

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE-UERN
FACULDADE DE ENFERMAGEM-FAEN
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM-DEN
CURSO DE ENFERMAGEM**

FERNANDA GOMES DA SILVA

**RISCO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS
TIPO 2: revisão sistemática de literatura**

**MOSSORÓ
2019**

FERNANDA GOMES DA SILVA

**RISCO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS
TIPO 2: revisão sistemática de literatura**

Monografia apresentada à Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN - como requisito obrigatório para a obtenção do título de bacharela e licenciada em Enfermagem.

ORIENTADORA: Professora Dra. Francisca Patrícia Barreto de Carvalho.

MOSSORÓ

2019

FERNANDA GOMES DA SILVA

RISCO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS

TIPO 2: revisão sistemática de literatura

Monografia apresentada à Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN - como requisito obrigatório para a obtenção do título de bacharela e licenciada em Enfermagem.

ORIENTADORA: Professora Dra. Francisca Patrícia Barreto de Carvalho.

Aprovado em _____ de _____ de _____.

Banca Examinadora

Professora Dr^a. Francisca Patrícia Barreto de Carvalho
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Suzana Carneiro de Azevedo Fernandes
Membro

Prof. Dr. Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes
Membro

S586r Silva, Fernanda Gomes da
RISCO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: revisão sistemática
de literatura. / Fernanda Gomes da Silva. - Mossoró, 2019.
72p.

Orientador(a): Profa. Dra. Francisca Patrícia Barreto
de Carvalho.

Monografia (Graduação em Enfermagem).
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

1. Enfermagem. 2. Diabetes Mellitus. 3. Doença de
Alzheimer. 4. Demência. I. Carvalho, Francisca Patrícia
Barreto de. II. Universidade do Estado do Rio Grande do
Norte. III. Título.

À Deus por Sua infinita bondade em me trazer aqui!
Porque Ele não coloca em nossos corações um
sonho que não possamos realizar.

Aos meus pais, Betânia e Raimundo e meus irmãos,
Sabrina e Gustavo por todo apoio, compreensão,
carinho e cuidado nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me fazer sair de casa em busca de melhorias e me manter forte até esse momento, por ter sido Aquele que ouviu todas as minhas lamentações, mas que me presenteou com pessoas que fizeram dos meus dias, momentos mais felizes. Por todas as vezes em que pensei em desistir e o Senhor colocava em minha mente a imagem dos meus irmãos me fazendo lembrar do porquê eu escolhi lutar.

À minha querida mãe que foi e é meu exemplo vivo de mulher guerreira, lutadora e determinada, que mesmo com o coração partido me disse para ir embora de casa, que me escutou todas as vezes em que eu dizia não aguentar mais e me deu seu colo quando o peso da distância machucava e eu voltava os 150 km que nos separa. Obrigada por pagar minha formatura, mas sobretudo, por pagar com a saudade o preço desse diploma tão sonhado por nós.

Ao meu querido pai que para me manter estudando viajou até o outro lado do país e se privou da presença da família para me dar as condições necessárias de poder dizer hoje que sou uma enfermeira. Obrigada por toda dedicação e cuidado, pelo sacrifício que fez por mim e meus irmãos e perdão por fazê-lo ficar esses anos longe, por ser a responsável em só poder te ver 5 vezes durante toda essa caminhada.

Pai e Mãe, hoje podemos chorar de alegria, pois não nos separaremos daqui um mês, hoje se finda uma etapa e poderemos iniciar as demais que virão, juntos, como deveria ter sido desde o começo.

À minha irmã Sabrina por estar comigo, por me lembrar que estudar não é a única coisa da vida, me divertir, dividir comigo as tarefas de casa e brigar sempre que eu deixava ou esquecia de comer. Obrigada por ter seguido meu caminho e hoje ser também uma universitária, por dar as nossos pais e a mim esse orgulho imenso.

Ao meu irmão Gustavo por ser minha alegria em meio a tanto cansaço e estresse, por me fazer rir do nada e por me encher de novas energias toda vez em que largava tudo e retornava para casa. Vocês dois são meus maiores motivos de viver e lutar.

Às minhas tias Rita, Conceição, Icelça, Maria, Benedita, Celcina, e em especial, Damiana-minha segunda mãe e por juntas me apoiarem em todo esse processo.

À minha avó Alzira (in memoriam) por ser meu exemplo de luta contra o Alzheimer e por me proporcionar uma razão em estudar cada vez mais mesmo que

não tenha consigo usar esse conhecimento para fazê-la melhorar.

À Ozaniel, Aparecida e tia Zeca (in memoriam) por abrirem as portas de sua casa e me acolherem durante 4 anos dessa jornada, por me ajudarem em diversos sentidos e sobretudo por me darem um teto. Jamais conseguirei pagar tudo o que fizeram por mim. Aos demais familiares por toda compreensão quanto as minhas ausências e apoio nessa caminhada.

À minha amiga/irmã Julyana por ser minha companheira de batalha, com quem dividi a casa, as lamentações e as pequenas e grandes conquistas. Às amigas Edineide e Victória por estarem ao meu lado, cada qual com seu jeito, me incentivando a melhorar.

Nosso quarteto foi uma das melhores coisas que conquistei durante esse tempo e foi essencial tê-las comigo nos momentos em que ultrapassamos barreiras e quebramos expectativas, nos mostrando que a união faz a força e hoje somos fortes e enfermeiras.

À Flávia, Alane, Franciene e Vitória por se unirem a esse quarteto e compartilharam de reclamações, choro e alegrias. Unidas vocês se tornaram parte indispensável desse processo de evolução pessoal e profissional.

À minha orientadora a quem eu quase enlouqueci com mensagens e e-mails durante as madrugadas e que me aceitou ainda sem saber direito o que queria. Sou grata por me guiar pelos trilhos da academia e por sugerir mudanças durante nossas desorientações, por ser amiga e conselheira até sobre outros assuntos e por me lembrar de sempre colocar Deus na frente de cada decisão.

Ao Programa de Educação Tutorial por ser o espaço de produção de conhecimento que me fez evoluir imensamente dentro da academia, mas também por me ensinar fora dos muros da universidade, enquanto pessoa, através do contato com a comunidade e pelo verdadeiro uso do saber científico a favor da população.

À Tutora Suzana Carneiro por ser antes de tudo, alguém com quem pude contar em diversos momentos, pelas risadas, conselhos e puxões de orelha. E aos petianos pela convivência enriquecedora e oportunidade de partilhar momentos ímpares.

Ao departamento na pessoa do professor Johny Carlos, à supervisão e coordenação de estágio em nome de Moêmia e Wanderley por fazerem de mim uma exceção à regra me dando a chance de concluir o curso quando nem eu acreditava ser possível, por se moldarem a minha situação e principalmente por depositarem em mim um voto de confiança que espero ter feito valer a pena.

Aos demais professores que desde o início estiveram presentes no meu processo formativo, me motivando e mostrando os infinitos caminhos possíveis a minha frente, sempre valorizando a figura da enfermagem.

O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

RESUMO

O envelhecimento é uma passagem natural associada às condições físicas e/ou psíquicas vulneráveis ao surgimento de doenças crônicas, como o Diabetes Mellitus, que acomete 387 milhões de pessoas no mundo com 90% dos casos em idosos. O DM caracteriza-se pela elevação do desequilíbrio metabólico, atividade do sistema imunológico e da secreção de citocinas pró-inflamatórias provocando uma neuroinflamação cerebral, característica fisiopatológica típica da Doença de Alzheimer que é uma síndrome cerebral degenerativa com destruição irreversível de neurônios, de etiologia desconhecida. Além da inflamação, ambos compartilham da sinalização de insulina defeituosa, resistência à insulina, redução do volume do hipocampo e declínio cognitivo acelerado e são agravos que acometem principalmente pessoas com idade avançada. As disfunções características do DM como fator de risco para acometimento das funções cognitivas representam uma lacuna latente no âmbito científico. Dessa forma, objetivou-se analisar a relação entre Diabetes Mellitus e Doença de Alzheimer através de ensaios clínicos controlados e randomizados. Trata-se de uma pesquisa do tipo Revisão Sistemática com avaliação consciente, explícita e criteriosa. Por ser tema pouco estudado e relativamente novo no âmbito científico, o mesmo não contém recorte temporal evitando exclusão de estudos relevantes. Como estratégia de busca utilizou-se as bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Science Direct, Scopus e Web of Science e bibliotecas: Banco de Teses do Brasil e Scientific Electronic Library Online com filtro por: título, assunto e tipo de publicação, ocorrida entre outubro e dezembro de 2018. Os descritores Diabetes, Alzheimer's Disease e Dementia foram combinados utilizando o operador booleano AND e cruzados entre si. Os critérios de inclusão foram trabalhos completos em Português, Inglês, Espanhol e Francês; população de estudo com pessoas acima de 60 anos e nível de evidência A1 segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Foram excluídos os estudos do tipo: Editorial, Nota ao Editor, Trabalho de Conclusão de Curso de graduação e de especialização. Foram selecionados 5 estudos com características que relacionam o surgimento da DA em pacientes com DM de modo que justificam os problemas de cognição devido alterações nas taxas glicêmicas. No entanto, trazem esses resultados como inconclusivos seja pelo tamanho da amostra, ausência de dados, período de pesquisa, presença ou não de testes laboratoriais. As características encontradas foram associadas e organizadas nas seguintes categorias: ALTERAÇÕES GLICÊMICAS versus COMPROMETIMENTO COGNITIVO; β -AMILOIDE E LESÃO VASCULAR; CASCATA DE INFLAMAÇÃO, APOE E APOPTOSE. Essa revisão traz evidências da possível relação do Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer, com processos comuns na inflamação e estresse oxidativo que geram problemas neurodegenerativos e neurotóxicos. A hiperglicemia, as anormalidades na sinalização insulínica, a resistência à insulina e as alterações metabólicas parecem estar intimamente conectadas com a formação de Placas Senis a partir do acúmulo de β -amilóide e de Emaranhados Neurofibrilares oriundos da hiperfosforilação da proteína Tau, culminando em inflamação, lesão neurológica, alterações estruturais e declínio cognitivo.

Palavras-chave: Enfermagem. Diabetes Mellitus. Doença de Alzheimer. Demência.

ABSTRACT

Aging is a natural passage associated with physical and/or mental conditions vulnerable to the onset of chronic diseases, such as Diabetes Mellitus, which affects 387 million people worldwide with 90% of cases in the elderly. DM is characterized by increased metabolic imbalance, immune system activity and of secretion of proinflammatory cytokines causing brain neuroinflammation, typical pathophysiological feature of Alzheimer's Disease which is a degenerative brain syndrome with irreversible destruction of neurons of unknown etiology. In addition to inflammation, they both share defective insulin signaling, insulin resistance, reduced hippocampal volume, and accelerated cognitive decline and are diseases that affect mainly people with advanced age. The characteristic dysfunctions of DM as a risk factor for impairment of cognitive functions represent a latent gap in the scientific field. Thus, the objective was to analyze the relationship between diabetes mellitus and Alzheimer's Disease through randomized controlled trials. This is a systematic review research with conscious, explicit and careful evaluation. Because it is a subject modestly studied and relatively new in the scientific field, it does not contain a time frame avoiding exclusion of relevant studies. The search strategy used the databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Cochrane Collaborative Controlled Trials Registry, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Science Direct, Scopus and Web of Science and libraries: Thesis Bank of Brazil and Scientific Electronic Library Online with filter by: title, subject and type of publication, occurred between October and December 2018. The descriptors Diabetes, Alzheimer's Disease and Dementia were crossed with each other and combined using the operator boolean AND. Inclusion criteria were complete papers in Portuguese, English, Spanish and French; study population of people over 60 and level of evidence A1 according to the Oxford Center for Evidence-Based Medicine Classification. The following studies were excluded: Editorial, Note to Editor, Graduate and Specialization Course Completion Paper. We selected 5 studies with characteristics that relate the onset of AD in patients with DM so as to justify cognitive problems due to changes in glycemic rates. However, they bring these results as inconclusive due to the sample size, lack of data, research period, presence or absence of laboratory tests. The characteristics found were associated and organized into the following categories: GLUCEMIC CHANGES versus COGNITIVE COMMITMENT; β - AMYLOID AND VASCULAR INJURY; INFLATATION CASCATA, APOE AND APOPTOSIS. This review provides evidence of a possible relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease, with common processes in inflammation and oxidative stress that generate neurodegenerative and neurotoxic problems. Hyperglycemia, insulin signaling abnormalities, insulin resistance, and metabolic changes appear to be closely linked with Senis Plaque formation from the accumulation of β -amyloid and Neurofibrillary Tangles from Tau protein hyperphosphorylation, culminating in inflammation, neurological damage, structural changes and cognitive decline.

Key-words: Nurse. Diabetes Mellitus. Alzheimer's Disease. Dementia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Composição da célula nervosa

Figura 2. Formação dos Emaranhados Neurofibrilares

Figura 3. Formação das Placas Senis a partir da clivagem da β -Amiloide

Figura 4. Etapas da construção do Protocolo de Pesquisa

Figura 5. Resultados por etapa, da busca nas Bases de Dados e Bibliotecas

Figura 6. Diagrama da seleção de trabalhos para a Revisão Sistemática

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Nível de Evidência Científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Quadro 2. Relação de trabalhos selecionados para composição dos resultados

LISTA DE ABREVIATURAS

APOE	Apolipoproteína E
APOE4	Apolipoproteína E4
ATP	Trifosfato de Adenosina
A β	β -Amiloide
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CEE	Estrogênios Equinos Conjugado
CENTRAL	Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane
DA	Doença de Alzheimer
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
FDG-PET	Fluorodesoxiglicose-Tomografia por emissão de positrons
GSK-3 β	Glicogêniosintase Quinase-3 β
H0	Hipótese Nula
H1	Hipótese Alternativa
HbA1C	Nível de Hemoglobina Glicada
IDE	Enzima Degradadora a Insulina
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MeSH	Medical Subject Heading
MPA	Acetato de Metilprogesterona
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
PD	Pré-Diabetes
PPA	Proteína Percursora Amiloide
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises

PROSPERO International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
ROS Espécies Reativas de Oxigênio
SCIELO Scientific Electronic Library Online
SNC Sistema Nervoso Central
TOTG Teste Oral de Tolerância à Glicose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	19
3 HIPÓTESES	20
3.1 HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1).....	20
3.2 HIPÓTESE NULA (H0).....	20
4 OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
5 REFERENCIAL TEÓRICO	22
5.1 DIABETES MELLITUS	22
5.2 DOENÇA DE ALZHEIMER.....	23
5.3 DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER	27
6 METODOLOGIA	28
7 RESULTADOS	30
7.1 ARTIGO 1.....	31
7.2 ARTIGO 2.....	31
7.3 ARTIGO 3.....	32
7.4 ARTIGO 4.....	33
7.5 ARTIGO 5.....	34
8 DISCUSSÃO	36
8.1 ALTERAÇÕES GLICÊMICAS versus COMPROMETIMENTO COGNITIVO.....	36
8.2 β - AMILOIDE E LESÃO VASCULAR	37
8.3 CASCATA DE INFLAMAÇÃO, APOE E APOPTOSE	38
9 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O Brasil enfrenta um processo de transição em sua estrutura etária que resulta em uma população com o perfil demográfico mais envelhecido, confirmada por dados divulgados no ano de 2017 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística que apontam um número de indivíduos maiores de 60 anos chegando a 25,5% da população brasileira até 2060, isso significa que entre 2018 e 2060, a população de 65 anos ou mais irá triplicar (BRASIL, 2018).

Diante desta realidade, é sabido que o envelhecimento é uma passagem natural, que geralmente está associada a uma série de condições físicas e/ou psíquicas vulneráveis ao surgimento de doenças crônicas (ILHA et al., 2016).

Dentre as principais doenças crônicas destaca-se o Diabetes Mellitus (DM), que acomete 387 milhões de pessoas no mundo e na população idosa esse número equivale a uma média de 90% dos casos diagnosticados, sendo a doença mais comum nesse público (AMORIM; BURGOS; CABRAL, 2017).

O Diabetes enquanto uma doença crônica não transmissível caracteriza-se pelos níveis elevados de glicose sanguínea, causados por dois motivos: um, quando a insulina produzida não é funcionante, e dois, quando o pâncreas diminui e/ou cessa a produção de insulina e ambos resultam em hiperglicemia (OPAS, 2016).

O DM caracteriza-se pelo alto desequilíbrio metabólico que pode levar ao aumento da atividade do sistema imunológico e, conseqüentemente, à elevação dos níveis de secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que provoca uma neuroinflamação cerebral, característica fisiopatológica típica da Doença de Alzheimer (DA) como sugere o estudo de Roberts e colaboradores (2014).

Além da inflamação, ambos compartilham outras disfunções, como a sinalização de insulina defeituosa, a resistência à insulina, a redução do volume do hipocampo observado em ressonâncias magnéticas e o declínio cognitivo acelerado (NAZARETH, 2017).

De início, o DM é assintomático, o que causa o retardo do diagnóstico e, portanto do tratamento, aumentando as complicações crônicas, dentre as quais está a deficiência do crescimento neural, que se encaixa entre as principais causas da demência (BRINATI et al., 2017).

O controle do DM deve ser voltado para os fatores de risco modificáveis, tais como obesidade e sedentarismo, uma vez que esses hábitos tornam os indivíduos

altamente vulneráveis, que contribui para uma incidência elevada da doença. Por se tratar de uma enfermidade crônica os pacientes devem receber acompanhamento médico durante toda a vida (FLOR; CAMPOS, 2017).

A DA consiste em uma síndrome cerebral degenerativa, marcada pela destruição irreversível de certos neurônios, de etiologia desconhecida e que promove mudanças biológicas e sociais na vida dos indivíduos e de seus familiares. Apesar de acometer também pessoas jovens, possui maior incidência naqueles maiores de 60 anos. Suas consequências são progressivas, iniciam de forma silenciosa e atingem níveis calamitosos de esquecimento, de modo que o paciente se torna totalmente dependente de cuidados (MARINS; HANSEL; SILVA, 2016).

Segundo Kuga et al. (2017) a DA atingiu cerca de 46,8 milhões de pessoas no mundo em 2015 e pesquisas indicam que esse número dobrará a cada 20 anos, alcançando 74 milhões em 2030 e 131 milhões em 2050. Os investimentos direcionados para tratar as formas de demência são exorbitantes, em razão das dúvidas não respondidas pelos cientistas que impedem uma cura efetiva.

Todavia, as terapias moleculares envolvidas na sobrevivência dos neurônios passaram por avanços significativos. Estudos provaram que a insulina, sob condições fisiológicas normais, transmite o sinal intracelular para a integridade das funções neuronais, mantendo o bom funcionamento do hipocampo. Dessa forma, quando a sinalização da insulina é deficiente, que é o caso da DM, ocorre a morte de neurônios, dificultando o funcionamento sináptico (KUGA et al., 2017).

Em contrapartida, Matioli (2016) afirma que não encontraram ainda um consenso a respeito dos efeitos da DM sobre o desenvolvimento de alterações neuropatológicas da DA. Alguns testes observacionais aplicados em encéfalos de pacientes com DM, considerando suas características funcionais, constataram que as alterações no reconhecimento da insulina contribuem para outras demências constituídas de mecanismos fisiopatológicos diferentes da DA.

De acordo com Santos et al. (2016) o DM representa aproximadamente 90 a 95% dos casos diagnosticados, tratando-se de uma alteração metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras, em virtude de uma defeituosa secreção e/ou ação da insulina nos tecidos-alvo. O diagnóstico se baseia nos valores da glicemia plasmática de jejum (8 horas), após uma ingestão acentuada de glicose por via oral, ou ainda pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1C).

O Diabetes Mellitus e a Doença de Alzheimer são agravos que acometem grande parte da população, principalmente as pessoas com idade mais avançada. As disfunções características do DM como fator de risco para acometimento das funções cognitivas dos indivíduos representam uma lacuna latente no âmbito científico, visto que os estudos acerca desse tema assumem posições dicotômicas.

Diante das incertezas e lacunas no conhecimento da DA e os estudos com resultados conflitantes sobre sua relação com a DM, esse estudo buscou responder o seguinte questionamento: Qual(is) a(s) relação(ões) existente(s) entre a Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus em idosos, na literatura atual?

2 JUSTIFICATIVA

O interesse pela pesquisa surgiu pela existência de familiares acometidos por Diabetes Mellitus Tipo 2 e por Doença de Alzheimer, bem como do conhecimento sobre a possibilidade da segunda se caracterizar como um agravo da primeira. Além de saber que o DM e a DA deixam legados irreversíveis que afetam intensamente a qualidade de vida dos indivíduos e de seus familiares.

Enquanto futura enfermeira, sabe-se da possibilidade de atendimento cotidiano de uma população cada vez mais envelhecida e vulnerável ao surgimento de ambas as doenças, sendo necessário um aprimoramento dos saberes, de modo a garantir condições favoráveis ao oferecimento do cuidado integral a esses indivíduos.

A pesquisadora, na figura de agente ativo na produção de saber científico, busca esclarecer e elucidar a possível relação disseminando os achados que subsidiarão pesquisas posteriores. Em decorrência do crescimento preocupante e desenfreado da incidência de DA nas pessoas com idade acima de 60 anos, surgem as dúvidas a respeito da perspectiva de amenizar tais casos.

Este estudo pode trazer benefícios para a sociedade, posto que possibilitará uma maior propagação do tema e de seus respectivos desdobramentos, ampliando a visão das pessoas a respeito dos riscos da DM e de seus efeitos prováveis sobre a DA.

No tocante a Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, em especial o Departamento de Enfermagem, a pesquisa poderá fornecer informações concretas e ainda não discutidas na instituição, que poderão auxiliar na formação de profissionais conscientes dos riscos da DM sobre a DA, concretizando a relevância da pesquisa.

Para os profissionais enfermeiros, proporcionará ciência do seu papel frente ao cuidado ofertado à pacientes acometidos por ambas as doenças, uma vez que, ao possuir conhecimento dos possíveis riscos da DM sobre a DA, terá subsídios para elaborar estratégias e tomar decisões acerca da assistência.

Tal saber propiciará a realização de ações educativas em saúde objetivando alertar a população sobre a temática, incentivando o autocuidado através de medidas para a diminuição das taxas de incidência de DM. Além de subsidiar estratégias de educação continuada que ofereçam aos profissionais já inseridos no mercado, meios para capacitação e melhoria do cuidado voltado ao público em questão.

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1)

O Diabetes é uma doença metabólica que implica em degradação dos neurônios, bem como o desenvolvimento de inflamações severas que prejudicam as sinapses, que são essenciais ao processamento de informações, portanto caracteriza-se como fator de risco ao aparecimento posterior da Doença de Alzheimer.

3.2 HIPÓTESE NULA (H0)

O Diabetes é uma doença metabólica que implica em degradação dos neurônios, bem como o desenvolvimento de inflamações severas que prejudicam as sinapses, que são essenciais ao processamento de informações, no entanto não se caracteriza como fator de risco ao aparecimento posterior da Doença de Alzheimer.

A H1 será confirmada caso pelo menos um Estudo Clínico Randomizado (ECR) com nível A1, comprovado por instrumento específico, trouxer em seus resultados, evidência científica dessa relação.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a relação entre Diabetes Mellitus e Doença de Alzheimer através de ensaios clínicos controlados e randomizados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Coletar artigos científicos oriundos de ensaios clínicos randomizados de Bases de Dados indexadas;
- Coletar teses do Banco de Teses do Brasil oriundos de ensaios clínicos randomizados de Bases de Dados indexadas;
- Selecionar os artigos com maior nível de evidência científica acerca da temática;
- Discutir os achados à luz da literatura atualizada e específica.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 DIABETES MELLITUS

Em condições fisiológicas, durante a digestão, ocorre a quebra do alimento que se inicia na boca, com a ação dos dentes e da amilase salivar, seguindo em direção ao estômago onde as enzimas digestivas atuam por meio da hidrólise, reduzindo as macromoléculas em tamanho passível de absorção, tendo com um dos resultados a glicose, que serve como fonte de energia para os tecidos, necessitando da clivagem através do hormônio insulina para efetivação de sua função.

Esse hormônio é produzido no pâncreas, especificamente nas células β das ilhotas de Langerhans logo após a finalização da refeição, devido ao alto nível de glicose circulante.

A insulina é um componente de extrema importância para o metabolismo humano e quando há deficiências, estas podem ser de duas formas: na primeira, a síntese é baixa ou inexistente e na segunda, a insulina produzida não é funcionante, assim, tem-se o que se conhece por resistência à insulina.

Souza (2018) relata que o excesso de tecido adiposo resulta em elevação da síntese de moléculas de ação inflamatória, o que por sua vez, acarreta alterações na capacidade de sinalização da insulina.

Essa resistência à insulina pode ser causada por sedentarismo, obesidade, má alimentação, hipertensão, tabagismo e aumento dos níveis de colesterol, sendo considerada por alguns estudiosos como a precursora do Diabetes Mellitus tipo 2, de tal modo que caracteriza-se inicialmente por:

[...] resistência periférica à insulina endógena que reduz a atividade da insulina na captação de glicose pelas células-alvo, devido à menor atividade dos receptores de insulina, levando à ineficiência na translocação da proteína transportadora específica para glicose (SANTOS et al., 2017 p.19).

O Diabetes é uma doença crônica que acomete 387 milhões de pessoas no mundo e no que tange à população idosa, esse número equivale a uma média de 90% dos casos diagnosticados, sendo a doença mais comum nesse público (AMORIM; BURGOS; CABRAL, 2017).

O DM caracteriza-se pelo alto desequilíbrio metabólico que pode levar ao aumento da atividade do sistema imunológico e, conseqüentemente, à elevação dos

níveis de secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que provoca uma neuroinflamação cerebral, característica fisiopatológica típica da Doença de Alzheimer como sugere o estudo de Roberts e colaboradores (2014).

5.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

Com o aumento da expectativa de vida e as evoluções das tecnologias de saúde, têm-se uma população cada vez mais idosa e diversas são as consequências desse processo de alteração na pirâmide etária. A principal delas, é o elevado número de pessoas com doenças e agravos e por conseguinte a necessidade de profissionais capacitados para prevenir, diagnosticar e tratar tais enfermidades.

Um grupo de doenças que está sendo cada dia mais discutido e estudado é formado pelas chamadas demências, que possuem causas e efeitos distintos, algumas sequer tem sua fisiopatologia totalmente esclarecida.

Segundo Parmera e Nitri (2015, p.179) a demência pode ser conceituada como um “decréscimo cognitivo comparado a um nível prévio do indivíduo, com comprometimento de suas funções sociais e funcionais”. As demências podem ser divididas conforme seu aparecimento (precoce ou tardia), seu desenvolvimento (degenerativo e não degenerativo), sua localização (cortical ou subcortical), suas consequências (reversível ou não reversível) e sua progressão (lenta ou rápida).

A Doença de Alzheimer é um estado demencial no qual ocorre, de forma gradativa e irversível, um declínio cognitivo, que gera comprometimento nas atividades sociais e ocupacionais do indivíduo acometido (MAGNAGO, 2018).

5.2.1 Sinais e Sintomas

A DA caracteriza-se inicialmente, pela perda das funções de memória, orientação, atenção e linguagem, evoluindo para distúrbios comportamentais e de relações sociais.

No entanto, segundo Mangone et al. (1991 apud CECATO 2017) existem outros sinais e sintomas podem surgir e que por vezes são desconsiderados, somente ganhando importância após o diagnóstico da Doença de Alzheimer. São eles:

- Dificuldade de realizar movimentos musculares que não está relacionada à existência de paralisia;
- Dificuldade ou incapacidade de reconhecer objetos comuns ou pessoas próximas;
- Perda de memória de curto prazo, como esquecer uma torneira aberta ou onde guardou as chaves do carro;
- Confabulação em que o paciente cria estórias com fatos que acredita ser verdade
- Esquecimento de palavras e/ou de seu significado na escrita ou fala;
- Variações repentinas de humor: apatia, agitação, isolamento, agressividade, amorosidade;
- Uso de linguagem ou gestos inapropriados que antes não faziam parte do comportamento do idoso;
- Problemas com questões que necessitem de raciocínio rápido;
- Estado alterado do padrão sono-vigília.

Esses sinais e sintomas surgem devido ao comprometimento das células nervosas e existem algumas hipóteses causais para a DA que ainda não estão totalmente elucidadas, mas que podem justificá-los. As principais são: o aparecimento de Emaranhados Neurofibrilares (ENF) e Placas Senis.

5.2.2 Emaranhados Neurofibrilares

Os neurônios são as células presentes no Sistema Nervoso responsáveis pela propagação de impulsos nervosos e possuem em sua composição, o núcleo localizado no corpo, que tem por função realizar o processamento das informações captadas e a mitocôndria que gera energia, o axônio onde estão as terminações que emitem as informações até chegarem ao corpo, formado pelas células de Schwann recobertas por bainha de mielina intercaladas com nodos ou nódulos de Ranvier e os dendritos que são extremidades receptoras de estímulos.

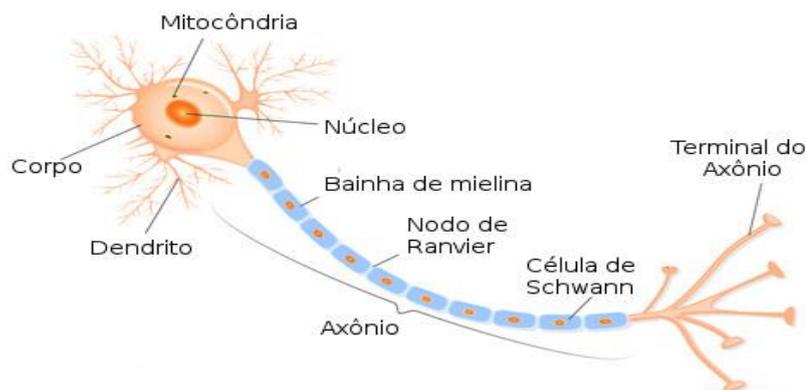


Figura 1. Composição da célula nervosa

Fonte: Adaptado Edesignua / Shutterstock.com.

A parte interna da célula neuronal é formada por microtúbulos ligados à proteína Tau que é responsável por sua estabilização. Quando a proteína Tau é hiperfosforilada sua função se inverte e ela desestabiliza os microtúbulos, assim surgem, os filamentos helicoidais que formam agregados, gerando o que se chama de Emaranhados Neurofibrilares.

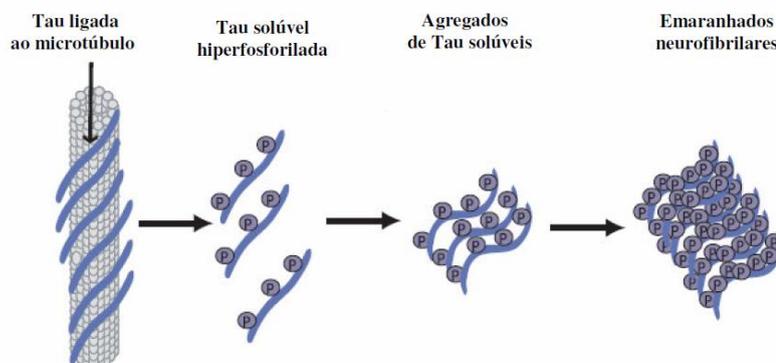


Figura 2. Formação dos Emaranhados Neurofibrilares

Fonte: Adaptado Golde, 2006.

A proteína Tau sofre hiperfosforilação, há dificuldade na passagem de sinapses entre os neurônios que inviabilizam a função da célula, causando desestabilidade no citoesqueleto e apoptose (Segundo Johnson; Stoothoff, 2014).

5.2.3 Placas Senis

Outro agente importante na conformação do neurônio é a proteína (peptídeo) β - Amiloide ($A\beta$) originada pela clivagem anormal da proteína precursora amiloide

(PPA), tal proteína ainda não tem sua função totalmente conhecida, acredita-se que atue no crescimento e plasticidade das sinapses que podem ativar as células do sistema imune gerando inflamações que culminam na morte das células deficientes (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019).

As Placas Senis são criadas a partir do acúmulo (oligômeros) de peptídeo A β que tem maior afinidade pelas regiões do córtex, hipocampo e amígdala gerando alterações nas sinapses, pois se deposita entre os neurônios dificultando a transmissão de informações e ocasionando a perda neuronal.

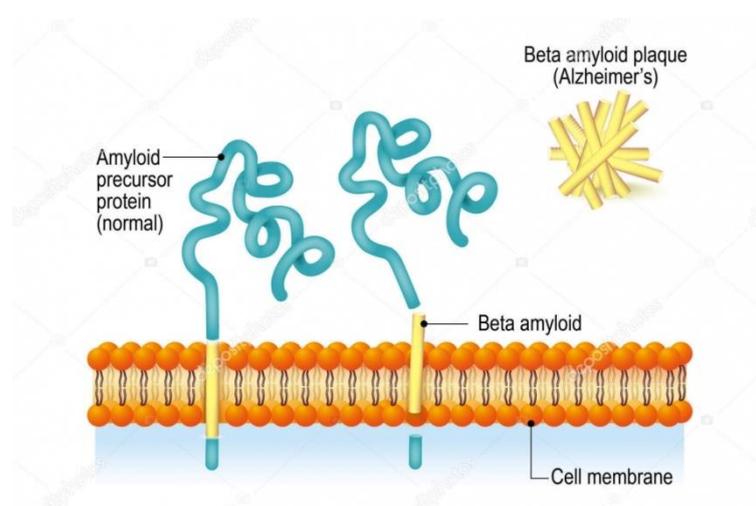


Figura 3. Formação das placas senis a partir da clivagem da β -Amiloide

Fonte: [Adaptado Edesignua](#), 2017.

5.2.4 Gene ApoE 4

A Apolipoproteína E (ApoE) é um tipo de glicoproteína sintetizada no fígado e transportada para o tecido nervoso que se constitui como a principal apolipoproteína encontrada e tem por finalidade a reparação de danos nas conexões sinápticas.

A ApoE é necessária na catabolização dos triglicérides e, por conseguinte, sua má funcionalidade desencadeia agravos relacionados ao aumento dos níveis de colesterol e triglicérides na corrente sanguínea (OJOPI, BERTONCINI; DIAS NETO, 2004).

O alelo Apolipoproteína E4 (ApoE4) parece indicar uma forte predisposição genética para a DA, pois é ineficiente no transporte lipídico que por consequência gera instabilidade celular e posterior neurodegeneração.

5.3 DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER

Assim como os outros tecidos corporais, o SNC é dependente de insulina, esta segundo Oliveira e Nunes (2018) atua como um neuromodulador, liberando neurotransmissores, como a acetilcolina, além de excitar a captação de glicose nas regiões hipocampais, ambos ligados à memória.

Em um indivíduo com diagnóstico de DM, que já possui problemas com a glicose, comumente há um quadro conhecido como hiperinsulinemia, ou seja, baixa na quantidade desse hormônio na corrente sanguínea.

Em condições normais, o acúmulo de β -Amiloide é parcialmente resolvido pela ação da enzima que degrada a insulina (IDE), no entanto, “como no DM2 há um quadro de hiperinsulinemia e essa enzima apresenta maior afinidade com a insulina, ocorre um maior acúmulo de $A\beta$ no cérebro” (GUDALA et al., 2013 apud Oliveira e Nunes, p.120, 2018).

Além da inflamação, ambos compartilham outras disfunções, como a sinalização de insulina defeituosa, a resistência à insulina, a redução do volume do hipocampo observado em ressonâncias magnéticas e o declínio cognitivo acelerado (NAZARETH, 2017).

6 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa do tipo Revisão Sistemática, sendo esta, uma metodologia de extremo rigor, por meio da qual se objetiva identificar os estudos sobre um determinado tema, aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca; avaliar a qualidade estudos, assim como sua elegibilidade e relevância para o contexto pesquisado; selecionar os estudos que tenham a capacidade de fornecer Evidências Científicas, disponibilizando sua síntese para facilitar a implementação na Prática Baseada em Evidências (HIGGINS; GREEN, 2011).

Segundo Caiado et al. (2016) a finalidade desse tipo de revisão é encontrar os estudos de maior relevância com base em questões de pesquisa formuladas previamente para em seguida, avaliar e sintetizar suas respectivas contribuições.

Conforme Briner et Denyer (2012) apud Caiado et al. (2016) para que um estudo seja considerado uma revisão sistemática de literatura é necessário haver uma condução por meio de método sistemático transparente e explícito que permita resumir e sintetizar as evidências relativas à questão problema.

Esta pesquisa parte da Prática Baseada em Evidências (PBE) que pressupõe a avaliação dos estudos existentes sobre uma determinada temática de maneira consciente, explícita e criteriosa. Assim, selecionam-se os trabalhos de maior rigor científico, organizando-os para posteriormente, difundi-los entre a comunidade com o intuito de subsidiar a tomada de decisões clínicas (DANSKI et al., 2017 *apud* CULLUM, HAYNES, MARKS, 2010).

Ainda segundo Danski et al. (2017) esse rigor metodológico objetiva minimizar os vieses, determinando a força da evidência, concretizando-se em uma espécie de hierarquia, na qual as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados ocupam o posto mais alto.

Buscando propiciar um processo de construção fidedigno e com o mínimo de viés possível, realizou-se a elaboração de um protocolo (APÊNDICE A), que se caracteriza como um documento através do qual são registrados os passos a serem transcorridos durante o estudo, como questão de pesquisa, justificativa de escolha do tema, objetivos, percurso metodológico, tipo de análise, entre outros.

O protocolo desta pesquisa foi previamente construído e submetido à

plataforma PROSPERO- International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews que é uma base de registro de revisões sistemáticas, o que garante transparência da pesquisa e permite que o público pesquisador conheça quais são as revisões que estão em andamento, evitando que haja duplicidade de estudo. O mesmo foi devidamente registrado e posteriormente aprovado (ANEXO A) e tem suas etapas detalhadas na Figura 4.

O estudo foi desenvolvido no Departamento de Enfermagem, da Faculdade de Enfermagem, da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN, campus Mossoró-RN.

Por se tratar de um tema pouco estudado e relativamente novo no âmbito científico, o mesmo não conta com recorte temporal para que nenhum estudo considerado relevante fosse excluído da pesquisa.

A estratégia de busca de dados utilizada contou com estudos obtidos por meio das seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/Bireme), Science Direct, Scopus e Web of Science.

Também se pesquisou nas seguintes bibliotecas: Banco de Teses do Brasil e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) de modo que para cada fonte de dados utilizou-se os filtros: título, assunto e tipo de publicação. Essa etapa de coleta ocorreu nos meses de outubro à dezembro de 2018.

Os termos utilizados na busca dos artigos são padronizados pelo Medical Subject Heading (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O descritor Diabetes Mellitus foi combinado utilizando o operador booleano AND com os descritores Alzheimer Disease e Dementia e seus correspondentes respectivos nas línguas portuguesa, espanhola e francesa. Dessa forma, obtiveram-se os cruzamentos a seguir: Diabetes Mellitus AND Dementia; Diabetes Mellitus AND Alzheimer Disease; Alzheimer Disease AND Dementia.

Como critérios de inclusão têm-se os trabalhos disponíveis na íntegra nas fontes de dados selecionadas; trabalhos em língua portuguesa, inglesa, espanhola, francesa; trabalhos cuja população de estudo fosse pessoas acima de 60 anos; trabalhos com nível de evidência A1 segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Quadro1).

Quadro 1. Nível de Evidência Científica

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” - última atualização maio de 2001			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

Fonte: Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2001

Foram excluídos os estudos do tipo: Editorial, Nota ao Editor, Trabalho de Conclusão de Curso de graduação e de especialização.

O instrumento de coleta de dados foi baseado nos critérios de inclusão e exclusão e conta com as informações necessárias para a caracterização do perfil do estudo a ser selecionado, como identificação do estudo, nome da revista ou base de origem, idade e sexo dos pesquisados, histórico familiar, comorbidades, valores de exames de base, entre outros.

Esse instrumento foi testado antes do início da coleta propriamente dita, sendo necessárias alterações nos seguintes subtópicos: Identificação do trabalho, Idade dos participantes, Parâmetros de interesse para a situação clínica e Comorbidades associadas.

A avaliação da elegibilidade dos estudos efetivou-se através da pergunta e o tipo de estudo, dividida em três etapas: I. Leitura do título; II. Leitura dos resumos; III. Leitura dos trabalhos completos. A Figura 5 representa o quantitativo encontrado em cada fonte de coleta.

Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois revisores e a decisão sobre a inclusão dos estudos realizada por meio de consenso entre eles, levando em consideração os critérios estabelecidos. Quando houve discordância, um terceiro revisor independente definiu pela inserção ou não do estudo.

No caso do resumo não estar disponível e seu título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permaneceu na base e passou para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo.

Nesta etapa a razão primária da exclusão foi registrada para composição do fluxo de seleção dos artigos e para guiar esta etapa utilizou-se um instrumento padronizado, que contém basicamente os critérios de inclusão estabelecidos.

Todos os materiais coletados estão sob a guarda da pesquisadora responsável e foram armazenados sob a forma de arquivos digitais, no computador pessoal da mesma e os impressos, armazenados em pastas exclusivas para este fim, guardadas em um armário de acesso exclusivo da pesquisadora na instituição proponente do estudo. As informações serão armazenadas por um prazo mínimo de cinco anos, podendo ser solicitadas a qualquer momento durante esse período. Após este, serão incineradas.

Como as revisões integrativas são regidas por um sistema de avaliação próprio, por isso, este trabalho dispensa apreciação de um Comitê de Ética, no entanto por fazer parte de um projeto guarda-chuva intitulado “Avaliação do Risco da Doença de Alzheimer nos Idosos com Diabetes Mellitus”, foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da UERN sob CAEE nº83100018.1.0000.5294 e aprovado a partir do Parecer Consubstanciado final nº 2.593.818 CEP/UERN (ANEXO B) garantindo o cumprimento dos preceitos éticos preconizados pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde- CNS.

A etapa de seleção dos trabalhos para inclusão no corpus desta pesquisa foi iniciada tendo como base o título, o resumo e texto completo, posteriormente avaliou-se cada um deles a partir do instrumento elaborado pela pesquisadora, adequando-o para avaliação de Estudos Clínicos Randomizados (APÊNDICE B).

A avaliação dos artigos selecionados para o corpus foi realizada a partir do checklist of information to include when reporting a randomised trial (CONSORT) versão 2010 e somente entraram na pesquisa aqueles que alcançaram conceito A1 em qualidade e demonstraram evidências que afirmam ou refutam a associação entre DM e DA na literatura mundial.

O quantitativo de trabalhos encontrados pode ser visto abaixo, na Figura 6 que traz um diagrama com as principais fases da coleta. Os resultados foram descritos a partir de uma análise qualitativa dos dados extraídos.

Toda a pesquisa foi avaliada através da diretriz de relato Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) que é uma espécie de checklist composta por 27 itens que confirmam a validade da revisão e seu padrão de confiabilidade.

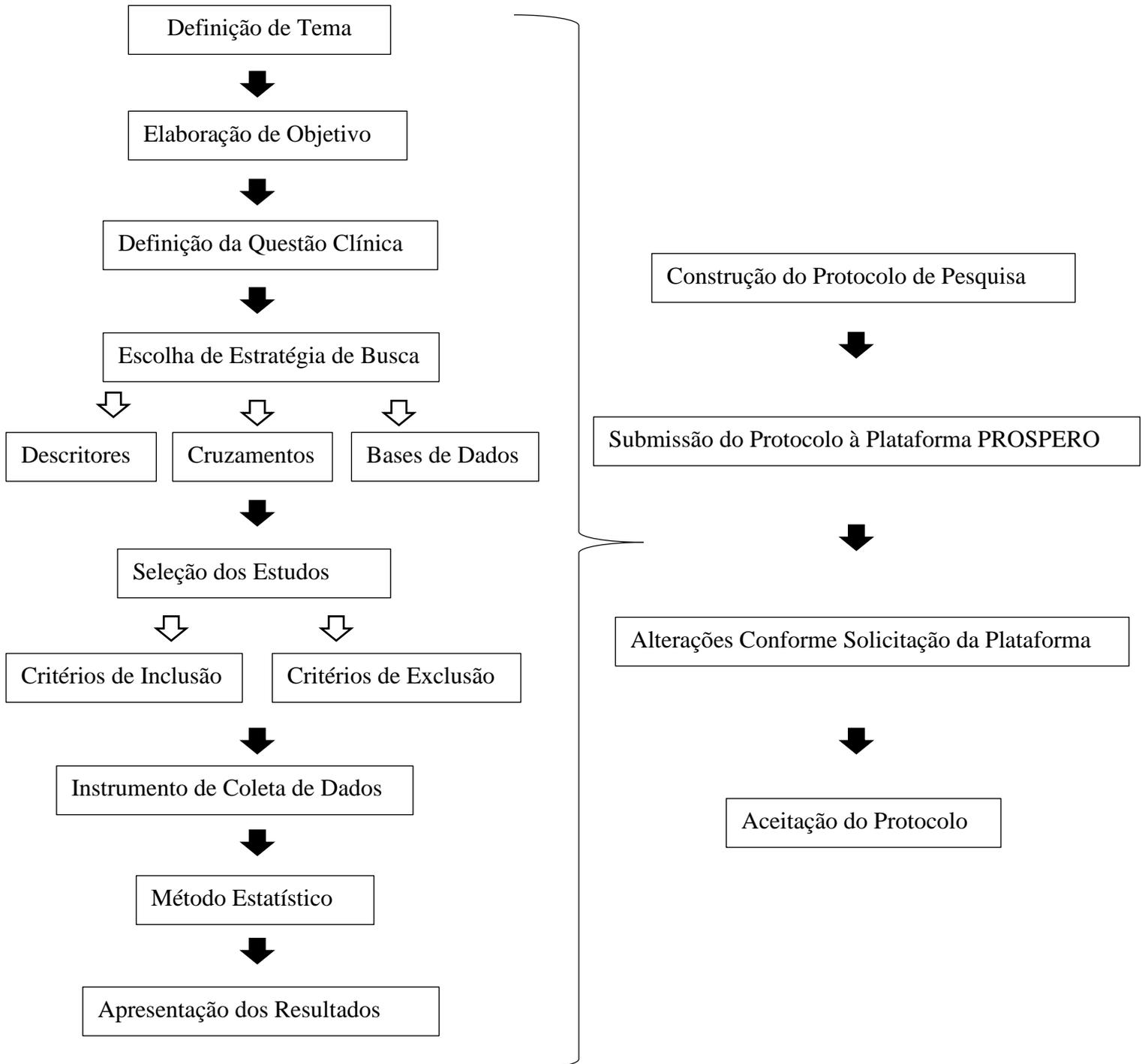


Figura 4. Etapas da construção do Protocolo de Pesquisa

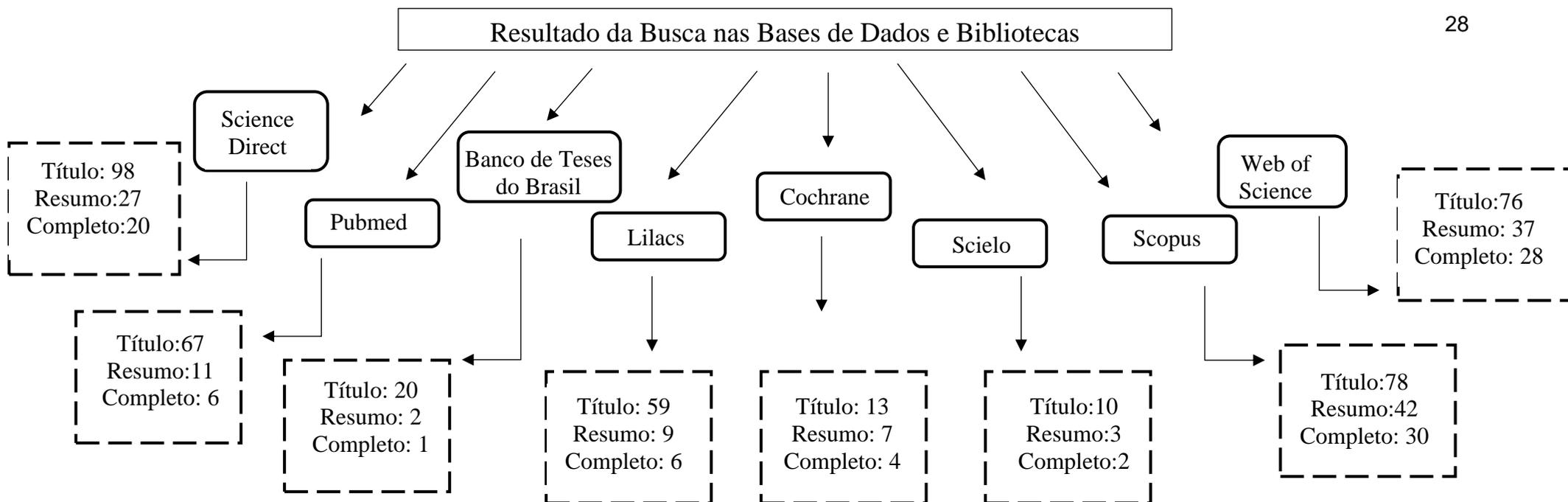


Figura 5: Resultados por etapa (título e resumo), da busca nas Bases de Dados e Bibliotecas, 2019

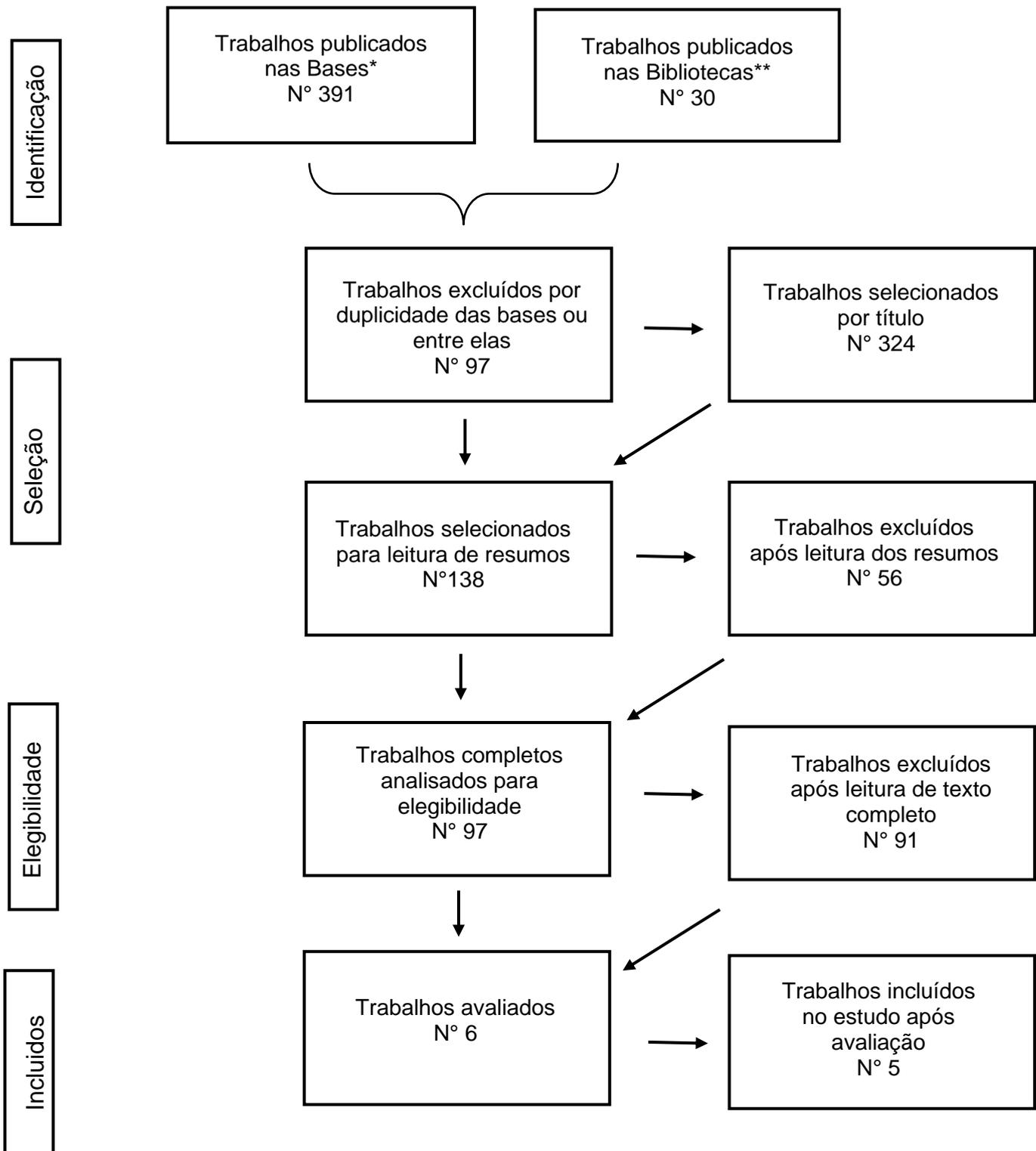


Figura 6. Diagrama da seleção de trabalhos para a Revisão Sistemática
 Fonte: Dados da Pesquisa, 2019

*Science Direct, Pubmed, Lilacs, Cochrane, Scopus e Web of Science

** Banco de Teses do Brasil e Scielo

7 RESULTADOS

Quadro 2. Relação de trabalhos selecionados para composição dos resultados

BASE	REFERÊNCIA
COCHRANE	BAKER, L.D.; CROSS, D.J.; MINOSHIMA, S.; BELONGIA, D.; WATSON, G.S.; CRAFT, S. Resistência à Insulina e Reduções Alzheimer-like no Metabolismo de Glicose Cerebral Regional para Adultos Cognitivamente Normais com Pré-Diabetes ou Diabetes Tipo 2 Precoce. <i>Arch Neurol</i> . 2011; 68 (1): 51–57. doi: 10.1001 / archneurol.2010.225.
PUBMED	CRAFT, S.; CLAXTON, A.; BAKER, L.D.; HANSON, A.J.; CHOLERTON, B.; TRITTSCHUH, E.H.; DAHL, D.; CALDEIRA, E.; NETH, B.; MONTINE, T.J. et al.. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer’s Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. <i>J Alzheimers Dis</i> ; 57 (4): 1325-1334. PMID: 28372335.doi: 10.3233/JAD-161256
PUBMED/ COCHRANE	ESPELAND, M.A.; BRITON, R.D.; HUGENSCHMIDT, C.; MANSON, J.E.; CRAFT, S.; YAFFE, K.; WEITLAUF, J.; VAUGHAN, L.; JOHNSON, K.C.; PADULA, C.B.; JACKSON, R.D.; RESNICK, S.M. Impact of Type 2 Diabetes and Postmenopausal Hormone Therapy on Incidence of Cognitive Impairment in Older Women. <i>Diabetes Care</i> . Dec 2015, 38 (12) 2316-2324; doi: 10.2337/dc15-1385.
SCIENCE DIRECT	XU, ZHI-PENG et al.. Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case– Control Study. <i>EBioMedicine</i> , 2016, 5, 105 – 113. http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.014 .
WEB OF SCIENCE	VERZARO, P.M.; COSTA, L.L.N.; SARDINHA, H.L.A. Tracking cognitive deficit in elderly with diabetes mellitus. Tracking cognitive deficit in elderly with diabetes mellitus. <i>O Mundo da Saúde</i> . 2017, 41. 343-349. 10.15343/0104-7809.20174103343349. doi: 10.15343/0104-7809.20174103343349.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Cada estudo foi avaliado separadamente, pelos dois pesquisadores, no que tange à sua qualidade de escrita e percurso metodológico aplicado, segundo o protocolo CONSORT versão 2010 e podem ser visualizados a seguir:

7.1 ARTIGO 1

Tem como intervenção a submissão dos participantes à momentos de jejum e repouso com ativação cognitiva Fluorodesoxiglicose-Tomografia por emissão de positrons (FDG-PET) em dias separados. Traz no resumo a descrição do cruzamento randomizado, ambiente do estudo, caracterização dos sujeitos da pesquisa, principais medidas de resultado, resultado e conclusão.

Na introdução os autores caracterizam as funções fisiológicas da insulina, o mecanismo de resistência à insulina e a redução na taxa metabólica de glicose cerebral regional, estes dois como fatores causais para o Diabetes e consequente aumento do risco de desenvolvimento Doença de Alzheimer e os objetivos expostos de forma clara.

O método explicita o estudo como um Ensaio Clínico Randomizado, trazendo a randomização, controle e manipulação, tendo como variável independente a injeção intravenosa de 5 mCi de FDG e a emissão de varredura 40 minutos após e como variável dependente, a resistência à insulina associada a redução da taxa metabólica de glicose cerebral (CMRglu).

A randomização se deu por solicitação através de publicidade comunitária e submissão ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), exame físico e avaliação neuropsicológica. Não há menção sobre grupo-controle.

Há a descrição da elegibilidade dos participantes do estudo e amostra composta por 23 pacientes idosos sem diagnóstico prévio de diabetes, mas que preencheram os critérios glicêmicos da American Diabetes Association para Pré-Diabetes (PD).

7.2 ARTIGO 2

Teve como intervenção a investigação da administração de Insulina Detemir de ação prolongada administrada por via intranasal, em longo prazo, a determinação de persistência dos benefícios, se estes se assemelham aos benefícios fornecidos pela Insulina Regular e se qualquer forma de terapia com insulina afeta os biomarcadores da DA.

Trouxe no resumo a descrição estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a caracterização dos sujeitos da pesquisa, resultados e conclusão.

Na introdução os autores trouxeram a relevância da insulina para o bom funcionamento do organismo e como sua resregulação eleva o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer e demências relacionadas, como objetivo exposto de forma clara.

No método há a informação de que o estudo é um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo contendo suas características essenciais: manipulação, controle e randomização. A variável independente foi dose diária de Insulina Detemir e Insulina Regular e a variável dependente, a mortalidade.

Há a descrição da elegibilidade dos participantes do estudo. A amostra foi composta por 36 idosos inscritos no estudo 22 participantes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) amnésico e 14 participantes com provável DA devido Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) com escore abaixo de 15. Os participantes e todo o pessoal do estudo envolvido na coleta de dados foram cegados para atribuição de tratamento e os métodos e testes estatísticos foram descritos com clareza.

Foram apresentadas as características clínicas dos sujeitos antes da intervenção, sendo os resultados apresentados como forma de comparação entre os dois grupos. As limitações descritas para o estudo foram: o pequeno tamanho da amostra, o comprimento relativamente breve de administração e a incapacidade para abordar a questão das diferenças de tratamento relacionadas à APOE.

Por fim, os autores afirmam que o estudo fornece suporte para a investigação continuada de administração intranasal insulina regular ou nova investigação de insulinas de ação rápida, como terapia para CCL.

7.3 ARTIGO 3

Traz como intervenção o exame do efeito da terapia hormonal de oostmenopausa (TH) na incidência de comprometimento cognitivo diferente dependendo do diabetes tipo 2. No resumo tem-se a descrição do estudo randomizado, a caracterização dos sujeitos da pesquisa, o método, os resultados e a conclusão.

A introdução traz a relevância do estrogênio como um importante fator de risco a ser considerado na prevenção do declínio cognitivo em mulheres idosas com diabetes devido ao papel que desempenha na regulação do metabolismo da glicose

no cérebro, com objetivo exposto de forma clara.

No método há a informação de que o estudo é um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo contendo suas características essenciais: manipulação, controle e randomização.

A variável independente foi administração diária de estrogênios equinos conjugados (CEE) com ou sem acetato de metilprogesterona (MPA), a variável dependente foi a mortalidade e a variável interveniente foi a descontinuidade do estudo com o CEE-alone em fevereiro 2004 por causa de um risco maior de acidente vascular cerebral e uma falta de benefício para doença cardíaca coronária. O grupo-controle recebeu placebo.

Há a descrição da elegibilidade dos participantes do estudo. A amostra foi composta por 7.233 mulheres sem demência, com idades entre 65 e 80 anos que foram acompanhados por um tempo máximo de 18 anos (recrutamento entre 1995 a 1999). A intervenção foi descrita detalhadamente, inclusive os critérios para a sua suspensão.

Os participantes e todo o pessoal do estudo envolvido na coleta de dados foram duplamente cegados para atribuição de tratamento. Os métodos e testes estatísticos foram descritos com clareza.

Foram apresentadas e consideradas, as características clínicas dos sujeitos antes da intervenção e os resultados foram apresentados sempre fazendo comparações entre os dois grupos. As limitações descritas para o estudo foram a falta de ensaios de níveis de estradiol e uso de auto-relato e / ou tratamento para determinar casos de Diabetes.

Além disso, o mudança no protocolo para identificação de Demência e Comprometimento Cognitivo Leve repercutiu em prejuízo durante o seguimento a longo prazo e a necessidade de reconstatar mulheres para acompanhamento continuado alterou o mix do caso. Por fim, os autores recomendam que medidas mais sensíveis de cognição seriam mais precisas na detecção de transições Comprometimento Cognitivo e / ou Demência.

7.4 ARTIGO 4

O trabalho investiga se alterações na atividade da glicogêniosintase quinase-

3 β (GSK-3 β), que catalisa a degradação do glicogênio intracelular no processo de glicólise, nos genótipos da ApoE e na função olfatória estão envolvidos na patogenia do DM2 e da DA, podendo identificar Comprometimento Cognitivo em pacientes com DM2.

Não apresenta em seu resumo a randomização, no entanto, traz as características dos sujeitos da pesquisa, as análises estatísticas realizadas e os resultados.

Na introdução os autores contextualizam a DM2 e a DA como pertencentes ao grupo das doenças crônicas comuns na terceira idade e dados que retratam um risco aumentado, em diabéticos, para o desenvolvimento da DA.

No método não há a informação referente ao tipo de estudo, mas suas características são explicitadas (não foi possível definir as variáveis independente e dependente).

Há a descrição da elegibilidade dos participantes do estudo separados em dois conjuntos, um de treinamento e outro de validação. A amostra foi composta por 345 pacientes com idade superior a 50 anos e diagnóstico de DM2 de cinco hospitais na China entre janeiro de 2012 e maio de 2015 que atendiam aos critérios.

A análise de dados foi realizada por avaliadores separados que são professores universitários em estatística usando software de janela SPSS 19.0 pacote para as ciências sociais, SPSS Inc.

As limitações descritas para o estudo foram a investigação de acompanhamento aos mesmos participantes, embora tenhamos criado um conjunto de treinamento e validação definida para resgatar essa fraqueza.

7.5 ARTIGO 5

O trabalho apresenta o rastreamento do déficit cognitivo de idosos com Diabetes tipo 2 e co-referência do déficit cognitivo com dados socioeconômicos e demográficos. Apresenta em seu resumo a tipagem do estudo como analítico, transversal de abordagem quantitativa e características dos sujeitos da pesquisa, o método, as análises estatísticas realizadas e o resultado.

A introdução traz a contextualização da mudança do quadro de doença no Brasil, com elevação das crônicas não transmissíveis, especialmente a DM com

complicações micro e macrovasculares e declínio cognitivo. Os objetivos foram expostos de forma clara.

No método inexistente a informação sobre o estudo ser um ensaio clínico randomizado, retratando-o como observacional, analítico, transversal, baseado nos pressupostos da pesquisa quantitativa (não foi possível definir a variáveis independente e dependente).

A amostra foi não probabilística de conveniência e composta por 240 idosos atendidos no setor de endocrinologia do Hospital Universitário que atendiam aos critérios de elegibilidade. A intervenção foi descrita detalhadamente, inclusive os critérios para a sua suspensão.

Não houve cegamento e nem mascaramento da intervenção, mas os métodos e testes estatísticos foram descritos com clareza. O estudo não descreve limitações e é relatado pelos autores que existe a necessidade de aprofundamento na pesquisa, com métodos diferenciados, que possam revelar resultados mais concretos neste objeto em particular.

8 DISCUSSÃO

Os 5 estudos trazem características que relacionam o surgimento da DA em pacientes com DM de modo que justificam os problemas de cognição devido alterações nas taxas glicêmicas. No entanto, trazem esses resultados como inconclusivos seja pelo tamanho da amostra, ausência de dados, período de pesquisa, presença ou não de testes laboratoriais.

Essas características foram associadas e organizadas em três categorias: ALTERAÇÕES GLICÊMICAS versus COMPROMETIMENTO COGNITIVO; β -AMILOIDE E LESÃO VASCULAR; CASCATA DE INFLAMAÇÃO, APOE E APOPTOSE.

8.1 ALTERAÇÕES GLICÊMICAS versus COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A hiperglicemia trata-se de um aumento da taxa de glicose circulante da corrente sanguínea que geralmente ocorre após a alimentação, mas no caso de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 essa taxa não se normaliza fisiologicamente devido a deficiência e/ou ausência de insulina o que gera estresse oxidativo das células nervosas.

Tal afirmação corrobora com o estudo de Santos et al. (2017) onde o estresse oxidativo é caracterizado como um nível de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante endógena, antecedido do comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial que gera aumento dos níveis de óxido nítrico e diminuição da produção de Trifosfato de Adenosina (ATP). Tudo isso culmina em vulnerabilidade mitocondrial, facilitando a ocorrência de mutações no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) celular que incitam o processo de apoptose.

As alterações glicêmicas interferem também na fosforilação da proteína Tau, componente formador dos Emaranhados Neurofibrilares, que conforme Blennow, Leon e Zetterberg (2006) propicia a formação de agregados insolúveis que por sua vez, comprometem a função neuronal devido sua ação bloqueadora nos sinais elétricos, além de causar uma desestabilização e consequente rompimento do citoesqueleto neuronal.

Essa resistência foi correlacionada com Pré-Diabetes e/ou Diabetes, sendo percebida uma diminuição da taxa metabólica de glicose cerebral, especialmente nos

locais onde normalmente se formam as Placas Senis e os Emaranhados Neurofibrilares, como córtex parietal e pré-frontal, na região precuneus que atua na criatividade do sujeito no que tange ao processamento de sonhos ativando aspectos sobre consciência e autorreflexão.

As áreas de Brodmann 7, 10, 39, 40, 45 e 47 também são afetadas e sofrem influência sobre o reconhecimento dos estímulos recebidos e sua compreensão; a capacidade de planejar, memorizar e dividir atenção; o processo de alfabetização e aprendizado tátil e motor; a percepção de tom de voz, expressões faciais e corporais; a linguagem e interpretação de musicalidade, respectivamente.

Em decorrência da alteração no metabolismo da glicose e conseqüente modificações cerebrais, tem-se uma maior dificuldade de memorização configurando-se como prejuízo cognitivo, mesmo antes do diagnóstico de DA.

Um dos estudos do corpus (1) trouxe o uso de insulina regular intranasal como possível meio de prevenção à DA de maneira que, em doses diárias de 40UI, percebeu-se efeitos benéficos na memória dos indivíduos, levantando a possibilidade de que a insulina modifica os processos patológicos da DA, bem como seus sintomas.

Também relatou que esses benefícios influenciaram positivamente na preservação e em alguns casos, no aumento do volume no cérebro, naquelas regiões comumente afetadas pela DA, além da capacidade de ter seus efeitos modulados pelo genótipo APOE.

Outra pesquisa (3) refere-se ao aumento dos níveis de estradiol como fator de risco para o desenvolvimento da demência associada ao DM, pois este tem papel importante no metabolismo da glicose cerebral, o que reforça o porquê do perfil de idosos com DA ser em sua maioria composto por mulheres.

Já o estudo 4 traz o aumento dos níveis séricos de proteína GSK-3 β em pacientes com DM2 e CCL confirmados, o que sugere que essa elevação ocorre após o indivíduo apresentar declínio cognitivo considerável.

8.2 β - AMILOIDE E LESÃO VASCULAR

A Proteína Precursora Amiloide atua nos processos de reparação das lesões neuronais e a partir de sua clivagem, surge o peptídeo β -Amiloide que em situações fisiológicas é degradado pela Enzima de Degradação da Insulina, pois esta atua na

regulação de seus níveis no SNC, no entanto, em indivíduos com DM2, essa depuração de β -Amiloide pode ser reduzida (LOPES, 2018).

Para que haja o surgimento de β -Amiloide a partir da clivagem da PPA, existe a ação de enzimas com a α -secretase, a β -secretase e a γ -secretase e a depender de qual delas se envolvam nesse processo, duas situações podem ocorrer: (1) quando é a α -secretase que cliva a PPA, esse fragmento atua no crescimento e manutenção da célula nervosa, e o restante é clivado pela γ -secretase; (2) quando é β -secretase que realiza a clivagem da molécula PPA há uma chance maior de fragmentação em β A, pois possui maior potencial de agregar-se à outras proteínas e material celular (RODRIGUES; FILGUEIRAS, 2016).

Tais reações culminam no acúmulo de β -Amiloide e consequente formação de Placas Senis que ao se depositarem no tecido nervoso, interferem nas funções sinápticas e no tempo de vida da célula.

O aumento da quantidade Placas Senis associado ao estresse oxidativo induzido pela alteração glicêmica acarreta alterações no metabolismo energético, relacionando a hipoperfusão como componente importante na patogênese da DA por reflexo da vasculopatia associada, resultando em danos microvasculares (LOPES 2018).

8.3 CASCATA DE INFLAMAÇÃO, APOE E APOPTOSE

Como citado anteriormente, a hiperglicemia gera estresse oxidativo que promove a elevação da síntese de mediadores como a interleucina -6 (IL-6) para atuar no aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio, culminando em estado pró-inflamatório, evoluindo para um quadro de resistência à ação da insulina (BARBALHO et al., 2015).

O processo de inflamação ocorre quando um agente não reconhecido pelo sistema imunológico é identificado, tal situação resulta a ativação das células de defesa e na produção de mediadores inflamatórios como os linfócitos T e B, monócitos e macrófagos. Estes, por sua vez, produzem citocinas e polipeptídeos que agem na sinalização do agente agressor.

Outra ação importante é a mediação no metabolismo e na resposta da microglia e dos astrócitos que atuam na defesa imunológica do SNC, sendo ativada quando o

processo de infecção é confirmado e/ou na presença de patologias neurodegenerativas, como é o caso da DA.

O processo de formação das Placas Senis é influenciado pela A β , mas existe outro componente de extrema relevância, a apolipoproteína E que por sua vez, influencia na formação de novos peptídeos A β gerando um ciclo de interdependência (HUYNH et al., 2017).

Conforme os estudos de Silvestre (2017), o gene ApoE se subdivide em três isoformas: E2, E3 e E4, de modo que a presença do alelo E2 relaciona-se com a neuroproteção contra a DA ao contrário do E4 que associa-se à elevação do risco de taxas de β -Amiloide no SNC e declínio cognitivo em pessoas com idade acima de 60 anos. A apolipoproteína E age na manutenção dos níveis de colesterol por meio do transporte de lipídeos aos locais onde se faz necessária a reparação de danos no tecido cerebral.

Existem outros mediadores que também são sinalizados como o Fator de necrose tumoral (TNF- α) e a Interleucina-6 secretado, em sua maioria pelos macrófagos de atuação na estimulação da apoptose das células- β , que por conseguinte diminuem a secreção de insulina levando a um quadro de hiperglicemia, resultando em déficits na plasticidade sináptica e alterações na morfologia do tecido neuronal.

O quarto estudo referencia que a ApoE 4 está associada ao elevado risco de evolução do CCL para a DA devido o maior grau de capacidade neurodegenerativa e de desregulação do metabolismo da glicose. Desse modo, os indivíduos com DM2 que possuíam a ApoE 4 apresentaram um maior quantitativo de Placas Senis no hipocampo e de Emaranhados Neurofibrilares no córtex.

O quinto e último estudo caracteriza o perfil de idosos com DM como tendo baixo escore de desempenho no MEEM, indicando uma maior propensão dessa patologia com o déficit cognitivo.

Traz também a grande importância da existência de suporte conjugal e/ou familiar para o seguimento do tratamento do DM e prevenção do surgimento de depressão e outros distúrbios psíquicos que agravariam a saúde mental dos pacientes e sua qualidade de vida, podendo inclusive, predispor o aparecimento de DA.

9 CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é de etiologia ainda não definida e existem diversas hipóteses causais que sugerem fatores de risco associados para seu surgimento, sejam eles comportamentais ou genéticos.

Essa revisão é baseada em Estudos Clínicos Randomizados e traz evidências da possível relação do Diabetes Mellitus tipo 2 com a Doença de Alzheimer, uma vez que os processos atuantes na inflamação e no estresse oxidativo são comuns em ambas as patologias e se configuram como alterações que geram problemas neurodegenerativos e neurotóxicos.

A hiperglicemia, as anormalidades na sinalização insulínica, a resistência à insulina e as alterações metabólicas parecem estar intimamente conectadas com a formação de Placas Senis a partir do acúmulo de β -amilóide e de Emaranhados Neurofibrilares oriundos da hiperfosforilação da proteína Tau, culminando em inflamação, lesão neurológica, alterações estruturais e declínio cognitivo.

Pesquisas com biomarcadores e com animais podem ser uma boa alternativa para os estudos mais aprofundados sobre a temática, no que diz respeito à elucidação da fisiopatologia de DA e como seus achados correlacionam-se com o DM2 para que depois se busquem os principais alvos terapêuticos.

Tais evidências apontam para a necessidade de novas pesquisas na área, especialmente no que tange ao uso de fármacos hipoglicemiantes para prevenir e/ou retardar o surgimento da DA. Essa relevância se dá pelo fato do DM2 ser uma doença passível de prevenção e tratamento e como isso pode trazer benefícios para a população idosa e sociedade como um todo, repercutindo em aspectos sociais, econômicos, epidemiológicos e de qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Conceitos Básicos sobre o Cérebro**, 2019. Disponível em: <www.alz.org>. Acesso em 10 de junho de 2019.

BARBALHO, Sandra Maria et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **J Vasc Bras**. v.14, n.4, , 2015. p.319-27. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-54492015005002102&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 29 de abril de 2019.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)**. Nota Técnica. Breve análise da nova projeção da população do IBGE e seus impactos previdenciários. 2018. 30p. Disponível em:<http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/1801207_nt_51_disoc_breve_analise_nova_projecao_populacao_ibge_impactos_previdenciarios.pdf>. Acesso em 25 de fevereiro de 2018.

BRINATI, Lídia Miranda et al. Prevalence and factors associated with peripheral neuropathy in individuals with diabetes mellitus. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**. v. 9, n. 2, 2017. p. 347-355. ISSN 2175-5361. doi: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i2.347-355>. Disponível em:<<http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/4476>>. Acesso em 25 de fevereiro de 2019.

BURGOS, Maria Goretti Pessoa de Araújo; AMORIM, Thaís Carvalho de; CABRAL, Poliana Cohelo. Perfil clínico e antropométrico de pacientes idosos com diabetes mellitus atendidos em ambulatório. **ScientiaMedica**, Rio Grande do Sul, 2017. 5p. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6137846>>. Acesso em 20 de outubro de 2017.

CAIADO, Rodrigo et al. **Metodologia de revisão sistemática da literatura com aplicação do método de apoio multicritério à decisão SMARTER**. Congresso Nacional de Excelência em Gestão. INOVARSE, 2016. 20p. ISSN 1984-9354. Disponível em:<<http://www.inovarse.org/node/4308>>. Acesso em 28 de março de 2018.

CECATO, Juliana Francisca. Sinais e sintomas da doença de alzheimer: considerações de um ambulatório de geriatria. **Revista Sul Americana de Psicologia**. v.5, n.1, 2017. 18p. Disponível em:<<http://www.revista.unisal.br/am/index.php/psico/article/view/64>>. Acesso em 10 de julho de 2019.

DANSKI, Mitzy Tannia Reichembach et al. Importância da prática baseada em evidências nos processos de trabalho do enfermeiro. **CiencCuidSaude**. v.16, n 2. doi: 10.4025/cienccuidsaude.v.16, n.2. 36304. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/36304>>. Acesso em 13 de agosto de 2017.

FLOR, Luisa Sorio; CAMPOS, Mônica Rodrigues. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista bras. Epidemiol.** São Paulo. v. 20, n 1, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415790X2017000100016&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em 17 de abril de 2018.

FONTELLES, Mauro José et al. **Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa**. Belém-Pará, 2009. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=588477&indexSearch=ID>>. Acesso em 03 de junho de 2018.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5 ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HIGGINS, Julian. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em <<http://handbook.cochrane.org>>. Acesso em 27 de outubro de 2017.

HOLANDA, Ítala Thaise Aguiar; PONTE, Keila Maria de Azevedo; PINHEIRO, Mirian Calíope Dantas. Idosos com Alzheimer: um estudo descritivo. **Rev Rene**. v. 13, n. 3, p. 582-89, 2012. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/3983>>. Acesso em 03 de junho de 2018.

HUYNH, Tien-Phat et al. 2017. Age-Dependent Effects of apoE Reduction Using Antisense Oligonucleotides in a Model of β -amyloidosis. **Neuron**. v. 96, p.1013–1023. ed 4, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.014>>. Acesso em 17 de agosto de 2019.

ILHA, Silomar et al. Doença de Alzheimer na pessoa idosa/família: Dificuldades vivenciadas e estratégias de cuidado. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 20, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v20n1/1414-8145-ean-20-01-0138.pdf>>. Acesso em 27 de outubro de 2017.

JOHNSON, G.V.; STOOHOFF, W.H. Fosforilação da tau na função e disfunção das

células neuronais. **J Cell Sci.** v.117 (Pt 24): 5721-9, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537830>>. Acesso em 10 de julho de 2019.

KUGA, Gabriel Keine et al. Hippocampal insulin signaling and neuroprotection mediated by physical exercise in Alzheimer's disease. **Revista de educação física**, São Paulo, v.23, 2017. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/316705514_Hippocampal_insulin_signaling_and_neuroprotection_mediated_by_physical_exercise_in_Alzheimers_Disease>. Acesso em 28 de março de 2018.

LOPES, C Cleiton Mendes et al. Diabetes mellitus e a doença de alzheimer. **Arq. Catarin Med.**v 47, n 1, p. 159-168.2018. ISBN (on line) 1806-4280. Disponível em: <www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/179>. Acesso em 20 de julho de 2019.

LUCHSINGER, José; GUSTAFSON, Deborah. Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **National Institutes of Health**, New York, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387106>>. Acesso em 02 de julho de 2018.

MAGNAGO, Rafaella Papalino Lopes. **Aspectos clínicos e genéticos em uma população de idosos portadores de alterações cognitivas**. Tese. Universidade Federal do Espírito Santo, 2018. Disponível em: <<http://repositorio.ufes.br/handle/10/7146>> Acesso em 02 de julho de 2019.

MATIOLI, Maria Niures Pimentel dos Santos. **Associação entre diabetes mellitus e demência: um estudo neuropatológico**. 174f. Tese (Doutorado em medicina) – Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-18112016-111336/publico/MariaNiuresPimenteldosSantosMatioli.pdf>> Acesso em 02 de abril de 2018.

MARINS, Aline Miranda da Fonseca; HANSEL, Cristina Gonçalves; SILVA, Jaqueline da. Mudanças de comportamento em idosos com Doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. **Escola Anna Nery**. Rio de Janeiro, v. 20, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v20n2/1414-8145-ean-20-02-0352.pdf>> Acesso em 10 de agosto de 2018.

NAZARETH, Aparecida Marcelino de. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Dementia&Neuropsychologia**, São Paulo, v.11, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642017000200105> Acesso em Acesso em 02 de abril de 2018.

OJOPI, Elida Benquique; BERTONCINI, Alexandre Bruno; DIAS NETO, Emmanuel. Apolipoproteína E a doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.** São Paulo. v. 31, n. 1, p. 26-33, 2004. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 de agosto de 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. **Dia Mundial da Saúde 2016: Combater o diabetes**. 2016. Disponível em:

<https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=326:dia-mundial-da-saude-2016-combater-o-diabetes&Itemid=183&lang=pt>. Acesso em 02 de abril de 2018.

PARMERA, Jacy Bezerra; NITRINI, Ricardo. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Rev Med São Paulo**, v. 94, n. 3, p. 179-84, 2015. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.94i3p179-184>>. Acesso em 15 de maio de 2018.

ROBERTS, Rusebud et al. Diabetes and elevated HbA1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 55, n. 5, p. 759-764, 2014. Disponível

em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652830>> Acesso em 15 de maio de 2018.

RODRIGUES, Susana Helena Fernandes; FIGUEIRAS, Ana Rita Ramalho. Desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o transporte cerebral de microRNAs e sua aplicação na doença de Alzheimer. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 4, p.20-32, out./dez., 2016. ISSN 2237-7387 (Impresso). Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/6270/3832>>. Acesso em: 20 de agosto de 2019.

SANTOS, Anna Luiza Morais et al.. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação? **Revista Brasileira de Neurologia**. vol. 53, n. 4, p.17-26, 2017. Disponível em <<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf>> Acesso em: 05 de fevereiro de 2019.

SANTOS, Angelita Maria dos. CARNEIRO, Laís Silveira; CHAUD, Luciana Cristina Silveira. Estudo do perfil farmacoterapêutico de pacientes idosos portadores de diabetes tipo II. **RevCiên Saúde**, v. 1, n. 3, p. 24-33, 2016. Disponível em: <revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/download/42/61> Acesso em 02 de julho de 2018.

SILVESTRE, Gisele. **Genética da Doença de Alzheimer**. Blogs Ciência da

Universidade Estadual de Campinas. UNICAMP Sites, 2017. ISSN 2526 -6187. Disponível em: <<https://www.blogs.unicamp.br/quimikinha/2017/05/23/genetica-da-doenca-de-alzheimer/>>. Acesso em 13 de agosto de 2019.

SOUZA, Claudio Teodoro. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada À obesidade. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 44, n. 2, p. 211-220, 2018. Disponível em:<<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/16950>> Acesso em 02 de setembro de 2018.

APÊNDICE A- Protocolo de Pesquisa para Revisão Sistemática de Literatura

1. TEMA

Revisão sistemática acerca do risco de demência, especialmente, a Doença de Alzheimer em idosos com Diabetes Mellitus tipo 2.

2. OBJETIVO

Analisar a relação entre Diabetes Mellitus e Doença de Alzheimer através de ensaios clínicos controlados e randomizados.

3. QUESTÃO CLÍNICA

Existe relação entre a Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus em idosos?

4. ESTRÁTEGIAS DE BUSCA

Para cada base de dados utilizamos os filtros: título, assunto e tipo de publicação.

✓ DESCRITORES

DeCS	MeSH
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
Demência	Dementia
Doença de Alzheimer	Alzheimer's disease

✓ CRUZAMENTOS

Diabetes Mellitus X Demência;

Diabetes Mellitus X Doença de Alzheimer;

Doença de Alzheimer X Demência.

✓ BASES DE DADOS

COCHRANE;

LILACS;

PUBMED;
SCIENCE DIRECT;
SCOPUS;
WEB OF SCIENCE.

✓ OUTRAS BIBLIOTECAS

BANCO DE TESES DO BRASIL;
SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE (SCIELO).

5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os termos que serão utilizados na busca dos artigos: utilizamos os termos padronizados pelo Medical Subject Heading (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O descritor Diabetes Mellitus foi combinado utilizando o operador booleano AND com os seguintes termos: Doença de Alzheimer e Demência.

✓ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Trabalhos disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas;
Trabalhos em língua portuguesa, inglesa, espanhola, francesa;
Trabalhos cuja população de estudo sejam pessoas acima de 60 anos;
Trabalhos com nível de evidência A1 segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

✓ CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Publicações do tipo: Editorial, Nota ao Editor, TCC de graduação e especialização.

6. INSTRUMENTOS DE COLETA

Através da pergunta e o tipo de estudo, dividida em três etapas:

- I. Leitura do título;
- II. Leitura dos resumos;
- III. Leitura dos trabalhos.

Cada estudo deve ser avaliado de forma independente por dois revisores e a

decisão sobre a inclusão dos estudos realizada por meio de consenso entre eles, levando em consideração os critérios estabelecidos. Caso haja discordância, um terceiro revisor independente definirá pela seleção do estudo.

7. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS- CONSORT versão 2010

I. Descrições dos estudos:

- ✓ Qualidade metodológica dos artigos;
- ✓ Característica clínica dos grupos envolvidos nos estudos.

II. Análise e Discussão

OUTRAS INFORMAÇÕES:

Para diminuir o risco de viés será utilizado Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials com base no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 5.1.0 Disponível em <<http://handbook-5-1.cochrane.org/>>

APÊNDICE B- Formulário de Extração dos Dados dos Trabalhos Selecionados

Iniciais do revisor: _____ Data da extração dos dados: ____/____/____

Identificação do Artigo: _____

Título: _____

Primeiro autor: _____

Segundo autor: _____

Terceiro autor:

Nome da

Revista/Jornal: _____

() Outros: _____

Ano: _____ Volume: _____

Data do estudo: _____ Duração: _____

Local do estudo (instituição, cidade, país):

Início da página: _____ Língua de Publicação: _____

Origem/Base de Dados: _____

Duplicata: _____

Detalhes específicos das intervenções (dose, frequência):

Participantes: _____

Idade dos participantes: _____ Sexo: _____

Histórico de doenças: _____

Comorbidades: _____

Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica:

PA: _____ IMC: _____ HGT: _____

Exames:

Comentários: _____

ANEXO A- Comprovante de aceitação da PROSPERO

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

Revisão sistemática

1. * Revisar o título.

Dê o título de trabalho da revisão, por exemplo, o usado para obter financiamento. Idealmente, o título deve indicar sucintamente as intervenções ou exposições que estão sendo revisadas e os problemas de saúde ou sociais associados. Quando apropriado, o título deve usar a estrutura do PI (E) COS para conter informações sobre os participantes, grupos de Intervenção (ou Exposição) e Comparação, os Resultados a serem medidos e os desenhos dos estudos a serem incluídos.

Uma revisão sistemática do risco de demência, especialmente a Doença de Alzheimer, em idosos com Diabetes Mellitus.

2. Título do idioma original.

Para revisões em outros idiomas além do inglês, esse campo deve ser usado para inserir o título no idioma da revisão. Isso será exibido junto com o título da língua inglesa.

Revisão sistemática de demência, especialmente, a Doença de alzheimer em idosos com Diabetes Mellitus.

3. Data de início antecipado ou real.

Indique a data em que a revisão sistemática começou ou espera-se que comece. **01/08/2018**

4. * Dados de conclusão (previstos).

Indique a data em que se espera que a revisão seja concluída. **31/08/2019**

5. * Etapa de revisão no momento do destaque.

Indique o estágio de progresso da revisão marcando as caixas relevantes Iniciado e Concluído. Informações adicionais podem ser adicionadas na caixa de texto livre fornecida.

Observe: As avaliações que progrediram além do ponto de conclusão da extração de dados no momento do registro inicial não são elegíveis para inclusão no PROSPERO. Se a evidência de status incorreto e / ou data de conclusão sendo fornecida no momento da submissão vir à luz, o conteúdo do registro PROSPERO será removido deixando apenas o título e os detalhes de contato nomeados e uma declaração de que as imprecisões no estágio da data de revisão foram identificados.

* Este campo deve ser atualizado quando quaisquer alterações forem feitas em um registro publicado e na conclusão e publicação da revisão. Se esse campo foi pré-preenchido a partir das

perguntas iniciais de triagem, você não poderá editá-lo até que o registro seja publicado.

The review has not yet started: No.

Etapa de revisão

Pesquisas preliminares

Pilotagem do processo de seleção do estudo

Triagem formal dos resultados da pesquisa em
relação aos critérios de elegibilidade

Extração dos dados

Risco de avaliação de viés (qualidade)

Análise de dados

Forneça qualquer outra informação relevante sobre o estágio da revisão aqui (por exemplo, proposta financiada, protocolo ainda não finalizado).

Estudar risco de viés.

* **Contato nomeado.**

O contato nomeado atua como o fiador para a precisão das informações apresentadas no registro de registro.

Fernanda Gomes da Silva

Saudação por e-mail (por exemplo, "Dr Smith" ou "Joanne") para correspondência:

Miss Gomes da Silva

6. * E-mail de contato nomeado.

Forneça o endereço de correio eletrônico do contato nomeado.

fernanda.gomes1@outlook.com

7. Nome do endereço de contato

Forneça o endereço postal completo para o contato nomeado.

Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 250, Bairro Centro, Mossoró

8. Nome do telefone de contato.

Forneça o número de telefone do contato nomeado, incluindo o código de discagem internacional.

084996199963

9. * Afiliação organizacional da revisão

Título completo das afiliações organizacionais para esta revisão e endereço do site, se disponível. Este campo pode ser preenchido como 'Nenhum' se a revisão não estiver afiliada a nenhuma organização.

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Endereço da web da organização:

www.uern.br

10. * Revise os membros da equipe e suas afiliações organizacionais.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Miss Fernanda Gomes da Silva. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte;

Miss Kênnia Stephanie Morais Oliveira. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte;

Dr Francisca Patrícia Barreto de Carvalho. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

11. * Fontes de financiamento / patrocinadores.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

Self-funded

12. * Conflitos de interesse.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

13. Colaboradores.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Miss Joyce Lopes Vieira. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

14. * Pergunta de revisão.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

Is there a relationship between Alzheimer's disease and diabetes mellitus (DM) in the elderly?

15. * Pesquisas.

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

We will search the following electronic bibliographic databases: CINAHL, The Cochrane Library, LILACS, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Banco de Teses do Brasil, BDEF and SciELO.

The search strategy will include standardized Medical Subject Heading (MeSH) and Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) terms. The descriptor Diabetes Mellitus will be combined using the Boolean operator AND with the following terms: Alzheimer's Disease and Dementia.

To be eligible for inclusion, the studies will need to: be available in full in the selected databases; be available in Portuguese or English or Spanish or French; include a study population over 60 years of age; evaluate using level of evidence A1, according to the Classification of Oxford Center for Evidence-Based Medicine.

Studies will be excluded if they are editorials, notes to the editor, or contributions to graduation and specialization courses.

Publication dates will not be restricted.

Additional search strategy information can be found in the attached PDF document (link provided below).

16. URL para a estratégia de pesquisa.

Give a link to a published pdf/word document detailing either the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies), or upload your search strategy. Do NOT provide links to your search results.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/99332_STRATEGY_20180612.pdf

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available.

17. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Diabetes mellitus is characterized by a high metabolic imbalance that can lead to an increase in the activity of the immune system and, consequently, the elevation of the secretion levels of pro-inflammatory cytokines, insulin signaling, insulin resistance, reduced hippocampal volume observed in MRIs, and accelerated cognitive decline (Nazareth, 2017).

It is believed that the majority of patients diagnosed with DM will show signs of dementia, since complications of diabetes lead to the degradation of neurons, as well as the development of severe inflammations that damage the synapses, which are essential for the processing of information. In addition, some patients do not perform the tests as recommended, which leads to discontinuation of the appropriate treatment.

18. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

People over 60 years of age that have diabetes mellitus.

19. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

The relationship between diabetes mellitus and Alzheimer's disease.

20. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

None.

21. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Works available in full in the selected

databases; Works in Portuguese, English,

Spanish, French;

Works in which the study population comprises people over 60 years of age;

Works with a level of evidence A1 according to the Classification of Oxford Center for

Evidence-Based Medicine.

Exclusion criteria:

Publications of type: editorials, notes to the editor, and contributions to graduation and specialization CBTs.

No publication date restrictions will be imposed.

22. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

23. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Investigation of the risk of dementia, especially Alzheimer's disease, in elderly people with diabetes mellitus.

24. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable.

Timing and effect measures

25. * Data extraction (selection and coding).

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

For inclusion from the references retrieved from the searches in three stages:

I. Reading the titles;

II. By reading the summaries;

III. By reading the full papers.

Each study will be independently assessed by three reviewers, and the decision to include will be made through consensus among them, taking into account the established eligibility criteria.

Keywords: Alzheimer's, diabetes, dementia. Crossings:

Diabetes Mellitus X Dementia

Diabetes Mellitus X Alzheimer's

Disease Alzheimer's Disease X

Dementia

Each study will be independently assessed by two reviewers and the decision to include studies by consensus among them, taking into account the established criteria. If there is disagreement, a third independent reviewer will define the study selection. If the abstract is not available, and if the title is suggestive of inclusion, the article remains at the base and moves on to the next step of assessing eligibility by reading the full text. In this step, the primary reason for exclusion should be recorded for composition of the article selection flow. To guide this step, a standardized clinical record will be used, which basically contains the established inclusion criteria.

26. * Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

The tool to assess risk of bias will be the "Cochrane risk of bias" tool.

27. * Strategy for data synthesis.

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

The data will be analyzed individually and then aggregated for presentation, quantitative synthesis of randomized clinical trials will be performed using SPSS software version 2.0 (Statistical Package for Social Sciences) for statistical testing of the obtained data. Each study will be independently assessed by two reviewers and the decision to include studies by consensus among them, taking into account the established criteria. If there is disagreement, a third independent reviewer will define the study selection.

28. * Analysis of subgroups or subsets.

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

The data will be analyzed regarding the criteria regarding gender, age, schooling, time of diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus, presence of family history and associated comorbidities.

29. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

Yes

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

Yes

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

Yes

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

Yes

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

30. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

French

Portuguese-Brazil

Spanish

There is not an English language summary

31. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil.

32. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

33. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Give the link to the published protocol.

Alternatively, upload your published protocol to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete.

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

34. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

We intend to publish the results of the review in journals, in addition to using them to obtain a degree and a master's degree.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

35. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Diabetes mellitus; Dementia; Alzheimer's disease.

36. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

37. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

For newregistrations the review must be Ongoing.

Please provide anticipated publication

date **Review_Ongoing.**

38. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

This work is part of an umbrella-type research that subsidizes the construction of graduation course work and a master's thesis.

39. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available. Give the link to the published review.

ANEXO B- Comprovante de Aprovação emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa

UERN - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO
NORTE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO RISCO DA DOENÇA DE ALZHEIMER NOS IDOSOS COM DIABETES MELLITUS

Pesquisador: Francisca Patrícia Barreto de Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83100018.1.0000.5294

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.593.818

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto guarda chuva do qual sairá uma dissertação de mestrado e TCC de graduação, e será realizada por uma equipe composta de 4 pessoas, caracterizado enquanto estudo de natureza exploratória, observacional e analítica, que se configura como um tipo de estudo quantitativo de coorte retrospectivo, tendo por Instituição Proponente a UERN, a ser desenvolvido no período de Março/18 a Dezembro/19. O estudo tem como objetivo avaliar o risco de Doença de Alzheimer dos pacientes idosos, com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 no município de Mossoró RN. A população será formada por maiores de 60 anos cadastrados nas equipes de saúde da família na zona urbana de Mossoró/RN, com Diabetes Mellitus tipo 2 cadastrados no programa de HIPERDIA. A pesquisa será realizada na zona urbana em áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família (ESF), nas áreas adscritas das equipes fixadas nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF's) em cada zona do Município de Mossoró. Serão utilizados dois instrumentos para a coleta de dados. Sendo o primeiro, uma ficha na qual constará perguntas referentes ao perfil epidemiológico e clínico, como: Data de Nascimento, sexo, escolaridade, profissão, data do diagnóstico da DM tipo 2 e resultado da última glicemia de jejum; E o Clinical Dementia Rating – CDR (escala de avaliação clínica da demência), que se caracteriza como um critério global para avaliar a gravidade das demências, em especial a DA. O CDR avalia seis categorias comportamentais e cognitivas, podendo ser utilizado por todos os profissionais da saúde. Esse instrumento pode ser aplicado tanto para os casos leves, como os mais graves de

UERN - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO
NORTE



Continuação do Parecer: 2.593.818

Benefícios:

Pressupõe-se que pesquisa trará como benefício o despertar dos profissionais de saúde para os sinais iniciais de demência, além de estimular a efetuação de práticas de educação de saúde que propiciem a propagação do conhecimento para os familiares de pacientes diabéticos, visando esclarecer sinais e sintomas da demência a fim de evitar agravos e instruir sobre os cuidados necessários a essa população. Por fim, pode viabilizar o desenvolvimento de políticas e estratégias para melhor atendimento desta demanda e também a resolução/redução dos problemas de alterações do nível cognitivo dos pacientes estudados, satisfação dos usuários e dos membros da equipe da UBS, bem como a criação de vínculo entre comunidade e equipe de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto em questão apresenta-se coerente no que se refere ao delineamento metodológico, em cumprimento aos objetivos propostos. Construído sob a égide da Resolução 466/12, estão assegurados os elementos fundamentais que resguardam os direitos humanos e o respeito à Ética da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos obrigatórios.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo apresentado atende às recomendações da resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466/12, podendo ser executado a partir da liberação deste parecer. Após o período de realização da pesquisa, o pesquisador deverá preparar um relatório final, conforme modelo contido na home page deste Comitê e em seguida encaminhá-lo a este CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1071943.pdf	20/03/2018 20:21:39		Aceito

UERN - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO
NORTE



Continuação do Parecer: 2.593.818

demência, e ainda para sujeitos com diagnóstico duvidoso. Os instrumentos serão aplicados através de visitas domiciliares acompanhadas pelo Agente Comunitário de Saúde, ou na própria UBS, num ambiente fechado, mantendo a privacidade do pesquisado. Os dados serão expressos em média, desvio padrão bem como valores máximos e mínimos, coeficiente de variação e frequência analisados pelo programa estatístico SPSS (Statisticpackage for the social sciences) versão 20.0. Sempre que possível, nas diversas variáveis estudadas, será efetuado teste de qui-quadrado para proporção, na finalidade de evidenciar proporções diferentes. Para verificar a relação da etiologia com os fatores de risco encontrados, que após transformação das variáveis (dummy) e verificação da normalidade por Kolmogorov-Smirnov, serão obtidos por teste de correlação de Pearson. No que tange aos aspectos éticos, estão previstos os benefícios, os riscos, e as estratégias para minimização desses últimos. Outrossim, estão previstos o ressarcimento e a indenização quando as circunstâncias determinarem. O orçamento apresentado é da ordem de R\$ 3.795,00 e a fonte orçamentária é própria dos pesquisadores.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o risco de DA dos pacientes idosos, com diagnóstico de DM tipo 2 no município de Mossoró RN.

Objetivo Secundários:

- Determinar o grau do risco de DA em pacientes com DM2 acompanhados pelo HIPERDIA;
- Identificar a prevalência dos casos de DA em pacientes com DM2 acompanhados pelo HIPERDIA;
- Conhecer o perfil epidemiológico e clínico dos idosos diabéticos atendidos no HIPERDIA identificados com a DA;
- Comparar as variáveis encontradas nos pacientes com DM tipo 2 e o surgimento da DA, através da aplicação do instrumento universal de avaliação clínica da demência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos de possível ocorrência na pesquisa compreendem principalmente a quebra do sigilo dos dados capturados, no entanto, os nomes dos usuários serão preservados e as fichas de pesquisa irão receber uma identificação para minimizar tal possibilidade. Ademais, pode acontecer o constrangimento no momento de responder aos questionamentos, mas medidas serão adotadas para que isso seja evitado, como a escolha de um ambiente silencioso e fechado, bem como o rigor seguido quanto à privacidade do paciente.

**UERN - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO
NORTE**



Continuação do Parecer: 2.593.818

Outros	QUESTIONARIODEAVALIACAO.docx	20/03/2018 20:19:02	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCEP1903.docx	20/03/2018 20:16:09	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
Outros	INSTRUMENTODECOLETADEDADOS. docx	20/03/2018 20:15:23	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	20/03/2018 20:13:09	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
Outros	CartadeAnuencia.pdf	09/02/2018 10:14:18	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO.pdf	09/02/2018 10:12:32	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento.docx	09/02/2018 00:50:55	Francisca Patrícia Barreto de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MOSSORO, 11 de Abril de 2018

**Assinado por:
Pablo de Castro Santos
(Coordenador)**

**TERMO DE COMPROMISSO DO
SOLICITANTE**

Declaro, para fins de direito, conhecer e aceitar as normas fixadas pelo edital 002/2017–PROPEG/UERN e pela RN-017/2006 do CNPq, comprometendo-me a desenvolver o presente projeto de acordo com as atividades propostas e com a resolução vigente da UERN.

ESTE PROJETO NÃO DEVE SER IDENTIFICADO NOMINALMENTE, COM EXCEÇÃO DOS ANEXOS NECESSÁRIOS.

Mossoró, 15 de abril de 2018.