quadrado e teste exato de Fisher.

Para comparações entre testes iniciais e após 12 meses foi realizada análise de Equações de Estimação Generalizadas¹⁴⁶ com distribuição marginal normal. Nesse modelo foram utilizados como fatores de comparação Grupo (convencional x intensivo), momento (inicial x 12 meses) e interação momento-grupo, sendo obtidos valores de significância para os 3 efeitos. Para variáveis contínuas foi utilizado o

estimador com base em modelo para a matriz de covariância, para variáveis discretas foi utilizada a distribuição de Poisson com uso de estimador robusto. Para variáveis com distribuição assimétrica (PCR, IL-6, TNF α , hemoglobina glicada, glicemia, adiponectina) foi usada função de ligação logarítmica, para variáveis com distribuição simétrica foi utilizada a função de ligação identidade. Para teste de efeito do modelo foi utilizada a estatística de Wald. Nas situações em que foram encontradas interações estatisticamente significantes e houve necessidade de identificar os subgrupos em que ocorreram as diferenças, foram realizadas comparações múltiplas com a correção de Bonferroni. As tabelas foram apresentadas com o valor da média estimada inicial, intervalo de confiança de 95%, variação para grupo convencional e intensivo, com significância ajustada por Bonferroni, e valores de significância para os efeitos da comparação por grupo, momento e interação grupo-momento.

Para avaliar a relação entre a variação de peso e a variação em testes cognitivos, considerando o efeito de covariáveis, foi utilizado o modelo linear generalizado com distribuição normal. Foi considerada como variável dependente o valor da diferença entre o teste cognitivo ao final de 12 meses subtraído do teste inicial. Como fatores preditores foram considerados Δ IMC, sexo, APOE ϵ 4, e nível de atividade física ao final de 12 meses (ativo ou sedentário), idade, escolaridade, valor de teste inicial e IMC inicial. A idade, o genótipo de risco e o nível de atividade física foram considerados fatores de risco que poderiam modificar a relação entre a perda de peso e o desempenho cognitivo então, adicionalmente, foi verificada interação entre esses 3 fatores e Δ IMC. Foram retidos no modelo apenas variáveis consideradas clinicamente importantes. Para variáveis contínuas foi utilizado o estimador com base em modelo para a matriz de covariância, para variáveis discretas foi utilizada a distribuição de Poisson com uso de estimador robusto. Para variáveis com distribuição simétrica foi utilizada a função de ligação identidade. Para teste de efeito do modelo foi utilizada a estatística de Wald. As tabelas foram apresentadas com os testes de interação entre fator de risco e Δ IMC, com valores de β (que indica a inclinação da reta), e intervalo de confiança de 95% por grupo e valores de significância para os efeitos da comparação por fator de risco, segundo Δ IMC e interação fator de risco - Δ IMC.

Foi realizada análise de correlação linear parcial (não ajustada e ajustada) entre testes cognitivos e valores iniciais de variáveis clínicas e laboratoriais, assim como

correlação entre as variações em 12 meses dos testes cognitivos e dos testes clínicos e laboratoriais. Para as variáveis gordura corporal, massa livre de gordura (MLG), glicemia, Hb glicada, insulinemia, HOMA-IR, PCR, IL6, TNF α , foi realizado ajuste para as covariáveis gênero, idade, escolaridade, presença do alelo ϵ 2 ou ϵ 4 da ApoE e atividade física por IPAQ (modelo 1). Para adiponectinemia, leptinemia e variáveis de consumo alimentar, além das covariáveis anteriores, foi acrescentado IMC. Para correlação com colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, além das covariáveis do modelo 1, foi realizado ajuste também para uso ou não de estatina, fibrato e ezetimibe. Para correlação com pressão arterial sistólica e diastólica, além do modelo 1 foi acrescentado ajuste para uso de anti-hipertensivos (betabloqueadores, inibidores de canal de cálcio, inibidores de ECA, bloqueadores de renina-angiotensina, diuréticos).

O nível de significância adotado neste estudo foi de $\alpha = 0,05$. Foi utilizado como *software* de apoio o SPSS versão 20.0.

4) Resultados

4.1) Seleção da amostra

Foram registrados 1605 interessados, dos quais 1045 foram excluídos ainda na fase de entrevista telefônica, pelos motivos listados no anexo T. O fluxograma de admissão de voluntários está na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de fases do estudo – HCFMUSP- 2011-2013:

Para avaliação ambulatorial compareceram 560 voluntários, que também tiveram a sua seleção por etapas. A triagem inicial incluiu entrevista clínica com realização do Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Escala Subjetiva de Queixas de Memória (EQM), módulo “Episódio depressivo maior” do “Mini International Neuropsychiatric Interview” (MINI), escala de Lawton (AIVD) e exame físico dirigido para verificação de critérios de inclusão e exclusão. Para os pacientes em que a entrevista e os testes iniciais não levassem à exclusão, era agendada coleta de exames

laboratoriais para triar alterações laboratoriais que pudessem levar a déficits cognitivos reversíveis (TSH, T4 livre, vitamina B12, ácido fólico, sorologia para sífilis, cálcio, transaminases, glicemia, Hemoglobina glicada, creatinina, potássio, hemograma). Caso os resultados de exames laboratoriais não levassem à exclusão, era complementada a entrevista inicial com a aplicação do teste CAMcog (sessão cognitiva do teste CAMDEX). Caso o sujeito permanecesse como suspeito da presença de Comprometimento cognitivo leve, era direcionado ao teste neuropsicológico. Após o teste neuropsicológico e com a avaliação em conjunto com os outros resultados, era definida a inclusão do paciente. Após essa definição eram aplicados os testes iniciais restantes do protocolo. As causas de exclusão de 480 voluntários estão listadas no anexo T. Outras doenças psiquiátricas foram as causas principais de exclusão (56,7% depressão maior, 4,4% transtorno de ansiedade), 23,1% dos voluntários não apresentavam testes cognitivos alterados e em oito casos (1,7%) o paciente já apresentava demência. Os voluntários excluídos foram encaminhados para rede pública de saúde para tratamento, com resultados de testes e relatório sobre o tratamento iniciado, quando necessário.

Foram incluídos 80 pacientes, 40 no grupo de tratamento convencional e 40 no de tratamento intensivo.

4.2) Características iniciais:

A amostra foi composta por 80 pacientes, dos quais 13 eram homens (16,3%) e 67 mulheres (83,7%), com idade média de $68,1 \pm 4,9$ anos, escolaridade média de 8,8 $\pm 4,6$ anos, QI estimado de $97,8 \pm 10,7$ (nenhum deficitário), MoCA médio de $19,2 \pm 3,3$, AIVD médio de $25,7 \pm 1,9$ (mínimo de 19 pontos, portanto todos independentes), IMC de $35,5 \pm 4,4$ Kg/m² (mínimo 30 kg/m²-máximo 49,5 kg/m²), Índice de comorbidades de Charlson de $1,4 \pm 1,3$ (Charlson 0 ou 1= 44 pacientes, Charlson 2= 22 pacientes, Charlson 3 a 6= 10 pacientes). Dos pacientes, 33 (41,3%) eram diabéticos, 30 (37,5%) pré-diabéticos¹⁴⁷, 62 (77,5%) hipertensos, 67 (83,6%) apresentavam síndrome metabólica¹⁴⁸. Apenas uma paciente apresentava tabagismo atual e permaneceu nessa categoria até o fim da intervenção, e 26 pacientes eram ex-tabagistas. Cinquenta eram considerados suficientemente ativos (62,5%) pelo IPAQ (tabela 3).

Quanto à capacidade funcional, os pacientes apresentavam SPPB médio de $10,5 \pm 1,6$ pontos, sendo que 20 (25%) pacientes apresentavam pontuação de SPPB menor do que 10. Apresentavam pontuação média em equilíbrio de $3,8 \pm 0,6$, marcha em 4 metros média de $4,8 \pm 1,0$ segundos (todos com velocidade de marcha acima de 0,8 m/s) e tempo para levantar e sentar 5 vezes de $11,8 \pm 4,1$ segundos. Não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3 - Características iniciais da amostra quanto à idade, gênero, escolaridade, comorbidades, nível de atividade física, desempenho funcional, índice de massa corporal (IMC), segundo grupo de intervenção – HCFMUSP – 2011 a 2013

CARACTERÍSTICAS	convencional	intensivo	p
	média (dp) ou %	média (dp) ou %	
Idade (anos)	68,3 (5,3)	67,9 (4,5)	0,688
Gênero (homens/mulheres)	15%/ 85%	17,5%/82,5%	0,762
Escolaridade (anos)	8,3 (4,3)	9,4 (4,8)	0,277
QI estimado	97,6 (11)	98 (10,6)	0,845
MoCA (0 a 30 pontos)	19,1 (3,5)	19,2 (3,1)	0,920
AIVD (9 a 27 pontos)	25,8 (2,1)	25,6 (1,6)	0,156
Índice de Comorbidades de Charlson	1,3 (1,1)	1,5 (1,4)	0,538
Hipertensão arterial (%)	85%	70%	0,108
Diabetes (%)	45%	37,5%	0,496
Pré-diabetes (%)	35%	40%	0,644
Doença coronariana crônica (%)	12,5%	10%	0,723
Dislipidemia (%)	77,5%	77,5%	1,00
Síndrome metabólica	87,5%	80%	0,546
Tabagismo prévio/atual (%) *	27,5%	40%	0,237
Apneia Obstrutiva do Sono	37,5%	32,5%	0,815
IPAQ – suf. ativo (%)	57,5%	67,5%	0,356
SPPB (0-12)	10,5 (1,8)	10,5 (1,5)	0,694 ²
Equilíbrio (0-4)	3,8 (0,6)	3,8 (0,7)	0,748
Marcha (seg)	4,7 (1,0)	4,8 (0,9)	0,644
Sentar/levantar (seg)	12,3 (5,0)	11,4 (2,7)	0,298
IMC (kg/m ²)	35,0 (4,0)	36,0 (4,8)	0,332
IMC < 35 (kg/m ²)	57,5%	60%	
IMC 35 a 39,9 (kg/m ²)	32,5%	20%	0,280
IMC ≥ 40 (kg/m ²)	10%	20%	

Legenda: dp= desvio-padrão; QI estimado = Quociente de inteligência estimado; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*; AIVD: atividades instrumentais de vida diária, IPAQ: *international physical activity questionnaire*, SPPB: *short physical performance battery*, IMC: índice de massa corporal, *apenas uma paciente apresentava tabagismo atual

Vinte e um (26,3%) pacientes eram carreadores do alelo $\epsilon 4$ (Tabela 4). Ambos os SNPs estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (rs429358, $p=1,0$ e rs7412, $p=1,0$).

Tabela 4 - Distribuição de genótipos e frequência de alelos para os polimorfismos rs429358 e rs7412 e para os haplótipos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E, segundo grupos de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013

		Total (%) n=80	Convencional (%) n=40	Intensivo (%) n=40	P	
SNP: rs429358						
genótipo		TT	59 (73,8)	30 (75)	29 (72,5)	0,496 [#]
		CT	20 (25)	10 (25)	10 (25)	
		CC	1 (1,2)	0	1 (2,5)	
alelo	T	138 (86)	70 (88)	68 (85)	0,646 ^{&}	
	C	22 (14)	10 (12)	12 (15)		
SNP: rs7412						
genótipo		CC	68 (85)	34 (85)	34 (85)	1,0 [*]
		CT	12 (15)	6 (15)	6 (15)	
alelo	C	148 (92)	74 (92)	74 (92)	1,0 [*]	
	T	12 (8)	6 (8)	6 (8)		
genótipo (ε2/ε3/ε4)						0,843 [#]
ε4ε4 n (%)		1 (1,3)	0	1 (2,5)		
ε3ε4 n (%)		14 (17,5)	7 (17,5)	7 (17,5)		
ε2ε4 n (%)		6 (7,5)	3 (7,5)	3 (7,5)		
ε3ε3 n (%)		53 (66,3)	27 (67,5)	26 (65)		
ε2ε3 n (%)		6 (7,5)	3 (7,5)	3 (7,5)		
frequência do haplótipo						
ε2 (%)		12 (7,5)	6 (7,5)	6 (7,5)	1 [*]	
ε3 (%)		126 (78,8)	64 (80)	62 (77,5)	0,922 ^{&}	
ε4 (%)		22 (13,8)	10 (12,5)	12 (15)	0,601 ^{&}	
Carreadores ε4 (%)		21 (26,3%)	10	11	0,799 ^{&}	

#razão de verossimilhança; *teste exato de Fisher; & Qui-quadrado

Quanto ao tipo de comprometimento cognitivo (tabela 5), houve predomínio de Múltiplo Domínio amnésico (46,7%), seguido de único domínio não amnésico (30%), amnésico único domínio (18,8%) e múltiplo domínio não-amnésico (5%). Cinquenta e

dois pacientes (65%) apresentavam comprometimento amnésico, 65 (81,2%) dos pacientes apresentavam comprometimento executivo. Não houve diferença na distribuição entre os grupos. Entre carreadores do alelo $\epsilon 4$ houve maior proporção de pacientes com comprometimento amnésico (90,5% vs 55,9% $p=0,007$) e maior proporção de pacientes com antecedente pessoal de insuficiência coronariana crônica (28,6% vs 5,1%, $p=0,009$). Não houve diferenças quanto às outras características iniciais segundo genótipo.

Tabela 5- Classificação dos pacientes quanto ao tipo de comprometimento cognitivo segundo grupos e presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E- HCFMUSP- 2011 a 2013

Classificação	n (%)	Grupos ¹		Alelo ²	
		convencional	intensivo	$\epsilon 4-$	$\epsilon 4+$
Múltiplo domínio amnésico	37 (46,3%)	18	19	22	15
Amnésico único domínio	15 (18,8%)	8	7	11	4
Múltiplo domínio não-amnésico	4 (5%)	2	2	4	0
Único domínio não-amnésico	24 (30%)	12	12	22	2

teste de diferenças por razão de verossimilhança: 1) $p=0,993$; 2) $p=0,012$

Em relação ao controle de comorbidades, 80% dos pacientes tinham Hemoglobina glicada abaixo de 7%, 61,2% LDL colesterol abaixo de 130mg/dL, 62,5% triglicérides abaixo de 150 mg/dl, 67,5% HDL colesterol acima de 50mg/dl, 43,8% tinham PCR abaixo de 3,0 mg/dL e 78% pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg. Faziam uso de metformin 30% dos pacientes, de secretagogo de insulina 8,8%, de insulina 5%, de estatina 26 (32,5%) pacientes; 57,5% dos pacientes usavam de 1 a 2 anti-hipertensivos e 18,7% usavam 3 ou 4 anti-hipertensivos.

A ingestão energética inicial era em média de 1517 ± 515 kcal/dia, correspondendo a 17,3kcal/kg de peso, com ingestão proteica de 0,9 (0,5)g/kg de peso. A composição de fonte calórica da dieta segundo fonte alimentar em média era de 50,2% de carboidratos, 29,1% de lipídeos e 20,7% de proteínas; os grupos convencional e intensivo, carreadores ou não do alelo $\epsilon 4$, foram semelhantes quanto à dieta.

Apresentavam pontuação indicando qualidade de vida comprometida pelo SF-36 (menor que 50 pontos) inicialmente: 46,2% dos pacientes em relação a limitação por aspectos físicos, 39,7% em relação a aspectos emocionais, 35,9% em relação a dor, 33,3% dos pacientes em relação à capacidade funcional, 21,8% em relação à vitalidade, 19,2% em relação a relações sociais, 11,5% em relação à saúde mental, sem diferença entre os grupos. O IMC ao início tinha correlação negativa com Capacidade funcional ($r = -0,400$ $p < 0,001$), Dor ($r = -0,277$ $p = 0,014$) e Vitalidade ($r = -0,255$ $p = 0,024$), que se mantinha mesmo com ajuste para idade, gênero, escolaridade; não havia correlação significativa para outras dimensões.

Em relação aos testes cognitivos, também não houve diferenças significativas entre os grupos ao início.

Foi realizada análise de correlação entre os resultados de testes cognitivos iniciais e variáveis clínicas e laboratoriais, os coeficientes de correlação dos modelos completamente ajustados encontram-se nas tabelas 6 e 7.

Maior queixa de declínio cognitivo esteve correlacionada a maior circunferência de cintura (correlação CC*IQCODE $r = 0,229$ $p = 0,05$), escore em DI esteve diretamente relacionado a circunferência de quadril e inversamente à razão cintura-quadril (CQ*DI $r = 0,232$ $p = 0,016$; RCQ*DI $r = -0,258$ $p = 0,029$). Quanto maior a glicemia, pior era o desempenho em memória visual (BVMT4*glicemia $r = -0,249$ $p = 0,032$), quanto maior a insulinemia, melhor era o desempenho em DI e TMA (insulina*DI $r = 0,337$ $p = 0,007$; insulina *TMA $r = -0,273$ $p = 0,031$), quanto maior o HOMA-IR, melhor o desempenho em TMA ($r = -0,264$ $p = 0,037$). Quanto maior a Proteína C reativa, pior foi o desempenho no teste de classificação de cartas de Wisconsin ($r = -0,250$ $p = 0,032$). Dosagem de adiponectina e de HDL estiveram inversamente correlacionadas ao DD (DD*adiponectina $r = -0,261$ $p = 0,025$, DD*HDL $r = -0,255$ $p = 0,032$). Quanto maior a dosagem de leptina, melhor foi o desempenho em BVMT4 ($r = 0,329$ $p = 0,005$) e menor foi a queixa de declínio cognitivo (IQCODE*leptina $r = -0,291$ $p = 0,013$). O IQCODE ainda teve correlação negativa com a dosagem de HDL ($r = -0,355$ $p = 0,002$) e correlação positiva com a dosagem de triglicérides ($r = 0,276$ $p = 0,02$). O desempenho no teste de classificação de cartas também teve correlação negativa com dosagem de triglicérides ($r = -0,238$ $p = 0,046$).

Quanto maiores as pressões arteriais sistólica e diastólica, pior foi o desempenho em BVMT4 (BVMT4*PAS $r = -0,286$ $p = 0,017$; BVMT4*PAD $r = -0,303$ $p = 0,011$); em DI (DI*PAS $r = -0,247$ $p = 0,041$; DI*PAD $r = -0,204$ $p = 0,093$) e em TMB (TMB*PAS $r = 0,127$ $p = 0,3$; TMB*PAD $r = 0,247$ $p = 0,047$). Em relação ao consumo alimentar, o consumo de proteína foi inversamente relacionado ao desempenho em DD ($r = 0,280$ $p = 0,017$).

Em relação aos testes funcionais, quanto mais rápida a marcha, maior o CAMCOG ($r = -0,227$ $p = 0,05$) e a fluência semântica ($r = -0,240$ $p = 0,039$), sendo esta última relacionada também à velocidade no teste de sentar e levantar ($r = -0,232$ $p = 0,047$).

Tabela 6 - Correlação linear entre testes cognitivos iniciais e medidas antropométricas, de composição corporal, glicemia, Hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, Proteína C Reativa, Interleucina 6 (IL-6), TNF α , adiponectina e leptina, ajustados por escolaridade, idade, sexo, presença do alelo ϵ 2 ou ϵ 4 da apolipoproteína E, nível de atividade física (adiponectina e leptina ajustadas também para índice de massa corporal) – HCFMUSP- 2011 a 2013

	IMC	CC	CQ	RCQ	%gor- dura	gordura	MLG	glicemia	Hbgl- cada	insulina	HOMAIR	PCR	IL-6	TNF α	adipo- nectina	leptina
CAMCog	-0,128	0,012	-0,147	0,145	-0,145	-0,074	0,150	-0,077	0,035	0,092	0,095	0,084	-0,103	0,000	-0,005	0,090
RAVLT- Σ A1A5	-0,139	-0,124	-0,201#	0,055	-0,208#	-0,180	0,012	-0,160	-0,128	0,219#	0,105	-0,003	-0,034	-0,126	-0,074	0,166
RAVLT A7	0,015	0,092	0,032	0,052	-0,049	-0,018	0,078	-0,136	-0,079	0,226#	0,237#	-0,040	-0,093	0,043	0,109	0,127
BVMT4	-0,007	-0,027	0,125	-0,139	0,081	0,032	-0,087	-0,249*	-0,109	0,098	0,055	0,018	-0,174	-0,015	-0,100	0,329**
DD	-0,008	-0,085	-0,070	-0,024	-0,170	-0,122	-0,017	0,030	-0,029	0,172	0,089	-0,035	0,107	0,023	-0,261*	0,028
DI	0,088	-0,054	0,232*	-0,258*	0,104	0,073	-0,074	-0,173	-0,122	0,337**	0,126	-0,098	0,031	0,092	-0,128	0,139
fluência semântica	0,050	0,158	0,033	0,147	-0,022	0,043	0,146	-0,071	-0,015	0,110	0,169	0,196#	0,030	-0,014	-0,067	-0,174
fluência fonêmica	-0,062	0,025	-0,023	0,041	-0,044	-0,035	-0,014	-0,070	-0,081	0,025	-0,042	0,158	-0,021	-0,154	-0,109	-0,027
Wisconsin n° categorias	-0,190	-0,173	-0,230	0,052	-0,043	-0,120	-0,143	-0,078	0,017	-0,158	-0,115	-0,250*	-0,060	-0,099	0,055	0,081
TMA ^{&}	0,120	0,026	-0,062	0,084	0,061	0,055	-0,033	0,024	0,022	-0,273*	-0,264*	-0,149	0,125	0,134	0,019	-0,086
TMB ^{&}	0,045	-0,079	-0,051	-0,041	-0,024	-0,030	-0,044	0,084	0,028	-0,136	-0,081	-0,165	0,057	-0,124	-0,030	-0,109
IQCODE ^{&}	0,118	0,229*	0,102	0,130	0,033	0,036	0,026	0,209#	0,148	0,069	0,206	0,068	0,011	0,043	-0,192	-0,291*
EQM ^{&}	-0,112	-0,010	-0,098	0,054	-0,033	-0,055	-0,045	0,189	0,073	-0,072	0,016	-0,043	0,217#	0,077	0,070	-0,061

#p<0,1; * p<0,05; ** p<0,01. &: quanto maior a pontuação, pior o desempenho; para os demais testes, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. CAMCog: sessão cognitiva do Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly; RAVLT- Σ A1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; RAVLT-A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; Iqcode: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: razão cintura-quadril; MLG: massa livre de gordura; Hbglcada: hemoglobina glicada; HOMAIR: homeostatic model assessment – insulin resistance; PCR: proteína C reativa; IL6: Interleucina 6; TNF α : fator de necrose tumoral α .

Tabela 7 - Correlação linear entre testes cognitivos iniciais e dosagem lipídeos, pressão arterial, consumo alimentar e desempenho funcional em SPPB (Short physical Performance Battery), ajustados por escolaridade, idade, sexo, presença do alelo ε2 ou ε4 da apolipoproteína E, nível de atividade física[@] – HCFMUSP- 2011 a 2013

Coefficiente (r)	HDL	triglicérides	LDL	PAS	PAD	kcal	carboidratos	lipídeos	proteína	SPPB	marcha (s)	SL (s)
CAMCog	0,032	-0,024	-0,093	-0,088	-0,123	0,155	0,111	0,152	0,051	0,079	-0,227*	-0,156
RAVLT-ΣA1A5	-0,055	-0,101	0,041	-0,028	-0,141	0,187	0,198#	0,089	0,143	-0,022	-0,018	0,093
RAVLT-A7	-0,037	0,028	-0,089	-0,178	-0,210	0,141	0,127	0,088	0,218#	-0,175	0,069	0,042
BVMT4	-0,041	-0,018	0,007	-,286*	-,303*	-0,018	-0,103	-0,094	-0,027	-0,150	0,038	-0,012
DD	-0,255*	0,149	-0,001	0,003	0,006	-0,164	-0,053	-0,181	-,280*	0,021	-0,081	-0,092
DI	-0,064	-0,035	-0,116	-0,247	-0,204	-0,084	-0,122	-0,095	-0,080	-0,231	0,021	0,121
fluência semântica	-0,016	-0,033	-0,047	-0,128	-0,028	0,080	0,042	0,041	-0,033	0,127	-,240*	-,232*
fluência fonêmica	-0,069	0,151	-0,017	0,032	0,019	0,025	0,125	-0,132	-0,056	0,140	-0,189	-0,171
Wisconsin. categorias	0,206#	-,238*	-0,055	-0,141	-0,134	0,054	-0,056	0,226#	0,010	0,081	-0,066	0,120
TMA ^ε	-0,080	0,041	0,202#	0,196	0,205#	0,022	-0,027	0,045	0,042	0,191	-0,030	-0,087
TMB ^ε	0,009	0,043	0,135	0,127	,247*	-0,115	-0,020	-0,023	-0,018	0,070	-0,033	-0,047
IQCODE ^ε	-,355**	,276*	-0,057	-0,039	-0,002	0,024	0,044	-0,050	0,059	-0,106	0,074	-0,080
EQM ^ε	-0,218#	-0,043	0,007	-0,050	0,012	-0,075	-0,078	0,054	-0,072	-0,153	0,101	0,083

@: HDL, LDL e triglicérides ajustados também para uso de estatina ou fibrato; PAS e PAD ajustados também para uso de betabloqueadores, inibidores de ECA, bloqueadores de renina-angiotensina, inibidores de canal de cálcio e diuréticos; medidas de consumo alimentar ajustadas também para índice de massa corporal. #p<0,1; * p<0,05. &: quanto maior a pontuação, pior o desempenho; para os demais testes, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. CAMCog: sessão cognitiva do Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly; RAVLT-ΣA1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; RAVLT-A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQcode: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; kcal: quilocalorias; SPPB: Short physical Performance Battery; marcha: tempo de marcha em 4 metros; SL: teste de sentar e levantar 5 vezes

4.3) Resultados após 12 meses

Cinco pacientes não terminaram o acompanhamento, 4 por desistência (2 de cada grupo) e 1 por óbito por pneumonia (grupo convencional). Todas eram do sexo feminino, em média tinham menos queixas de memória do que as pacientes que completaram o acompanhamento (EQM $6,8 \pm 3,2$ vs $10,4 \pm 3,8$ $p=0,038$); e quanto às demais características iniciais não houve diferenças significativas.

Não houve mudança significativa no nível de atividade física; após 12 meses eram suficientemente ativos 67,6% dos pacientes no grupo convencional e 73,7% dos pacientes no grupo intensivo ($p=0,282$).

Entre os pacientes do grupo intervenção intensiva foram oferecidas de 26 a 28 reuniões de orientação nutricional; a média de comparecimento foi de $12,4 \pm 8,7$ reuniões, correspondendo a 46,1 (32,1)%. Compareceram a 50% ou mais das reuniões 20 pacientes, e a mais que 70% das reuniões apenas 11 pacientes (27,5%).

4.3.1) Composição corporal e funcionalidade

Os resultados de variação de composição corporal encontram-se na tabela 8. O IMC do grupo todo diminuiu $1,7 \pm 1,8$ kg/m^2 ($p=0,021$), no grupo convencional diminuiu $1,3$ kg/m^2 e no grupo intensivo a diminuição foi de $2,1$ kg/m^2 , porém não houve significativa interação momento versus grupo ($p=0,604$). A massa corporal diminuiu em $4,1 \pm 4,5$ kg ($p=0,026$), correspondente a 4,9% de perda de peso. A massa de gordura corporal diminuiu em $3,5 \pm 3,7$ kg ($p<0,01$), e 85% da perda de peso foi em gordura. Trinta e cinco pacientes (46,7%) obtiveram uma perda de mais de 5% do peso corporal, e 11 (14,7%) uma perda de mais de 10% do peso corporal. Entre os grupos, perderam mais de 5% do peso 14 (37,8%) pacientes do grupo convencional e 21 (55,3%) do grupo intensivo ($p=0,130$); e perderam mais que 10% do peso 4 (10,8%) pacientes do grupo convencional e 7 (18,4%) do grupo intensivo ($p=0,352$).

Houve correlação entre a porcentagem de reuniões de orientação frequentadas e a diminuição do IMC (Coeficiente de correlação de Pearson $r=-0,367$ $p=0,023$). Existiu uma tendência a que carreadores do alelo $\epsilon 4$ tivessem maior diminuição do IMC ($-2,3$ ($1,9$) kg/m^2 vs $-1,5$ ($1,7$) kg/m^2 $p=0,073$) do que não-carreadores.

Em relação ao desempenho funcional, o tempo de Sentar e Levantar 5 vezes diminuiu em 1,5 (6,2) segundos ($p=0,014$), e o de marcha em 4 metros diminuiu 0,6

(0,2) segundos ($p < 0,001$), com melhor desempenho no grupo intensivo neste último ($p = 0,012$). Em relação à capacidade para AIVD, não houve alteração significativa após intervenção, nem houve diferença por grupo (diferença por momento -0,1 (IC95%: -0,5 a 0,3) $p = 0,600$; por grupo $p = 0,579$; interação momento-grupo $p = 0,955$).

Tabela 8 - Dados antropométricos, composição corporal por bioimpedância, desempenho funcional por SPPB (Short Physical Performance Battery) no momento inicial e variação após 12 meses, por grupo -- HCFMUSP- 2011 a 2013

	inicial			variação após 12 meses			grupo	momento	interação
	média	IC95		grupo	média	IC95			
Peso (kg)	88,1	85,6 90,7	GC		-3,1	-10,1 3,8	0,248	0,026	0,589
			GI		-5,1	-12 1,8			
IMC (kg/m ²)	35,5	34,5 36,5	GC		-1,3	-4,1 1,4	0,428	0,021	0,604
			GI		-2,1	-4,8 0,7			
Circunferência de cintura (cm)	105,2	103 108	GC		-2	-8,6 4,5	0,181	0,127	0,713
			GI		-3,3	-9,8 3,2			
Circunferência de quadril (cm)	117,9	116 120	GC		-3,8	-10,2 2,6	0,822	0,041	0,869
			GI		-3,2	-9,6 3,1			
Razão cintura-quadril	0,9	0,88 0,92	GC		0,01	-0,05 0,07	0,129	0,824	0,641
			GI		0	-0,06 0,5			
Massa de gordura (kg)	40,9	39,1 42,7	GC		-2,7	-7,7 2,3	0,296	<0,01	0,56
			GI		-4,3	-9,2 0,7			
% gordura corporal	46,3	44,9 47,6	GC		-1,6	-5,2 2,1	0,907	0,042	0,67
			GI		-2,4	-6,0 1,2			
MLG (kg)	47,2	45,6 48,8	GC		-0,4	-4,8 4,0	0,523	0,583	0,847
			GI		-0,9	-5,2 3,5			
SPPB (0-12)	10,5	10,1 10,8	GC		0,4	-0,1 0,9	0,582	<0,001	0,217
			GI		0,7	0,1 1,4			
Equilíbrio (0-4)	3,8	3,6 3,9	GC		-0,1	-0,3 0,1	0,941	0,480	0,590
			GI		-0,01	-0,3 0,3			
Marcha (seg)	4,8	4,5 5,0	GC		-0,2	-0,7 0,3	0,353	<0,001	0,012
			GI		-0,9	-1,4 -0,4			
Sentar/levantar (seg)	11,8	11,0 12,7	GC		-1,7	-4,0 0,6	0,226	0,014	0,739
			GI		-1,3	-3,6 1,0			

IC95 – intervalo de confiança de 95%; diferença intergrupos, momento inicial x final e interação entre grupos e momento testado por Equações de Estimação generalizadas. GC: grupo convencional; GI: grupo intensivo; IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura, SPPB: short *physical performance battery*

4.3.2) Testes cognitivos

Para a maioria dos testes aplicados houve, em média, melhora após 12 meses de intervenção, sem diferença entre os grupos.

Tabela 9 - Resultados de escalas e testes cognitivos, em médias (intervalo de confiança 95%) no momento inicial e variação após 12 meses, segundo grupo – HCFMUSP- 2011 a 2013

TESTE	Inicial			Variação após 12 meses				grupo	momento	interação
	média	IC 95%		grupo	média	IC 95%		p	p	p
Avaliação Global										
EQM (0-21)	10,1	9,3	11,0	GC	-1,6	-3,4	0,2	0,664	0,001	0,952
				GI	-1,5	-3,2	0,1			
IQCODE (1-5)	3,49	3,4	3,56	GC	-0,19	-0,4	0,03	0,061	< ,0001	0,093
				GI	-0,38	-0,59	-0,17			
MEEM (0-30)	25	24,5	25,4	GC	0,7	-0,6	2,0	0,369	0,072	0,845
				GI	0,6	-0,8	1,9			
CAMCog (0-107)	85,2	83,6	86,8	GC	3,2	-1,1	7,4	0,413	0,013	0,784
				GI	2,5	-1,7	6,8			
Memória										
A7 (0-15)	6,6	6,0	7,2	GC	1,7	0,1	3,3	0,074	0,004	0,230
				GI	0,7	-0,9	2,3			
ΣA1A5 (0-75)	38,5	36,8	40,2	GC	2	-2,6	6,7	0,373	0,031	0,602
				GI	3,3	-1,3	7,9			
BVMT4 (tardio) (0-12)	6,4	5,7	7,1	GC	1,3	-0,6	3,2	0,660	0,004	0,732
				GI	1,7	-0,2	3,6			
Função executiva/ atenção/ velocidade de processamento										
Dígitos diretos	6,7	6,4	7,1	GC	0,1	-0,6	0,9	0,077	0,449	0,165
				GI	-0,4	-1,1	0,3			
Dígitos inversos	4,2	3,8	4,5	GC	0,1	-0,9	1,1	0,471	0,558	0,768
				GI	0,2	-0,8	1,2			
Fluência Fonêmica FAS	29,1	27,2	30,9	GC	2	-3,1	7,1	0,801	0,452	0,481
				GI	0,1	-5,0	5,1			
Fluência semântica	14,3	13,4	15,2	GC	1,9	-0,6	4,4	0,388	0,026	0,523
				GI	1,1	-1,4	3,6			
Wisconsin- n°. de categorias	2,9	2,6	3,3	GC	0,7	-0,1	1,4	0,551	0,005	0,400
				GI	0,4	-0,3	1,0			
TMA (seg)	65,1	59,3	71,5	GC	-0,7	-17,3	15,9	0,764	0,446	0,546
				GI	-6,1	-22,6	10,4			
TMB (seg)	185,1	163,4	209,8	GC	5,1	-58,3	68,6	0,121	0,897	0,681
				GI	-8,6	-71,6	54,5			

IC 95% – intervalo de confiança de 95%; diferença intergrupos, momento inicial x final e interação entre grupos e momento testado por Equações de Estimação generalizadas. GC= grupo tratamento convencional, GI= grupo tratamento intensivo. EQM: escala de queixas de memória; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); MEEM: mini exame do estado mental; CAMcog: sessão cognitiva do *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*; A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; ΣA1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B.

Apresentaram melhora: as escalas de queixas EQM (-1,6 (IC: -2,5 a -0,7) $p=0,005$) e IQCODE (-0,28 (IC: -0,40 a -0,17), os testes: CAMCog (2,8 (0,6-5,1), $p=0,013$), memória verbal (aprendizagem) $\Sigma A1A5$ (+2,7 (IC: 0,3 a 5,1) $p=0,031$), memória verbal tardia-A7 (+1,2 (IC: 0,4 a 2,1) $p=0,004$), memória visual tardia-BVMT4 (+1,5 (IC: 0,5 a 2,5) $p=0,004$), fluência semântica (+1,5 (IC: 0,2 a 2,8) $p=0,026$), número de categorias completadas no teste de Wisconsin (+0,5 (IC: 0,2 a 0,9) $p=0,005$).

4.3.3) Variáveis metabólicas e consumo alimentar

Em relação a testes laboratoriais (tabela 10), houve melhora de glicemia (-16,3 mg/dL (IC -26,8 a -5,7), $p=0,003$), Hemoglobina glicada (-0,3 (IC: -0,5 a -0,1), $p=0,008$), colesterol total (-14,9 mg/dL (IC: -24,2 a -5,7), $p=0,002$), LDL colesterol (-13,2 mg/dl (IC: -21,6 a -4,7), $p=0,002$) e Proteína C reativa (-1,4 mg/dl (IC: -2,3 a -0,4), $p=0,009$), e houve aumento da insulinemia (1,4 $\mu\text{U/mL}$ (IC: 0,1 a 2,7), $p=0,003$), que foi similar entre os grupos. Não houve alteração significativa em $\text{TNF}\alpha$, HDL, triglicérides e leptina. Dosagem de IL6 não apresentava diferença inicial, mas sim ao final: o grupo intensivo era mais alto que o convencional (0,9 pg/mL (IC: -0,01 a 1,8), $p=0,047$). A dosagem de adiponectina teve aumento para ambos os sexos (1,7 mg/dL (IC: 0,7 a 2,7), $p=0,001$). A pressão arterial sistólica teve diminuição (-4,3 mmHg (IC: -8,4 a -0,2), $p=0,042$), que foi semelhante entre os grupos. Não houve diferença na dieta entre carreadores ou não-carreadores do alelo $\epsilon 4$.

Em relação ao consumo alimentar (tabela 11), a diminuição estimada da ingesta calórica foi de -131,8 (IC: -269,8 a 6,2) kcal/dia, mas sem diferença significativa ($p=0,061$) em relação à ingestão inicial. Houve diminuição de ingesta de gordura (-8,1 g (IC: -14,7 a -1,5), $p=0,017$), mas não houve mudança nos demais parâmetros nem diferença entre os grupos. Não houve diferença na dieta entre carreadores ou não-carreadores do alelo $\epsilon 4$.

Tabela 10 - Valores de exames laboratoriais e pressão arterial ao início e variação após 12 meses, segundo grupo de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013

	Inicial		grupo	Variação após 12 meses		grupo	momento	interação
	média	IC 95%		média	IC 95%	p	p	p
Glicemia mg/dL	112,7	105,6 a 120,3	GC	-20,7	-40,7 a -0,6	0,246	0,003	0,486
			GI	-12,1	-32 a 7,8			
Insulina µU/mL	14	12,2 a 15,8	GC	0,4	-2 a 2,9	0,592	0,03	0,123
			GI	2,4	0 a 4,8			
HOMA IR	3,6	3,1 a 4,1	GC	-0,1	-1 a 0,8	0,409	0,626	0,352
			GI	0,3	-0,5 a 1,2			
Hemoglobina glicada %	6,3	6,1 a 6,6	GC	-0,2	-0,5 a 0,2	0,437	0,008	0,365
			GI	-0,3	-0,7 a 0			
Colesterol total mg/dL	204,6	196,5 a 212,8	GC	-15,7	-33,4 a 1,9	0,147	0,002	0,866
			GI	-14,1	-31,6 a 3,3			
HDL colesterol mg/dL	56,8	53,8 a 59,8	GC	-0,3	-4,1 a 3,4	0,949	0,277	0,443
			GI	-1,8	-5,5 a 1,8			
LDL colesterol mg/dL	120,4	112,9 a 127,8	GC	-14,3	-30,5 a 1,9	0,120	0,002	0,788
			GI	-12	-28,1 a 4,1			
Triglicérides mg/dL	141,2	124,8 a 157,7	GC	-9	-42,6 a 24,6	0,891	0,482	0,763
			GI	-3,6	-36,9 a 29,7			
Proteína C reativa mg/dL	4,9	4,1 a 6,0	GC	-1,4	-3,2 a 0,4	0,426	0,009	0,747
			GI	-1,3	-3,1 a 0,5			
Interleucina 6 pg/mL	2	1,7 a 2,4	GC	-0,3	-1,1 a 0,5	0,046	0,947	0,097
			GI	0,4	-0,4 a 1,2			
TNF α pg/mL	1,3	1,0 a 1,8	GC	-0,1	-0,8 a 0,7	0,262	0,696	0,973
			GI	-0,1	-0,8 a 0,7			
Adiponectina mg/dL	11,5	10,1 a 13,0	GC	2,8	0,9 a 4,6	0,334	0,001	0,071
			GI	0,7	-1,1 a 2,6			
Adiponectina: feminino	11,9	10,4 a 13,6	GC	2,7	0,7 a 4,8	0,392	0,002	0,1
			GI	0,7	-1,3 a 2,8			
Adiponectina: masculino	9,2	6,2 a 13,7	GC	2,9	0,3 a 5,5	0,749	0,019	0,215
			GI	0,8	-1,6 a 3,2			
Leptina (ng/mL)	27,9	24,1 a 31,7	GC	-0,6	-8,3 a 7	0,917	0,474	0,683
			GI	-2,3	-9,9 a 5,3			
Leptina - feminino	29,5	25,2 a 33,8	GC	-0,1	-8,8 a 8,7	0,867	0,349	0,361
			GI	-4,3	-13,1 a 4,4			
Leptina masculino	19,8	13,5 a 26,1	GC	-3,2	-15,1 a 8,7	0,280	0,535	0,097
			GI	7	-4 a 18			
Pressão arterial sistólica mmHg	130	126,4 a 133,5	GC	-2,4	-10,4 a 5,5	0,275	0,042	0,380
			GI	-6,2	-14 a 1,7			
Pressão arterial diastólica	78,8	76,6 a 80,9	GC	-0,9	-5,7 a 3,9	0,978	0,195	0,549
			GI	-2,5	-7,3 a 2,4			

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; diferença intergrupos, momento inicial x final e interação entre grupos e momento testado por Equações de Estimação generalizadas. GC= grupo tratamento convencional, GI= grupo tratamento intensivo. Casos em uso de insulina ou antidiabético secretagogo em algum momento foram excluídos das dosagens de insulina e HOMA-IR (10 pacientes)

Tabela 11 - Ingestão alimentar estimada por recordatório alimentar de 24 horas, no momento inicial e variação após 12 meses, segundo grupo de intervenção – HCFMUSP-2011 a 2013

Consumo	Inicial		grupo	Variação após 12 meses		grupo	momento	interação
	média	IC 95%		média	IC 95%	p	p	p
kcal	1516,8	1407 a 1626,6	GC	-63,7	-327,4 a 200	,618	0,061	0,333
			GI	-199,9	-461,4 a 61,6			
kcal/kg	17,3	16 a 18,5	GC	-0,1	-3,2 a 3,1	,722	0,46	0,522
			GI	-1,2	-4,3 a 2			
Proteína (g)	78,9	71,2 a 86,5	GC	-2,7	-20,9 a 15,5	,224	0,309	0,642
			GI	-7,2	-25,2 a 10,8			
Proteína/peso (g/kg)	0,9	0,81 a 0,99	GC	0,01	-0,22 a 0,23	,267	0,789	0,707
			GI	-0,04	-0,26 a 0,19			
Carboidrato (g)	186,6	172,3 a 200,8	GC	-6,7	-44 a 30,6	,695	0,32	0,749
			GI	-13,1	-50,1 a 23,9			
Gordura (g)	50,6	45,3 a 55,8	GC	-6,1	-18,8 a 6,5	,995	0,017	0,564
			GI	-10	-22,5 a 2,5			
Proteína %	20,7	19,2 a 22,1	GC	1,3	-2,6 a 5,1	,203	0,492	0,573
			GI	0,1	-3,7 a 4,0			
Carboidrato %	50,2	48 a 52,4	GC	0,04	-5,9 a 6	,409	0,474	0,491
			GI	2,2	-3,7 a 8,2			
Gordura %	29,1	27,4 a 30,8	GC	-1,3	-5,6 a 3	,998	0,108	0,654
			GI	-2,3	-6,6 a 1,9			
Fibras (g)	16,9	15,3 a 18,6	GC	0,2	-4,2 a 4,7	,104	0,426	0,528
			GI	1,7	-2,7 a 6			

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; diferença intergrupos, momento inicial x final e interação entre grupos e momentos testado por Equações de Estimacão generalizadas. GC= grupo tratamento convencional, GI= grupo tratamento intensivo, kcal: quilocalorias.

4.3.4) Avaliação de Qualidade de vida

Para ambos os grupos houve melhora semelhante no escore de Estado Geral de Saúde (+6,2 (IC95: 0,02 a 12,3), $p=0,049$) e quem era fisicamente ativo ao final obteve maior melhora do que os sedentários (+14,3 (IC95: 3,4 a 25,2) $p=0,010$). Houve interação entre os grupos entre o momento da avaliação e o Aspecto Emocional (interação $p=0,043$); no momento inicial, o grupo convencional apresentava escore de 52,6 (CI: 38,5 a 66,7) e o intensivo apresentava 70,0 (IC95: 57,4 a 82,6). Após 12 meses, o grupo convencional teve aumento de escore de 21,3 (IC95: -3,3 a 45,8), enquanto grupo intensivo teve diminuição de 3,1 (IC95: -24 a 17,3). Na qualidade de vida associada à Limitação Física, houve tendência de diminuição na proporção de pacientes comprometidos (escore < 50 em 56,4% dos pacientes ao início e 41,3% ao final, $p=0,062$). Para as demais dimensões de qualidade de vida avaliadas não houve alteração significativa.

Foi verificada a correlação entre variação de IMC e variação nos escores de qualidade de vida e não foi encontrada associação significativa.

Tabela 12 - Qualidade de vida segundo dimensão, avaliada por questionário SF 36, no momento inicial e variação após 12 meses, por grupo de intervenção – HCFMUSP- 2011 a 2013

Dimensões (0 a 100)	inicial		Variação após 12 meses			grupo	momento	interação
	média	IC 95%	grupo	média	IC 95%	p	p	p
Estado geral de saúde	64,3	60 68,7	GC	6,4	-5,4 18,3	0,507	0,049	0,928
			GI	5,9	-5,7 17,5			
Capacidade funcional	59,1	53,9 64,3	GC	1,7	-12,6 16,0	0,396	0,477	0,793
			GI	3,7	-10,3 17,7			
Limitação física	49,3	40 58,6	GC	7,4	-13,6 28,4	0,479	0,072	0,611
			GI	13,2	-8,4 34,8			
Dor	55,9	50,2 61,5	GC	-1,1	-16,6 14,4	0,342	0,770	0,977
			GI	-1,3	-16,5 13,9			
Vitalidade	58,6	53,7 63,4	GC	2,4	-10,9 15,6	0,863	0,644	0,832
			GI	0,9	-12,1 13,9			
Aspecto social	71,5	65,2 77,8	GC	-1,1	-18,2 16,1	0,914	0,857	0,678
			GI	2,7	-14,1 19,6			
Aspecto emocional	61,3	51,8 70,8	GC	21,3	-3,3 45,8	0,481	0,141	0,043
			GI	-3,3	-24 17,3			
Saúde mental	72,6	68,2 77	GC	-2,1	-14,1 9,9	0,126	0,568	0,929
			GI	-1,5	-13,3 10,2			

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; diferença intergrupos, momento inicial x final e interação entre grupos e momento testado por Equações de Estimação generalizadas. GC= grupo tratamento convencional, GI= grupo tratamento intensivo.

4.3.5) Variação de IMC e avaliação cognitiva:

Como o objetivo primário era avaliar a variação em cognição relacionada à perda de peso e os grupos de intervenção apresentaram perdas de peso bastante semelhantes, foi realizada análise adicional através de Modelos Lineares Generalizados relacionando a variação do IMC como variável contínua e a variação em pontuação nos testes cognitivos (tabela 13), usando como covariáveis de ajuste o valor do teste inicial, escolaridade em anos, sexo e IMC inicial, e como covariáveis de interação presença do

alelo $\epsilon 4$ e idade (fatores de risco maiores já conhecidos para demência) e nível de atividade física (fator de proteção), pois considerou-se que a presença desses fatores poderia modificar a resposta cognitiva à perda de peso.

Para pacientes abaixo de 70 anos, perder peso esteve associado à melhora em testes [CAMcog (<70 anos $\beta = -1,1 \pm 0,3$, $p=0,001$ vs ≥ 70 anos $\beta = -0,1 \pm 0,4$ $p=0,690$; interação $p=0,035$), RAVLT- $\Sigma A1A5$ (<70 anos $\beta = -1,6 \pm 0,5$, $p=0,004$ Vs ≥ 70 anos $\beta = -0,1 \pm 0,6$ $p=0,891$; interação $p=0,047$), fluência semântica (<70 anos $\beta = -0,6 \pm 0,3$ $p=0,070$ vs ≥ 70 anos $\beta = 0,42 \pm 0,3$ $p=0,232$, interação $p=0,040$), IQCODE (interação limítrofe, $p=0,057$)], enquanto acima dos 70 anos teve influência neutra ou negativa [fluência fonêmica (<70 anos $\beta = -0,1 \pm 0,4$ $p=0,815$ Vs ≥ 70 anos $\beta = 1,1 \pm 0,5$ $p=0,021$; interação $p=0,046$)]. Essa associação pode ser melhor observada no gráfico 1.

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão de variação de IMC (kg/m^2) em relação a testes cognitivos (CAMcog, Teste de Memória Auditivo-verbal de Rey $\Sigma A1A5$ e A7, Fluência semântica para categoria animais, fluência fonêmica para letras FAS, IQCODE), segundo faixa etária abaixo ou acima de 70 anos - HCFMUSP- 2011 a 2013

Legenda: valores ajustados para sexo, idade, escolaridade e teste inicial; CAMcog: sessão cognitiva do teste CAMDEX; ; $\Delta \text{RAVLT-A7}$: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; $\Delta \text{RAVLT } \Sigma A1A5$: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total. Para IQCODE, quanto maior o valor, pior, para os outros testes, quanto maior o valor, melhor.

Entre carregadores do alelo $\epsilon 4$, a perda de peso foi associada a melhora em TMA ($\epsilon 4- \beta = -1,7 \pm 1,4$ $p = 0,227$ Vs $\epsilon 4+ \beta = 3,5 \pm 2,2$ $p = 0,116$; interação $p = 0,049$), melhora em DI ($\epsilon 4- \beta = 0,01 \pm 0,1$ $p = 0,994$ Vs $\epsilon 4+ \beta = -0,3 \pm 0,1$ $p = 0,014$; interação $p = 0,022$) e melhora em EQM ($\epsilon 4- \beta = 0,5 \pm 0,2$ $p = 0,040$ Vs $\epsilon 4+ \beta = +0,5 \pm 0,4$ $p = 0,182$; interação $p = 0,028$), com efeito neutro ou oposto quando comparado a não-carregadores, como pode ser observado no gráfico 2.

Gráfico 2: Gráfico de dispersão de variação de IMC (em kg/m^2) em relação a variação em teste Dígitos inversos, Escala de Queixas de memória e Teste de Trilhas parte A e Teste de Trilhas parte B, segundo presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E – HCFMUSP- 2011 a 2013

Legenda: valores ajustados para sexo, idade, escolaridade, teste inicial, nível de atividade física e IMC; TMA: teste de trilhas parte A, TMB: teste de trilhas parte B, DI: dígitos inversos, EQM: escala de queixas de memória. Para DI, quanto maior o valor, melhor, para os outros, quanto menor, melhor

Tabela 13 – Modelo ajustado da variação em testes cognitivos relacionadas à variação em IMC segundo fator de risco (faixa etária acima ou abaixo de 70 anos e presença ou ausência do alelo ε4) – HCFMUSP- 2011 a 2013

Variação em testes	fator de risco	β	SE	p	P interação Δ IMC vs risco
Δ CAMCOG ¹	<70 anos	-1,05	0,31	0,001	0,035
	≥70 anos	-0,14	0,35	0,690	
Δ ΣA1A5 ²	<70 anos	-1,55	0,53	0,004	0,040
	≥70 anos	-0,08	0,55	0,891	
Δ A7 ⁸		-0,33	0,15	0,029	
Δ Fluência Semântica ³	<70 anos	-0,57	0,32	0,070	0,023
	≥70 anos	0,42	0,35	0,232	
Δ Fluência Fonêmica ¹	<70 anos	-0,10	0,44	0,815	0,046
	≥70 anos	1,11	0,48	0,021	
Δ DI ⁴	ε4-	0,01	0,09	0,944	0,022
	ε4+	-0,26	0,11	0,014	
Δ TMA ⁵	ε4-	-1,70	1,40	0,227	0,049
	ε4+	3,47	2,20	0,116	
Δ TMB ⁸		11,1	5,6	0,048	
Δ EQM ⁶	ε4-	-0,48	0,24	0,040	0,028
	ε4+	0,49	0,37	0,182	
Δ IQCODE ⁷	<70 anos	0,05	0,03	0,082	0,057
	≥70 anos	-0,02	0,03	0,524	

Legenda: SE= erro padrão. Modelos: 1) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, idade, atividade física, alelo ε4, IMC, dIMC e interação entre dIMC e faixa etária; 2) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, idade, atividade física, alelo ε4, dIMC e interação dIMC x faixa etária; 3) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, idade, dIMC e interação entre dIMC e faixa etária; 4) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, atividade física, dIMC e interação dIMC x alelo ε4; 5) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, idade, alelo ε4, IMC, dIMC e interação dIMC x alelo ε4; 6) ajustado para teste inicial, escolaridade, sexo, idade, atividade física, alelo ε4, dIMC e interação entre alelo ε4 e dIMC; 7) ajustado para sexo, escolaridade, teste inicial, atividade física, IMC e interação entre dIMC e faixa etária. 8) ajustado para sexo, escolaridade, teste inicial, idade, IMC

Dentro desses mesmos modelos, algumas covariáveis foram independentemente associadas a variação em testes. No TMA, quanto mais idoso o paciente, mais piorou o desempenho (Δ TMA *idade: $\beta=1,3\pm0,5$ $p=0,005$). No IQCODE, pacientes fisicamente ativos melhoraram mais, com uma diminuição adicional de 0,21 na pontuação (Δ IQCODE *atividade física: $\beta= -0,21\pm0,09$ $p=0,023$). No EQM, a associação com atividade física foi marginal, com a tendência de pacientes ativos ganharem 1,6 pontos a mais ao final (Δ EQM*atividade: $\beta= -1,6\pm0,8$ $p=0,059$).

A melhora de memória verbal tardia (RAVLT-A7) e de TMB tiveram correlação com diminuição de IMC que não foi modificada por interação com faixa etária,

presença do alelo $\epsilon 4$ ou atividade física e permaneceu significativa após ajuste para idade, IMC inicial, sexo, escolaridade e teste inicial. Em RAVLT A7 ($\beta = -0,33 \pm 0,15$ $p=0,029$), para 1 kg/m^2 perdido houve melhora de 5% escore, considerando a pontuação média inicial de 6,6. Para TMB ($\beta = 11,1 \pm 5,6$ $p=0,048$), cada 1 kg/m^2 a menos significou terminar o teste 11,1 segundos mais rápido, o que seria equivalente a 6% do TMB inicial médio de 185,1 segundos. Para os testes Mini Exame do Estado Mental, teste de classificação de cartas de Wisconsin, Memória Visual e Dígitos Diretos, a variação não teve relação com a variação de IMC.

4.3.6) Variáveis de composição corporal, metabólicas, pressão arterial e avaliação cognitiva:

Foi realizada análise de correlação parcial entre variação em testes cognitivos e variáveis clínicas. Os resultados completos incluindo modelos ajustados e não ajustados encontram-se nos anexos de U a X. A seguir apresentaremos sumariamente as correlações parciais ajustadas.

Maior massa de gordura inicial foi associada a maior melhora de CAMCog ($r=0,262$ $p=0,031$), assim como maior MLG ($r=0,356$ $p=0,003$). Maior MLG foi também associada a maior melhora de queixas (EQM $r=-0,270$ $p=0,026$) e de memória verbal ($\Delta \Sigma A1A5$ $r=0,222$ $p=0,069$ - marginal). Queda na massa de gordura foi associada a melhora em CAMcog ($r=-0,309$ $p=0,01$) e memória verbal ($\Delta A7$ $r=-0,256$ $p=0,035$). Adiponectinemia inicial foi positivamente correlacionada com melhora de memória visual e verbal ($\Delta BVM4$ $r=0,299$ $p=0,014$; $\Delta A7$ $r=0,221$ $p=0,073$), leptinemia mais alta esteve correlacionada com piora de DD ($r=-0,351$ $p=0,004$) e de modo marginal com piora de fluência fonêmica ($r=-0,201$ $p=0,099$), piora de escala de queixas (EQM $r=0,220$ $p=0,074$) e melhora de TMB ($r=-0,217$ $p=0,078$). O aumento da leptinemia foi associado a melhora em DD ($r=0,383$ $p=0,001$) e de modo marginal à fluência fonêmica ($r=0,227$ $p=0,062$).

Quanto maior a glicemia e Hbglicada iniciais, mais piorou TMB ($\Delta \text{TMB} * \text{glicemia}$ $r=0,340$ $p=0,005$; $\Delta \text{TMB} * \text{Hbglicada}$ $r=0,275$ $p=0,023$), e a variação de glicemia teve correlação negativa com TMB ($r=-0,286$ $p=0,018$), entretanto, em modelo incluindo tanto valor inicial quanto variação da glicemia, o aumento do tempo de execução do TMB parece estar mais relacionado a ter uma glicemia alta ao início do que a ter uma queda após a intervenção. Hbglicada inicial teve correlação também com piora em teste de cartas de Wisconsin ($r=-0,238$ $p=0,051$). Diminuição de insulinemia e HOMA IR estiveram correlacionadas a melhora em CAMCog (*insulina $r=-0,382$

$p=0,003$; *HOMA IR $r= -0,393$ $p=0,002$) e fluência fonêmica (*insulina $r= -0,249$ $p=0,057$; *HOMA IR $r=-0,273$ $p=0,036$). Quanto maiores os valores de triglicérides ao início, mais caiu o BVMT4 ($r=-0,257$ $p=0,044$), e quanto mais caiu o nível de triglicérides, mais subiu a fluência fonêmica ($r=-0,256$ $p=0,043$). Os níveis de colesterol LDL e HDL não apresentaram correlações estatisticamente significativas no modelo ajustado.

Níveis iniciais de PCR apresentaram correlação positiva com variação de fluência fonêmica ($r=0,260$ $p=0,031$) e correlação negativa com EQM ($r=-0,285$ $p=0,018$). Queda de PCR foi correlacionada a aumento de A7 ($r=-0,299$ $p=0,048$). Quanto maior o valor de IL6 inicial, mais piorou TMA ($r=0,347$ $p=0,004$), e quanto mais caiu IL6, mais subiu TMB ($r= -0,242$ $p=0,047$). Dosagem de TNF α não teve correlação com testes cognitivos.

Tabela 14 - Correlação linear entre variação em testes cognitivos e composição corporal, dosagem de adiponectina e leptina, ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física (dosagem de adiponectina e leptina ajustadas adicionalmente pelo índice de massa corporal) – HCFMUSP- 2011 a 2013

	Gordura	Δ gordura	MLG	Δ MLG	adipo- nectina	Δ adipo- nectina	leptina	Δ leptina
Δ Camcog	,262*	-,309**	,356**	-0,088	0,040	0,112	0,086	-0,085
Δ Σ A1A5	0,117	-,232#	,222#	-0,144	0,119	0,034	-0,092	-0,074
Δ A7	,206#	-,256*	0,167	-,223#	,221#	0,051	-0,013	-0,151
Δ BVMT4	0,148	-0,066	0,008	-0,060	,299*	0,034	0,056	0,004
Δ DD	-0,020	0,057	-0,023	0,014	-0,115	0,011	-,351**	,383**
Δ DI	0,028	-0,052	0,110	-0,198	-0,111	0,101	-0,151	0,194
Δ fluência semântica	0,067	-0,089	0,101	0,037	-0,011	0,022	0,018	0,093
Δ fluência fonêmica	0,030	0,179	0,078	-0,138	-0,083	0,000	-,201#	,227#
Δ Wisconsin	0,020	0,003	0,019	0,108	-0,093	,232#	-0,072	0,005
Δ TMA ^{&}	,202#	-0,081	-0,084	0,089	-0,010	-0,069	-0,042	0,021
Δ TMB ^{&}	0,009	0,161	-,206#	,237#	-0,141	-0,189	-,217#	0,176
Δ IQCODE ^{&}	0,038	0,052	-0,086	0,031	-0,029	0,020	,006	-,004
Δ EQM ^{&}	0,014	-0,127	-,270*	0,033	-0,200	-0,028	,220#	-,213#

Legenda: # $p<0,1$; * $p<0,05$; ** $p<0,01$. &: quanto mais baixo o escore, melhor. CAMcog: sessão cognitiva do CAMDEX; RAVLT- Σ A1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; RAVLT-A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey-evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; MLG: massa livre de gordura

Tabela 15 - Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em medidas de glicemia, Hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, Proteína C Reativa, Interleucina 6 (IL6), triglicérides, pressão arterial sistólica (PAS); ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo ε2 ou ε4 da apolipoproteína E, nível de atividade física (triglicérides ajustado também para uso de fibrato ou estatina; PAS ajustada também para uso de betabloqueadores, inibidores de ECA, bloqueadores de renina-angiotensina, inibidores de canal de cálcio e diuréticos) – HCFMUSP- 2011 a 2013

	glicemia	Δglicemia	Hbglicada	ΔHbgl- cada	Ainsulina	ΔHOMAIR	PCR	ΔPCR	IL-6	ΔIL-6	triglice- rídes	Δtriglicé- rídes	PAS	ΔPAS
ΔCAMC _{og}	-0,024	0,088	-0,113	0,067	-,382**	-,393**	-0,034	0,002	0,151	-0,040	-0,051	0,020	-,282*	0,077
ΔΣAIA5	-0,161	0,171	-0,135	0,183	-0,212	-0,212	0,006	0,049	-,235#	0,190	0,022	-0,164	-0,193	0,091
ΔA7	0,086	-0,055	0,009	0,072	-0,158	-0,238#	0,210#	-,299*	0,052	-0,148	-0,121	0,103	-0,039	-0,057
ΔBVMT4	-0,089	-0,088	-,228#	0,113	0,030	-0,165	-0,128	0,104	-0,094	0,180	-,257*	0,007	0,082	-,227#
ΔDD	0,069	-0,095	0,010	0,121	-0,163	-0,143	-0,115	,212#	0,049	-0,107	0,009	-0,016	0,122	-0,006
ΔDI	-0,067	-0,064	-0,023	-0,186	-0,066	-0,228#	0,000	-0,027	-0,047	0,154	0,146	-0,186	0,075	-0,018
Δfluência semântica	-0,025	0,002	-0,183	0,112	-0,122	-0,081	0,037	-0,085	-0,091	0,035	-0,174	0,034	-0,094	0,015
Δfluência fonêmica	0,078	-0,142	0,037	-0,092	-0,249#	-0,273*	,260*	-0,038	0,020	-0,027	0,082	-,256*	-0,047	0,076
ΔWisconsin	-0,198	0,124	-,238*	0,137	-0,101	-0,128	0,106	-0,037	-0,074	0,112	0,094	0,024	0,005	-0,014
ΔTMA ^ε	0,155	-0,140	-0,045	-0,055	-0,131	-0,163	0,148	0,022	,347**	-,204#	-0,001	0,209	0,022	-0,087
ΔTMB ^ε	,340**	-,286*	,275*	-0,114	0,019	0,090	0,079	0,047	0,176	-,242*	0,076	0,197	0,093	-0,021
ΔIQCODE ^ε	0,060	-0,133	,218#	-,376**	0,011	-0,039	-0,156	-0,056	0,018	-0,023	-0,045	0,069	0,146	0,069
ΔEQM ^ε	0,016	-0,064	0,077	-0,124	-0,105	-0,097	-,285*	0,043	0,020	-0,054	-0,022	,247#	0,116	-0,069

#p<0,1; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. &: quanto maior a pontuação, pior o desempenho; para os demais testes, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. CAMcog: sessão cognitiva do Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly; ΣAIA5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; Hbglicada: hemoglobina glicada; HOMAIR: homeostatic model assessment – insulín resistance; PCR: proteína C reativa; IL6: Interleucina 6; TNFα: fator de necrose tumoral α; PAS: pressão arterial sistólica.

4.3.7) Consumo alimentar e avaliação cognitiva:

A variação do consumo alimentar estimada a partir de recordatórios alimentares para calorias, carboidratos, gorduras e proteínas foi correlacionada aos testes cognitivos ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, índice de massa corporal inicial, presença do alelo $\epsilon 4$ ou $\epsilon 2$ da apolipoproteína E e nível de atividade física. (tabela 16).

A diminuição no consumo calórico esteve correlacionada à melhora em memória verbal (RAVLT- Σ A1A5: $r = -0,346$ $p=0,004$; RAVLT-A7: $r = -0,303$ $p=0,013$), memória visual (BVMT4: $r = -0,287$ $p=0,019$) e TMB ($r=0,267$ $p=0,029$). A diminuição no consumo de carboidratos esteve associada à melhora em memória verbal (RAVLT- Σ A1A5: $r = -0,253$ $p=0,039$; RAVLT-A7 $r = -0,336$ $p=0,005$), TMB ($r = 0,290$ $p=0,017$) e IQCODE ($r = 0,315$ $p=0,009$). Diminuição do consumo de gordura esteve associado a melhora em memória verbal (RAVLT- Σ A1A5 $r = -0,322$ $p=0,008$; RAVLT-A7: $r = -0,356$ $p=0,003$), memória visual (BVMT4 $r=-0,235$ $p=0,056$) e TMB ($r=0,241$ $p=0,49$). Houve correlação positiva entre a melhora de RAVLT- Σ A1A5 e consumo inicial de calorias ($r = 0,333$ $p=0,006$), consumo de gordura ($r=0,322$ $p=0,008$) e consumo de proteínas ($r=0,311$ $p=0,01$). Houve correlação positiva entre melhora de RAVLT-A7 e consumo inicial de gordura ($r=0,356$ $p=0,003$), e de melhora de teste Wisconsin e consumo inicial de proteínas ($r=0,302$, $p=0,013$). A variação em consumo proteico não foi associada a variações em testes cognitivos.

Tabela 16 - Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em estimativas de consumo por Recordatório alimentar, ajustados por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, índice de massa corporal inicial, presença do alelo $\epsilon 4$ ou $\epsilon 2$ da apolipoproteína E, nível de atividade física – HCFMUSP- 2011 a 2013

	kcal	Δ kcal	carboidratos	Δ carboidratos	gordura	Δ gordura	proteína	Δ proteína
Δ Camcog	0,095	-0,154	0,061	-0,110	0,082	-0,113	0,028	-0,077
$\Delta\Sigma$ A1A5	,333**	-,346**	0,175	-0,253*	,322**	-,318**	,311*	-,230#
Δ A7	,222#	-,303*	0,160	-,336**	,356**	-,312**	0,091	-0,062
Δ BVMT4	0,184	-,287*	0,070	-0,113	,235#	-,366**	0,046	-0,155
Δ DD	0,103	-0,167	0,104	-0,137	0,116	-0,166	0,088	-0,136
Δ DI	-0,112	-0,087	-0,093	-0,128	-0,099	-0,031	-0,039	-0,008
Δ fluência semântica	0,037	-0,140	-0,039	-0,032	-0,027	-0,016	-0,055	-0,188
Δ fluência fonêmica	0,127	-0,184	-0,067	0,027	0,168	-,218#	0,041	-0,204#
Δ TMA	-0,113	0,107	0,065	0,045	-0,129	0,078	-0,264	0,148
Δ TMB	-0,123	,267*	-0,114	,290*	-0,147	,241*	-0,192	0,135
Δ Wisconsin	0,253	-0,098	0,145	0,000	0,171	-0,123	,302*	-0,146
Δ Iqcode	-0,057	0,216#	-0,153	,315**	-0,064	0,139	0,039	0,007
Δ EQM	0,137	0,064	0,158	0,136	0,023	0,013	0,200	-0,122

$p<0,1$; * $p<0,05$, ** $p<0,01$. CAMcog: sessão cognitiva do CAMDEX; Σ A1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey-evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly; EQM: escala de queixas de memória.

5) Discussão:

Tentativas para diminuir o risco de demência são alvo de grande interesse na literatura, pois se trata de condição incapacitante, incurável, de enorme impacto individual e social. Estima-se que fatores de risco modificáveis são responsáveis por cerca de um terço dos casos de DA atualmente¹⁴⁹. Embora uma tendência recente de diminuição de incidência de demência em países desenvolvidos tenha parecido animadora, e possivelmente atribuída a melhora educacional e tratamento agressivo de fatores de risco cardiovasculares, projeções levando em conta o aumento na obesidade na população adulta mostram que é provável que a incidência volte a aumentar, mesmo em países desenvolvidos¹⁵⁰. Em países em desenvolvimento, em que fatores de risco como diabetes e obesidade vêm aumentando, mas a expectativa de vida também, é que se espera o maior aumento em casos de demência nas próximas décadas. Estratégias de diminuição de risco não farmacológicas são muito bem-vindas nesse cenário.

Estudos experimentais em animais mostrando o potencial neuroprotetor da restrição calórica são abundantes. Embora restrição calórica seja uma estratégia lógica para diminuição do risco de demência, a realização desses estudos para humanos enfrenta grandes obstáculos: diversos estudos mostram perda de peso associada a aumento da taxa de mortalidade e de fragilidade em idosos. Esses riscos, entretanto, parecem ser mais importantes em sujeitos de baixo peso, peso normal ou sobrepeso do que em obesos¹⁰⁸. Assim, idosos obesos formam um grupo que potencialmente poderia se beneficiar de restrição calórica com menores riscos. Idosos obesos com Comprometimento Cognitivo leve compõem então um grupo ideal para o estudo clínico dos efeitos da perda de peso intencional através da restrição calórica sobre a cognição.

Para formação do grupo houve um extenso processo de seleção, dos 560 voluntários que passaram por avaliação presencial, 480 foram excluídos. Destes, 56,7% apresentavam critérios para depressão maior. Foi optado no desenho do estudo pela exclusão de pacientes com depressão não tratada para minimizar o efeito de confusão que o tratamento psiquiátrico poderia gerar tanto nos testes cognitivos quanto influenciando a perda de peso. Sabe-se, no entanto, que existe associação entre comprometimento cognitivo leve e demência com aumento de queixas cognitivas¹⁵¹, por outro lado, pacientes idosos com depressão também tendem a apresentar mais queixas

de memória¹⁵² e depressão é uma condição largamente subdiagnosticada, o que pode ajudar a justificar a grande procura desses voluntários por tratamento¹⁵³.

O grupo selecionado era, em sua grande maioria, composto por mulheres (83,7%); embora se saiba que existam diferenças na trajetória do desempenho cognitivo e no risco de demência por gênero, devido ao pequeno número de homens eles não tiveram seus resultados analisados separadamente, mas gênero foi considerado covariável de ajuste. Essa predominância feminina provavelmente é decorrente de uma maior prevalência de obesidade entre mulheres (22,6% em mulheres e 16,5% em homens com mais de 65 anos)² e uma menor percepção do excesso de peso pelos homens, que influencia sua pequena busca por tratamento¹⁵⁴. Sessenta e cinco por cento do grupo era formado por “idosos jovens”, abaixo dos 70 anos, na maioria com obesidade classe I (58,5%), com um perfil de comorbidades que seria esperado em idosos obesos: 83,6% deles apresentavam síndrome metabólica, e 78,8% deles apresentavam diabetes ou pré-diabetes, e apenas 10 (12,5%) apresentavam Charlson maior ou igual a 3, que seria indicativo de maior gravidade clínica. A maior parte do grupo apresentava comorbidades metabólicas bem controladas. Era um grupo funcionalmente independente (AIVD $25,7 \pm 1,9$), com desempenho funcional por SPPB considerado bom em 75% dos pacientes.

A distribuição alélica, com $\epsilon 3$ 78,8%, $\epsilon 4$ 13,8% e $\epsilon 2$ 7,5% foi semelhante à descrita na população brasileira de idosos no estudo de Bambuí¹⁵⁵. Entre carreadores do alelo $\epsilon 4$ houve maior proporção de pacientes com CCL amnésico (90,5%), e essa associação já é descrita, assim como o maior risco de progressão para demência desses pacientes¹⁵⁶. O aumento de prevalência de doença coronariana entre carreadores do alelo $\epsilon 4$ também foi encontrado e já é descrito na literatura¹⁵⁷.

A ingestão alimentar referida antes do início da intervenção, de 1517 ± 515 kcal/dia, correspondendo a 17,3 kcal/kg de peso, já podia ser considerada hipocalórica, pois mesmo por estimativas simplificadas nessa faixa etária seria esperado um consumo entre 21 e 25 kcal/kg¹⁵⁸. O subrelato alimentar já é um fenômeno bem conhecido entre obesos, e é ainda mais acentuado em idosos¹⁵⁹. Na nossa amostra, é possível que o déficit cognitivo tenha agravado o subrelato, resultando nos valores calóricos descritos. Quando foi selecionado o método, levamos em consideração que se fosse solicitado o recordatório alimentar de um maior número de dias¹⁶⁰, ou a história dietética

detalhada¹⁶¹, embora se pudesse obter mais informações em termos de ingestão habitual, e em relação a alimentos ou micronutrientes específicos, a aplicação poderia se tornar exaustiva para os pacientes, e havia uma limitação prática quanto ao tempo disponível de nutricionistas no serviço. Embora o recordatório alimentar de 24 horas não seja o melhor instrumento para avaliar o consumo usual, ele fornece uma estimativa razoável da média de ingesta de grupos¹⁶², e possivelmente está sujeito a viés de esquecimento menor do que métodos de avaliação de dieta que se referem a períodos mais longos.

Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas inicialmente, e após 12 meses também não apresentaram diferenças na maioria dos testes (incluindo variáveis antropométricas), com exceção da dosagem de IL6, um teste de capacidade física e uma dimensão do questionário de qualidade de vida.

Ainda observando os grupos, a adesão às reuniões de orientação no grupo intensivo foi baixa (menos de 50% em média) e em ambos os grupos houve perda de peso, sendo a diferença entre eles bastante discreta ($0,9 \text{ kg/m}^2$). Apenas 7 (18,4%) pacientes do grupo intensivo atingiram a meta de perda de mais de 10% do peso inicial, meta que também foi atingida por 4 (10,8%) pacientes do grupo convencional, sem que houvesse diferença entre os grupos. Assim, embora tenha sido possível a realização de comparações entre os dois grupos inicialmente definidos, o objetivo inicial, que dependia de comparar variação em testes cognitivos em grupos com perda de peso sensivelmente diferente, não foi totalmente contemplado. É possível que o longo período de intervenção e a dificuldade para deslocamento dos idosos tenha diminuído a adesão, e ainda é possível que a baixa frequência de reuniões oferecidas após os primeiros 4 meses tenha sido insuficiente como motivador. A estratégia de orientação alimentar em grupo poderia ser menos eficaz em um grupo de pacientes com déficit cognitivo pela dificuldade de reter informações ou modificar comportamentos. Embora não existam estudos relatando eficácia de educação nutricional para pacientes com CCL, já foi mostrado pior resultado nesse tipo de intervenção para adultos com deficiência intelectual comparados com adultos cognitivamente normais¹⁶³. Temos ainda que considerar que o processo de recrutamento dos voluntários incluiu informações sobre a hipótese de que a perda de peso poderia estar associada à melhora cognitiva, e isso pode ter aumentado a motivação para emagrecer inclusive no grupo que participou de intervenção convencional.

Desse modo, consideramos de maior utilidade para análise da hipótese inicial as análises considerando a diminuição de IMC como uma variável contínua e observando sua influência nos testes cognitivos, levando em consideração que na presença de fatores de risco maiores já conhecidos, como idade maior ou igual a 70 anos ou presença do alelo $\epsilon 4$, a influência da perda de peso poderia ser diferente, o que de fato ocorreu para parte dos testes.

Em dois testes, RAVLT-A7 (memória auditivo-verbal de evocação tardia) e TMB (atenção/função executiva), a melhora esteve correlacionada com diminuição de IMC que não foi modificada por interação com faixa etária, presença do alelo $\epsilon 4$ ou atividade física. Memória de evocação tardia é considerado um dos principais testes para prever a progressão do déficit cognitivo, particularmente para DA^{164, 165}. O teste de trilhas parte B é um teste de rápida execução cujo desempenho depende de uma série de habilidades, como rastreamento visual, destreza motora, velocidade de processamento, memória de trabalho, atenção alternada e planejamento, com parte dessas habilidades incluídas no que se denomina função executiva. Já foi demonstrado pior desempenho em TMB em obesos¹⁶⁶, em pacientes com síndrome metabólica¹⁶⁷ e em diabéticos tipo 2¹⁶⁸. Ele tem sido considerado um instrumento útil para prever a conversão de CCL para demência¹⁶⁹ e já foi demonstrada sua melhora associada a perda intencional de peso¹⁷⁰.

Constatamos que para pacientes entre 60 e 70 anos a diminuição de IMC foi associada à melhora em teste relacionado à cognição global, à aprendizagem auditivo-verbal, a questionário de queixas de memória, à linguagem e função executiva (CAMCog, RAVLT- Σ A1A5, IQCODE, fluência semântica). Já para pacientes acima de 70 anos, nesses mesmos testes, a influência da diminuição de IMC foi neutra e em teste de fluência fonêmica, que envolve avaliação de linguagem, função executiva e velocidade de processamento, houve piora de desempenho associada a diminuição de IMC. Conclui-se que a diminuição de IMC foi mais benéfica abaixo dos 70 anos, e em pelo menos um teste, para idosos acima de 70 anos, a diminuição de IMC chegou a ser associada a piora no desempenho.

Entre portadores do alelo $\epsilon 4$, a diminuição do IMC foi associada a melhora em TMA (atenção sustentada), DI (atenção, memória de trabalho) e EQM (queixa

subjetiva), com efeito neutro ou oposto quando comparado a não-carreadores, mostrando maior benefício da perda de peso justamente nos pacientes de maior risco de evolução para demência. O efeito do polimorfismo da APOE na resposta ao tratamento já foi demonstrado em outros trabalhos; pacientes com demência carreadores do alelo $\epsilon 4$ parecem ter menor resposta a tratamento¹⁷¹, já em pacientes com CCL ou demência leve, esse efeito varia com o tipo de intervenção: em um estudo com rosiglitazona Risner et al (2006) mostraram melhora cognitiva apenas entre os não-carreadores da ApoE4¹⁷², outro estudo, com bapineuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-amilóide β , mostrou redução cerebral de A β apenas em carreadores de ApoE4¹⁷³; seguindo essa tendência, carreadores tratados com donepezil mostraram melhor resposta cognitiva¹⁷⁴. Em relação ao perfil lipídico, carreadores da ApoE4 têm uma pior resposta às estatinas, mas aumentam mais o HDL em resposta ao exercício¹⁷⁵ e melhoram mais o colesterol LDL com dieta pobre em gordura¹⁷⁶.

Apesar de atividade física ser um fator de proteção contra o declínio cognitivo, não foi constatada interação entre o nível de atividade física e a perda de peso, embora se pudesse imaginar que pacientes suficientemente ativos que perdessem peso teriam uma resposta melhor do que pacientes sedentários que perdessem peso. Atividade física supervisionada não fez parte da intervenção, e o método de avaliação utilizado, a forma breve do IPAQ, permitiu apenas classificar os pacientes simplificada em ativos ou sedentários. Embora exista uma classificação para esse questionário considerando quatro níveis de atividade física, foi optada pela classificação mais simples levando em conta a grande dificuldade que os pacientes tinham para fazer estimativas de tempo dedicado a cada atividade física ou a caminhadas. Assim, o fato de apenas escalas que levavam em conta queixas subjetivas de memória terem apresentado melhora relacionada à atividade física pode ser tanto pelo fato de a atividade física da maioria dos pacientes não ser muito intensa, quanto pela questão de o instrumento não ter discriminado melhor a quantidade de atividade física realizada.

Na análise de correlação, os escores iniciais de testes de memória visual, DI, Wisconsin e IQCODE apresentaram mais relações com variáveis associadas à síndrome metabólica. A associação de mudanças em testes cognitivos com medidas relacionadas à composição corporal mostrou que massa livre de gordura inicial esteve positivamente correlacionada a variação de CAMCog e EQM, o que significa que em pacientes com

massa magra menor, houve mais tendência à piora, e com massa magra maior, maior tendência à melhora. Pacientes com maior queda na massa gorda (mas não na massa magra) apresentaram também maior melhora em CAMCog e memória verbal, seguindo a tendência já mostrada na correlação do IMC com os testes.

No nosso estudo, maior nível de adiponectina ao início foi associado a melhora de memória visual, e seu aumento foi associado de maneira marginal à melhora em função executiva (Wisconsin $r=0,232$ $p=0,059$). Quanto maior o nível de adiponectina inicial, mais baixa era a pontuação em DD. Sabe-se que a adiponectina do ponto de vista metabólico apresenta efeito protetor, mas do ponto de vista cognitivo seu valor ainda é incerto. O valor da leptinemia plasmática para ajudar a prever a evolução cognitiva também ainda é incerto, já que em estudo longitudinal maior leptinemia foi associada a menor risco de demência³⁹ e em estudo com idosos obesos, maior leptinemia esteve associada a maior atrofia cerebral⁴¹. No nosso grupo, no teste Dígitos diretos, que avalia principalmente atenção e memória imediata, valores de leptina inicial mais baixos e o aumento de leptinemia foram associados a maior melhora; no teste de fluência fonêmica houve a mesma tendência, mas sem alcançar significância estatística. O uso em modelos animais de leptina intra-hipocampal e periférica já foram associados a melhora de memória^{177,178} e existe pelo menos um caso em criança deficiente de leptina em que a reposição foi associada a melhora de desenvolvimento cognitivo¹⁷⁹. Podemos fazer um paralelo interessante com um estudo¹⁸⁰ que observou efeito de inibidores de acetilcolinesterase em pacientes com DA submetidos à extensa bateria neuropsicológica, e observou-se estabilização de escores justamente em testes Dígitos diretos, evocação imediata de história curta, Corsi Tapping Test e fluência fonêmica (atenção e função executiva), enquanto houve declínio nos outros testes, incluindo de memória; a partir disso os autores levantaram a hipótese de que os efeitos em atenção foram mediados pela via colinérgica. Como nossos pacientes, em testes semelhantes, apresentaram melhora associada a aumento de leptina, é possível pensar que isso estaria também ocorrendo por via colinérgica.

Quando analisadas as variáveis metabólicas e sua correlação com a variação no desempenho cognitivo, encontramos associações mostrando correlação entre diminuição de insulinemia e resistência à insulina medida através de HOMA-IR e melhora de CAMCog e fluência fonêmica, melhora de triglicérides e melhora de fluência fonêmica,

diminuição de PCR e melhora de memória verbal (RAVLT-A7). A resistência à insulina é associada ao risco de declínio cognitivo⁵⁹, e melhora de memória verbal correlacionada à diminuição de resistência à insulina¹⁸¹ e da proteína C reativa¹⁰⁰ também já havia sido descrita em idosos sem déficit cognitivo. Curiosamente, HDL inicial foi negativamente correlacionado ao DD inicial, embora fosse também correlacionado com menor queixa de declínio cognitivo. Classicamente, HDL é considerado um fator protetor contra DA¹⁸², mas já foi demonstrada antes correlação negativa de HDL com função executiva em estudo com diabéticos usuários de estatina, mas não entre não-usuários, sinalizando que pode haver interação com medicação ou com níveis LDL que teriam indicado a estatina¹⁸³.

A diminuição no consumo calórico esteve correlacionada à melhora em memória verbal, memória visual e velocidade em TMB. A diminuição no consumo de carboidratos esteve associada à melhora em memória verbal, TMB e diminuição de queixas cognitivas (IQCODE). Diminuição do consumo de gordura esteve associada a melhora em memória verbal, memória visual e TMB. Assim, no nosso grupo, tanto melhora em memória quanto em função executiva estiveram associadas à diminuição de consumo.

Em pesquisa com idosos “jovens”¹⁰⁰ (~60,5 anos, ~28 kg/m²), o grupo submetido à restrição calórica teve melhora de 20% em escore de memória verbal após 3 meses. Nesse trabalho, a meta de restrição calórica era redução de 30% em relação ao consumo prévio, o consumo calórico relatado pré-intervenção era de aproximadamente 1843 kcal/dia (~21kcal/kg/dia), e pós intervenção houve redução que não foi estatisticamente significativa (-213kcal/dia; -11,6%), mostrando que possivelmente mesmo restrições menores que 30% seriam suficientes para promover melhora cognitiva. No nosso grupo o consumo relatado era substancialmente menor (~1517 kcal/dia, ~17,3kcal/kg/dia), o que deixou comparativamente uma margem mais estreita para orientação de diminuição de consumo, e também segundo recordatório a diminuição do consumo foi discreta e estatisticamente não significativa, de cerca de 8,7% (-132kcal/dia, p=0,061). Por modelos matemáticos¹⁸⁴ estima-se que uma diminuição de cerca de 150 kcal/dia/ano seria suficiente para produzir uma perda de peso semelhante à obtida por esse grupo, assim, embora se admita viés de subrelato pelo comprometimento cognitivo, é esperado que esse viés tenha sido semelhante nos dois

momentos de avaliação, permitindo considerar que a diferença encontrada deve estar próxima à realidade e justifica a perda de peso observada.

É digno de nota que tenha havido melhora para a maioria dos testes realizados, envolvendo tanto memória quanto função executiva, embora em testes de dígitos e testes de trilhas, que envolvem também atenção e memória de trabalho, essa diferença não tenha sido significativa. Como o intervalo para aplicação dos testes – 12 meses- foi longo, é improvável que essa melhora seja atribuível somente ao efeito aprendido. Como a variação em testes individuais foi relacionada a diversas variáveis clínicas e metabólicas, é possível pensar que o manejo clínico de comorbidades tenha colaborado para essa melhora.

Perda de massa muscular, de força e de capacidade funcional são riscos potenciais da perda de peso em idosos, que não foram, entretanto, observados no nosso estudo, havendo, inclusive, melhora de capacidade funcional.

Restrição calórica prolongada também poderia interferir negativamente na qualidade de vida, mas no nosso estudo, embora houvesse uma proporção razoável de pacientes com qualidade de vida comprometida, houve estabilidade para maior parte das dimensões avaliadas e melhora em relação ao Estado Geral de Saúde.

Foi uma limitação do estudo não contar com mais biomarcadores ou avaliação de imagem, porém testes cognitivos têm se mostrado preditores mais robustos de conversão para demência do que biomarcadores¹⁸⁵, mostrando-se adequados para prever evolução clínica.

6) Conclusões

A perda de peso induzida por dieta em idosos obesos com comprometimento cognitivo leve foi correlacionada à melhora em avaliação cognitiva de memória, função executiva, atenção e queixas subjetivas, tendo sido essa associação mais forte abaixo dos 70 anos e em carreadores do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E.

Variação de insulinemia, HOMA-IR, triglicérides, PCR e leptina estiveram associadas à melhora em alguns testes cognitivos; risco maior de piora foi associado a níveis mais altos de pressão arterial (memória e cognição global), de hemoglobina glicada (executivo/visuo-espacial) e de IL6 (TMA); adiponectina mais alta diminuiu risco de piora (memória visual/verbal). De modo paradoxal houve menor risco de piora associado a PCR inicial mais alta (memória verbal, fluência fonêmica e queixas).

Houve melhora principalmente em memória verbal, visual e memória de trabalho associadas à dieta, com relação à diminuição de consumo calórico, de carboidratos e gorduras, e sem relação com diminuição de consumo proteico.

Houve melhora no desempenho em relação à velocidade de marcha e força de membros inferiores e estabilidade ou melhora na qualidade de vida, mostrando a segurança da intervenção nessas áreas.

A perda intencional de peso em idosos obesos foi benéfica em diversos aspectos da cognição e segura do ponto de vista funcional.

Anexo A: Autorização da CAPPesq

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 03/01/2011, **APROVOU ad-referendum** o Protocolo de Pesquisa nº **0706/10**, intitulado: "**Restrição calórica em obesos com Comprometimento Cognitivo Leve: efeitos sobre adiposidade, comorbidades e cognição**" apresentado pelo Departamento de **Clínica Médica**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Alfredo Halpern**

Pesquisador (a) Executante: **Nídia Celeste Horie**

Professora Dra. Gerência Bittarinho de Mendonça
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Em Endocrinologia

CAPPesq, 3 de janeiro de 2011

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo B: Ciência da CAPPesq quanto a modificações

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0706/10

Título: Restrição calórica em obesos com Comprometimento Cognitivo Leve: efeitos sobre adiposidade, comorbidades e cognição

Pesquisador Responsável: Alfredo Halpern

Pesquisador Executante: Nidia Celeste Horie

Departamento: Clínica Médica

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 01/02/12, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 09/08/11 – Modificações no projeto:
- Troca de pesquisador responsável de Cíntia Cercato em substituição a Alfredo Halpern
- Mudança de metodologia
- Troca do teste comportamental de Rivermed pelo Brief Visual Memory Test
- Troca do teste para avaliação de desempenho físico pelo Short Physical Performance Battery
- Inclusão de avaliação polissonográfica.
- Carta datada de 20/10/11 – Cartas de anuência dos locais participantes.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 01 de fevereiro de 2012

Anexo C: Autorização da CAPPesq para divulgação

CIÊNCIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/06/2011, **TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s) abaixo** mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0706/10**, intitulado: **"RESTRIÇÃO CALÓRICA EM OBESOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: EFEITOS SOBRE ADIPOSIDADE, COMORBIDADES E COGNIÇÃO"** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**.

• Carta datada de 01/02/11 - Solicitação de autorização para divulgação de recrutamento de voluntários.

Observações do(a) relator(a): "Ciente, devendo ser encaminhado aos canais institucionais competentes para divulgação à mídia leiga sobre o recrutamento de voluntários para participação da pesquisa"

Pesquisador (a) Responsável: **Alfredo Halpern**

CAPPesq, 28 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo D: **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome:

Documento de identidade Nº : Sexo: M F Data de nascimento:/...../.....

Endereço:

Bairro: Cidade:.....

CEP:.....Telefones DDD (.....) (.....)

2.Responsável legal:

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

Documento de identidade Nº : Sexo: M F Data de nascimento:/...../.....

Endereço:

Bairro: Cidade:.....

CEP:.....Telefones DDD (.....) (.....)(.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Restrição calórica em obesos com Comprometimento Cognitivo Leve: efeitos sobre adiposidade, comorbidades e cognição”**

2. PESQUISADOR responsável: Cintia Cercato, Nidia Celeste Horie

PESQUISADOR executante: Nídia Celeste Horie

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador responsável: Cíntia Cercato: médica assistente da do Serviço de Endocrinologia da FMUSP, Supervisora do Ambulatório de Tratamento Clínico da Obesidade do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Pesquisador executante: – Nídia Celeste Horie: médica coordenadora do Ambulatório de Obesidade do Idoso do Serviço de Geriatria da FMUSP, pós graduanda. Inscrição no conselho regional: Cintia Cercato (84722); Nídia Celeste Horie (107909)

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO BAIXO

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP

A obesidade ao longo da vida é um fator de risco para desenvolver demência quando o indivíduo envelhece, além dos demais riscos que ela trás para saúde. Este estudo quer verificar o efeito do tratamento da obesidade através de dieta na evolução de déficits de memória e de outras funções cognitivas em indivíduos que já apresentam dificuldades cognitivas, porém não demência.

Serão coletadas informações como exames, peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, doenças e medicações em uso. O (a) senhor (a) responderá entrevistas para avaliar capacidade de realização atividades de vida diária, atividade física, estado de humor e desempenho cognitivo, o que fará com que permaneça no ambulatório um tempo maior do que o habitual para uma consulta de rotina.

Será realizada uma avaliação preliminar de saúde para determinar se há doenças descompensadas que possam interferir com os resultados dos testes ou que possam contraindicar o tratamento proposto, e ainda se o seu caso corresponde aos critérios de inclusão e exclusão. Caso seja possível incluí-lo (a), o (a) senhor (a) será sorteado para receber atendimento médico habitual ou para a intervenção, que inclui atendimento médico e nutricional, com orientação para perda de peso através de dieta, ao longo dos próximos 12 meses. Após esse período os testes serão repetidos para averiguar se houve modificação ou não, para ambos os grupos. Esperamos que o conhecimento obtido ajude no tratamento de pessoas com problemas semelhantes aos seus.

O tratamento de restrição calórica pode aumentar o risco de perda de massa muscular e óssea; para minimizar esse risco será oferecida suplementação de cálcio e vitamina D, será realizada uma orientação breve para prática de atividade física e o ritmo de perda de peso será monitorado para que ocorra lentamente, ao longo de 12 meses.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Nídia Celeste Horie que pode ser encontrada no Serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP. Telefone(s) (11) 3069-6731 ou 3069-6105. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e o (a) senhor (a) pode deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais do estudo.

Não há despesas pessoais para o participante. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Restrição calórica em obesos com Comprometimento Cognitivo Leve: efeitos sobre adiposidade, comorbidades e cognição”**.

Eu discuti com a Dra. Nídia Celeste Horie sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que o meu acesso a tratamento não depende da participação neste estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

*para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo E: Índice de Comorbidade de Charlson

Pontuação atribuída às respectivas condições clínicas:

Pontuação	Condições Clínicas
1	Infarto do miocárdio ou sd coronariana aguda
1	Insuficiência Cardíaca Congestiva
1	Doença Vascular-Periférica
1	Doença Cérebro-Vascular
1	Demência
1	Doença Pulmonar Crônica
1	Doença do tecido conjuntivo
1	Úlcera
1	Doença hepática leve
1	Diabetes sem complicação
2	Hemiplegia ou paraplegia
2	Doença renal severa ou moderada
2	Diabetes com lesão em órgão alvo (retinopatia, nefropatia ou neuropatia)
3	Tumor sólido não metastático tratado nos últimos 5 anos (ex: câncer de próstata localizado). Inclui melanoma, mas exclui outros câncer de pele.
3	Leucemia
3	Linfoma
3	Doença do fígado moderada a grave
6	Tumor maligno, metástase
6	AIDS

Anexo F: Módulo “Episódio depressivo maior” do Mini International Neuropsychiatric Interview:

Anexo: Módulo <i>Episódio Depressivo Maior</i> da versão brasileira do MINI 5.0. (DSM-IV)*				
↓: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE				
A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR				
A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO ↓	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		NÃO	SIM	
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) <small>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO</small>	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade para concentrar-se ou tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS «SIM» EM A3? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = “NÃO”)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL </div>		
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL :				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	↓ NÃO	SIM	10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM ?		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO </div>		
* © 1992, 1994, 1998 Sheehan, Lecrubier et al. Tradução: P. Amorim				

Anexo G: Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) de Lawton

Domínios funcionais	sim, ajuda (3)	sem com ajuda parcial (2)	não consegue (1)
1. A sra./ O sr. consegue usar o telefone?			
2. A sra./ O sr. consegue ir a locais distantes, usando transporte, sem planejamento?			
3. A sra./ O sr. consegue fazer as compras?			
4. A sra./ O sr. consegue preparar as próprias refeições? (ou subir escadas)			
5. A sra./ O sr. consegue arrumar a casa?			
6. A sra./ O sr. consegue fazer os trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?			
7. A sra./ O sr. consegue lavar e passar sua roupa? (ou cuidar do jardim)			
8. A sra./ O sr. consegue tomar seus remédios na dose e horário certos?			
9. A sra./ O sr. consegue cuidar das finanças?			
Somatória			

Pontuação por questão: 1: não realiza, 2: realiza com auxílio, 3: realiza sem auxílio

Escore final:

19 a 27 pontos: INDEPENDÊNCIA

10 a 18 pontos: DEPENDÊNCIA PARCIAL

abaixo de 10 pontos: DEPENDÊNCIA IMPORTANTE

Anexo H: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), versão brasileira

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos			
				Contorno [] Números [] Ponteiros []		___/5			
NOMEAÇÃO		[]		[]		[]	___/3		
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa							
		2ª tentativa							
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2						___/2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto						___/3	
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []				___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)								___/1	
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua						___/2	
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
				[]	[]	[]	[]	[]	
OPCIONAL		Pista de categoria [] Pista de múltipla escolha []							
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade						___/30	

Anexo I: Escala Subjetiva de Queixas de Memória (derivada do CAMDEX)

1. Você tem qualquer dificuldade com sua memória?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ problemas =2	
	c/ graves problemas=3	
2. Outras pessoas acham você esquecido?	não =0	
	sim, algumas vezes=1	
	sim, frequentemente=2	
3. Você esquece o nome de amigos próximos ou parentes?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ problemas =2	
	c/ graves problemas=3	
4. Você esquece onde deixa suas coisas mais do que o usual?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ problemas =2	
	c/ graves problemas=3	
5. Você tem usado lembretes ou listas para evitar que se esqueça das coisas?	não =0	
	sim, algumas vezes=1	
	sim, frequentemente=2	
6. Quando fala, você tem dificuldade para encontrar a palavra que quer, ou algumas vezes diz a palavra errada?	não =0	
	sim =1	
7. Você alguma vez perdeu-se perto de casa?	não =0	
	sim =1	
8. Há vezes em que seus pensamentos tornam-se mais lentos que o normal?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ problemas =2	
9. Há vezes em que seus pensamentos tornam-se confusos?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ graves problemas=2	
10. Você tem achado mais difícil concentrar-se do que normalmente?	não =0	
	sim =1	
	sim c/ graves problemas=2	

Total: _____

Anexo J: Questionário do informante para detecção do declínio cognitivo em idosos.

“Gostaria que o(a) Senhor(a) recordasse o estado em que o Sr(a) X (_____) se encontrava há dez anos, em 200_, e o comparasse com seu estado atual. Descrevemos abaixo situações em que ele(a) tenha de usar a memória ou o raciocínio e eu gostaria que o(a) Sr(a) dissesse se, nesse aspecto, ele(a) melhorou, piorou, ou permaneceu na mesma nos últimos 10 anos. É muito importante comparar o desempenho atual do Sr(a) X com o de 10 anos atrás. Deste modo, se há dez anos ele(a) sempre se esquecia onde havia deixado as coisas e isso ainda acontece, então isto será considerado como “POUCA MUDANÇA”. Diga-me, a seguir as mudanças que o(a) Senhor(a) observou, apontando no cartão a melhor resposta para cada item. Comparado com seu estado há dez anos, com está o Sr(a) X em...”

	Muito melhor	Um pouco melhor	Pouca mudança ou igual	Um pouco pior	Muito pior
1. Lembrar de rostos de parentes e amigos (reconhecer)					
2. Lembrar dos nomes de parentes e amigos					
3. Lembrar de fatos relacionados a parentes e amigos como, por exemplo: suas profissões, aniversários e endereços					
4. Lembrar de acontecimentos recentes (2-3 meses)					
5. Lembrar-se de conversas depois de poucos dias.					
6. No meio de uma conversa, esquecer o que queria dizer					
7. Lembrar do próprio endereço e telefone					
8. Saber o dia e o mês em que estamos					
9. Lembrar onde as coisas são geralmente guardadas (local habitual).					
10. Lembrar onde encontrar coisas que foram guardadas em lugares diferentes daqueles em que costuma guardar.					
11. Adaptar-se a qualquer mudança no dia-a-dia					
12. Saber utilizar aparelhos domésticos					
13. Aprender a utilizar um novo aparelho existente na casa.					
14. Aprender coisas novas em geral					
15. Lembrar das coisas que aconteceram na juventude.					
16. Lembrar de coisas que ele(a) aprendeu na juventude					
17. Entender o significado de palavras pouco utilizadas (vocabulário)					
18. Entender o que é escrito em revistas e jornais					
19. Acompanhar histórias em livros ou em programas de televisão, novelas (histórias longas)					
20. Escrever uma carta para amigos ou com fins profissionais					
21. Conhecer importantes fatos históricos					
22. Tomar decisões no dia-a-dia					
23. Lidar com dinheiro para as compras					
24. Lidar com assuntos financeiros, por exemplo: aposentadoria e conta bancária.					
25. Lidar com outros cálculos do dia-a-dia, por exemplo: <u>estimar</u> quantidade de comida a comprar, ou estimar há quanto tempo não recebe visitas de parentes ou amigos.					
26. Usar sua inteligência para compreender e pensar sobre o que está acontecendo					

Anexo K: Mini Exame do Estado Mental de Folstein (1975), adaptado por Brucki (2003)

Comece explicando que vai fazer um teste rápido de memória e orientação, o que servirá como preparo para o paciente em relação ao conteúdo do teste.

Orientação Temporal	Que dia da semana é hoje?	
Um ponto para cada item.	Que dia do mês é hoje?	
Em horário, considerar correto	Em que mês estamos?	
com diferença de até 1 hora a	Em que ano estamos?	
mais ou a menos	Que horas são?	
Orientação Espacial	Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão)	
Um ponto para cada item	Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, própria casa)	
	Qual o nome do bairro ou da rua?	
	Em que cidade estamos?	
	Em que Estado estamos?	
Memória imediata	Vou dizer 3 palavras e você irá repeti-las a seguir (em caso de erros, repetir até no máximo 3 vezes): CARRO, VASO, TIJOLO	
Um ponto para cada acerto		
Atenção e Cálculo	Pergunte quanto é 100- 7. Se a resposta for correta peça para subtrair 7 do resultado. Caso seja incorreta, aguarde um momento em silêncio. Se houver correção espontânea considere como certo e vá em frente. Se não houver corrija e continue até completar 5 subtrações. (100 93 86 79 72 65)	
Um ponto para cada acerto.		
Proponha a tarefa de soletrar se não conseguir fazer cálculos. Considere o melhor desempenho.	"Gostaria que dissesse a palavra MUNDO letra por letra, mas de trás para adiante começando pela letra O".	
Memória de Evocação	Quais as 3 palavras que disse antes?	
Um ponto para cada acerto	CARRO, VASO, TIJOLO	

Linguagem (nomeação) (2 pontos)	Mostre um relógio e uma caneta e pergunte o nome. RELÓGIO, CANETA	
Linguagem (repetição) (1 ponto)	Repita comigo: "NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"	
Linguagem (Comando) Um ponto para cada ação correta	"Faça exatamente como eu falar: (1) pegue este papel com a mão direita, (2) dobre ao meio e (3) coloque-o no chão". Em seguida coloque uma folha de papel sobre a mesa em frente ao paciente.	
Linguagem (Escrita) Um ponto se a frase for inteligível. Não considere erros de ortografia ou concordância.	"Quero que escreva uma frase. Tem que ter começo meio e fim. Pode ser um pensamento, alguma coisa que o sr (sra) fez hoje, o que o sr (sra) quiser, mas tem que ter começo, meio e fim".	
Linguagem (Ler e executar) um ponto se os olhos forem fechados	"Vou mostrar uma coisa para o sr (sra.) ler e fazer. Estou pedindo uma coisa por escrito." Mostre a frase: FECHE OS OLHOS	
Copiar desenho Um ponto se duas figuras com 5 ângulos que se interseccionem por um deles	Copie esta figura

Anexo L: Sessão cognitiva do CAMDEX (CAMcog):

Eu lhe farei agora algumas perguntas relacionadas à sua memória e concentração. Algumas delas podem ser bastante fáceis, outras podem ser difíceis, mas não precisamos fazer as mesmas perguntas a todos.

Observação: caso o MEEM já tenha sido aplicado no mesmo dia, considerar as respostas para as questões em comum.

ORIENTAÇÃO

Tempo

120. <i>Em que dia da semana nós estamos?</i>	incorreto 0	correto 1	9
<i>Qual é a data de hoje?</i>	incorreto 0	correto 1	9
121. <i>dia</i>	incorreto 0	correto 1	9
122. <i>mês</i>	incorreto 0	correto 1	9
123. <i>ano</i>	incorreto 0	correto 1	9
124. <i>Em que semestre do ano nós estamos?</i>	incorreto 0	correto 1	9

Local

125. <i>Você poderia me dizer onde estamos agora? Por exemplo, em que Estado nós estamos?</i>	incorreto 0	correto 1	9
126. <i>Qual o nome desta cidade?</i>	incorreto 0	correto 1	9
127. <i>Diga o nome de duas ruas importantes perto daqui (ou perto de sua casa)</i>	incorreto 0	correto 1	9
128. <i>Em que andar deste prédio nós estamos?</i>	incorreto 0	correto 1	9
129. <i>Qual o nome deste lugar? (ou "Qual o endereço onde estamos?" Se o exame estiver sendo feito na casa do indivíduo)</i>	incorreto 0	correto 1	9

LINGUAGEM

Compreensão: Resposta motora

A instrução deve ser repetida integralmente, se o sujeito não completar toda a sequência de tarefas, sem alteração no tom de voz ou velocidade, para assegurar que seja ouvida e compreendida. Não é permitido sugerir e instruir o sujeito tarefa por tarefa.

Eu irei pedir que você execute algumas tarefas. Por favor, ouça com atenção.

130. <i>Acene com a cabeça</i>	incorreto 0	correto 1	9
131. <i>Toque sua orelha direita com sua mão esquerda</i>	incorreto 0	correto 1	9
132. <i>Antes de olhar para o teto, olhe para o chão</i>	incorreto 0	correto 1	9
133. <i>Bata de leve duas vezes em cada ombro, com dois dedos, mantendo seus olhos fechados</i>	incorreto 0	correto 1	9

Compreensão: Resposta verbal

Vou fazer algumas perguntas e gostaria que você respondesse sim ou não

134. <i>Este lugar é um hotel?</i>	incorreto 0	correto 1	9
135. <i>As vilas são maiores do que as cidades?</i>	incorreto 0	correto 1	9
136. <i>Havia rádio neste país antes de a televisão ser inventada?</i>	incorreto 0	correto 1	9

Expressão: Nomeação

Nas questões 137-138 é necessária nomeação precisa: descrições de função ou respostas aproximadas não são aceitas. Alguns itens podem ter mais de um nome correto, como indicado. Erros incluem descrições de funções (i.e. 'usado para medir tempo' para relógio) e resposta aproximadas (i.e. 'máquinas de pesar' para balanças; 'saco' ou 'carregador' para mala; 'luz' para lâmpada. No caso de respostas aproximadas, você pode dizer: "Você poderia pensar em outra palavra para isso?").

Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas certas no campo 'total'.

137. **Mostre um lápis.** *Como isso se chama?*

Mostre um relógio de pulso. *Como isso se chama?*

Total _____ 9

138. *Vou lhe mostrar alguns objetos. Por favor, diga-me o nome de cada um deles*

Mostre "Figuras para nomear" no livreto

Sapato, sandália

Máquina de escrever

Balança

Mala, valise

Relógio de parede

Abajur, lâmpada de mesa

Total _____ 9

139. *Diga-me o nome de quantos animais você puder se lembrar. Você tem um minuto de tempo.*

Apenas se o paciente pedir esclarecimento, explique que entre os animais estão incluídos pássaros, insetos, humanos, etc. Se este estiver hesitante, tente encorajá-lo com 'Você poderia pensar em mais algum?'. Registre o número correto em um minuto (repetições não são consideradas).

Liste todos os itens no espaço abaixo

Número correto: ____ Nota: ____

Recodificação 0= 0

1-4= 1

5-9= 2

10-14= 3

15-19=4

20-24=5

25+= 6

Expressão: definições

140. <i>O que você faz com um martelo?</i>	incorreto 0	Qualquer uso 1	9
141. <i>Onde as pessoas usualmente compram remédios?</i>	Incorreto 0	Drogaria, farmácia	9

Nas questões 142-143 uma definição concreta recebe 1 e uma definição abstrata, 2. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação:

142. <i>O que é uma ponte?</i>	incorreto 0		
	Atravessar a ponte 1		
	Atravessa um rio, etc 2		
	9		
143. <i>O que é uma opinião?</i>	Incorreto 0		
	Uma boa opinião sobre alguém 1		
	Uma idéia pessoal sobre algo 2		
	9		

Expressão: Repetição

Não é permitido repetir a frase, dessa forma é essencial que você a leia clara e enunciando todas as sílabas.

144. *Eu vou dizer algo e gostaria que você repetisse depois que eu terminar: "Nem aqui, nem ali, nem lá"*

Incorreto 0 Correto 1 9

MEMÓRIA

Evocação

146. *Você pode me dizer quais eram os objetos nas figuras coloridas que eu lhe mostrei pouco tempo atrás?* A descrição ou os nomes são aceitáveis. Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália

Máquina de escrever

Balança

Mala, valise

Relógio de parede

Abajur, lâmpada de mesa

Total _____ 9

Reconhecimento

147. *Quais destas figuras eu lhe mostrei antes?* Mostre 'Figuras para reconhecimento' no livreto. Assinale cada item corretamente lembrado e registre o número de itens no campo 'total'

Sapato, sandália

Máquina de escrever

Balança

Mala, valise

Relógio de parede

Abajur, lâmpada de mesa

Total _____ 9

Recuperação de informação remota

Agora eu vou fazer algumas perguntas sobre o passado

148. Você poderia me dizer quando terminou a Segunda Guerra Mundial? (dentro de 1 ano)	incorreto 0	(1945) 1	9
149. Você poderia me dizer quando aconteceu o último Golpe Militar no Brasil? (dentro de 1 ano)	incorreto 0	(1964) 1	9
150. Quem foi o Presidente da República que construiu Brasília?	incorreto 0	Juscelino Kubistchek 1	9
151. Quem foi o presidente da República que renunciou 7 meses depois de assumir o cargo?	incorreto 0	Jânio Quadros 1	9
152. Por qual motivo Carmem Miranda foi famosa?	incorreto 0	Atriz/cantora 1	9
153. Qual era o nome do Presidente da República que se suicidou no cargo?	incorreto 0	Getúlio Vargas 1	9

Recuperação de informação recente

154. Qual o nome do atual Presidente da República?	incorreto 0	correto 1	9
155. Quem o antecedeu?	incorreto 0	correto 1	9
156. Qual é o nome do atual Governador do Estado?	incorreto 0	correto 1	9
157. Você poderia me dizer alguma coisa que foi notícia nas últimas 2 semanas?	incorreto 0	correto 1	9

Registro

Eu vou dizer o nome de três objetos. Após tê-los dito, eu gostaria que você repetisse. Grave quais são, porque eu vou perguntar o nome deles novamente dentro de alguns minutos

158. Nomeie os 3 seguintes objetos levando 1 segundo para dizer o nome de cada um:
vaso carro janela . Total _____

9

Se qualquer erro ou omissão for feito na primeira tentativa, repita todos os nomes até o sujeito aprender todos os 3. Registre o número de repetições (registre 0 se todas as respostas forem corretas na primeira tentativa) Número de repetições _____

ATENÇÃO/ CONCENTRAÇÃO

159. Agora eu gostaria que você fizesse uma contagem regressiva de 20 até 1.

2 ou + erros 0

1 erro 1

Correto 2

9

160. Agora eu gostaria que você subtraísse 7 de 100. Em seguida, subtraia 7 do número que você obteve. Continue subtraindo 7 até eu lhe dizer para parar.

Registra as respostas, Dê 1 ponto cada vez que a diferença for 7, mesmo que a resposta anterior seja incorreta. Escore máximo =5

Total _____ 9

Memória: Evocação

161. Quais foram os 3 objetos que eu lhe pedi que repetisse pouco tempo atrás?

vaso carro janela .

Total _____ 9

Linguagem: Compreensão de leitura

Mostre “Compreensão de leitura” no livreto. Não é necessário o indivíduo ler em voz alta. Se o sujeito ler a instrução, porém não a executar, diga “Agora faça o que está escrito”

Leia esta página e então faça o que está escrito

162. Feche seus olhos	incorreto 0	correto 1	9
-----------------------	-------------	-----------	---

163. Se você tem mais do que 50 anos, coloque suas mãos incorreto 0 correto 1 9
atrás da cabeça

PRAXIA

Cópia e desenho

O indivíduo deve desenhar e escrever numa folha de papel em branco

164. Copie este desenho (pentágono)	incorreto 0	correto 1	9
-------------------------------------	-------------	-----------	---

165. Copie este desenho (espiral)	incorreto 0	correto 1	9
-----------------------------------	-------------	-----------	---

166. Copie este desenho (casa em 3D)	incorreto 0	correto 1	9
--------------------------------------	-------------	-----------	---

167. *Desenhe um relógio grande e coloque todos os* incorreto 0 círculo 1 9

números nele. Quando o sujeito tiver feito isso, diga: *Agora coloque os ponteiros, indicando 10 para as 11.*

No. em
posição
correta 1
Hora correta 1

Total

168. Escreva uma sentença nesta folha de papel.

Pergunte ao sujeito o que ele escreveu e transcreva na folha de respostas. A ortografia e gramática não são importantes. A sentença deve ter sujeito e um verbo. 'Socorro' e 'Vá embora' são aceitáveis.

Incorreto 0 Correto 1 9

Praxia: Ideacional

Leia as seguintes instruções e então entregue ao sujeito uma folha de papel.

169. *Eu vou lhe dar uma folha de papel. Quando eu o fizer, pegue-o com sua mão direita.*

Dobre o papel no meio, com ambas as mãos, e coloque-o no seu colo.

Não repita as instruções ou ajude. Pontue como correto um movimento, apenas se ele tiver sido feito na sequência correta. Assinale cada movimento correto e registre o número de acertos no campo 'total'.

Pontuação máxima = 3	total	9
----------------------	-------	---

Dê um envelope ao indivíduo

170. Coloque o papel no envelope e feche-o

Incorreto 0 Correto 1 9

Escrita: Ditado

171. *Escreva este nome e endereço no envelope:*

João da Silva

Rua José Camargo, 42

Perdizes

Incorreto 0 Pobre, mas aceitável 1 Correto 2

A ortografia e a caligrafia não são importantes. O critério é se a carta chegará ou não ao destinatário.

Em seguida diga:

Por favor, tente se lembrar deste nome e endereço, pois eu pedirei que você os repita mais tarde.

Se o sujeito é incapaz de escrever, diga o endereço devagar, duas vezes, e peça que ele o memorize.

Praxia: Ideomotor

172. *Mostre-me como você acena dando adeus*

Incorreto 0	Correto 1	9
-------------	-----------	---

Nas questões 173-174 a mímica correta é necessária. Se o sujeito usa os dedos para representar tesoura ou escova diga, por exemplo, 'Faça de conta que você está segurando uma escova de dentes'. Dê um ponto se o sujeito fizer movimentos de escovação, mas não se apenas segurando uma escova de dentes.

173. *Mostre-me como você cortaria com uma tesoura*

Incorreto 0 Resposta correta 1 mímica correta 2 9

174. *Mostre-me como você escovaria seus dentes com uma escova de dentes*

Incorreto 0 Resposta correta 1 mímica correta 2 9

Percepção: Tato

175. *Eu vou colocar um objeto na sua mão e quero que você me diga o que é sem olhar para ele.* Coloque um prego e um parafuso, um de cada vez, na palma da mão do sujeito. Assinale cada item correto e registre o número de respostas corretas no total.

Prego Parafuso Total 9

Cálculo

Cálculo mental é solicitado. Papel e lápis não são permitidos

176. *Mostre uma nota de 10 reais e duas notas de 1 real e pergunte: Quanto dinheiro eu tenho aqui? Registre a resposta.*

Incorreto 0 Correto 1 9

177. *Se alguém lhe der esta quantia de dinheiro como troco para 50 reais, quanto você gastou? Registre a resposta.*

Incorreto 0 Correto 1 9

Memória: Fixação

178. *Qual era o nome e o endereço que você escreveu no envelope pouco tempo atrás?*

Assinale cada item correto e registre o número de respostas certas no 'total'

João

da Silva

Rua José Camargo,

42

Perdizes

Total _____ 9

Pensamento abstrato

Estas questões investigam a capacidade de pensar de forma abstrata. Respostas abstratas recebem 2, respostas concretas, 1. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação. Se o sujeito disser: 'Eles são semelhantes', diga 'Eles são semelhantes de alguma maneira. Você poderia me dizer de que maneira eles são semelhantes?'

Eu vou lhe dizer o nome de duas coisas e gostaria que você me dissesse de que maneira são semelhantes. Por exemplo, um cachorro e um macaco são semelhantes porque ambos são animais.

179. De que maneira uma maçã e uma banana se assemelham?

Registre a resposta. Somente nesta questão, se a pontuação for menor que 2 diga: 'Elas também são semelhantes porque ambas são frutas'

180. De que maneira uma camiseta e um vestido se assemelham?

Registre a resposta

181. De que maneira uma mesa e uma cadeira se assemelham?

Registre a resposta

182. De que maneira uma planta e um animal se assemelham?

Registre a resposta

Redondo, tem calorias 0
Alimento, germina, tem casca 1
Fruta 2
9

Tem botões 0
Para vestir, feito de pano 1
Roupa, vestimenta 2
9

De madeira, tem 4 pés 0
Usado para refeições 1
Móveis 2
9

Úteis ao homem, carregam germes 0
Crescem, precisam de comida, são

da natureza 1
Seres vivos 2
9

Percepção: Visual

Pessoas famosas

Mostre 'Reconhecimento de pessoas famosas' no livreto

183. *Quem é?* (Pontue como correto se a figura for reconhecida. O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.

Papa

Pelé

Total _____ 9

Constância de objeto

184. *Estas são fotografias de objetos tirados de ângulos não usuais. Você pode me dizer o que são estes objetos?*

O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis. Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no 'total'.

Óculos

Sapato

Mala, bolsa

Xícara e pires

Telefone

Cachimbo

Total _____

Reconhecimento de pessoas/função

185. *Você pode me dizer quem é, ou o que ele/ela faz?*

Aponte quaisquer 2 pessoas disponíveis, isto é, faxineira, médico, enfermeira, paciente, parente. Se não há ninguém disponível, registre 9.

Incorreto 0

Correto 1

9

Passagem do tempo

186. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer que horas são?

Incorreto 0

Correto 1

9

187. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer há quanto tempo nós estamos conversando?

Tempo em minutos ____ 999

Registre na folha de pontuação:

Hora final da entrevista com o paciente

Real duração da entrevista (minutos)

Confira a hora registrada no início da Seção A.

Anexo M: Prancha de figuras do BVMT-R (Brief Visual Memory Test-revised)

Anexo N: Teste de Aprendizagem auditivo-verbal de Rey

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1		A6	A7 ^{20'}
Tambor						Carteira		Tambor		
Cortina						Guarda		Cortina		
Sino						Ave		Sino		
Café						Sapato		Café		
Escola						Forno		Escola		
Pai						Montanha		Pai		
Lua						Óculos		Lua		
Jardim						Toalha		Jardim		
Chapéu						Nuvem		Chapéu		
Cantor						Barco		Cantor		
Nariz						Carneiro		Nariz		
Peru						Canhão		Peru		
Cor						Lápis		Cor		
Casa						Igreja		Casa		
Rio						Peixe		Rio		
Pontos										

Reconhecimento:

Sino	Lar	Toalha	Barco	Óculos
Janela	Peixe	Cortina	Estola	Bota
Chapéu	Lua	Flor	Pai	Sapato
Música	Pino	Cor	Água	Professor
Guarda	rua	Carteira	Cantor	Forno
Nariz	Ave	Canhão	Bule	Ninho
Chuva	montanha	Giz	Nuvem	Filho
Escola	Café	Igreja	Casa	Tambor
Papel	Asa	Peru	Feixe	Rapé
Lápis	rio	Torno	jardim	Carneiro

Anexo O: Teste de Dígitos (**WAIS III**): ordem direta e inversa:

1) Dizer na velocidade de 1 por segundo e pedir para repetir após. 2) Administrar as duas tentativas. Descontinuar após falha em ambas as tentativas de um mesmo item. 3) Escore 2 para ambas as tentativas corretas, escore 1 para uma delas, escore 0 para ambas erradas.

tentativa		Ordem Direta item	Pontos (máx 16)	
			na tentativa	no item
1	1	1 - 7		
	2	6 - 3		
2	1	5 - 8 - 2		
	2	6 - 9 - 4		
3	1	6 - 4 - 3 - 9		
	2	7 - 2 - 8 - 6		
4	1	4 - 2 - 7 - 3 - 1		
	2	7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5	1	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		
	2	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6	1	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		
	2	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7	1	5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
	2	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
8	1	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		
	2	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		

tentativa		Ordem Inversa item	Pontos (máx 14)	
			na tentativa (0 ou 1)	no item (0,1 ou 2)
1	1	2 - 4		
	2	5 - 7		
2	1	6 - 2 - 9		
	2	4 - 1 - 5		
3	1	3 - 2 - 7 - 9		
	2	4 - 9 - 6 - 8		
4	1	1 - 5 - 2 - 8 - 6		
	2	6 - 1 - 8 - 4 - 3		
5	1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8		
	2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6		
6	1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5		
	2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8		
7	1	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8		
	2	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3		

Anexo P: Teste de trilhas – parte A

Amostra

Anexo Q: Teste de trilhas – Parte B

Amostra

Anexo R: Questionário Internacional de Atividade física – Versão curta

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana.

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Anexo S: Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua **saúde**, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, varrer a casa, jogar bola.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, **como consequência de sua saúde física**?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade para fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo T: Causas de exclusão de voluntários após contato telefônico/ correio eletrônico ou por triagem ambulatorial para participação em pesquisa, HCFMUSP, 2011 a 2012:

Motivo de exclusão	n	%
Triagem telefônica/ correio eletrônico	1045	100
idade menor que 60 anos	219	21,0
não obeso	217	20,8
telefone fora de área ou distância da moradia impossibilita adesão	167	16,0
sem queixa significativa de memória	112	10,7
desistência após explicações sobre pesquisa	95	9,1
medicação em uso (p. ex.: psicotrópicos /emagrecedores)	83	7,9
doença psiquiátrica não controlada	31	3,0
demência	24	2,3
analfabetismo	20	1,9
acidente vascular encefálico prévio	16	1,5
cirurgia bariátrica prévia	16	1,5
câncer há 3 anos ou menos	12	1,1
outros	33	3,2
Triagem clínico-laboratorial ambulatorial	480	100
depressão maior	272	56,7
sem déficit cognitivo	111	23,1
desistência	28	5,8
transtorno de ansiedade	21	4,4
medicações	10	2,1
demência	8	1,7
outra doença psiquiátrica/ neurológica	8	1,7
não obeso	5	1,0
outros	17	3,5%

Anexo U- Correlação linear entre variação de cognitivos e medidas antropométricas e de composição corporal, não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013

	M	IMC	Δ IMC	CC	Δ CC	CQ	Δ CQ	RCQ	Δ RCQ	%gordura	Δ %gordura	gordura	Δ gordura	MLG	Δ MLG
Δ CAMCog		0,195#	-0,178	0,100	0,088	0,272*	-0,132	-0,120	0,154	,181	-,125	0,242*	-0,205#	0,014	0,003
aj		0,170	-0,275	0,198	0,050	0,256*	-0,233#	-0,020	0,229#	,088	-,200	0,262*	-0,309**	0,356**	-0,088
Δ S Σ IA5		0,173	-0,285*	0,170	0,024	0,218#	-0,243*	-0,019	0,219#	,100	-,176	0,224#	-0,288*	0,133	-0,135
aj		0,093	-0,229#	0,121	0,036	0,124	-0,242*	0,016	0,232#	-,002	-,125	0,117	-0,232#	0,222#	-0,144
Δ A7		0,151	-0,338**	0,029	0,034	0,117	-0,129	-0,071	0,137	,230*	-,111	0,254*	-0,296**	-0,060	-0,281*
aj		0,118	-0,257*	0,137	0,009	0,057	-0,185	0,080	0,183	,129	-,088	0,206#	-0,256*	0,167	-0,223#
Δ BVMT4		0,057	0,075	0,054	0,235*	0,036	0,051	0,038	0,130	,136	,060	0,146	0,037	0,007	-0,003
aj		0,021	-0,025	0,037	0,231#	0,066	-0,103	0,003	0,263*	,157	-,030	0,148	-0,066	0,008	-0,060
Δ DD		0,006	0,138	0,086	0,136	-0,045	0,224#	0,120	-0,105	,079	,080	0,071	0,115	0,011	0,105
aj		-0,019	0,051	0,022	0,136	-0,088	0,178	0,108	-0,050	,028	,025	-0,020	0,057	-0,023	0,014
Δ DI		-0,034	-0,154	0,109	0,040	-0,197#	0,091	0,258*	-0,023	-,147	-,019	-0,041	-0,092	0,135	-0,210#
aj		0,021	-0,106	0,126	0,032	-0,092	0,037	0,209#	0,016	-,069	,029	0,028	-0,052	0,110	-0,198
Δ fluência semântica		0,029	-0,085	-0,007	0,045	0,024	-0,019	-0,047	0,072	,006	-,114	0,075	-0,135	0,062	0,030
aj		0,023	-0,031	0,016	0,069	0,034	-0,056	-0,034	0,121	-,014	-,051	0,067	-0,089	0,101	0,037
Δ fluência fonêmica		0,184	0,116	0,163	0,234*	0,157	0,153	0,030	0,041	,000	,211#	0,087	0,181	0,116	-0,116
aj		0,144	0,108	0,190	0,204#	0,128	0,142	0,086	0,028	-,006	,198	0,030	0,179	0,078	-0,138
Δ Wisconsin		0,117	0,054	0,004	-0,057	0,144	0,074	-0,115	-0,116	-,007	,029	0,104	0,049	0,159	-0,001
aj		0,006	0,065	-0,135	0,072	0,037	0,050	-0,158	0,001	-,019	-,064	0,020	0,003	0,019	0,108
Δ TMA ^{&}		0,032	-0,018	0,057	-0,053	0,134	-0,100	-0,059	0,057	,068	-,132	0,071	-0,098	0,000	0,077
aj		0,188	-0,030	0,110	-0,055	0,174	0,025	-0,048	-0,059	,322**	-,095	0,202#	-0,081	-0,084	0,089
Δ TMB ^{&}		0,021	0,140	0,132	-0,096	-0,049	0,082	0,163	-0,139	,037	,014	-0,006	0,079	-0,053	0,156
aj		0,047	0,225#	0,108	-0,069	-0,034	0,140	0,136	-0,173	,154	,072	0,009	0,161	-0,206#	0,237#
Δ IQCODE ^{&}		-0,016	0,236*	-0,153	0,048	0,017	0,091	-0,156	-0,049	,133	,139	0,025	0,198#	-0,163	0,188
aj		0,069	0,065	0,002	0,012	0,035	0,092	-0,028	-0,065	,167	,008	0,038	0,052	-0,086	0,031
Δ EQM ^{&}		0,058	0,074	-0,152	0,038	0,019	0,078	-0,138	-0,064	,220#	-,050	0,050	0,030	-0,265*	0,203
aj		0,010	-0,124	-0,168	-0,034	-0,075	0,078	-0,089	-0,099	,239*	-,176	0,014	-0,127	-0,270*	0,033

M: modelo ajustado e não ajustado. #p<0,1; * p<0,05; **p<0,01. &: quanto maior a pontuação, pior o desempenho; para os demais testes, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. CAMCog: sessão cognitiva do *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*; RAVLT- Σ IA5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; RAVLT-A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: *Brief Visual Memory Test*- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: razão cintura-quadril; %gordura: porcentagem de gordura corporal, MLG: massa livre de gordura

Anexo V- Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em medidas de glicemia, Hemoglobina glicosilada, insulina, HOMA-IR, Proteína C Reativa, Interleucina 6 (IL6), TNF α , não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\epsilon 2$ ou $\epsilon 4$ da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013

	M	glicemia	Δ glicemia	Hbglicada	Δ Hbglicada	insulina	Δ insulina	HOMAIR	Δ HOMAIR	PCR	Δ PCR	IL-6	Δ IL-6	TNF α	Δ TNF α
Δ Camcog		0,045	-0,009	-0,129	0,026	-0,023	-0,246*	0,042	-0,266*	-0,075	0,075	0,156	-0,040	0,095	0,084
aj		-0,024	0,088	-0,113	0,067	0,057	-0,382**	0,127	-0,393**	-0,034	0,002	0,151	-0,040	0,123	0,054
Δ Σ A1A5		-0,075	0,054	-0,063	0,018	-0,195	-0,215#	-0,099	-0,216#	-0,013	0,049	-0,177	0,227*	-0,012	-0,046
aj		-0,161	0,171	-0,135	0,183	-0,070	-0,212	-0,002	-0,212	0,006	0,049	-0,235#	0,190	-0,068	-0,027
Δ A7		0,142	-0,223#	0,005	-0,108	-0,161	-0,206	-0,075	-0,279*	0,230*	-0,341**	0,053	-0,063	0,103	-0,141
aj		0,086	-0,055	0,009	0,072	-0,052	-0,158	0,072	-0,238#	0,210#	-0,299*	0,052	-0,148	0,114	-0,127
Δ BVMT4		0,090	-0,172	-0,092	-0,008	-0,054	0,031	0,010	-0,095	-0,059	0,069	0,011	0,161	-0,076	0,008
aj		-0,089	-0,088	-0,228#	0,113	-0,014	0,030	0,047	-0,165	-0,128	0,104	-0,094	0,180	-0,118	0,051
Δ DD		0,019	-0,018	0,031	0,137	-0,069	-0,046	-0,040	-0,008	-0,089	0,229*	-0,006	-0,023	0,075	-0,072
aj		0,069	-0,095	0,010	0,121	0,014	-0,163	0,034	-0,143	-0,115	0,212#	0,049	-0,107	0,144	-0,078
Δ DI		0,006	-0,060	0,026	-0,191	-0,166	-0,027	0,004	-0,161	0,000	-0,075	-0,064	0,110	-0,002	-0,027
aj		-0,067	-0,064	-0,023	-0,186	-0,001	-0,066	0,084	-0,228#	0,000	-0,027	-0,047	0,154	0,061	-0,014
Δ fluência		0,018	-0,039	-0,145	0,092	-0,070	-0,160	-0,103	-0,074	-0,081	-0,057	-0,111	0,048	0,029	0,197
semântica	aj	-0,025	0,002	-0,183	0,112	0,008	-0,122	-0,025	-0,081	0,037	-0,085	-0,091	0,035	0,095	0,110
Δ fluência		0,029	-0,086	0,039	-0,015	0,093	-0,248*	0,073	-0,240#	0,207#	-0,020	0,012	-0,005	0,022	0,012
fonêmica	aj	0,078	-0,142	0,037	-0,092	0,134	-0,249#	0,129	-0,273*	0,260*	-0,038	0,020	-0,027	-0,040	0,132
Δ Wiscon-		-0,162	0,119	-0,235*	0,135	0,190	-0,073	0,150	-0,063	0,194#	-0,090	-0,051	0,174	-0,034	-0,054
sin	aj	-0,198	0,124	-0,238*	0,137	0,152	-0,101	0,144	-0,128	0,106	-0,037	-0,074	0,112	-0,070	0,008
Δ TMA		0,082	-0,091	-0,058	0,021	0,265*	-0,201	0,288*	-0,252*	0,178	-0,021	0,172	-0,108	-0,098	0,181
aj		0,155	-0,140	-0,045	-0,055	0,142	-0,131	0,179	-0,163	0,148	0,022	0,347**	-0,204#	0,005	0,148
Δ TMB		0,318**	-0,258*	0,300**	-0,112	0,219#	-0,011	0,196	0,037	0,099	-0,021	0,116	-0,177	0,138	-0,025
aj		0,340**	-0,286*	0,275*	-0,114	0,192	0,019	0,160	0,090	0,079	0,047	0,176	-0,242*	0,174	-0,060
Δ IQCODE		-0,080	0,003	0,038	-0,089	0,092	-0,077	-0,003	-0,013	-0,102	0,125	0,044	-0,168	-0,059	-0,187
aj		0,060	-0,133	0,218#	-0,376**	0,148	0,011	0,143	-0,039	-0,156	-0,056	0,018	-0,023	-0,154	-0,033
Δ EQM		-0,088	0,022	-0,017	-0,097	0,191	-0,028	0,092	-0,024	-0,126	0,057	-0,074	0,043	-0,043	-0,074
aj		0,016	-0,064	0,077	-0,124	0,161	-0,105	0,120	-0,097	-0,285*	0,043	0,020	-0,054	-0,089	-0,094

M: modelo ajustado e não ajustado. #p<0,1; * p<0,05; ** p<0,01. CAMcog: sessão cognitiva do Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly; RAVLT- Σ A1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; RAVLT-A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: Brief Visual Memory Test- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; Iqcode: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos); EQM: escala de queixas de memória; Hbglicada: hemoglobina glicada; HOMAIR: *homeostatic model assessment* – *insulin resistance*; PCR: proteína C reativa; IL6: Interleucina 6; TNF α : fator de necrose tumoral α .

Anexo W- Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em medidas de colesterol HDL, LDL, triglicérides, leptina, adiponectina, pressão arterial sistólica e diastólica, não ajustada e ajustada[&] por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo ε2 ou ε4 da apolipoproteína E e nível de atividade física – HCFMUSP- 2012 a 2013

	M	HDL	ΔHDL	LDL	ΔLDL	triglicéridos	Δtriglicéridos	adiponectina	Δadiponectina	leptina	Δleptina	PAS	ΔPAS	PAD	ΔPAD
ΔCAMCog		-0,041	0,034	-0,136	0,232*	-0,094	0,068	0,033	0,064	0,110	-0,107	-0,174	0,058	-0,077	0,018
aj		-0,163	0,098	-0,057	-0,009	-0,051	0,020	0,040	0,112	0,086	-0,085	-0,282*	0,077	-0,104	0,011
ΔΣA1A5		0,114	-0,313**	-0,069	0,059	0,046	0,016	0,100	0,050	-0,070	-0,090	-0,232*	0,043	-0,167	0,048
aj		0,016	-0,210	-0,158	0,101	0,022	-0,164	0,119	0,034	-0,092	-0,074	-0,193	0,091	-0,282*	0,179
ΔA7		0,160	-0,130	0,055	-0,204	-0,113	0,149	0,168	0,078	0,038	-0,182	0,002	-0,097	-0,059	-0,035
aj		0,106	-0,184	-0,026	-0,164	-0,121	0,103	0,221#	0,051	-0,013	-0,151	-0,039	-0,057	-0,223#	0,065
ΔBVMT4		0,168	-0,198#	0,000	-0,003	-0,108	0,052	0,274*	-0,125	-0,076	0,087	0,166	-0,198#	0,105	-0,090
aj		0,219#	-0,137	0,047	-0,081	-0,257*	0,007	0,299*	0,034	0,056	0,004	0,082	-0,227#	-0,091	-0,043
ΔDD		0,129	-0,008	-0,102	0,171	0,027	-0,125	0,013	-0,015	-0,262*	0,190	0,041	-0,011	0,122	-0,016
aj		0,044	0,052	-0,063	0,027	0,009	-0,016	-0,115	0,011	-0,351**	0,383**	0,122	-0,006	0,182	-0,066
ΔDI		-0,121	0,001	0,125	-0,160	0,088	-0,111	-0,050	0,095	-0,215#	0,079	0,086	-0,090	0,132	-0,089
aj		-0,175	0,039	0,147	-0,114	0,146	-0,186	-0,111	0,101	-0,151	0,194	0,075	-0,018	0,142	-0,080
Δfluência		0,075	0,144	-0,195#	0,273*	-0,104	-0,094	-0,007	0,109	0,069	-0,020	-0,123	0,088	-0,111	0,101
aj		0,077	0,118	-0,084	0,244#	-0,174	0,034	-0,011	0,022	0,018	0,093	-0,094	0,015	-0,083	0,007
Δfluência		-0,128	0,039	0,078	-0,142	0,114	-0,264*	-0,063	-0,033	-0,078	0,097	-0,004	0,012	0,136	-0,042
aj		-0,162	-0,032	0,127	-0,208	0,082	-0,256*	-0,083	0,000	-0,201#	0,227#	-0,047	0,076	0,046	-0,020
ΔWisconsin		-0,095	-0,088	0,071	0,022	0,167	0,037	-0,136	0,110	-0,050	0,002	-0,061	-0,012	-0,005	0,017
aj		-0,065	-0,179	0,107	-0,060	0,094	0,024	-0,093	0,232#	-0,072	0,005	0,005	-0,014	-0,058	-0,002
ΔTMA		0,028	-0,144	-0,092	0,145	-0,082	0,258*	-0,037	0,050	0,030	0,067	-0,142	-0,013	-0,117	-0,029
aj		-0,083	-0,030	-0,023	0,032	-0,001	0,209	-0,010	-0,069	-0,042	0,021	0,022	-0,087	-0,043	-0,031
ΔTMB		-0,186	0,021	-0,075	0,100	0,086	-0,064	-0,155	-0,058	-0,138	0,107	0,108	-0,052	-0,091	0,044
aj		-0,194	-0,042	0,005	0,140	0,076	0,197	-0,141	-0,189	-0,217#	0,176	0,093	-0,021	-0,070	0,045
ΔIQCODE		0,343**	-0,019	0,085	-0,039	-0,242*	0,193#	0,142	-0,017	0,170	-0,023	0,138	0,050	0,098	-0,062
aj		0,144	0,096	0,077	0,033	-0,045	0,069	-0,029	0,020	0,006	-0,004	0,146	0,069	0,216	-0,078
ΔEQM		0,219#	0,011	-0,072	0,149	-0,046	0,190	-0,129	-0,052	0,230*	-0,105	0,119	-0,045	-0,024	-0,043
aj		0,089	0,073	-0,036	0,144	-0,022	0,247#	-0,200	-0,028	0,220#	-0,213#	0,116	-0,069	0,075	-0,108

&: HDL, LDL e triglicérides ajustados também para uso de estatina ou fibrato; PAS e PAD ajustados também para uso de βbloqueadores, inibidores de ECA, bloqueadores de renina-angiotensina, inibidores de canal de cálcio e diuréticos; leptina e adiponectina ajustadas também para índice de massa corporal. M: modelos não-ajustado e ajustado. #p<0,1; * p<0,05, **p<0,01. CAMCog: sessão cognitiva do CAMDEX; ΣA1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey- evocação tardia; BVMT4: *Brief Visual Memory Test*- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly*; EQM: escala de queixas de memória; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Anexo X - Correlação linear entre variação em testes cognitivos e variação em medidas de consumo alimentar estimado por recordatório de 24 horas, não ajustada e ajustada por teste inicial, escolaridade, idade, sexo, presença do alelo $\varepsilon 2$ ou $\varepsilon 4$ da apolipoproteína E, nível de atividade física e índice de massa corporal inicial – HCFMUSP- 2012 a 2013

	Modelo	kcal	Δkcal	carboidratos	Δcarboidratos	gordura	Δgordura	proteína	Δproteína
ΔCAMCog	não-ajustado	-0,052	0,012	-0,033	0,008	-0,033	-0,026	-0,029	0,039
	ajustado	0,095	-0,154	0,061	-0,110	0,082	-0,113	0,028	-0,077
ΔΣA1A5	não-ajustado	0,198#	-0,224#	0,093	-0,129	0,240*	-0,284*	0,180	-0,131
	ajustado	0,333**	-0,346**	0,175	-0,253*	0,322**	-0,318**	0,311*	-0,230#
ΔA7	não-ajustado	0,104	-0,251*	0,078	-0,268*	0,234*	-0,291*	-0,019	-0,005
	ajustado	0,222#	-0,303*	0,160	-0,336**	0,356**	-0,312**	0,091	-0,062
ΔBVM4	não-ajustado	0,132	-0,196	0,095	-0,143	0,198#	-0,263*	0,044	-0,065
	ajustado	0,184	-0,287*	0,070	-0,113	0,235#	-0,366**	0,046	-0,155
ΔDD	não-ajustado	0,160	-0,155	0,106	-0,070	0,186	-0,220#	0,194#	-0,179
	ajustado	0,103	-0,167	0,104	-0,137	0,116	-0,166	0,088	-0,136
ΔDI	não-ajustado	-0,029	-0,100	0,005	-0,193#	-0,015	-0,047	0,020	0,039
	ajustado	-0,112	-0,087	-0,093	-0,128	-0,099	-0,031	-0,039	-0,008
Δfluência	não-ajustado	-0,001	-0,160	-0,026	-0,091	-0,048	-0,027	-0,060	-0,220#
semântica	ajustado	0,037	-0,140	-0,039	-0,032	-0,027	-0,016	-0,055	-0,188
Δfluência	não-ajustado	0,189	-0,156	-0,026	0,015	0,266*	-0,216#	0,104	-0,130
fonêmica	ajustado	0,127	-0,184	-0,067	0,027	0,168	-0,218#	0,041	-0,204#
ΔWisconsin	não-ajustado	0,279*	-0,061	0,226#	-0,009	0,140	-0,033	0,292*	-0,088
	ajustado	0,253	-0,098	0,145	0,000	0,171	-0,123	0,302*	-0,146
ΔTMA ^{&}	não-ajustado	-0,096	0,111	0,060	0,070	-0,119	0,082	-0,219#	0,096
	ajustado	-0,113	0,107	0,065	0,045	-0,129	0,078	-0,264	0,148
ΔTMB ^{&}	não-ajustado	-0,082	0,196#	-0,095	0,239*	-0,130	0,209#	-0,168	0,090
	ajustado	-0,123	0,267*	-0,114	0,290*	-0,147	0,241*	-0,192	0,135
ΔIQCODE ^{&}	não-ajustado	-0,078	0,169	-0,140	0,221#	-0,052	0,145	-0,033	-0,011
	ajustado	-0,057	0,216#	-0,153	0,315**	-0,064	0,139	0,039	0,007
ΔEQM ^{&}	não-ajustado	0,081	0,100	0,096	0,137	-0,033	0,089	0,158	-0,051
	ajustado	0,137	0,064	0,158	0,136	0,023	0,013	0,200	-0,122

#p<0,1; * p<0,05, **p<0,01. &: quanto maior a pontuação, pior o desempenho; para os demais testes, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. CAMcog: sessão cognitiva do CAMDEX; ΣA1A5: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – aprendizagem total; A7: Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey-evocação tardia; BVM4: *Brief Visual Memory Test*- evocação tardia; DD: dígitos diretos; DI: dígitos inversos; TMA: teste de trilhas parte A; TMB: teste de trilhas parte B; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly*; EQM: escala de queixas de memória.

REFERÊNCIAS:

- ¹ Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE). Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm. Acesso em 10 out. 2014.
- ² Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: Vigitel 2013 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: www2.datasus.gov.br/.
- ³ Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):763-78.
- ⁴ Wilson PW; D'Agostino RB; Sullivan L; Parise H; Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002 Sep 9;162(16):1867-72.
- ⁵ Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*. 2007;8:41–59. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00248.x.
- ⁶ Drumond Andrade FC, Mohd Nazan AI, Lebrão ML, de Oliveira Duarte YA. The impact of body mass index and weight changes on disability transitions and mortality in Brazilian older adults. *J Aging Res*. 2013;2013:905094. doi:10.1155/2013/905094.
- ⁷ Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, Fantin F, Bissoli L, Bosello O. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1011-29.
- ⁸ Lee CG, Boyko EJ, Nielson CM et al. Mortality risk in older men associated with changes in weight, lean mass, and fat mass. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:233 –40.
- ⁹ Shea MK, Houston DK, Nicklas BJ et al. The effect of randomization to weight loss on total mortality in older overweight and obese adults: The ADAPT Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A:519 –25.

-
- ¹⁰ Houston DK, Ding J, Nicklas BJ et al. Overweight and obesity over the adult life course and incident mobility limitation in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:927–36.
- ¹¹ Al Snih S, Graham JE, Kuo YF, Goodwin JS, Markides KS, Ottenbacher KJ. Obesity and disability: relation among older adults living in Latin America and the Caribbean. *Am J Epidemiol*. 2010 Jun 15;171(12):1282-8. doi: 10.1093/aje/kwq087.
- ¹² Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo YF, Eschbach K, Goodwin JS. The effect of obesity on disability vs mortality in older Americans. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):774-80.
- ¹³ Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report: Dementia and Risk Reduction: an analysis of protective and modifiable factors*. London: Alzheimer's Disease International, 2014. 104p.
- ¹⁴ Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009 Aug;21(4):622-30. doi: 10.1017/S1041610209009430.
- ¹⁵ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (DSM-IV)*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- ¹⁶ Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
- ¹⁷ Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima Mdo C, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1140-5. doi: 10.6061/clinics/2013(08)13.

-
- ¹⁸ Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Mar;8(3):448-60. Review.
- ¹⁹ Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014 Jun 24;14:643. doi: 10.1186/1471-2458-14-643.
- ²⁰ Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb;9(2):106-18. doi:10.1038/nrneurol.2012.263.
- ²¹ Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res.* 2011 Jan;50(1):62-74. doi:10.1016/j.plipres.2010.09.001
- ²² Zhong N., Weisgraber KH. Understanding the association of apolipoprotein E4 with Alzheimer's disease: clues from its structure. *J. Biol. Chem.* 2009 Mar 6;284(10):6027-31. doi: 10.1074/jbc.R800009200.
- ²³ Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol.* 2007 Mar;64(3):392-8.
- ²⁴ Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005 Oct;62(10):1556-60.
- ²⁵ Razay G, Vreugdenhil A. Obesity in middle age and future risk of dementia: midlife obesity increases risk of future dementia. *BMJ* 2005;331:455.
- ²⁶ Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1524–28.
- ²⁷ Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005 Jun 11;330(7504):1360.

-
- ²⁸ Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, Kervinen K, Kesaniemi YA, Laakso M, Kuusisto J. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):843-7.
- ²⁹ Gorospe CE, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 2007 Jan;36(1):23-9.
- ³⁰ Nourhashémi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P; PAQUID study. Personnes Agées Quid. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):117-9.
- ³¹ Singh S, Mulley GP, Losowsky MS. Why are Alzheimer patients thin? *Age Ageing*. 1988 Jan;17(1):21-8.
- ³² Bullo M, Casas-Agustench P, Migo-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvado J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007;10(10A):1164-72.
- ³³ Bastos DH, Rogero MM, Arêas JA. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade [Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009 Jul;53(5):646-656. doi: 10.1590/S0004-27302009000500017.
- ³⁴ Durakoglugil M, Irving AJ, Harvey J. Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. *J Neurochem*. 2005 Oct;95(2):396-405.
- ³⁵ Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2001 Dec 15;21(24):RC186.
- ³⁶ Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Aβeta. *FASEB J*. 2004 Dec;18(15):1870-8.
- ³⁷ Greco SJ, Sarkar S, Casadesus G, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin inhibits glycogen synthase kinase-3β to prevent tau phosphorylation in neuronal cells. *Neurosci Lett*. 2009 May 22;455(3):191-4. doi:10.1016/j.neulet.2009.03.066.

-
- ³⁸ Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides*. 2006 Jun;27(6):1420-5.
- ³⁹ Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA*. 2009 Dec 16;302(23):2565-72. doi: 10.1001/jama.2009.1836.
- ⁴⁰ Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K; Health ABC study. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging*. 2009 Sep;30(9):1483-9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.024.
- ⁴¹ Rajagopalan P, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fat-mass-related hormone, plasma leptin, predicts brain volumes in the elderly. *Neuroreport*. 2013 Jan 23;24(2):58-62. doi:10.1097/WNR.0b013e32835c5254.
- ⁴² Bonda DJ, Stone JG, Torres SL, Siedlak SL, Perry G, Kryscio R, Jicha G, Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Lee HG. Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal leptin resistance. *J Neurochem*. 2014 Jan;128(1):162-72. doi:10.1111/jnc.12380.
- ⁴³ Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, Chung SK, Ho JW, Guo VY, Xu A. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *PLoS One*. 2012;7(12):e52354. doi:10.1371/journal.pone.0052354.
- ⁴⁴ Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Igase M, Miki T. Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(5):432-9. doi:10.1159/000321985.
- ⁴⁵ Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohnishi T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2011 Jul;18(7):1006-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03194.x.

-
- ⁴⁶ Carlini VP, Monzon ME, Varas MM, Cragolini AB, Schioth HB, Scimonelli TN, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 299:739–43.
- ⁴⁷ Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci*. 2006; 9:381–8.
- ⁴⁸ Gahete MD, Rubio A, Córdoba-Chacón J, Gracia-Navarro F, Kineman RD, Avila J, Luque RM, Castaño JP. Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):819–28. doi: 10.3233/JAD-2010-100873.
- ⁴⁹ Letra L, Santana I, Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. *Metab Brain Dis*. 2014 Sep;29(3):563–8. doi:10.1007/s11011-014-9501-z.
- ⁵⁰ Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):751–6.
- ⁵¹ Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, Hendrie H. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):240–2.
- ⁵² Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999 Feb 3;281(5):438–45.
- ⁵³ Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo X, Skoog I. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):796–801. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182204.
- ⁵⁴ Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004 Nov;44(5):631–6.

-
- ⁵⁵ Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):64-74. Review. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):113.
- ⁵⁶ Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. *Neurology.* 2012 Sep 4;79(10):1019-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826846de.
- ⁵⁷ Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):540-8. doi:10.1056/NEJMoa1215740. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1476.
- ⁵⁸ Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
- ⁵⁹ De Felice FG. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *J Clin Invest.* 2013 Feb 1;123(2):531-9. doi: 10.1172/JCI64595. Epub 2013 Feb 1. Review.
- ⁶⁰ Winocur G, Greenwood CE, Piroli GG, Grillo CA, Reznikov LR, Reagan LP, McEwen BS. Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. *Behav Neurosci.* 2005 Oct;119(5):1389-95.
- ⁶¹ Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Nov;13(11):950-8.
- ⁶² Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Apr;68(4):433-40. doi:10.1093/gerona/gls187.

-
- ⁶³ Shiota S, Takekawa H, Matsumoto SE, Takeda K, Nurwidya F, Yoshioka Y, Takahashi F, Hattori N, Tabira T, Mochizuki H, Takahashi K. Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid- β generation in mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):325-33. doi: 10.3233/JAD-130419.
- ⁶⁴ Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003 May 1;26(3):298-307. Review.
- ⁶⁵ Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, Murphy GM Jr, Mignot E. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2888-90.
- ⁶⁶ Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, Huang HL, Tsai SJ. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10):e78655. doi: 10.1371/journal.pone.0078655.eCollection 2013.
- ⁶⁷ Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Willett WC, Grodstein F. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol*. 2012 Jul;72(1):124-34. doi:10.1002/ana.23593. Epub 2012 May 18. Erratum in: *Ann Neurol*. 2012 Oct;72(4):627.
- ⁶⁸ Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):275-80.
- ⁶⁹ Abo El-Khair DM, El-Safti Fel-N, Nooh HZ, El-Mehi AE. A comparative study on the effect of high cholesterol diet on the hippocampal CA1 area of adult and aged rats. *Anat Cell Biol*. 2014 Jun;47(2):117-26. doi: 10.5115/acb.2014.47.2.117.
- ⁷⁰ Calvo-Ochoa E, Hernández-Ortega K, Ferrera P, Morimoto S, Arias C. Short-term high-fat-and-fructose feeding produces insulin signaling alterations accompanied by neurite and synaptic reduction and astroglial activation in the rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jun;34(6):1001-8. doi:10.1038/jcbfm.2014.48.

-
- ⁷¹ Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1545-50.
- ⁷² Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):216-25. doi: 10.1001/archneurol.2008.536.
- ⁷³ Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, Morris MC. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1410-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000884.
- ⁷⁴ Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007 Nov 13;69(20):1921-30.
- ⁷⁵ Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013 May;202(5):329-35. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307. Review.
- ⁷⁶ Devier DJ, Villemarette-Pittman N, Brown P, Pelton G, Stern Y, Sano M, Devanand DP. Predictive utility of type and duration of symptoms at initial presentation in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):238-44. doi: 10.1159/000320137.
- ⁷⁷ Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152-154:19-27. doi:10.1016/j.jad.2013.09.012.
- ⁷⁸ Tejedor MT, Garcia-Sobreviela MP, Ledesma M, Arbones-Mainar JM. The apolipoprotein E polymorphism rs7412 associates with body fatness independently of plasma lipids in middle aged men. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108605. doi:10.1371/journal.pone.0108605.

-
- ⁷⁹ Zeljko HM, Škarić-Jurić T, Narančić NS, Tomas Ž, Barešić A, Salihović MP, Starčević B, Jančićjević B. E2 allele of the apolipoprotein E gene polymorphism is predictive for obesity status in Roma minority population of Croatia. *Lipids Health Dis.* 2011 Jan 18;10:9. doi: 10.1186/1476-511X-10-9.
- ⁸⁰ Kirillova OO, Vorozhko IV, Gapparova KM, Chekhonina IuG, Sentsova TB, Tutel'ian VA. [Polymorphisms Ser447Ter of lipoprotein-lipase gene, Cys112Arg and Arg158Cys of apolipoprotein E gene in patients with obesity]. *Vopr Pitan.* 2013;82(4):4-9. Russian.
- ⁸¹ Anstey KJ, Low LF. Normal cognitive changes in aging. *Aust Fam Physician.* 2004 Oct; 33(10):783-7.
- ⁸² Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N et al. *Avaliação neuropsicológica.* Porto Alegre: Artmed; 2010.
- ⁸³ Papalia, DE, Olds SW. *Desenvolvimento Humano.* Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.
- ⁸⁴ Fritsch T, McClendon MJ, Wallendal MS, Hyde TF, Larsen JD. Prevalence and Cognitive Bases of Subjective Memory Complaints in Older Adults: Evidence from a Community Sample. *J Neurodegener Dis.* 2014, Article ID 176843. doi:10.1155/2014/176843.
- ⁸⁵ Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56(9):1133-42.
- ⁸⁶ Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni I, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-6.
- ⁸⁷ Hessen E, Reinvang I, Eliassen CF, Nordlund A, Gjerstad L, Fladby T, Wallin A. The Combination of Dysexecutive and Amnesic Deficits Strongly Predicts Conversion to Dementia in Young Mild Cognitive Impairment Patients: A Report from the

Gothenburg-Oslo MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014 Apr 9;4(1):76-85. doi: 10.1159/000360282.

⁸⁸ Elias-Sonnenschein LS, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Visser PJ. How well does ApoE-ε4 predict Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment? *Alzheimers Dementia*. 2009; 5(4):288. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.400.

⁸⁹ Gainotti G, Quaranta D, Vita MG, Marra C. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(3):481-95. doi: 10.3233/JAD-130881. Review.

⁹⁰ Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD009132. doi:10.1002/14651858.CD009132.pub2. Review.

⁹¹ Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Sep 3;300(9):1027-37. doi: 10.1001/jama.300.9.1027. Erratum in: *JAMA*. 2009 Jan 21;301(3):276.

⁹² Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23;172(8):666-8. doi:10.1001/archinternmed.2012.379. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2013 Aug 12;173(15):1477.

⁹³ Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price S, Phillips M, Storey E. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jul;80(7):730-6. doi:10.1136/jnnp.2008.148346.

⁹⁴ Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD005379. doi: 10.1002/14651858.CD005379.pub3. Review.

-
- ⁹⁵ Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*. 2014 Feb;53(1):1-23. doi: 10.1007/s00394-013-0561-3. Epub 2013 Jul 27. Review.
- ⁹⁶ Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast*. 2014;2014:563160. doi:10.1155/2014/563160. Epub 2014 May 12. Review.
- ⁹⁷ Kuhla A, Lange S, Holzmann C, Maass F, Petersen J, Vollmar B, Wree A. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLoS One*. 2013 Jul 10;8(7):e68778. doi: 10.1371/journal.pone.0068778.
- ⁹⁸ Kishi T, Sunagawa K. Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:6764-7. doi: 10.1109/EMBC.2012.6347547.
- ⁹⁹ Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Craighead L, Welsh-Bohmer KA, Browndyke JN, Strauman TA, Sherwood A. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*. 2010 Jun;55(6):1331-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146795.
- ¹⁰⁰ Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 27;106(4):1255-60. doi: 10.1073/pnas.0808587106.
- ¹⁰¹ Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr 30;100(1):189-98.
- ¹⁰² Alosco ML, Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*. 2014 Jun;207(6):870-6. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.05.018.

-
- ¹⁰³ Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity* (Silver Spring). 2014 Jan;22(1):32-8. doi: 10.1002/oby.20494.
- ¹⁰⁴ Marques EL, Halpern A, Corrêa Mancini M, de Melo ME, Horie NC, Buchpiguel CA, Martins Novaes Coutinho A, Ono CR, Prando S, Santo MA, Cunha-Neto E, Fuentes D, Cercato C. Changes in Neuropsychological Tests and Brain Metabolism After Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):E2347-52. doi: 10.1210/jc.2014-2068.
- ¹⁰⁵ Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S, Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society, *Am J Clin Nutr* 2005;82:923–34.
- ¹⁰⁶ Arnold AM, Newman AB, Cushman M et al. Body weight dynamics and their association with physical function and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A:63–70.
- ¹⁰⁷ Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1501-10.
- ¹⁰⁸ Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev*. 2009 Jun;22(1):93-108. doi: 10.1017/S0954422409990035. Review.
- ¹⁰⁹ Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, Vellas B, Touchon J; MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun;77(6):714-8.

-
- ¹¹⁰ Jonker C, Schmand B, Lindeboom J, Havekes LM, Launer LJ. Association between apolipoprotein E epsilon4 and the rate of cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with and without dementia. *Arch Neurol*. 1998 Aug;55(8):1065-9.
- ¹¹¹ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- ¹¹² World Health Organization. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS) Manual. Geneva: World Health Organization, 2008.
- ¹¹³ Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):332-8.
- ¹¹⁴ El Feghali RN, Topouchian JA, Pannier BM, El Assaad HA, Asmar RG; European Society of Hypertension. Validation of the OMRON M7 (HEM-780-E) blood pressure measuring device in a population requiring large cuff use according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Blood Press Monit*. 2007 Jun;12(3):173-8.
- ¹¹⁵ Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50/2:208-215.
- ¹¹⁶ Calero O, Hortigüela R, Bullido MJ, Calero M. Apolipoprotein E genotyping method by real time PCR, a fast and cost-effective alternative to the TaqMan and FRET assays. *J Neurosci Methods*. 2009 Oct 15;183(2):238-40.
- ¹¹⁷ Laitinen J, Samarut J, Hölttä E. A nontoxic and versatile protein salting-out method for isolation of DNA. *Biotechniques*. 1994 Aug; 17(2): 316– 22.
- ¹¹⁸ Izzo G. *Avaliação de polimorfismos de DNA em genes candidatos de pacientes com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer* [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências; 2010.

-
- ¹¹⁹ Belbin O, Dunn JL, Ling Y, Morgan L, Chappell S, Beaumont H, Warden D, Smith DA, Kalsheker N, Morgan K. Regulatory region single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene and the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2007 Sep 15;16(18):2199-208.
- ¹²⁰ Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000;22(3): 106-15. doi: 10.1590/S1516-44462000000300003.
- ¹²¹ Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
- ¹²² Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
- ¹²³ Bertolucci PHF, Sarmiento ALR, Wajman JR. Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results. *Alzheimers Dement.* 2008 Jul; 4(4), supp 1, T686.
- ¹²⁴ Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Jan;28(1):34-40. doi:10.1002/gps.3787.
- ¹²⁵ Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
- ¹²⁶ Schmand B, Jonker C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology.* 1996; 46:121-5
- ¹²⁷ Sanchez MA, Lourenço RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): cross-cultural adaptation for use in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009; 25:1455-65.
- ¹²⁸ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.

-
- ¹²⁹ Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16:103-8.
- ¹³⁰ Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IAM. Entrevista estruturada para o diagnóstico de transtornos mentais em idosos – CAMDEX – The Cambridge examination for mental disorders of the elderly. Brazilian version (translated and adapted on behalf of the editors). Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- ¹³¹ Benedict RHB. *Brief Visuospatial Memory Test– Revised*. Odessa: Psychological Assessment Resource, 1997.
- ¹³² Diniz LFM, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol* 2000;36:79-83.
- ¹³³ Caramelli P, Carthery MT, Charchat-Fichman H, Porto CS, Nitrini R. Teste de fluência verbal no diagnóstico da doença de Alzheimer leve: notas de corte em função da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(Supl 2):S32.
- ¹³⁴ Weschler D. *Weschler Memory Scale - revised manual*. New York: Psychological Corporation, 1987.
- ¹³⁵ Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976 Dec;12(4):313-24.
- ¹³⁶ Spreen O, Strauss E. *A Compendium of neuropsychological test – administration, norms and commentary*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
- ¹³⁷ Nakano MM. *Versão Brasileira da Short Physical Performance Battery-SPPB: Adaptação Cultural e Estudo da Confiabilidade* [dissertação]. Campinas: UNICAMP; 2007.
- ¹³⁸ Matsudo SM, Araújo TL, Matsudo VKR, Andrade DR, Andrade EL, Oliveira LC et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Saude*. 2001;10:5-18.

-
- ¹³⁹ Ware JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health survey: manual e interpretation guide. Lincoln. Quality Metric Inc, 2005:78-82.
- ¹⁴⁰ Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinao I, Quaresma, MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Ver Bras Reumatol 1999; 39:143-50.
- ¹⁴¹ Avanutri & Nutrição Serviços e Informática ME, Avanutri Revolution – versão 4.0.
- ¹⁴² Universidade de Campinas. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. *Tabela brasileira de composição de alimentos – TACO*. 4ª. Ed rev. e ampl. Campinas: UNICAMP, 2011.
- ¹⁴³ Gebhardt SE, Thomas RG. *Home and Garden Bulletin 72: Nutritive Value of Foods*. Washington, DC: US Department of Agriculture; 2002. [www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=6282].
- ¹⁴⁴ Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. *Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras*. 5.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.
- ¹⁴⁵ Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACAA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009 Jul; 53(5):617-24.
- ¹⁴⁶ Zeger SL, Liang K. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. Biometrics 1986;42(1):121-30.
- ¹⁴⁷ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004 Jan;27 Suppl 1:S5-S10.
- ¹⁴⁸ Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation. 2002; 106: 3143–421.

-
- ¹⁴⁹ Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- ¹⁵⁰ Nepal B, Brown LJ, Anstey KJ. Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e99305. doi:10.1371/journal.pone.0099305.
- ¹⁵¹ Goveas JS, Espeland MA, Hogan PE, Tindle HA, Shih RA, Kotchen JM, Robinson JG, Barnes DE, Resnick SM. Depressive Symptoms and Longitudinal Changes in Cognition: Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014 Feb 28;27(2):94-102.
- ¹⁵² Montejo P, Montenegro M, Fernandez MA, Maestu F. Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging Ment Health*. 2011 Jan;15(1):85-96. doi: 10.1080/13607863.2010.501062.
- ¹⁵³ Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):609-19. doi:10.1016/S0140-6736(09)60879-5.
- ¹⁵⁴ Lemon SC, Rosal MC, Zapka J, Borg A, Andersen V. Contributions of weight perceptions to weight loss attempts: differences by body mass index and gender. *Body Image*. 2009 Mar;6(2):90-6. doi: 10.1016/j.bodyim.2008.11.004.
- ¹⁵⁵ Fuzikawa AK, Peixoto SV, Taufer M, Moriguchi EH, Lima-Costa MF. Apolipoprotein E polymorphism distribution in an elderly Brazilian population: the Bambuí Health and Aging Study. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Nov;40(11):1429-34.
- ¹⁵⁶ Xu WL, Caracciolo B, Wang HX, Santoni G, Winblad B, Fratiglioni L. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia among APOE $\epsilon 4\epsilon 4$ carriers. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(2):507-15. doi: 10.3233/JAD-2012-121369.
- ¹⁵⁷ Kumar NT, Liestøl K, Løberg EM, Reims HM, Brorson SH, Maehlen J. The apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular diseases--an autopsy study. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Nov-Dec;21(6):461-9. doi: 10.1016/j.carpath.2012.02.005.

-
- ¹⁵⁸ Silver HJ, Wall R, Hollingsworth E, Pruitt A, Shotwell M, Simmons S. Simple kcal/kg formula is comparable to prediction equations for estimating resting energy expenditure in older cognitively impaired long term care residents. *J Nutr Health Aging*. 2013 Jan;17(1):39-44. doi: 10.1007/s12603-012-0387-3.
- ¹⁵⁹ Gemming L, Jiang Y, Swinburn B, Utter J, Mhurchu CN. Under-reporting remains a key limitation of self-reported dietary intake: an analysis of the 2008/09 New Zealand Adult Nutrition Survey. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Feb;68(2):259-64. doi:10.1038/ejcn.2013.242.
- ¹⁶⁰ Ma Y, Olendzki BC, Pagoto SL, Hurley TG, Magner RP, Ockene IS, Schneider KL, Merriam PA, Hébert JR. Number of 24-hour diet recalls needed to estimate energy intake. *Ann Epidemiol*. 2009 Aug;19(8):553-9. doi:10.1016/j.annepidem.2009.04.010.
- ¹⁶¹ Burke BS. The dietary history as a tool in research. *J Am Diet Assoc*. 1947. 23: 1041–46.
- ¹⁶² Karvetti RL, Knuts LR. Validity of the 24-hour dietary recall. *J Am Diet Assoc*. 1985 Nov;85(11):1437-42.
- ¹⁶³ Ewing G, McDermott S, Thomas-Koger M, Whitner W, Pierce K. Evaluation of a cardiovascular health program for participants with mental retardation and normal learners. *Health Educ Behav*. 2004 Feb;31(1):77-87.
- ¹⁶⁴ Riley KP, Jicha GA, Davis D, Abner EL, Cooper GE, Stiles N, Smith CD, Kryscio RJ, Nelson PT, Van Eldik LJ, Schmitt FA. Prediction of preclinical Alzheimer's disease: longitudinal rates of change in cognition. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(4):707-17. doi: 10.3233/JAD-2011-102133.
- ¹⁶⁵ Andersson C, Lindau M, Almkvist O, Engfeldt P, Johansson SE, Eriksson M, Jonhagen M. Identifying patients at high and low risk of cognitive decline using Rey Auditory Verbal Learning Test among middle-aged memory clinic outpatients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(4):251-9.

-
- ¹⁶⁶ Cserjési R, Luminet O, Poncelet AS, Lénárd L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite*. 2009 Apr;52(2):535-9.
- ¹⁶⁷ Fergenbaum JH, Bruce S, Lou W, Hanley AJ, Greenwood C, Young TK. Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Oct;17(10):1957-63. doi: 10.1038/oby.2009.161.
- ¹⁶⁸ García-Casares N, Jorge RE, García-Arnés JA, Acion L, Berthier ML, Gonzalez-Alegre P, Nabrozidis A, Gutiérrez A, Ariza MJ, Rioja J, González-Santos P. Cognitive Dysfunctions in Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients and Neuroimaging Correlations: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(4):1337-46. doi: 10.3233/JAD-140702.
- ¹⁶⁹ Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR Jr, Feldman HH, Bokde AL, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H; North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*. 2012 Jul;33(7):1203-14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019.
- ¹⁷⁰ Siervo M, Nasti G, Stephan BC, Papa A, Muscariello E, Wells JC, Prado CM, Colantuoni A. Effects of intentional weight loss on physical and cognitive function in middle-aged and older obese participants: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 2012 Apr;31(2):79-86.
- ¹⁷¹ Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci*. 2014 Jul 8;6:154. doi: 10.3389/fnagi.2014.00154.
- ¹⁷² Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006 Jul-Aug;6(4):246-54.

-
- ¹⁷³ Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):322-33. doi: 10.1056/NEJMoa1304839.
- ¹⁷⁴ Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88.
- ¹⁷⁵ Bernstein MS, Costanza MC, James RW, Morris MA, Cambien F, Raoux S, Morabia A. Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Jan;22(1):133-40.
- ¹⁷⁶ Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1098-111.
- ¹⁷⁷ Gisou M, Soheila R, Nasser N. Evaluation of the effect of intrahippocampal injection of leptin on spatial memory. *Afr J.Pharm.Pharmacol*. 2009. 3(9):443-8.
- ¹⁷⁸ Rasi S, Mohaddes G, Naghdi N, Ilkhani Pour M, Hajali V. Evaluation of the Effect of Peripheral Injection of Leptin on Spatial Memory. *Internet J Neurol*. 2007; 8(2).
- ¹⁷⁹ Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Delibasi T, Esposito K, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One*. 2008 Aug 29;3(8):e3098. doi: 10.1371/journal.pone.0003098. Erratum in: *PLoS ONE*. 2008;3(10).doi: 10.1371/annotation/df013c27-a849-4ce6-990b-e6cad0d95fea. Delibasi, Tuncay
- ¹⁸⁰ Bracco L, Bessi V, Padiglioni S, Marini S, Pepeu G. Do cholinesterase inhibitors act primarily on attention deficit? A naturalistic study in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(3):737-42. doi: 10.3233/JAD-131154.

-
- ¹⁸¹ Yanagawa M, Umegaki H, Uno T, Oyun K, Kawano N, Maeno H, Yamanouchi K, Sato Y. Association between improvements in insulin resistance and changes in cognitive function in elderly diabetic patients with normal cognitive function. *Geriatr Gerontol Int*. 2011 Jul;11(3):341-7. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00691.x.
- ¹⁸² Hottman DA, Chernick D, Cheng S, Wang Z, Li L. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt A:22-36. doi: 10.1016/j.nbd.2014.07.015.
- ¹⁸³ Goh DA, Dong Y, Lee WY, Koay WI, Tay SZ, Soon D, Chen C, Brittain CF, Lowe SL, Wong BS. A pilot study to examine the correlation between cognition and blood biomarkers in a Singapore Chinese male cohort with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e96874. doi: 10.1371/journal.pone.0096874.
- ¹⁸⁴ Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):826-37.
- ¹⁸⁵ Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):961-9.