DOUTORAMENTO

GERONTOLOGIA E GERIATRIA

Impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com demência tipo Alzheimer de estadio moderado.

Odete Vicente de Sousa

D

2020

Odete Vicente de Sousa

Impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com demência tipo Alzheimer de estadio moderado

Odete Vicente de Sousa. Impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com demência tipo Alzheimer de estadio moderado.

D.ICBAS-2020

UNIVERSIDADES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE DO PORTO

UNIVERSIDADE DE AVEIRO

ODETE LUÍSA VICENTE DE SOUSA

Impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com demência tipo Alzheimer de estádio moderado

---

The impact of short-term high protein energy-dense liquid oral nutritional supplementation and psychomotricity program on the nutritional status of older adults with moderate Alzheimer`s disease type

Tese de Candidatura ao grau de Doutor

em Gerontologia e Geriatria

Programa Doutoral em Gerontologia e Geriatria da Universidade do Porto (Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar)

e da Universidade de Aveiro

Orientadora - Professora Doutora Teresa Maria de Serpa Pinto Freitas do Amaral

Professora Associada

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação

da Universidade do Porto

Lista de Publicações

Fazem parte desta tese as seguintes publicações e manuscrito submetido para publicação:

1. **Vicente de Sousa**, O., Mendes, J., Amaral, T.F. Nutritional and Functional Indicators and Their Association with Mortality Among Older Adults with Alzheimer's Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. February 24, 2020. doi: 10.1177/1533317520907168. *[publicação on line]*.

2. **Vicente de Sousa**, O., Mendes, J., Amaral, T.F. The Association Between Nutritional and Functional Status Indicators with Caregivers` Burden in Alzheimer's Disease. *[submetido para publicação].*

3. **Vicente de Sousa**, O., Soares Guerra, R., Sousa, A.S., Pais Henriques, B., Pereira Monteiro, A., Amaral, T.F. Impact of Nutritional Supplementation and Psychomotor Program on Patients with Alzheimer`s Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2017; Sep;32(6):329-341. doi: 10.1177/1533317517705221. Epub 2017 Apr 26. *[publicação on line]*.

Colaborei com empenho na elaboração do projeto que conduziu a esta tese. Participei na definição dos objetivos, na recolha, na análise e na interpretação dos dados dos artigos que fazem parte desta tese. Fui responsável pela redação da versão inicial de todos os manuscritos e participei ativamente na elaboração de todas as versões dos artigos.

Agradecimentos

À Senhora Professora Doutora Teresa Freitas do Amaral, minha Orientadora e minha Mentora. O meu sentido e mais sincero agradecimento, por me guiar durante esta longa caminhada. Nunca me senti desamparada. Tem sido desde sempre, a minha inspiração e, a "estrela" que ilumina e encoraja este meu gosto de estudar, aprender e, ir sempre mais longe, em prol do bem comum. Pelo seu exemplo de elevado e profundo sentido de humanismo, e exímio rigor e ética científica pelas quais se rege, no mais verdadeiro e amplo sentido académico e profissional. Todos os trabalhos que constituem esta tese, são o fruto do seu incomensurável empenho, dedicação e conhecimento. Bem-haja. Serei sempre sua discípula.

Um agradecimento especial à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP), "a minha casa-mãe", por me receber e acolher durante este longo percurso. Em particular, para o Senhor Diretor da FCNAUP, Senhor Prof. Doutor Pedro Graça e, para o Senhor Prof. Doutor Alejandro Santos, a Senhora Prof.ª Doutora Cláudia Afonso, a Senhora Prof.ª Doutora Cristina Teixeira Santos, a Senhora Prof.ª Doutora Maria João Gregório, o Senhor Prof. Doutor Nuno Borges e a Senhora Prof.ª Doutora Olívia Pinho, para todos sem exceção, a mais sincera e humilde gratidão pelo Vosso esmerado e incansável apoio. Bem hajam todos.

Para o Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto e, para a Universidade de Aveiro, o meu mais sincero e humilde agradecimento por esta oportunidade concedida. Senti-me sempre acompanhada e "em casa". Em particular, para a Senhora Diretora deste Programa Doutoral em Gerontologia e Geriatria, Senhora Professora Doutora Constança Paúl, Professora Catedrática do ICBAS da Universidade do Porto, a mais sincera e humilde gratidão por toda a disponibilidade e apoio prestado durante este longo percurso. Um agradecimento especial, também para a Responsável da Secção de Pós-graduação do ICBAS da Universidade do Porto, Senhora D. Helena Martins, por toda a amabilidade, disponibilidade e o incansável apoio prestado. Bem hajam todos.

Para o Conselho de Administração do Hospital de Magalhães E.P.E., a mais sincera e humilde gratidão por ter acreditado neste projeto e, ter permitido estabelecer "a ponte"

entre a prática no exercício de funções e, o aprofundar do conhecimento teórico. Na verdade, desde que aqui cheguei, fui-me apercebendo, de que a Saúde Mental seria um "novo mundo a descobrir" e, efetivamente, assim tem sido. É uma jornada contínua, em que os cuidados nutricionais poderão também contribuir para a melhoria e, dignificar o bem-estar e a qualidade de vida destas pessoas, que necessitam de cuidados de saúde especializados, bem como das suas famílias e cuidadores. Bem hajam todos.

Para a Senhora Diretora do Serviço de Psicogeriatria do Hospital de Magalhães Lemos E.P.E., Senhora Dr.ª Rosa Encarnação e respetiva Equipa, a mais sincera e humilde gratidão pela disponibilidade e apoio prestados. Bem-haja.

Para o Senhor Dr. João Luís Freitas, um agradecimento muito especial por toda a amabilidade, disponibilidade, ensinamentos e apoio prestados. A sua colaboração foi fundamental. Bem-haja.

Para a Senhora Prof.ª Doutora Margarida Sobral, a mais sincera e humilde gratidão pelo companheirismo e amizade concedida, por fazer parte e estar sempre presente, em todos os momentos deste longo percurso. Bem-haja. Estará sempre comigo.

Para a Senhora Prof.ª Doutora Margarida Sotto Mayor, o meu sentido e sincero agradecimento pelo incentivo e motivação para "este projeto". Os seus ensinamentos e apoio prestados foram fundamentais. Bem-haja.

Para o Senhor Dr. Adrián Gramary, o meu mais sincero e humilde agradecimento por toda a disponibilidade e apoio prestados. Bem-haja.

Para a Senhora Diretora do Centro de Dia de Alzheimer, do Centro Hospitalar Conde de Ferreira, Senhora Dr.ª Anabela Monteiro e, para a Mestre Bebiana Henriques, a mais sincera e humilde gratidão por toda a disponibilidade e apoio prestados. A Vossa colaboração foi imprescindível. Bem hajam.

Para todas as pessoas, famílias e seus cuidadores, que aceitaram participar neste projeto e, a todas as outras pessoas, famílias e seus cuidadores, que possa porventura vir a ser útil, dedico este trabalho. São a minha inspiração. A mais sincera gratidão. Bem hajam todos.

Não posso, ainda, deixar de agradecer o apoio incondicional recebido por parte de algumas colegas e amigas, Ana Sofia Sousa, Ana Rita Sousa Santos, Joana Mendes, Rita Guerra e do colega e amigo Rui Valdiviesso, para todos a mais sincera e humilde gratidão por tudo. Foi uma honra e um gosto enorme, poder contar com o Vosso apoio e incomensurável contributo, em todos os momentos deste longo percurso. Foram imprescindíveis. Bem hajam todos. Estarão sempre comigo.

Às minhas companheiras e amigas desde sempre, Cristina Rodrigues e Ermelinda Fernandes, muito obrigada pela motivação, apoio, paciência e compreensão das minhas várias ausências, durante este longo percurso. Que venha, quase outro meio século, da nossa imensa e verdadeira amizade. Bem hajam. Estarão sempre comigo.

À minha família…, ao meu pai, porque ao invocar-te é manter-te vivo, serás sempre "o meu farol", muito obrigada por tudo o que sou. Estarás sempre comigo.

À minha mãe e irmãos, muito obrigada pela compreensão, paciência e apoio durante este longo percurso. Estarão sempre comigo.

Ao meu sobrinho e afilhado, Tiago, muito obrigada por compreenderes algumas das minhas ausências. Em breve, também farás parte da grande "família académica" da Universidade do Porto. Estarás sempre comigo.

Reflexão

"No meu sistema de saúde ideal, sou saudável desde o nascimento, seguro e tranquilo, até à minha morte com dignidade no final da vida, e rodeado pela minha família. Tenho muito poucos motivos para interagir diretamente com o próprio sistema de uma forma física, para além das medidas preventivas, como as vacinas ou os rastreios, e as doenças agudas intercorrentes, tais como as doenças inevitáveis ou os acidentes. Quando tenho de ir a um centro de saúde para cuidados de saúde proactivos ou a um hospital para um tratamento urgente ou devido a dificuldades de saúde graves, o meu problema é resolvido de forma profissional e humana, tão rapidamente quanto possível."

Lynn Archibald. Um Futuro para a Saúde. Gulbenkian, 2014. Pag 25.

Abstract

According to the World Health Organization and Alzheimer`s Disease International, it is estimated that fifty million people suffer from dementia around the world. Alzheimer's disease (AD) is the most frequent form of dementia, accounting for 60% to 80% of cases. In Europe, it is estimated that more than nine million people suffer from dementia Alzheimer's disease type (ADT), according to the Alzheimer Europe, and most of these people live in the community. In Portugal, it was reported that between 160 and 185 thousand people suffer from dementia, based on some projections of international data. The most recent report by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) classifies Portugal as the fourth country in Europe with the most cases of dementia per thousand inhabitants.

As a result of the neurological, psychological and behavioral disorders that occur in the course of the dementia ADT, nutritional-problems tend to increase, leading to changes in the nutritional status, such as unintentional weight loss and the disease-related undernutrition. Although a continuous and progressive weight loss during the course of the ADT is often observed, the causes and associated mechanisms are complex, multifactorial and still only partially understood. However, several factors are known to enhance the disease-related undernutrition in ADT patients. As primary causes are changes in cognitive, behavioral and sensory functions, such as smell and taste, and as secondary causes are the various comorbidities associated with ADT and the side effects of drug therapy have been also pointed out. However, the causes underlying the decrease in food intake are not yet fully understood. At any point in the course of the dementia, these changes can lead to the worsening of the nutritional and functional status of these patients.

About 30% to 40% of these older adults, with mild to moderate ADT living in the community, may experience unintentional weight loss of 4% or more per year. The frequency of unintentional weight loss in these people is high, ranging from 15% to 45%, increases with the severity of the disease and has a strong impact on the quality of life of these people, their families, and caregivers. Even in the early stages of the dementia ADT, unintentional weight loss and the consequent disease-related undernutrition status, enhance the loss of strength and muscle mass. In turn, these changes lead to loss of autonomy, decreased cognitive function, enhancing the risk of infections, ulcers pressure, increased caregivers burden, and subsequently, increased the use of health service resources, with direct implications in financial charges associated with drug therapy. In

addition, the provision of care under *stress* or overload increases the risk of worse outcomes for the dependent people. It should also be noted that poor physical performance is closely linked to a higher risk of occurrence of comorbidities and higher mortality.

The assessment of the nutritional status, through the application of the Mini Nutritional Assessment (MNA), has shown that between 0% to 9% of community-dwelling ADT older adults have undernutrition, and between 14% to 80% are at risk of undernutrition. This high frequency is a cause of concern, because it tends to increase during the course and stage of dementia, and undernourished older adults are more prone to have a poor physical performance with a strong impact on their activities of daily living. Therefore, it is of major interest to proceed with the assessment and monitoring of nutritional and functional status in these older adults. In addition, besides the traditional use of body mass, it will be relevant to consider other indicators of dysfunction of nutritional and functional status, which can be extremely informative and easily used in clinical practice. It is noteworthy, the muscle reserve indicators, such as the mid-arm muscle and calf circumferences, the phase angle, and the functional status indicators, such as hand grip strength and gait speed. The nutritional and functional status decline has been related to the severity of the dementia ADT. However, the association between these indicators and mortality has not yet been fully studied. In addition, the information related to the impact of the nutritional and functional status on the caregivers burden of these older adults with ADT is still scarce, having been limited to the study of the body weight and functional capacity. Considering that the nutritional status can have a strong impact on the progression of the disease, it will be of the utmost importance to proceed with early identification of the undernutrition or the risk of undernutrition status in these patients, allowing thus adapt the intervention and the nutritional support, at any point of the dementia course.

In this context, the present thesis aims to identify the indicators of the nutritional and functional status dysfunctions, associated with mortality (Article 1), and with caregivers burden (Article 2), in community-dwelling older adults with moderate dementia ADT. This thesis also had the objective to know the impact of a short-term high protein energy-dense liquid oral nutritional supplementation (ONS) and of a psychomotricity program, on the nutritional status, body composition, physical performance (muscle function), and on the cognitive status of these patients at 6-month of follow up (Article 3). The first study that composes this thesis has a prospective design, and was conducted in a consecutive sample of 79 older adults, aged 65 years or over, with moderate dementia ADT, living in the community, and they were followed-up for 60 months. The second study

of this thesis, has a cross-sectional design, and was conducted in a consecutive sample of 79 older adults, aged 65 years or over, with moderate dementia ADT, living in the community with their caregivers. The third, and last study of this thesis, was conducted in a consecutive sample of 68 community-dwelling older adults, with moderate dementia ADT, and in a convenience sample of 11 older adults, aged 65 years or older, with moderate dementia ADT, living in the community with their caregivers and attending an Alzheimer's Day Center. The participants of the third study were randomly assigned to two groups, the control group (CG; n = 43) and a group of participants who ingested a high protein energy-dense liquid ONS during 21 consecutive days, the nutritional supplementation group (NSG; n = 25). In this study, a third group was composed, selecting the participants for convenience, to attend the same 21-day consecutive liquid ONS with high energy-dense protein, and also to perform a psychomotor rehabilitation program, the nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group (NSPRG; n = 11). Then, the participants of this last study were followed-up for 6 months.

The results present in the Article 1 showed that undernutrition, unintended weight loss, underweight, low mid-arm muscle and calf circumferences, and low muscle function (assessed by hand grip strength and gait speed), were all associated with a higher risk of mortality at 60 months of follow-up, considering the combined effect of other characteristics, such as demographic indicators and cognitive function. Likewise, the results showed that almost one-half of the participants (46%) had low phase angle, and those with a phase angle below the 50th percentile (for women, less than 3.2 degrees, and for men less than 3.6 degrees) presented higher risk of mortality. The nutritional and functional status indicators that were associated with caregivers severe overload (Article 2) are unintentional weight loss of more than three kilograms during the previous three months, lower calf circumference, sarcopenia, lower gait speed, and a poor quality of life of these older adults. In contrast, the results showed a low association between severe caregiver overload and overweight or obesity. The results of Article 3 revealed that there was an improvement in the nutritional status assessed by the MNA score in the group of participants who ingested a 21-day consecutive high protein energy-dense liquid ONS (mean (SD): 0.4 (0.8), and in the group of participants who underwent in the same high protein energy-dense liquid ONS at 21 consecutive days, and also attended the psychomotor rehabilitation program, 1.5 (1.0), compared to participants of the CG: 0.1 (1.1) ($p < 0.05$). It should be noted that 81.9% of the NSPRG participants increased the MNA score, with increases ranging from 1 to 3.5 points, while 76% of the NSG participants showed an improvement in the MNA score between 0.5 and 3 points, decreasing the frequency of undernourished patients from 27.3% to 9.1%. On the other

hand, the frequency of undernourished participants in the CG increased from 65.1% to 67.4%. In addition, an increase in body weight was observed in participants of the NSPRG compared to CG: 1.5 (1.2) kg, ($p < 0.05$). Almost all NSPRG participants (81.8%) increased their body weight, ranging from 1.1 to 3.8 kg. Regarding the functional status, and in this period, no significant changes were observed in the participants of all three groups. At 90 days of follow-up, the improvement in nutritional status assessed by the MNA score was maintained, in the participants of the NSG: 1.3 (1.2), and in the participants of the NSPRG: 1.6 (1.0), compared to the CG: 0.3 (1.7) ($p < 0.05$). Furthermore, 81.8% of the participants in the NSPRG increased their baseline gait speed, compared to the CG, while in the participants of the NSG, no changes were found. Therefore, the 21-day high protein energy-dense liquid ONS and a psychomotor rehabilitation program had a positive impact on the nutritional and functional status of these community-dwelling older adults with moderate dementia ADT.

The results of the present thesis lead to the following conclusions: (1) in these community-dwelling older adults with moderate dementia ADT, worse nutritional and functional status, were associated with higher mortality, regardless of age, gender, marital status, education and cognitive function; (2) caregivers who experienced severe overload, were more likely to provide care to patients who presented worse nutritional and functional status, who have sarcopenia, and also reporting a poor self-perception of their quality of life; (3) the short-term high protein energy-dense liquid ONS on 21 consecutive days in association with a psychomotricity program, had a positive impact on the nutritional and functional status, and also at 90 days of follow-up.

The clinical relevance of these findings should be highlighted since changes in nutritional and functional status are potentially modifiable. It was possible to establish the association between the nutritional and functional status of these patients with mortality, and with the caregivers burden. In contrast, it also reveals the positive impact of short-term high protein energy-dense liquid ONS with a psychomotricity program on the nutritional and functional status of these older adults, reinforcing the need to establish nutritional screening practices, nutritional intervention, and support in the community context. Therefore, the early identification of the nutritional risk of community-dwelling older adults with moderate dementia ADT, is of major importance. These patients must be prompt referenced to the respective health service, in which the nutritional status assessment must be carried out, the nutritional diagnosis established, the nutritional support and intervention defined, as well as, the respective monitoring, even with the specificities resulting from the dementia course.

Resumo

Segundo a Organização Mundial de Saúde e a *Alzheimer`s Disease International,* estima-se que existam em todo o mundo cinquenta milhões de pessoas que sofram de demência. A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais frequente de demência, sendo responsável por 60% a 80% dos casos. Na Europa e, de acordo com *Alzheimer Europe*, estima-se que mais de nove milhões de pessoas sofram da doença demência tipo Alzheimer (DTA) e que a maioria destas pessoas reside na comunidade. Em Portugal e, tendo-se em consideração algumas projeções baseadas em dados internacionais, estima-se que entre 160 a 185 mil pessoas sofram de demência. O mais recente relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), coloca Portugal como o quarto país da Europa com mais casos de demência por cada mil habitantes.

Em resultado das perturbações neurológicas, psicológicas e do comportamento que ocorrem no curso da doença DTA, os problemas nutricionais tendem a aumentar, conduzindo a alterações do estado nutricional, como a perda de peso não intencional e o estado de desnutrição associado à doença. Embora, seja característico observar-se uma contínua e progressiva perda de peso durante o curso da DTA, as causas e os mecanismos associados são complexos, multifatoriais e ainda apenas parcialmente compreendidos. Contudo, conhecem-se vários fatores que podem potenciar o estado de desnutrição associado à DTA. Como causas primárias, têm sido apontadas as alterações da função cognitiva, do comportamento e as sensoriais, como o olfato e o paladar e como causas secundárias, as várias comorbilidades associadas à DTA e os efeitos secundários da terapêutica medicamentosa. Todavia, as causas subjacentes à diminuição da ingestão alimentar ainda não estão totalmente esclarecidas. Em qualquer ponto do percurso evolutivo da demência, estas alterações podem levar ao agravamento do estado nutricional e do estado funcional do doente.

Das pessoas com DTA nos estádios ligeiro a moderado a residirem na comunidade, 30% a 40% podem apresentar anualmente uma perda de peso não intencional igual ou superior a 4%. A frequência da perda de peso não intencional nestas pessoas é elevada, variando entre 15% e 45% e aumenta com a gravidade da doença. Exerce um forte impacto na qualidade de vida destas pessoas, suas famílias e seus cuidadores. Mesmo nos estádios iniciais da doença, a perda de peso não intencional e a consequente desnutrição potenciam a perda de força e de massa muscular. Por sua vez, estas alterações conduzem à perda de autonomia, diminuição da função cognitiva,

potenciando o risco de infeções, de úlceras de pressão, o aumento da sobrecarga dos cuidadores e, subsequente acréscimo na utilização de recursos dos serviços de saúde, com implicações diretas nos encargos financeiros associados com a terapêutica medicamentosa. Para além disso, a prestação de cuidados em *stress* ou em sobrecarga, aumenta o risco de piores resultados prestados às pessoas cuidadas. Importa ainda referir que a má performance física está intimamente ligada com um maior risco de ocorrência de comorbilidades e maior mortalidade.

A avaliação do estado nutricional, pela aplicação do *Mini Nutritional Assessment* (MNA), tem mostrado que entre 0% a 9% das pessoas idosas com DTA a residirem na comunidade, têm desnutrição e que 14% a 80% apresentam risco de desnutrição. Esta elevada frequência é preocupante, porque em associação com o percurso evolutivo e o estádio da demência, poderá tendencialmente agravar-se e, pessoas idosas desnutridas estão mais propensas a apresentarem pior performance física, exercendo um forte impacto no desempenho das atividades de vida diária. Por conseguinte, é do maior interesse proceder-se à avaliação e monitorização do estado nutricional e do estado funcional nestas pessoas. Para além do tradicional recurso à massa corporal, será relevante considerar outros indicadores de disfunções do estado nutricional e do estado funcional, que poderão ser extremamente informativos e facilmente utilizados na prática clínica. Destacam-se os indicadores das reservas musculares, como a circunferência muscular do braço, o perímetro da barriga da perna, o ângulo de fase e os do estado funcional, como a força preensora da mão e a velocidade da marcha. O declínio do estado nutricional e funcional tem sido relacionado com a gravidade da DTA. Porém, não foi ainda estudada a associação entre estes indicadores e a mortalidade. Além disso, a informação sobre o impacto do estado nutricional e funcional na sobrecarga dos cuidadores destas pessoas com DTA é ainda escassa, tendo sido limitada ao estudo da massa e da capacidade funcional. Considerando que, o estado nutricional pode exercer um forte impacto na progressão da doença, será da maior relevância proceder-se à identificação precoce da desnutrição ou do risco de desnutrição nestes doentes, permitindo assim, adequar a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado, em qualquer ponto do percurso evolutivo da demência.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo identificar os indicadores de disfunções do estado nutricional e do estado funcional associados com a mortalidade (Artigo 1) e com a sobrecarga dos cuidadores (Artigo 2), em pessoas idosas com doença DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade. Esta tese tem também como objetivo conhecer o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade, no estado

nutricional e na composição corporal, na performance física (força muscular) e, na função cognitiva destes doentes (Artigo 3). O primeiro estudo que compõe esta tese foi conduzido numa amostra consecutiva de 79 idosos, com idade igual ou superior a 65 anos, com a doença DTA de estádio moderado a residirem na comunidade, que foram seguidos prospetivamente durante 60 meses. O segundo estudo que integra esta tese foi conduzido nesta amostra de 79 idosos, de idades iguais ou superiores a 65 anos, com a doença DTA de estádio moderado e a residirem na comunidade com os seus cuidadores e é de desenho transversal. O terceiro e último estudo desta tese, foi conduzido numa amostra consecutiva de 68 idosos que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos, doença DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade e, numa amostra de conveniência de 11 idosos, com idade igual ou superior a 65 anos, com doença DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade com os seus cuidadores e a frequentarem um Centro de Dia de Alzheimer. Os participantes do último estudo foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, grupo controlo (GC; n = 43) e, grupo com suplementação oral líquida com elevada densidade energética e proteica durante 21 dias consecutivos (GS; n = 25). Foi constituído um terceiro grupo, selecionando-se os participantes por conveniência, para realizarem a mesma suplementação oral líquida com elevada densidade energética e proteica durante 21 dias consecutivos e, frequentarem um programa de reabilitação psicomotora (GSRP; n = 11). Os participantes deste último estudo, foram seguidos durante 6 meses.

Os resultados do Artigo 1 mostram que durante 60 meses de seguimento, o estado de desnutrição, a perda de peso não intencional, o estado de magreza, a baixa circunferência muscular do braço, o baixo perímetro da barriga da perna e, a fraca função muscular (avaliadas através da força preensora da mão e da velocidade da marcha) se associam com um maior risco de mortalidade durante este período, considerando o efeito conjunto de outras características, como indicadores demográficos e da função cognitiva. Igualmente, os resultados mostram que quase metade dos participantes (46%) apresentam baixo ângulo de fase e, dos que tinham um ângulo de fase abaixo ao percentil 50 (para as mulheres, menor que 3,2 graus e, para os homens menor que 3,6 graus) apresentaram maior mortalidade. Os indicadores do estado nutricional e do estado funcional identificados como estando associados com uma maior sobrecarga dos cuidadores (Artigo 2) são a perda de peso não intencional superior a três quilogramas nos últimos três meses, o baixo perímetro da barriga da perna, a sarcopenia, a baixa velocidade da marcha e a fraca qualidade de vida destas pessoas. Em contraste, os resultados mostraram uma fraca associação entre a elevada sobrecarga do cuidador e o excesso de peso e a obesidade. Os resultados do Artigo 3 revelam que ocorreu uma

melhoria do estado nutricional avaliado pela pontuação do MNA no grupo dos participantes que realizaram durante 21 dias consecutivos uma suplementação oral líquida com elevada densidade energética e proteica, (média (DP): 0,4 (0,8) e, no grupo dos participantes que realizaram a mesma suplementação oral líquida durante 21 dias consecutivos e frequentaram o programa de reabilitação psicomotora, 1,5 (1,0), em comparação com os participantes do GC: 0,1 (1,1) ($p < 0,05$). É de realçar, que 81,9% dos participantes do GSRP, apresentaram uma melhoria da pontuação do MNA entre 1 a 3,5 pontos, enquanto que 76% dos participantes do GS, apresentaram uma melhoria desta pontuação entre 0,5 e 3 pontos, verificando-se uma diminuição da frequência dos participantes desnutridos de 27,3% para 9,1%. Por outro lado, a frequência dos participantes desnutridos do GC, aumentou de 65,1% para 67,4%. Para além disso, observou-se um aumento do peso corporal nos participantes do GSRP em comparação com GC: 1,5 (1,2) kg, ($p < 0,05$). Quase a totalidade dos participantes do GSRP (81,8%) aumentou de peso, variando entre 1,1 a 3,8 kg. Ainda durante este período e em relação ao estado funcional, não se observaram alterações significativas nos participantes dos três grupos. Aos 90 dias de seguimento, manteve-se a melhoria do estado nutricional avaliado pela pontuação do MNA, nos participantes do GS: 1,3 (1,2) e nos participantes do GSRP: 1,6 (1,0), em comparação com GC: 0,3 (1,7) ($p < 0,05$). Acresce ainda que em comparação com o GC, 81,8% dos participantes do GSRP apresentaram uma melhoria na velocidade da marcha, enquanto que nos participantes do GS, não foram observadas alterações no seu estado funcional. Concluiu-se que, a suplementação oral líquida com elevada densidade energética e proteica em associação com o programa de reabilitação psicomotora, exerceu um impacto positivo no estado nutricional e no estado funcional nestas pessoas idosas com doença DTA, de estádio moderado, a residirem na comunidade.

Os resultados do presente trabalho conduzem às seguintes conclusões: (1) pior estado nutricional e pior estado funcional, avaliado por um conjunto de vários indicadores como o peso, o índice de massa corporal, a circunferência muscular do braço, o perímetro da barriga da perna, a força preensora da mão e a velocidade da marcha, associou-se com uma maior mortalidade, independentemente da idade, do género, do estado civil, da escolaridade e da função cognitiva destas pessoas idosas com doença DTA, de estádio moderado, a residirem na comunidade; (2) os cuidadores com maior sobrecarga, tinham a seu cargo pessoas cuidadas com sarcopenia e fraca perceção da qualidade de vida e, também com pior estado nutricional e pior estado funcional, avaliado por um conjunto de vários indicadores como a perda de peso não intencional superior a três quilogramas nos últimos três meses, o perímetro da barriga da perna, o estado

nutricional em vitamina D, a força preensora da mão e a velocidade da marcha; (3) a suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica em associação com um programa de psicomotricidade, exerceu aos 21 e 90 dias de seguimento, um impacto positivo no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas mais velhas com doença DTA, de estádio moderado, a residirem na comunidade.

Os resultados deste trabalho, são de elevada relevância clínica, uma vez que as alterações do estado nutricional e do estado funcional são potencialmente modificáveis. Foi possível nestas pessoas colocar em destaque a associação entre o estado nutricional e o estado funcional, e a mortalidade e a sobrecarga dos seus cuidadores. Em contraste, revela ainda o impacto positivo da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade, no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas, reforçando a necessidade de se estabelecer práticas de rastreio nutricional, intervenção e suporte nutricional em contexto comunitário. Portanto, é de suma importância, a identificação precoce das pessoas idosas em risco nutricional, com a doença DTA, de estádio moderado a residirem na comunidade. Estas devem ser sinalizadas atempadamente para o respetivo serviço de saúde, no qual se deverá proceder à avaliação do estado nutricional, estabelecer o diagnóstico nutricional, definir a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado e, a respetiva monitorização, ainda que, com as especificidades decorrentes do ponto do percurso evolutivo da demência.

Índice

Abstract.....xi

Resumo……..……..……..…….xv

Abreviaturas e acrónimos……..……..……xxiii

Introdução……..…1

1. Envelhecimento, demência e doença de Alzheimer……..……..…....3

   1.1. Nota introdutória……...……..……3

   1.2. Prevalência da demência e da doença de Alzheimer……...……..…6

      1.2.1. Definição e diagnóstico……6

      1.2.2. Etiologia……..……...…8

      1.2.3. Carga global de doença, morbilidade e mortalidade……..…....….10

2. Estado nutricional e estado funcional, das pessoas idosas com a DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade……..……..…10

3. Associação entre o estado nutricional e o estado funcional com a mortalidade, em pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade……...13

4. Associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional, com a sobrecarga dos cuidadores, em pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade ……..…14

5. Impacto da suplementação oral líquida de curta duração, com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com a DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade……..……....….16

Objetivos…….……21

Artigo I “Nutritional and Functional Indicators and Their Association with Mortality Among Older Adults with Alzheimer’s Disease”…….……25

Artigo II “The Association Between Nutritional and Functional Status Indicators with Caregivers` Burden in Alzheimer’s Disease”……47

Artigo III “Impact of Nutritional Supplementation and Psychomotor Program on Patients with Alzheimer`s Disease”……69

Discussão geral……..……..99

Perspetivas futuras……..…111

Conclusões……..……..…115

Referências……..…119

AVDs, Atividades de Vida Diária

DA, Doença de Alzheimer

DALY, *Disability Adjusted Life Year* (Anos de Vida Saudável Perdidos Ajustados por Incapacidade)

DTA, Demência Tipo Alzheimer

ESPEN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

GBD, *Global Burden of Diseases*

IHME*, Institute for Health Metrics and Evaluation*

IMC, Índice de Massa Corporal

MMSE, *Mini Mental State Examination*

NINCDS, *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*

OCDE, Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS, Organização Mundial de Saúde

SNS, Serviço Nacional de Saúde

YLD, *Years Lived with Disability* (Anos de Vida Perdidos por Doença e/ou Incapacidade)

Introdução

1. Envelhecimento, demência e doença de Alzheimer

1.1. Nota introdutória

A esperança média de vida à nascença da população tem aumentado em todo o mundo (Beard et al., 2016; Cardona & Bishai, 2018). É esperado que o número de pessoas com 60 ou mais anos de idade venha a triplicar até 2100 (Fernandes & Paúl, 2017). Vários fatores têm contribuído para esta realidade, tais como os genéticos (Brooks-Wilson, 2013), os biológicos (Carmona & Michan, 2016), os sociais, os psicológicos (Yang et al., 2016) e os socioeconómicos (Mackenbach et al., 2019). A implementação de medidas gerais de promoção da saúde e de prevenção das doenças ao longo da vida contribuíram igualmente para esta realidade (Carvalho, Xavier, & Domingos, 2017).

O mais recente relatório das Nações Unidas (United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2019), mostra que em 2019 existiam 703 milhões de pessoas com idade igual a 65 ou mais anos em todo o mundo. Espera-se que este número venha a aumentar para 1,5 biliões em 2050, correspondendo a 16% da população mundial. Por conseguinte, uma em cada seis pessoas em todo o mundo terá 65 ou mais anos de idade (United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2019). Na Europa e, de acordo com o Gabinete de Estatísticas da União Europeia (Eurostat, 2019), para o ano de 2100, estima-se o aumento de 5,6% para 14,6% da proporção das pessoas que têm 80 ou mais anos de idade.

Em Portugal e entre 2017 e 2019, a esperança média de vida à nascença foi estimada em 80,93 anos, sendo 77,95 anos para os homens e 83,51 anos para as mulheres (Instituto Nacional de Estatística, 2020). Em comparação com o período entre 2016 e 2018, estes valores, representam um aumento de dois meses para os homens e de um mês para as mulheres (Instituto Nacional de Estatística, 2020), diminuindo assim, a diferença entre sexos (Serviço Nacional Saúde). No Censos mais recente (2011) do Instituto Nacional de Estatística (INE., 2012.) e, à semelhança de outros países Europeus, é evidente o fenómeno do envelhecimento demográfico, definido como o aumento da proporção das pessoas idosas na população geral, em que, cerca de 19% da população (n = 2 010 064) tinha 65 ou mais anos de idade. Neste documento, é ainda realçado o fenómeno do duplo envelhecimento, caracterizado pelo aumento da população idosa e pela redução da população jovem. Entre 2011 e 2013, o índice de envelhecimento da população (que traduz o número de indivíduos com mais de 65 anos

por cada 100 indivíduos, com idade inferior a 15 anos) passou de 128 para 136 e as previsões demográficas apontam para que em 2060 se atinja um valor na ordem dos 287 a 464 por cada 100 jovens. Prevê-se que nesta data a população idosa corresponda a 36 a 43% da população (PORDATA Base de Dados Portugal Contemporâneo, 2020). Para além de que algumas projeções apontam para 2060, um aumento em 15% das pessoas que atingem 80 ou mais anos de idade (INE., 2009.).

De acordo com os dados do Serviço Nacional de Saúde (SNS), obtidos no âmbito do estudo Retrato da Saúde 2018 (Serviço Nacional Saúde, 2018), a esperança média de vida à nascença dos portugueses ultrapassa atualmente os 80 anos de idade, sendo mais elevada do que a média da União Europeia e, o número de pessoas com mais de 75 anos de idade é superior a um milhão, das quais existem mais mulheres do que homens. Além disso, em Portugal, o declínio da taxa de fertilidade, associado aos ganhos significativos na expectativa de vida, tem conduzido a um envelhecimento da população particularmente acelerado (World Health Organisation (WHO), 2020).

Sendo certo que o principal risco para o desenvolvimento de demência é a idade, o envelhecimento da população portuguesa implicará, muito provavelmente, um número crescente de casos de demência (Diário da República 2.ª série - N.º 116, 19 de junho de 2018,.). Um estudo realizado em 2017, pela Direção-Geral da Saúde mostrou que as doenças crónicas continuam a ser as que mais contribuem para a carga global de doença, expressa em DALY (Disability Adjusted Life Year), representando 86% dos anos de vida perdidos totais no nosso país (Direção-Geral da Saúde & Direção de Serviços de Informação e Análise, 2017). Para além de que, os dados mais recentes para Portugal do *Global Burden of Diseases* (GBD) e do *Institue for Health Metrics and Evaluation* (IHME), (Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2017, 2020 University of Washington-a), mostram que nas pessoas idosas com idades iguais ou superiores a 70 anos, a doença de Alzheimer e outras demências foram responsáveis por 5,6% do número de anos perdidos por doença e incapacidade, expressos em YLD (Years Lived with Disability), a seguir à diabetes (12,6%), às doenças musculoesqueléticas (dores nas costas e pescoço) (9,4%) e às doenças dos órgãos dos sentidos (audição) (9,3%).

O impacto das demências existe, não apenas nas pessoas afetadas, mas também nas suas famílias e na comunidade em geral, nomeadamente pela crescente carga socioeconómica associada (Diário da República 2.ª série - N.º 116, 19 de junho de 2018,.). Neste sentido, tem-se assistido a um maior enfoque na abordagem da saúde mental como uma prioridade de saúde (Carvalho et al., 2017; Direção-Geral da Saúde, 2020). De acordo com Leuschner, A., o sistema de saúde e os respetivos profissionais, exercem

uma ação fulcral nos cuidados de saúde prestados à população e é esperado que venham a assumir responsabilidades acrescidas nos cuidados de saúde prestados às pessoas com demência (A. Leuschner, 2014). Por conseguinte, torna-se imperioso desmistificar a saúde mental e sermos capazes de conquistar a confiança das pessoas com demência e das suas famílias, prestando os melhores cuidados de saúde possíveis (A. Leuschner & Encarnação, Julho, 2016).

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenhou um plano de ação, o *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia* 2017-2025 (Word Health Organization, 2017), estabelecendo a melhoria da qualidade de vida das pessoas com demência, dos seus cuidadores e das suas famílias como uma prioridade global. Neste mesmo documento, constam recomendações em como prevenir a demência e, orientações para se assegurar as necessidades destas pessoas e dos seus cuidadores, preservando-se a dignidade e a sua qualidade de vida. Neste contexto, em 2018, foi aprovada a "Estratégia da Saúde na Área das Demências" (Diário da República 2.ª série - N.º 116, 19 de junho de 2018). É de realçar que neste documento se considerou nos cuidados de saúde prestados às pessoas com demência e suas famílias, a abordagem de terapêuticas não farmacológicas, em que se inclui a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado. Este mesmo documento, destaca também que é preciso dar mais enfoque às alterações do estado nutricional destas pessoas, como a perda de peso não intencional e, subsequentemente, proceder ao rastreio e ao diagnóstico do estado de desnutrição associado à doença.

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, sendo responsável por 60% a 80% dos casos (World Health Organization (WHO), 2019). Tem sido amplamente descrito que as perturbações psicológicas e do comportamento que ocorrem no curso da demência tipo Alzheimer (DTA) podem potenciar as alterações do estado nutricional, sendo a mais frequente a perda de peso não intencional (Volkert et al., 2015) levando ao estado de desnutrição (Droogsma, Van Asselt, & De Deyn, 2015; Volkert et al., 2015). Para além de que existe forte evidência sobre a relação entre a perda de peso não intencional e a gravidade da demência (Plotkin & Taani, 2020) (Vellas et al., 2005), com implicações no rápido declínio da capacidade funcional (Roque, Salva, & Vellas, 2013) e da função cognitiva (Soto et al., 2012; Spaccavento, Del Prete, Craca, & Fiore, 2009), exercendo um significativo impacto na perceção da qualidade de vida destas pessoas, suas famílias e cuidadores (Droogsma et al., 2013; Droogsma et al., 2014; Vandewoude et al., 2016). Neste contexto, uma revisão sistemática, mostrou que as intervenções não farmacológicas, poderão contribuir para a melhoria da qualidade de vida destas pessoas, suas famílias e cuidadores (G. A. K. Pivi, Vieira, da Ponte, de

Moraes, & Bertolucci, 2017), sendo crucial a abordagem multidisciplinar em qualquer ponto do percurso evolutivo da demência (Volkert et al., 2015).

1.2. Prevalência da demência e da doença de Alzheimer

Relativamente à prevalência da demência, a informação atualmente existente é escassa (The Alzheimer's Association Report, 2020). De acordo com a OMS (World Health Organization (WHO), 2019) e com *Alzheimer`s Disease International* (Alzheimer`s Disease International, 2019) estima-se que em todo o mundo existam 50 milhões de pessoas que sofram de demência. É esperado que este número venha a duplicar de duas em duas décadas, prevendo-se que em 2030, 74,1 milhões de pessoas venham a sofrer de demência (World Health Organisation (WHO), 2017). Na Europa e, segundo a *Alzheimer Europe* (Alzheimer Europe, 2019) estima-se que mais de nove milhões de pessoas sofram da DTA e, que a maioria destas pessoas reside na comunidade. Em Portugal, apesar da parca informação e, tendo-se em consideração algumas projeções baseadas em dados internacionais e de acordo com Alzheimer Portugal (Alzheimer Portugal, 2020b), estima-se que entre 160 a 185 mil pessoas sofram de demência. No entanto, o mais recente relatório "Health at Glance 2019" ("Uma visão da saúde") da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicado a 7 de novembro de 2019 (OECD, 2019b), coloca Portugal como o quarto país da Europa com mais casos de demência por cada mil habitantes. A média da OCDE é de 15 casos por cada mil habitantes, sendo que para Portugal a estimativa é de 20. Ainda de acordo com este relatório, prevê-se que em 2050 o número de casos com demência em Portugal, chegará a mais de 25 casos por cada mil habitantes.

1.2.1. Definição e diagnóstico

O termo "demência" deriva etimologicamente da palavra latina que significa privação da mente (provém do latim, *dementia.ae.,* loucura, insânia) ("demência *in* Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha].") e, tem sido utilizado desde o século XIII (Williams & Weatherhead, 2013), para descrever os sintomas de um grupo alargado de doenças que causam um declínio progressivo no funcionamento da pessoa (Alzheimer Portugal, 2020a). É um termo abrangente que descreve a perda de memória, capacidade intelectual, raciocínio, competências sociais e alterações das reações emocionais normais (Alzheimer Portugal, 2020a). A demência constitui a expressão clínica de várias entidades patológicas (Santana, Farinha, Freitas, Rodrigues, & Carvalho,

2015). É definida como uma síndrome que se caracteriza pela presença de défices adquiridos, persistentes e progressivos em múltiplos domínios cognitivos, causado por um vasto grupo de condições clínicas, conduzindo ao comprometimento da capacidade funcional, da competência social e ou profissional da pessoa afetada (Hofmann-Apitius, 2015; Marques, Firmino, & Ferreira, 2006).

Em 2019, a OMS (World Health Organization (WHO), 2019) e a *Alzheimer Europe* (Alzheimer Europe, 2019), propuseram uma definição de demência como uma síndrome, geralmente crónica e progressiva, com diferentes causas, afetando a memória, o humor e uma ou mais funções cognitivas superiores, como o pensamento abstrato, orientação, compreensão, cálculo, aprendizagem, linguagem e julgamento. No entanto, a definição sugerida por *The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) and *The Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) (McKhann et al., 2011), é mais detalhada, ao avançar que a demência é "um conjunto de sintomas causados por distúrbios que afetam o cérebro". Não é "uma doença específica" e "a perda de memória é um sintoma comum da demência". Podem ser observados durante o curso da doença défices cognitivos, de atenção e alterações da linguagem, seguidos por alterações do comportamento, dificultando a realização das atividades básicas de vida diária (AVDs) e, a habilidade em resolver problemas do quotidiano (Alzheimer's Association, 2019).

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crónica, acompanhada por disfunção cerebral complexa, podendo manifestar-se clinicamente por comprometimento cognitivo, perturbações psicológicas e do comportamento e sinais motores, em incidências/proporções variáveis (World Health Organization (WHO), 2019). O termo "neurodegenerativo" resulta da combinação de 2 palavras "neuro", neurónio e "degenerativo", referente à progressiva degeneração neuronal (Merriam-Webster Dictionary), tendo sido utilizado pela primeira vez em 1907. O início da DTA pode ser insidioso e com uma progressão gradual de defeito cognitivo. Normalmente, a doença progride em estádios sucessivos e, de uma forma geral, consideram-se três: estádio ligeiro, estádio moderado e estádio grave (Volkert et al., 2015). No estádio ligeiro, a pessoa com DTA é independente nas AVDs, no entanto precisa de supervisão/orientação nas atividades profissionais e sociais. No estádio moderado, é necessário a supervisão parcial nas AVDs e, no estádio grave, observam-se dificuldades acentuadas na comunicação e, total dependência nas AVDs.

O diagnóstico da DTA é baseado nos critérios *the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) (American Psychiatric Association,

2013) para demência e, nos critérios *the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (McKhann G, 1984) e, *the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines* para a "provável" ou "possível" doença de Alzheimer (McKhann et al., 2011). Contudo e, por enquanto, a confirmação do diagnóstico da DA só poderá ser realizado *post morten* e, em raros casos por biópsia (Rahman & Howard, 2018), através da identificação de um número elevado de placas neuríticas e de entrançados neurofibrilares em regiões cerebrais específicas (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). Além disso, para se confirmar o diagnóstico, podem ser realizados exames complementares, utilizando-se biomarcadores, como biológicos, genéticos e, testes neuropsicológicos para avaliar a função cognitiva (Arvanitakis, Shah, & Bennett, 2019).

1.2.2. Etiologia

A etiologia da DA é multifatorial (Derakhshankhah et al., 2020), seguindo várias trajetórias durante o seu curso (Hersi et al., 2017) que, ainda apenas são parcialmente compreendidas (Trushina, 2019). Vários mecanismos parecem estar envolvidos e, várias hipóteses têm vindo a ser consideradas (Shewale, Huebinger, Allen, & Barber, 2013; Trushina, 2019). De acordo, com uma revisão (Hersi et al., 2017), existem fatores de risco considerados definitivos para a DA como, a idade, a presença de história familiar de demência, os fatores genéticos (forma de E4 da apolipoproteína), ser portador de trissomia 21 e, a presença de mutações dos genes relacionados com a doença (cromossomas 14, 1 e 21) que podem originar formas precoces autossómicas dominantes da doença. Na Fig.1, é possível observar uma representação esquemática do risco de demência DTA e, do equilíbrio entre os fatores protetores e os fatores de risco (Serrano-Pozo & Growdon, 2019).

A evidência mostra que a idade é o principal fator de risco não modificável para o desenvolvimento da demência (Hou et al., 2019). A prevalência das demências tem vindo a aumentar nos últimos anos, em paralelo com o envelhecimento da população (Santana et al., 2015). Mais de 90% das pessoas com demência tem 65 ou mais anos de idade (Elahi & Miller, 2017), embora que, um pequeno número de casos de DTA (10%) possa ocorrer em pessoas com idade inferior a 65 anos (Kumar & Tsao, 2020-2019 Sep 1) Contudo, a demência não faz parte do processo de envelhecimento normal (World Health Organisation (WHO)), sendo uma das principais causas de incapacidade, institucionalização, fraca qualidade de vida e, mortalidade nas pessoas idosas (World

Health Organization (WHO), 2019).

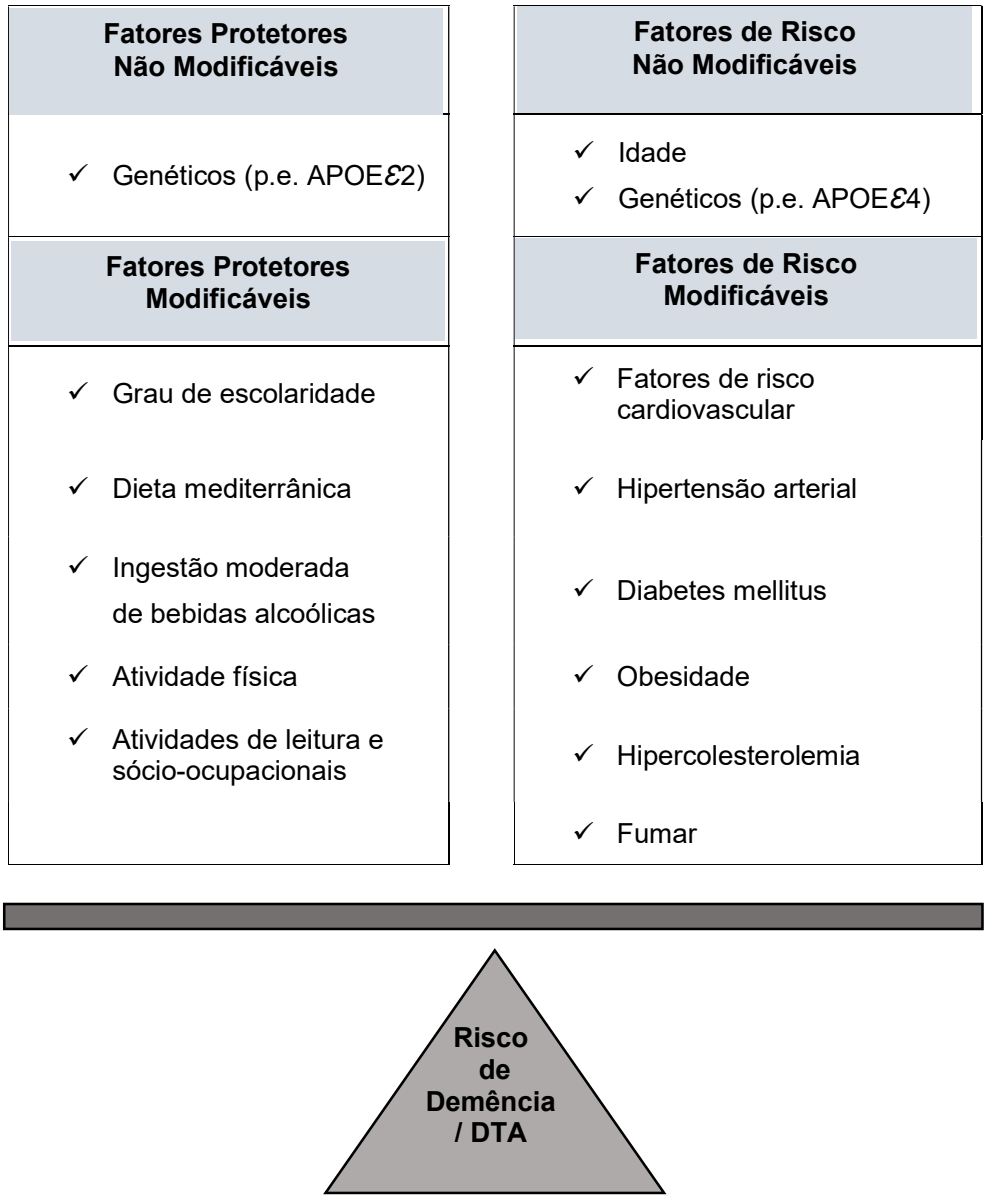


Figura 1 | Representação esquemática do risco de demência DTA e, do equilíbrio entre os fatores protetores e os fatores de risco. Adaptado de: (Serrano-Pozo & Growdon, 2019). Transcrição (2020), com a permissão IOS Press. Disponível em: [http://dx.doi.org/[10.3233/JAD181028]](http://dx.doi.org/[10.3233/JAD181028])

1.2.3. Carga global de doença, morbilidade e mortalidade

De acordo com a informação do IHME e do GBD, a doença de Alzheimer e outras demências, justificaram 6,2% dos anos de vida saudável perdidos ajustados por incapacidade (DALY) que ocorreram no mundo nas pessoas idosas com idade igual ou superior a 70 anos, a seguir aos acidentes vasculares cerebrais (12,4%) e, às doenças cardiovasculares (15,1%). Em Portugal, a doença de Alzheimer e outras demências, justificaram 8,3% dos DALY nas pessoas idosas, com idades iguais ou superiores a 70 anos, a seguir às doenças cardiovasculares (8,7%) e aos acidentes vasculares cerebrais (11,5%) (Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2017, 2020 University of Washington-b). Igualmente, a informação do IHME e do GBD mais recente para Portugal (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020 University of Washington), é de que entre as dez principais causas de morte em 2017, a doença de Alzheimer, constituiu a terceira principal causa de morte. Estima-se que, a sobrevida média após o diagnóstico, varia entre meses, ou décadas (entre 8 a 12 anos) (Alzheimer's Association, 2019; Elahi & Miller, 2017).

2. Estado nutricional e estado funcional, das pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade

No paradigma da DA, a evidência mostra que o estado nutricional e o estado funcional se associam diretamente com a função cognitiva e a capacidade funcional (Ousset, Nourhashemi, Reynish, & Vellas, 2008; C. Sanders et al., 2016.; Spaccavento et al., 2009). Tem sido demonstrado que, mesmo nos estádios iniciais da doença, a perda de peso não intencional (Droogsma et al., 2015) e a desnutrição (Droogsma et al., 2013; Roque et al., 2013; Tombini et al., 2016), potenciam a perda de massa muscular (Burns, Johnson, Watts, Swerdlow, & Brooks, 2010), de força (Boyle, Buchman, Wilson, Leurgans, & Bennett, 2009) e, subsequente diminuição da função muscular (Rolland et al., 2013). Para além de que, a pior performance física (força muscular), está intimamente ligada com um maior risco de comorbilidades e mortalidade (Droogsma et al., 2015; CL. Sanders et al., 2018 Oct-Dec.).

Contudo, além do tradicional recurso à massa corporal, será relevante considerar outros indicadores de disfunções do estado nutricional e do estado funcional, que poderão ser extremamente informativos e facilmente utilizados na prática clínica. Destacam-se os indicadores das reservas musculares, como a circunferência muscular do braço, o perímetro da barriga da perna, o ângulo de fase e os do estado funcional,

como a força preensora da mão e a velocidade da marcha. Por conseguinte, é do maior interesse, proceder-se à avaliação e monitorização do estado nutricional e do estado funcional nestas pessoas, permitindo assim intervir atempadamente a nível nutricional, conduzindo a uma melhoria do seu estado nutricional e funcional e subsequente qualidade de vida. É comum observar-se nos doentes com DA uma significativa perda de peso, tendo esta sido descrita pela primeira vez em 1907 por Aloysius "Alöis" Alzheimer (Inelmen, Sergi, Coin, Girardi, & Manzato, 2010). Vários estudos têm revelado que a perda de peso não intencional poderá ser considerada *signal event* começando antes mesmo do diagnóstico da DTA, e tornando-se mais comum com a sua progressão (Cova et al., 2016; Droogsma et al., 2014; Guerin et al., 2005; Sergi, De Rui, Coin, Inelmen, & Manzato, 2013). De acordo com Gillette *et al*. (Gillette Guyonnet et al., 2007), 30% a 40% das pessoas com a DTA no estádio ligeiro a moderado a residirem na comunidade, podem apresentar anualmente uma perda de peso não intencional igual ou superior a 4%. Importa ainda referir que, a prevalência da perda de peso não intencional nestas pessoas a residirem na comunidade, é elevada, varia entre 15% e 45% (Vandewoude et al., 2016), aumenta com a gravidade da doença (Vellas et al., 2005) e exerce um forte impacto na perceção da qualidade de vida nestas pessoas (Droogsma et al., 2013; Droogsma et al., 2014; Vandewoude et al., 2016).

A perda de peso não intencional é considerada uma das manifestações clínicas fortemente associada ao processo de demência (Barrett-Conner, Edelstein, Corey-Bloom, & Wiederholt, 1996; Bell et al., 2017) e é reconhecida como um dos consistentes critérios de diagnóstico, recomendado pelo *The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKhann G, 1984). Embora, seja característico observar-se uma contínua e progressiva perda de peso durante o curso da DTA, as causas (Ousset et al., 2008) e os mecanismos associados são complexos, multifatoriais e ainda apenas parcialmente compreendidos (Cova et al., 2016). Têm sido propostas várias hipóteses para explicar este fenómeno: se a perda de peso resulta das alterações biológicas e fisiológicas específicas do processo de envelhecimento e da DTA, conduzindo ao aumento do estado catabólico, ou se resulta de alterações do comportamento alimentar que precedem ou acompanham o processo de envelhecimento, como a anorexia do envelhecimento (Morley, 2017) (Droogsma et al., 2015; Roy, Gaudreau, & Payette, 2016). Além destes problemas nutricionais específicos associados ao processo de envelhecimento (Cox, Ibrahim, Sayer, Robinson, & Roberts, 2019), durante o curso da DTA é frequente ocorrer, uma perda marcada da capacidade olfativa e gustativa (Aliani et al., 2013), dificuldades de mastigação e de deglutição (Payne &

Morley, 2018), que em associação com as várias comorbilidades, como o síndrome depressivo (Goncalves-Pereira et al., 2019), potenciam o agravamento do seu estado nutricional. Importa ainda referir, que 15% a 23% destas pessoas podem desenvolver disfagia (Payne & Morley, 2018). Num estudo recente (Özsürekci et al., 2019), foi demonstrado que a polimedicação e o estado de sarcopenia se associam diretamente com a disfagia, independemente do estádio da DTA. Acresce ainda, que a diminuição da ingestão alimentar e subsequente redução do aporte energético diário, poderá também ser o reflexo das precárias condições socioeconómicas destas pessoas (G. A. K. Pivi et al., 2017).

É do conhecimento que o rastreio precoce da desnutrição e a implementação de estratégias adequadas, poderá impedir ou atrasar o seu aparecimento. Um estudo recente conduzido pela Academia Europeia de Medicina para o Envelhecimento em 14 países, incluindo Portugal, sobre a metodologia usada na avaliação do estado nutricional em pessoas idosas institucionalizadas ou a residirem na comunidade (Sanchez-Rodriguez et al., 2020), mostrou que o *Mini Nutritional Assessment* (MNA), é o instrumento de rastreio e diagnóstico da desnutrição mais frequentemente utilizado na prática clínica. Neste mesmo estudo (Sanchez-Rodriguez et al., 2020), foi referido que os parâmetros do estado nutricional usualmente considerados, foram a perda de peso não intencional, o índice de massa corporal (IMC) e a avaliação da ingestão alimentar e energética.

O MNA foi desenvolvido e validado para identificar a desnutrição em idosos (Guigoz, Vellas, & Garry, 1996; Isautier et al., 2019; Vellas et al., 1999) e é regularmente aplicado nas pessoas com DTA (Vellas & Garry, 1999). Para além de que, tem sido evidenciado que o MNA permite detetar nos estádios iniciais da demência, a presença de alterações de peso e de IMC (Ruiz-López et al., 2003), como também a sua pontuação, poderá ser um preditor dos custos associados ao internamento hospitalar e, da mortalidade (Vellas et al., 1999). A avaliação do estado nutricional, pela aplicação do MNA tem mostrado que, entre 0% a 9% dos doentes com DTA a residir na comunidade têm desnutrição e, entre 14% a 80% apresentam risco de desnutrição (Droogsma et al., 2013). São vários os fatores que podem conduzir ao estado de desnutrição nestas pessoas. Como causas primárias, tem sido apontado as alterações da função cognitiva, do comportamento e sensoriais, como o olfato e o paladar (White, 2005) e, como causas secundárias, as várias comorbilidades associadas à DTA e os efeitos secundários da terapêutica medicamentosa (White, 2005). Esta elevada frequência é preocupante, porque em associação com o percurso evolutivo e o estádio da demência, poderá tendencialmente agravar-se e, pessoas idosas desnutridas estão mais propensas a

apresentarem pior performance física, exercendo um forte impacto nas AVDs (Forbes, Forbes, Blake, Thiessen, & Forbes, 2015).

Para além de estas alterações do estado nutricional conduzirem à perda da autonomia (Guerin et al., 2005) e à diminuição da função cognitiva (Guerin et al., 2005; Spaccavento et al., 2009), estão associadas à ocorrência de outros resultados clínicos adversos, como as infeções (Spaccavento et al., 2009), úlceras de pressão (Spaccavento et al., 2009), o aumento da sobrecarga dos cuidadores (Collaborators*, 2015; Cotelo, Rodríguez, Pérez, Iglesias, & Lago, 2015 ; Mole, Kent, Abbott, Wood, & Hickson, 2018) e, o subsequente acréscimo na utilização de recursos dos serviços de saúde (Collaborators*, 2015), com implicações diretas nos encargos financeiros (Santana et al., 2015; World Alzheimer Report 2015, 2015). Para além disso, a prestação de cuidados em *stress* ou em sobrecarga, aumenta o risco de piores resultados das pessoas cuidadas (Paúl & Martin, 2003).

3. Associação entre o estado nutricional e o estado funcional com a mortalidade, em pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade

Vários estudos longitudinais têm revelado de forma consistente que o estado de desnutrição identificado pelo MNA se associa com a rápida progressão da DTA, o rápido declínio do estado funcional, o aumento do risco de comorbilidades, o aumento da sobrecarga dos cuidadores e com uma maior mortalidade (Ousset et al., 2008; C. Sanders et al., 2016.; CL. Sanders et al., 2018 Oct-Dec.). Num estudo prospetivo realizado por Chen T-B., *et al.,* (Chen et al., 2019), com um período médio de seguimento de 24 meses, sobre os fatores associados com a mortalidade em pessoas idosas de idade avançada com DTA, foi demonstrado que, as pessoas que apresentavam no momento do diagnóstico da doença, baixo peso, pior IMC (estado de magreza) e de uma forma geral desnutrição, para além de pior capacidade funcional e várias comorbilidades, apresentaram maior mortalidade. Para além disso, foi também reportado num estudo prospetivo recente (2020) (Ge, Yap, & Heng, 2020) sobre a associação entre o estado nutricional, a performance física e a incapacidade conduzido em 593 idosos a residirem na comunidade com a duração de 12 meses, que o estado de desnutrição avaliado no início do estudo pela pontuação do MNA, se associava diretamente com uma pior performance física e incapacidade, independentemente da pontuação do MNA se ter mantido ou agravado durante o período de seguimento.

Porém, existem outros indicadores de disfunções do estado nutricional, como a circunferência muscular do braço, o perímetro da barriga da perna, o ângulo de fase e, do

estado funcional como a força preensora da mão e a velocidade da marcha que poderão ser facilmente aplicados na prática clínica e, fornecer informação útil para se avaliar o estado nutricional e funcional nestes doentes. Considerando-se, que existe um risco elevado destas pessoas apresentarem um agravamento do seu estado nutricional e funcional durante o curso da DTA e, sendo possível modificar esta tendência, será da maior relevância conhecer a associação entre os vários indicadores do estado nutricional e funcional e, a mortalidade nas pessoas idosas com DTA no estádio moderado a residirem na comunidade.

4. Associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional, com a sobrecarga dos cuidadores, em pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade

Na prestação de cuidados às pessoas com a DTA, a intervenção dos cuidadores é crucial (Chiao, Wu, & Hsiao, 2015). A 6 de setembro de 2019, o Estatuto do Cuidador Informal foi aprovado pelo governo Português (*Diário da República n.º 171/2019, Série I de 2019-09-06, Estatuto do Cuidador Informal*). Neste documento, consideram-se cuidadores informais, o cônjuge ou unido de facto, parente ou afim até ao 4.º grau da linha reta ou da linha colateral da pessoa cuidada, que acompanham e cuidam desta de forma permanente ou regular, que coabitam com a pessoa cuidada, podendo auferir ou não, qualquer remuneração de atividade profissional ou pelos cuidados que prestam à pessoa cuidada (*Diário da República n.º 171/2019, Série I de 2019-09-06, Estatuto do Cuidador Informal*). É esperado que, durante o curso da DTA, os cuidadores assumam responsabilidades acrescidas, tais como a supervisão da alimentação (Mole et al., 2018), da terapêutica medicamentosa, dos cuidados de higiene, apoio na mobilidade e conforto emocional das pessoas cuidadas (Cotelo et al., 2015 ; Mole et al., 2018). Existe evidência forte, sobre a associação entre as alterações do estado nutricional e funcional que estas pessoas apresentam durante o curso da DTA, como a perda de peso não intencional e, a diminuição da capacidade de realizarem as AVDs (Kang et al., 2014; Kim, Chang, Rose, & Kim, 2012), com uma maior sobrecarga dos seus cuidadores (Heather H. Keller et al., 2008; Kawaharada et al., 2019; Riviere et al., 2002), antecipando a institucionalização destas pessoas cuidadas (Chiao et al., 2015).

Um estudo de revisão realizado por Mole *et al* (Mole et al., 2018), demonstrou que pessoas com demência a residirem na comunidade, estão mais propensas a apresentarem desnutrição, potenciando a carga dos cuidadores. Neste mesmo estudo, foi realçado que a falta de cuidados de alimentação e de nutrição, prestados quer pelos

cuidadores, quer pelos profissionais de saúde, poderá contribuir para o aumento do risco de desnutrição associado à demência. Acresce ainda, que a demência exerce um forte impacto, não apenas nas pessoas afetadas, mas também nas suas famílias, nos seus cuidadores e, na comunidade em geral, nomeadamente pela crescente carga socioeconómica associada (Diário da República 2.ª série - N.º 116, 19 de junho de 2018) e, consequentemente nos sistemas de saúde (OECD, 2019b) (Cantarero-Prieto, Leon, Blazquez-Fernandez, Juan, & Cobo, 2019; Chiao et al., 2015). Para além de que, pessoas idosas com a DTA desnutridas, apresentam pior perceção da sua qualidade vida, assim como os seus familiares e cuidadores (Droogsma et al., 2015; Droogsma et al., 2014; Mole et al., 2018).

É do conhecimento que nos estádios iniciais da DTA podem ocorrer alterações da capacidade funcional nestas pessoas (L. Gras et al., 2015), levando a desequilíbrios e a quedas, com implicações no aumento da necessidade de supervisão e orientação nas AVDs pelos seus cuidadores (Cedervall, Halvorsen, & Aberg, 2014) e, subsequente aumento da sobrecarga dos cuidadores (Kawaharada et al., 2019). Em paralelo, com as alterações da composição corporal associadas ao processo de envelhecimento e a perda da massa muscular, um estudo recente (Ogawa et al., 2018) avaliou a frequência da sarcopenia e das alterações da função muscular, medida pela força preensora da mão e pela velocidade da marcha, em 285 pessoas idosas a residirem na comunidade, nos vários estádios da DTA (inicial, ligeiro a moderado e grave). Os resultados deste estudo, mostraram uma elevada frequência da sarcopenia, mesmo nos estádios iniciais da DTA. Neste mesmo estudo, foi evidenciado também que existiam diferenças significativas em relação à função muscular e que, a idade avançada, baixo IMC e, baixa pontuação do *Mini Mental State Examination* (MMSE), se associavam com o estado de sarcopenia.

Importa ainda referir que tem sido consistentemente evidenciado (Annweiler et al., 2014) que a vitamina D desempenha uma ação fundamental na função cognitiva e na função neuromuscular. Baixos níveis de vitamina D associam-se diretamente com a diminuição ou perda da função neuronal localizada no córtex pré-motor caudal (Annweiler et al., 2014), o que poderá explicar, nas pessoas idosas, as alterações dos mecanismos fisiopatológicos na velocidade da marcha (Annweiler et al., 2014). Embora os problemas do estado nutricional e funcional nas pessoas com a DTA sejam de interesse crescente, a sua associação com a sobrecarga dos cuidadores tem sido escassamente explorada. Neste contexto, será assim relevante contribuir para um melhor conhecimento sobre a associação entre os vários indicadores de disfunções do estado nutricional e funcional e, a sobrecarga dos cuidadores nestas pessoas.

5. Impacto da suplementação oral líquida de curta duração, com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade no estado nutricional de pessoas idosas com a DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade

Nas doenças neurodegenerativas, o estado nutricional pode exercer um forte impacto na progressão da doença, revestindo-se da maior importância proceder-se à avaliação e monitorização do estado nutricional e à adequada intervenção e suporte nutricional das pessoas com DTA, em qualquer ponto do percurso evolutivo da demência (Tsagalioti, Trifonos, Morari, Vadikolias, & Giaginis, 2018; Volkert, 2017). Considerando os efeitos adversos do estado de desnutrição, o rastreio, o diagnóstico e o seu tratamento deverão ser prioridades de saúde (Droogsma et al., 2014). Neste seguimento, vários estudos têm explorado amplamente a associação entre o estado de desnutrição e a DTA (avaliado pela pontuação do MNA e pela perda de peso não intencional), sugerindo que a avaliação do estado nutricional deverá ser realizada periodicamente (Belmin, 2007; Keller HH, 2003; Santos, Fonseca, Tedrus, & Delbue, 2018; Tombini et al., 2016; Volkert et al., 2015).

Em 2007, Belmin, J., (Belmin, 2007) disponibilizou recomendações práticas para se prevenir a perda de peso não intencional e a desnutrição em geral, nas pessoas com DTA. Sugeriu também, que a intervenção nutricional deveria ser implementada, se nos últimos três a seis meses tivesse ocorrido uma perda de peso não intencional igual ou superior a 5% em relação ao peso habitual, ou se a avaliação do estado nutricional pela pontuação do MNA revelasse desnutrição. Além disso, referiu que também era importante realizar formação e programas de educação sobre a vigilância do estado nutricional destas pessoas, dirigido aos cuidadores e aos profissionais de saúde. Neste contexto, num estudo de revisão (Stratton & Elia, 2007) foi revelado que a intervenção nutricional com a utilização de suplementação dietética oral se associava com um menor risco de desnutrição e de formação de úlceras de pressão nestas pessoas em estádios ligeiros a moderados da DTA. Importa ainda referir que, segundo Kondrup *et al*. (Kondrup, Rasmussen, Hamberg, & Stanga, 2003), o uso de suporte nutricional em pessoas gravemente doentes, ou com necessidades nutricionais aumentadas ou com ingestão alimentar diminuída, poderá beneficiar a condição clínica destas pessoas. Num estudo de revisão sistemática conduzido por Allen, M. *et al*. (Allen, Methvenb, & Margot, 2013), foi demonstrado o impacto positivo da intervenção e do uso de suporte nutricional individualizado com recurso à suplementação dietética oral, na recuperação da perda de peso não intencional e na diminuição da perda da função cognitiva. Por outro lado, Liu, C.

et al. (Liu, Cheon, & Thomas, 2014), efetuaram uma revisão sistemática que incluiu os resultados de 22 estudos de intervenção (9 estudos randomizados controlados) sobre as dificuldades durante as refeições, numa população total de 2082 pessoas com demência e 95 profissionais selecionados de mais de 85 unidades de cuidados de longa duração. Segundo este estudo, existe evidência moderada sobre o impacto da suplementação dietética no aumento da ingestão alimentar e na massa corporal. Neste mesmo estudo, foi também reportado que, em contraste, os "programas de educação e treino" e "ajuda durante as refeições", mostraram ser insuficientes para o aumento da ingestão alimentar.

No entanto, Lombard *et al*. (Lombard et al., 2014), demonstraram que a suplementação dietética oral de reduzido volume (125 mL) e de elevada densidade energética e proteica, poderá potenciar a adesão à terapêutica nutricional, com a consequente melhoria da condição clínica. Posteriormente, as recomendações sobre nutrição e demência disponibilizadas pela ESPEN (Volkert et al., 2015), sugeriram a implementação de estratégias adequadas para a correção da desnutrição e, a utilização da suplementação dietética oral para assegurar a melhoria do estado nutricional das pessoas com DTA. Neste contexto, Pivi *et al*.(G. A. K. Pivi et al., 2017), efetuaram uma revisão sobre os procedimentos de intervenção nutricional nestas pessoas nos vários estádios da DTA. A intervenção nutricional deverá assim ser adaptada em função da condição clínica e, do estádio da demência. Foi também proposto um fluxograma de intervenção nutricional para cada estádio da DTA, estando recomendado a suplementação dietética oral em doentes que se encontram no estádio moderado.

Importa ainda referir que, inserido no âmbito da prática clínica, foram publicadas recomendações pela ESPEN (Cederholm et al., 2017), sobre a definição e a identificação da desnutrição em pessoas adultas. Embora estas recomendações, não sejam específicas para pessoas idosas com DTA, reforça a importância da implementação de estratégias nutricionais adequadas, incluindo-se a suplementação dietética oral, para se proceder à correção do estado de desnutrição associado à doença. Nestes doentes, tem sido sugerido o aporte diário proteico de 1,5g/kg de peso atual, para prevenir a perda de massa muscular (Wolfe, Miller, & Miller, 2008). De acordo com Cederholm *et al*. (Cederholm et al., 2017), a suplementação dietética oral, apresenta soluções de elevada densidade energética e proteica, em várias consistências e texturas, como líquida, creme, pudim ou em pó, permitindo satisfazer as necessidades nutricionais das pessoas idosas, que não conseguem alcançar as necessidades energéticas e proteicas diárias, somente com a alimentação habitual. Por conseguinte, vários estudos experimentais, têm evidenciado que a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado nestas pessoas desnutridas ou em risco de desnutrição, pode contribuir para a melhoria do

estado nutricional avaliado pela pontuação do MNA (O. de Sousa & T. Amaral, 2012; Lauque et al., 2004), ou através de parâmetros antropométricos como o peso (O. L. de Sousa & T. F. Amaral, 2012; Faxen-Irving, Andren-Olsson, af Geijerstam, Basun, & Cederholm, 2002; Lauque et al., 2004; G. Pivi et al., 2011), o IMC (O. L. de Sousa & T. F. Amaral, 2012; G. Pivi et al., 2011; Planas et al., 2004), a prega cutânea tricipital (O. L. de Sousa & T. F. Amaral, 2012; G. Pivi et al., 2011; Planas et al., 2004), a circunferência do meio do braço (G. Pivi et al., 2011; Planas et al., 2004), a circunferência muscular do braço (G. Pivi et al., 2011) e, da massa muscular (Lauque et al., 2004). Outros estudos experimentais, têm também evidenciado que, a implementação de um programa de exercício físico (Rolland et al., 2007), ou de um programa de intervenção de treino e educação em pessoas idosas com demência (Salva et al., 2011.), ou em pessoas idosas com DTA (Rolland et al., 2007), exerce um efeito positivo no estado nutricional avaliado pela pontuação do MNA (Salva et al., 2011.), no IMC (Salva et al., 2011.), no peso (Salva et al., 2011.) e também no desempenho das AVDs avaliado pelo índice de Katz (Rolland et al., 2007). Todavia, um estudo de revisão recente (Borders, Blanke, Johnson, Gilmore-Bykovskyi, & Rogus-Pulia, 2020), que incluiu os resultados de 32 estudos de intervenção sobre os benefícios da intervenção nutricional, da suplementação dietética oral e de outras intervenções farmacológicas em pessoas com demência desnutridas, mostrou que existe um efeito moderado da intervenção nutricional e do uso de suporte nutricional nestas pessoas. Neste mesmo estudo, foi realçado a necessidade de se realizarem estudos experimentais em pessoas com demência, desnutridas ou em risco de desnutrição.

Considerando que, 52% a 95% destas pessoas, podem apresentar alterações de equilíbrio e da velocidade da marcha (L. Gras et al., 2015; Manckoundia, Mourey, & Pfitzenmeyer, 2008; Mazoteras Munoz, Abellan van Kan, & Cantet, 2010), é da maior importância explorar o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade, no estado nutricional e composição corporal, na performance física e na função cognitiva. Além do mais, a diminuição da velocidade da marcha tem sido sugerida como um indicador de diagnóstico clínico da DTA (Beauchet, Thiery, Gautier, Fantino, & Annweiler, 2011) e intervenções no âmbito de reabilitação motora poderão melhorar a capacidade funcional (L. Z. Gras et al., Jan-Mar 2015). A este respeito, um estudo de revisão sistemática (Abellan Van Kan et al., 2009), evidenciou que em pessoas com DTA, a residirem na comunidade, a velocidade habitual da marcha, poderá ser considerada como um forte preditor da diminuição da função cognitiva, perda de autonomia, do risco de queda, institucionalização e da mortalidade. Embora tenha sido reportado por Gras *et*

al. (L. Gras et al., 2015), que as pessoas com DTA no estádio ligeiro, a residirem na comunidade, com alterações do equilíbrio e da velocidade habitual da marcha, poderão beneficiar da terapia de reabilitação física, permanece por avaliar o efeito da intervenção nutricional e do uso de suporte nutricional individualizado em associação com a reabilitação psicomotora no estado nutricional e no estado funcional destes doentes.

Objetivos

Objetivos

Pretendeu-se com o presente trabalho realizado em pessoas idosas com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade:

1. Contribuir para um melhor conhecimento sobre a associação entre o estado nutricional, funcional e a mortalidade (Artigo I).

2. Conhecer a associação entre os vários indicadores de disfunções do estado nutricional e funcional e a sobrecarga dos cuidadores (Artigo II).

3. Quantificar o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade no estado nutricional, na composição corporal, na performance física (força muscular) e na função cognitiva (Artigo III).

Artigo I

Vicente de Sousa, O., Mendes, J., Amaral, T.F. Nutritional and Functional Indicators and Their Association With Mortality Among Older Adults With Alzheimer's Disease. **Am J Alzheimers Dis Other Demen.** February 24, 2020. doi: 10.1177/1533317520907168. *[publicação on line]*.

Nutritional and Functional Indicators and Their Association With Mortality Among Older Adults With Alzheimer's Disease

Abstract

This study investigated how the different nutritional and functional status indicators are associated with mortality in Alzheimer's disease (AD) patients. A prospective cohort study was conducted among 79 community-dwelling AD older adults. Follow-up was 60 months. Undernutrition status was evaluated by MNA, BMI, mid-arm muscle circumference (MAMC), calf circumference, and phase angle. Functional status was assessed by hand grip strength (HGS), and usual gait speed. Twenty-two participants died (27.8%). Results show that undernutrition (HR 5.69, 95% CI 2.21-14.61), weight loss (HR 3.82, 95% CI 1.37-10.63), underweight (HR 3.24, 95% CI 1.18-8.82), low MAMC (HR 4.54, 95% CI 1.65-12.48), calf circumference ≤ 31 (HR 4.27, 95% CI 1.63-11.16), low HGS (HR 3.11, 95% CI 1.18-8.17), and low gait speed (HR 4.73, 95% CI 1.68-13.27) were all associated with mortality. In conclusion, a poor nutritional and functional status was associated with higher risk of mortality, regardless of sex, age, marital status, education, and cognitive function.

Keywords:

Alzheimer´s disease, community-dwelling, mortality, nutritional status, functional performance

Introduction

Dementia is one of the leading causes of disability and morbidity in older adults and strongly impacts patients and their families, financial health-care costs, and social systems. [1,2] It has been reported that several factors are linked to dementia mortality, such as age, gender, education, marital status, sociodemographics, severity of the disease, and functional performance. [3,4] In contrast to non-modifiable factors, nutrition status can be modified to preserve functional capacity and to improve life expectancy. [5] Indeed, recent guidelines on nutrition in dementia by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommended nutritional care and support as an integral part of dementia management. [6]

Alzheimer's disease (AD), is the most frequent cause of dementia.[7] [3] Unintended weight loss,[8] and undernutrition[9-11] are prevalent in patients with AD, even in its early

stages, being associated with the loss of muscle mass,[12] strength, [13] and walking ability.[14]

A prospective study carried out among very old adults with dementia and residing in care homes showed that, when compared to normal weight participants, mortality was reduced by almost half in the overweight and obese and increased in those who were underweight.[15] Also, undernutrition evaluated by Mini Nutritional Assessment (MNA) has also been linked to higher cognitive decline, [5,16] dependency, [17] poor quality of life, morbidity and mortality, in patients with AD.[3,7] Otherwise, there is a growing body of evidence showing that nutritional interventions in undernourished patients are related to improvements in nutritional status,[18-20] and quality of life. [21] There are other indicators of undernutrition status such as circumferences and phase angle (PA) and also of functional status, such as handgrip strength (HGS) and usual gait speed that can be used in clinical practice to identify nutritional and functional status dysfunctions. However, their ability to predict adverse outcomes, such as mortality in community-dwelling older adults with AD, remains to be explored.

Considering that an increased risk for the progressive decline of nutritional and functional status is common among community-dwelling older adults with dementia,[5] although the potential for prevention exists, it is important to investigate how the different nutritional and functional status indicators are associated with mortality in community-dwelling older adults with mild-to-moderate AD.

Method

Study Design and Sample

This prospective cohort study was conducted at the outpatient psychogeriatric clinic and in the AD day care center of a psychiatric hospital, between April 2012 and September 2017 (censoring date). A systematic sampling approach was used, selecting all patients older than 65 years and that were living in the community. Patients were excluded from the study if the Mini Mental State Examination (MMSE) score was under 10 points, and if they had severe acute illness or a known terminal illness in the last 5 years. The MMSE is a widely used method for assessing cognitive mental status [22] and is still being used as an almost universal severity or staging criteria for patient inclusion in clinical trials. [23]

All patients met the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) [24] for dementia, and the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related

Disorders Association,[25] and of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for "probable" or "possible" AD.[26] Participants presenting a score on the Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 10 points and ≤ to 26 points were identified as having mild-to-moderate dementia,[23] and dementia was defined according to the DSM-5. Moreover, the diagnosis was always made in the context of a thorough clinical assessment, including performance on several tasks together.[27]Consensus diagnosis of dementia/no dementia was made at diagnostic meetings, including neurological, psychiatric and neuropsychological examinations, standard laboratory tests, and magnetic resonance tomography or computed tomography as well as evidence of social or occupational functional deficits. A detailed history and examination by their primary care physicians were requested, including a comprehensive assessment of the patient symptoms and concerns, and their social functioning. A trained psychiatrist then confirmed the diagnosis of AD for all patients based on the history, clinical presentation, evidence of progressive intellectual deterioration, and exclusion of other causes of dementia. The study sample was composed of 79 participants. The maximum follow-up period was 60 months.

Ethics

This research was carried out in full compliance with the Declaration of Helsinki,[28] and approved by the institutional ethics and review board (number 9/2011). All study participants and their legal guardians gave written informed consent.

Data Collection

Demographic data included information on sex, date of birth, marital status and education. The following age categories were considered: [65–74] and >74 years old. Marital status was categorized as single and other. Educational level was ascertained by the years of completed schooling. Two education categories were created: 0 to 4 years and >4 years of completed schooling. Medical records were collected from patients' clinical files at the time of evaluation. A trained registered nutritionist obtained the remaining data.

Cognitive impairment was evaluated by the clock drawing test (CDT),[29] and the version of the MMSE tool validated for the Portuguese population.[30] For the CDT, each patient was given a blank sheet, and instructed to draw a clock face and write all the numbers on it to make it look like a clock, and thereafter to indicate the time 10 minutes past 11 o`clock. The clock face was scored by dividing it into 8 seconds, beginning with a line through the number 12 and the centre of the circle. One point was given for placing each of the numbers 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, and 11 in the proper octant of the circle, and 1

point each was given for drawing a short hand pointing to the 11 and a long hand pointing to the 2. The Shulman method was used to analyse the CDT performance [31], and the cutoff points were CDT = 7 to 9 (normal) and CDT = 0 to 3 (cognitive impairment). The Shulman method was used to analyse the CDT performance [31], and the cut-off points were CDT = 7 to 9 (normal) and CDT = 0 to 3 (cognitive impairment). The MMSE screening tool is a brief 30-item questionnaire test widely used to assess orientation, memory and other cognitive skills, providing a total score ranging from 0 to 30, with higher scores indicating better cognitive status. A score of <20 points is usually considered to be indicative of clinically significant cognitive impairment. The previously validated MMSE normative cut-off values for the Portuguese population adjusted to education level were used to classify participants with more pronounced cognitive decline. According to this version of the MMSE, the cut-off scores for "cognitive impairment" are: individuals without education, < 15points; 1 to 11 years of schooling, < 22 points; and > 11 years of schooling, < 27 points.[30]

Participant's undernutrition status was evaluated using the Portuguese version of the MNA full form.[32] The MNA consists of 18 items including anthropometric, global, dietetic and subjective assessment dimensions. [33]The score ranges from 0 to 30, and it was calculated as the sum of the values from all 18 items. Participants were considered undernourished if the final score was less than 17 points and they were considered at risk of undernutrition if the final MNA score was between 17 and 23.5 points. Participants with a score equal or higher than 23.5 points were classified without undernutrition risk/undernutrition.[33] Self-reported weight loss was measured using one item from the Portuguese version of the MNA full form.[32]The following statement was read: "weight loss during the last 3 months was greater than 3kg" or "does not know or between 1 and 3kg" or "no weight loss". If a participant answered yes to the first question it was considered that he self-reported weight loss.

The anthropometric assessment included body weight and height, mid-arm muscle circumference (MAMC) and the calf circumference. All anthropometric measurements were carried out following standard procedures.[34] Participants were weighed (in kilograms) wearing light clothes and barefoot, using a portable calibrated digital scale placed on a firm surface, with a resolution of 0.1 kg (Seca® Model 770 1321004, Vogel & Hamburg, Germany). Due to the difficulty in obtaining reliable height measurements, body height was gathered from the value recorded in their national identity card. Body mass index (BMI) was determined from standard formula (weight [in kilograms]/[in meters^2]), and BMI categories were created according to the World Health Organization cut-offs.[35]

The MAMC (centimeters) was calculated from mid-upper arm circumference (MUAC) (centimeters), and triceps skinfold thickness (TSF) (millimeters) using a standard formula.[36] To measure the MUAC (centimeters), a non-elastic but flexible plastic tape (Seca®, Model 201, Vogel&Hamburg, Germany) with a 0.1-cm resolution, was wrapped around the mid-upper arm (between the shoulder and elbow). The arm circumference was measured on the non-dominant upper arm while the arm was in a relaxed position, hanging down beside body. Triceps skinfold thickness (millimeters) was measured 3 times in the non-dominant arm with a Lange® skinfold caliper (Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland USA), to the nearest 1 mm, and the mean was used.[36] When it was impossible to perform the measurement with the non-dominant hand, the dominant hand was used. The 50th percentile of MAMC of sample distribution, stratified by sex, was calculated. Cutoffs were <19.7 cm for women, and <23.0 cm for men. According to MNA,[37] calf circumference (centimeters) was obtained at the maximum girth of the left calf in a sitting position with the knee and ankle at a right angle and feet resting on the floor using a non-elastic but flexible tape (Seca®, Model 201, Vogel & Hamburg, Germany) with 0.1 cm resolution. A cut-point of less than 31cm was considered as “low muscle mass”. [38]

Bioelectrical impedance analysis was carried out with participants in a supine position, with upper and lower limbs apart from the trunk. Whole-body resistance and reactance were measured by tetrapolar bioelectrical impedance analyzer BIA 101® (Physiological Data Analyser System, Akerne, Florence, Italy).[39] The PA (degrees) was calculated.[40] Participants were grouped in 2 PA categories according to the 50th percentile of sample distribution, stratified by sex: <3.2 (degrees) for women, and <3.6 (degrees) for men.

Muscle strength was assessed by HGS, using a mechanical calibrated dynamometer (Smedley®, S Dynamometer, TTM, Tokyo, 100kg, resolution of 0.5 kgf), according to the American Society of Hand Therapists protocol.[41] Participants were asked to sit in a chair, with the arm by the side of the body and their shoulders adducted, and with their elbows flexed 90º and their forearms in neutral position. Each participant performed 1 test trial, and the mean value was recorded in kilogram-force (kgf) for a set of 3 contractions of the right hand. Participants were also grouped in 2 HGS categories according to the 50th percentile of sample distribution stratified for gender. Handgrip strength cutoffs were ≤10.2 kgf for women and ≤22.4 kgf for men.

Assessment of Mortality Status

The date of death was obtained through patient`s clinical files, and if necessary, was ascertained by telephone call to caregivers and family members. The date of death

was recorded as the date of the event. The time of death was measured and survival was assessed annually.

Statistical Analysis

Baseline characteristics variables by survival status were presented as counts and proportions and were compared using Pearson χ^2 or Fisher's Exact test. The time to death was measured as the time elapsed from initial date of study to date of death. The associations of MNA, weight loss during the previous three months, BMI, mid-arm muscle and calf circumferences, PA, HGS, and gait speed with mortality were investigated. The MAMC, PA, and HGS of the sample were presented stratified by sex, and using cutoffs of the median sample distribution.

To describe associations of baseline variables with mortality, proportions of participants who died and the time until death were calculated, according to baseline variables. Median and interquartile range (IQR) survival time were used. The Kaplan-Meier test was applied in order to compare cumulative survival between groups. Log-rank test was used for testing the equality of survival among groups.

Multivariable Cox proportional hazards regression models were carried out to estimate adjusted hazard ratios (HRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs). Multivariable procedure adjusting for the potentially confounding effects of covariables, sex (categorical), age (categorical), marital status (categorical), education categories (categorical) and cognitive impairment (categorical) were used to evaluate the simultaneous effects of the above-mentioned baseline characteristics, as well as study follow-up time, on survival. The Akaike Information Criterion (AIC) values were determined for comparing the different Cox proportional hazards regression models.[43] Statistical significance was set at a *P*-value <0.05. All statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics 24 (SPSS, Inc., an IBM Company, Chicago, Illinois).

Results

Nutritional and functional status characteristics of the study sample at baseline, and survival time according to the mortality status for the 79 community-dwelling older adults with mild-to-moderate AD are presented in Table 1. Information on prescribed drugs and also concerning comorbidities baseline, according to the mortality status are presented in Table 2. The majority of the participants were women (60%). Age of

participants at baseline ranged between 65 and 93 years (median [IQR] = 79 [28] years). A high proportion of participants (87%) were at nutritional risk (MNA<17), while the remaining sample was undernourished. However, according to the BMI classification, 35 (44%) participants were normal weight (≥18.5 BMI ≤24.9 kg/m^2), and 31 (39%) participants were overweight/obese (BMI ≥25.0 kg/m^2). There were no differences between deceased and surviving patients concerning prescribed drugs and comorbidities. The median survival time was longer for men, for single participants, and for those with more than 4 years of schooling. The maximum follow-up period study was 60 months, and 22 participants died (27.8%) within the study period. Undernourished participants, those who presented weight of more than 3kg loss during the previous 3 months, and those with low MAMC showed the lowest survival times. Furthermore, more than half of deceased participants presented low PA (64%), low HGS (73%), and low gait speed (73%).

Table 1. Nutritional and functional status characteristics of the study sample at baseline, and survival time according to the mortality status in community-dwelling mild-to-moderate Alzheimer`s disease older adults.

Variables	All AD cases (n = 79)	Not Deceased (n = 57)	Deceased (n = 22)	P-value[a]	Median (IQR) survival time, months[b] Not Deceased	Deceased	P-value[c]
	n (%)	*n (%)*	*n (%)*				
Sex							
Women	47 (60)	32 (56)	15 (68)	0.328	56 (55-57)	42 (32-52)	0.439
Men	32 (40)	25 (44)	7 (32)		55 (54-56)	50 (18-82)	
Age, years							
65-74	21 (27)	15 (26)	6 (27)	0.931	56 (55-57)	26 (0-56)	0.886
≥75	58 (73)	42 (74)	16 (73)		56 (55-57)	45 (35-55)	
Marital status							
Single	28 (35)	19 (33)	9 (41)	0.528	57 (54-60)	45 (36-54)	0.608
Non single	51 (65)	38 (67)	13 (59)		56 (55-57)	40 (21-59)	
Education, years							
>4	6 (8)	4 (7)	2 (9)	0.755	57 (51-63)	55 (54-59)	0.163
0-4	73 (92)	53 (93)	20 (91)		56 (55-57)	40 (28-52)	
MMSE (score)							
>19	44 (56)	29 (51)	15 (68)	0.165	56 (53-59)	42 (28-56)	0.248
10-19	35 (44)	28 (49)	7 (32)		56 (54-58)	55 (17-93)	
MNA							
Undernutrition risk	69 (87)	55 (96)	14 (64)	<0.001	56 (55-57)	42 (33-51)	<0.001
Undernutrition	10 (13)	2 (4)	8 (36)		58 (57-62)	33 (0-72)	
Weight loss (kg)							
1-3	40 (51)	34 (60)	6 (27)	0.010	55 (53-57)	50 (15-85)	0.011
>3	39 (49)	23 (40)	16 (73)		56 (55-57)	40 (30-50)	
BMI (kg/m^2)							
Normal weight	35 (44)	27 (47)	8 (36)	<0.001	55 (54-56)	42 (33-51)	<0.001
Underweight	13 (17)	3 (5)	10 (46)		60 (57-63)	45 (11-79)	
Overweight / obesity	31 (39)	27 (47)	4 (18)		56 (55-57)	26 (0-56)	
MAMC (cm)							
Women ≥19.7, Men ≥23.0	44 (56)	38 (67)	6 (27)	0.002	56 (55-57)	42 (23-61)	0.003
Women <19.7, Men <23.0	35 (44)	19 (33)	16 (73)		57 (54-60)	40 (24-56)	
Calf circumference (cm)							
>31	50 (63)	43 (75)	7 (32)	<0.001	56 (55-57)	34 (13-55)	0.001
≤31	29 (37)	14 (25)	15 (68)		57 (55-59)	50 (40-60)	
Phase angle (°)							
Women ≥3.2, Men ≥3.6	43 (54)	35 (61)	8 (36)	0.045	56 (55-57)	34 (0-74)	0.032
Women <3.2, Men <3.6	36 (46)	22 (39)	14 (64)		55 (51-59)	42 (33-51)	
Handgrip strength (kgf)							
Women >10.2, Men >22.4	39 (49)	33 (58)	6 (27)	0.015	55 (54-56)	45 (15-16)	0.034
Women ≤10.2, Men ≤22.4	40 (51)	24 (42)	16 (73)		57 (56-58)	40 (5-30)	
Gait speed (ms^{-1})							
≥0.4	44 (56)	38 (67)	6 (27)	0.009	56 (55-57)	50 (39-61)	0.002
<0.4	35 (44)	19 (33)	16 (73)		57 (55-59)	34 (21-47)	

AD, Alzheimer`s disease; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; Kgf, kilogram-force; MAMC, mid-arm muscle circumference; MMSE, Mini Mental State Examination; MNA, Mini Nutritional Assessment. n, number; %, percent.
[a] Pearson χ^2 or Fisher`s Exact test. [b] Median survival time describe the time until death when 50% of patients died. [c] Log-rank test.

Table 2. Drugs and comorbidities of the study sample at baseline, according to the mortality status in community-dwelling mild-to-moderate Alzheimer`s disease older adults.

Variables	All AD cases (n = 79)	Not Deceased (n = 57)	Deceased (n = 22)	P-value[a]
	n (%)	*n (%)*	*n (%)*	
Drugs				
Antipsychotics	22 (27.8)	14 (24.6)	8 (36.4)	0.297
Anti-dementia				
Acetylcholinesterase inhibitor	37 (46.8)	24 (42.1)	13 (59.1)	0.178
Memantine	72 (91.1)	51 (89.5)	21 (95.5)	0.405
Others	74 (93.7)	53 (93.0)	21 (95.5)	0.688
*Number of drugs**				
>5	41 (51.9)	28 (49.1)	13 (59.1)	0.462
≤5	38 (48.1)	29 (50.9)	9 (40.9)	
Comorbidities (with)				
Diabetes mellitus	43 (54.4)	30 (52.6)	13 (59.1)	0.608
Arterial hipertension	66 (83.5)	46 (80.7)	20 (90.9)	0.276
Hyperlipidemia	59 (74.7)	41 (71.9)	18 (81.8)	0.368
Heart disease	21 (26.6)	12 (21.1)	9 (40.9)	0.075
Thyroid disease	5 (6.3)	5 (5.3)	2 (9.1)	0.534
Liver disease	4 (5.1)	4 (7.0)	0 (0)	0.205
Renal disease	6 (7.6)	4 (7.0)	2 (9.1)	0.757
Lung disease	10 (12.7)	8 (14.0)	2 (9.1)	0.556
Epilepsy	2 (2.5)	2 (3.5)	0 (0)	0.377
*Number of comorbidities**				
>3	24 (30.4)	14 (24.6)	10 (45.5)	0.064
≤3	55 (69.6)	43 (75.4)	12 (54.5)	

AD, Alzheimer`s disease; n, number; %, percent.
[a] Pearson χ^2 or Fisher`s Exact test.
*****The percentil 50th was determined.

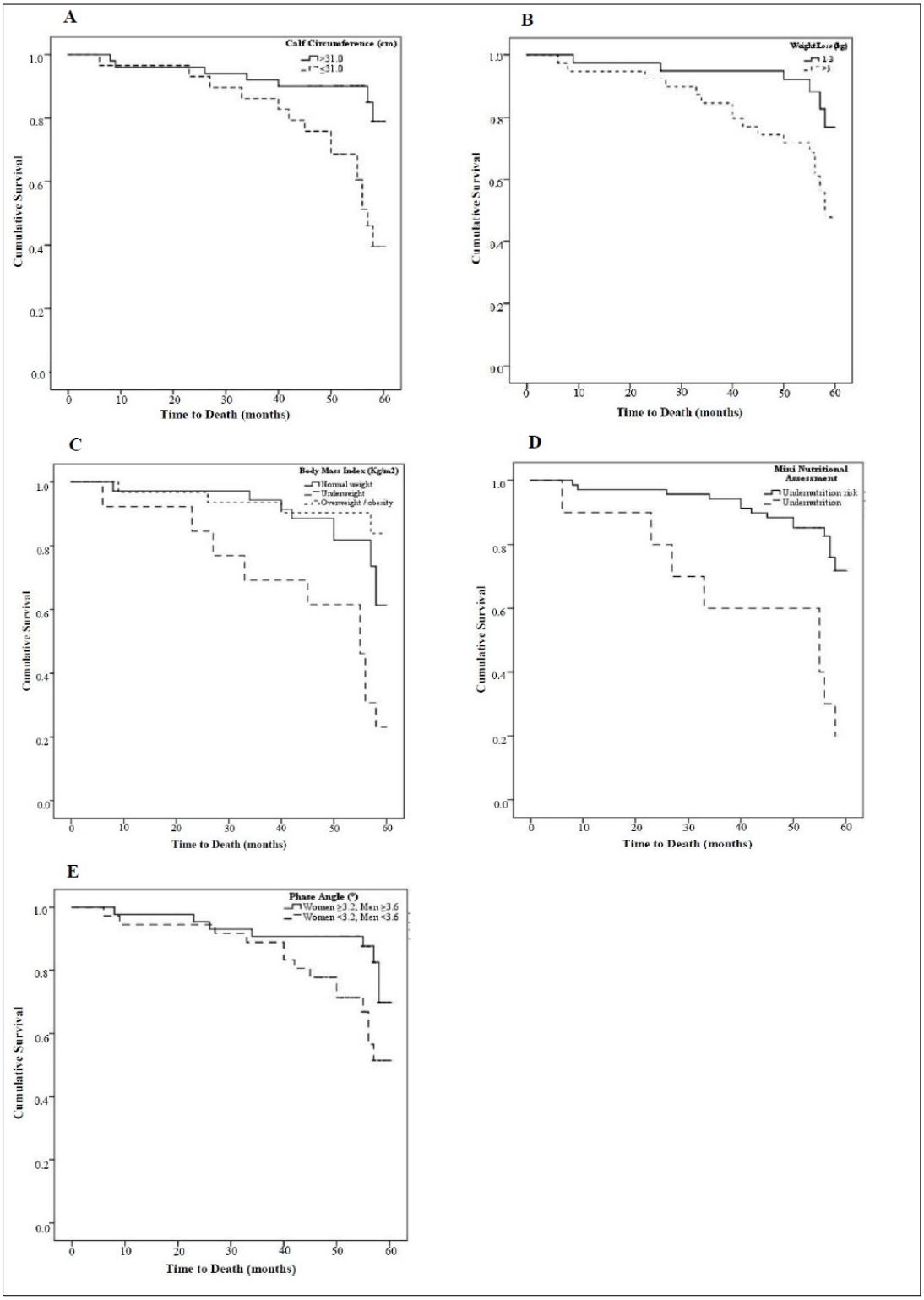


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of cumulative survival of patients according to (A) calf circumference cut-offs (P = 0.001), (B) weight loss during the previous three months categories (P = 0.011), (C) body mass index cut-offs (P < 0.001), (D) Mini Nutritional Assessment categories (P < 0.001), and (E) phase angle categories (P = 0.032). Higher values of cumulative survival represent a lower probability of death at a certain time point.

Figures 1 and 2 show the Kaplan-Meier survival curves according to baseline nutritional and functional status characteristics, respectively. As expected, the survival time was inversely related to nutritional and functional status characteristics. It is worth noting that overweight and obese participants presented the highest survival, compared to normal weight or underweight participants, as displayed in Figure 1. Moreover, participants who were above the cut-offs for the calf circumference and above the 50th percentile for the PA, showed a higher probability of survival over time (Figure 1). Lower baseline HGS and gait speed were associated with an increase mortality over time (Figure 2).

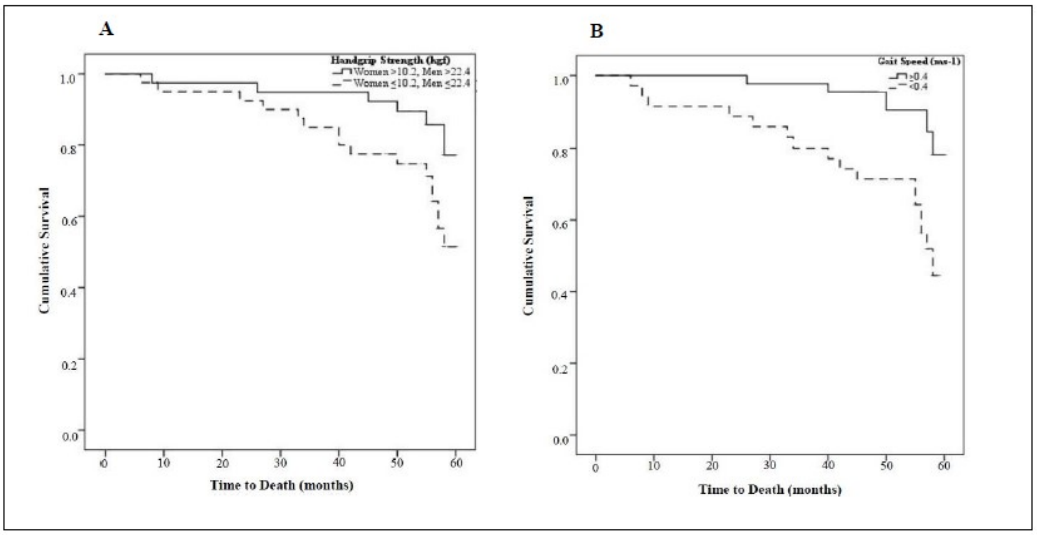


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of cumulative survival of patients according to (A) handgrip strength categories (P = 0.034), and (B) gait speed cut-offs (P = 0.002). Higher values of cumulative survival represent a lower probability of death at a certain time point.

Bivariable and multivariable Cox proportional hazards regression models were carried out to assess how nutritional and functional status predicts survival time. Using crude (unadjusted) Cox proportional hazards model, those older adults who were undernourished (by MNA), underweight (by BMI), who presented weight loss above 3kg during the last 3 months, those who had low values of mid-arm muscle and calf circumferences, lower HGS and gait speed, showed higher HR for mortality. Therefore, these parameters were used in the multivariable Cox analysis.

The results of multivariable Cox analysis confirmed bivariable analysis showing that participants presenting the worst nutritional and functional status indicators had a higher risk for mortality. Consequently, undernutrition identified through MNA, underweight by BMI, weight loss above 3kg during the last 3 months, low values of mid-arm muscle

and calf circumferences, HGS, and gait speed, were consistently associated with higher HR for mortality, after adjusting for sex, age, marital status, education and cognitive function (Table 3). The AIC values for Cox proportional hazards (Table 3) were close varying between 7.555 and 7.603.

Table 3. Hazard ratios for the association of nutritional and functional status indicators and mortality in 79 community-dwelling mild-to-moderate Alzheimer`s disease older adults participating in a prospective cohort study.

Variables	Adjusted HR (95% CI)	P-value	AIC
Mini Nutritional Assessment			
Undernutrition risk	1		7.594
Undernutrition	5.69 (2.21-14.61)	<0.001	
Weight loss (kg)			
1-3	1		7.576
> 3	3.82 (1.37-10.63)	0.010	
Body mass index (kg/m²)			
Normal weight	1		7.603
Underweight	3.24 (1.18-8.82)	0.021	
Overweight /obesity	0.40 (0.11-1.42)	0.160	
Mid-arm muscle circumference (cm)			
Women ≥19.7, Men ≥23.0	1		7.589
Women <19.7, Men <23.0	4.54 (1.65-12.48)	0.003	
Calf circumference (cm)			
> 31	1		7.586
≤ 31	4.27 (1.63-11.16)	0.003	
Phase angle (°)			
Women ≥3.2, Men ≥3.6	1		7.555
Women <3.2, Men <3.6	2.35 (0.97-5.66)	0.057	
Handgrip strength (kgf)			
Women >10.2, Men >22.4	1		7.567
Women ≤10.2, Men ≤22.4	3.11 (1.18-8.17)	0.021	
Gait speed (m/s)			
≥0.4	1		7.588
<0.4	4.73 (1.68-13.27)	0.003	

HR, Hazard Ratio; Kgf, kilogram-force.
*Each variable was adjusted for sex (categorical), age (categorical: 65-74; ≥75), marital status (categorical: single; nonsingle), education (categorical: >4; 0-4), and Mini Mental State Examination (categorical: >19; 10-19).
AIC = Akaike Information Criterion.

Discussion

Indicators of nutritional and functional status were associated with a higher risk of mortality among community-dwelling older adults with AD, according to this prospective study. The present results were independent of sex, age, marital status, education and cognitive function.

The World Health Organization estimates that 50 million people worldwide are living with dementia, and there are nearly 10 million new cases every year.[44] In Europe, around 8.7 million people lived with dementia in 2012, including 182,526 Portuguese citizens.[45] Alzheimer's disease is the most common form of dementia and may contribute to 60-70% of cases.[44] However, the main cause of death registered in AD patients is often not related to the disease, but as an underlying or contributing cause. [46] The impact of nutritional and functional status on health and quality of life of older adults is well known,[47,48] and the present study reinforces this evidence showing nutritional and functional parameters as potential indicators of higher risk of mortality, with clinical relevance in older AD patients.

Although undernutrition may not be frequent in AD elderly living in the community,[8] several cases of risk of undernutrition evaluated by MNA were identified in community-dwelling patients with AD, ranging from 14% to 80% according to the literature study.[8] Primary factors that may contribute to undernutrition in AD patients are disease-related factors, such as cognitive and behavioral disturbances, and taste and olfaction disorders.[49] Secondary factors may be effects of medication and comorbidities.[49] Between 30% and 40% of older adults with mild-to-moderate AD experience a weight loss of 4% or more in a year.[50] In the present study, cases of undernutrition were associated with higher risk of mortality, in comparison with cases of risk of undernutrition, according to the MNA.

The present study also demonstrated that weight loss was directly associated with mortality, while BMI was inversely associated with it, confirming previous evidence.[15] Accordingly to Luchsinger et al.,[51] weight loss was associated with higher risk of mortality among more than 1000 older adults with dementia from a cohort study. However, the presence of dementia does not seem to explain the association between low BMI and higher mortality in the elderly.[51] In non-dementia cases, underweight individuals (BMI < 18.5 kg/m^2) also presented a significant higher adjusted risk of all-cause mortality. On the other hand, overweight and obesity were associated with a lower risk of mortality in very old adults, revealing an obesity paradox.[52] In fact, Burman et al.,[53] in a 5-year mortality study conducted in very old adults, demonstrated that

association with mortality was linear for MNA, but not for BMI. Older adults with overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m^2) and class I obesity (BMI 30.0-34.9 kg/m^2) also presented a lower risk of mortality in comparison to those classified in the reference range (BMI 18.5 to 24.9 kg/m^2).[54] Regarding cases of dementia, Barreto S *et al.*, [15] reported that the presence of dementia amplified the obesity paradox in a prospective study conducted in very older adults with dementia who were functionally limited and resided in care homes.

In relation to mid-arm muscle as well calf circumferences, lower values were directly associated with mortality in the present study, which was in line with previous research.[55] This fact is possibly due to skeletal muscle mass be used as a nutritional reserve in response to negative energy balance during prolonged periods of disease; therefore, older adults with higher muscle mass tend to live longer.[56] Another finding observed in the present sample was that approximately one-half participants (46%) had low PA, and those with values below the 50th percentile presented an increased risk of mortality. Accordingly, a recent systematic review concluded that PA seems to be a good indicator for mortality in several clinical situations.[57]

Regarding functional status, present results showed that lower baseline HGS and gait speed were both associated with an increased mortality over time. These results are in line with previous research that HGS and gait speed were reported as good predictors of functional disability, morbidity and mortality in older adults.[58] According to the literature, a gait speed ≤ 0.8 m/s, might be used to identify older adults with mobility impairment, because this cutoff predicts disability and reduced overall survival.[59]

The present study results revealed that worse nutritional and functional status were directly associated with a higher risk of mortality in community-dwelling older adults with mild-to-moderate AD. As nutritional and functional status are modifiable factors, the preservation of these conditions may contribute to prevent adverse outcomes related to the progression of dementia, improving life expectancy. Identifying the predictors of clinical outcomes in dementia may provide an avenue for intervention. As far as we are aware, this is the first prospective cohort study to quantify the association between a set of different parameters related to nutritional and functional performance and mortality over time, in community-dwelling older adults with mild-to-moderate. The present sample comprised patients undernourished or at nutritional risk. The identified associations would be stronger if the sample were to include non-undernourished patients. The Cox regression analysis of a multivariable model allowed to estimate this association independently of sex, age, marital status, education and status of cognitive function.

Some limitations should be pointed out. First, the nutritional and functional measurements were collected in a specific time point of the disease, which may not have been the same for all participants. Second, the present sample was composed of a high proportion of participants at risk of undernutrition and undernourished, presenting extremely low values of PA and HGS, making difficult to compare the present results with those of patients in better nutritional and functional conditions. In future studies, an increase in sample size, and factors such as socio-economic status, and the cause of death should be considered in order to clarify these findings.

In conclusion, undernutrition, unintended weight loss and underweight, low values of mid-arm muscle and calf circumferences, as well low values of HGS and gait speed were directly associated with higher risk of death in community-dwelling older adults with mild-to-moderate AD, independently of sex, age, marital status, education and status of cognitive function.

Acknowledgements

We are grateful to Dr. António Leuschner MD PhD, Director in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dra. Rosa Encarnação BSc, Psychiatrics Geriatric Director, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. João Freitas MSc, Psychiatrics Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. Adriano Grammary BSc, Psychiatrics Geriatric in Centro Hospitalar Conde de Ferreira, in Porto, Portugal, Margarida Sotto Mayor PhD, Nurse Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, and all collaborators for their contribution to the realization of this work.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

References

1. Landeiro F, Wace H, Ghinai I, Nye E, Mughal S, Walsh K*, et al.* Resource utilisation and costs in predementia and dementia: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2018;8:e019060.

2. Takizawaa C, Thompson P, vanWalsem A, Faured C, Maier W. Epidemiological and economic burden of Alzheimer`s disease: A systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *JAD*. 2015;43:1271-84.

3. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore P. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(11):1109-24.

4. Connors M, Ames D, Boundy K, Clarnette R, Kurrle S, Mander A*, et al.* Predictors of mortality in dementia: The PRIME Study. *JAD*. 2016;Apr 12;52(3):967-74.

5. Sanders C, Behrens S, Schwartz S, Wengreen H, Corcoran C, Lyketsos C*, et al.* Nutritional status is associated with faster cognitive decline and worse functional impairment in the progression of dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *JAD*. 2016.;52(1):33-42.

6. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Fruhwald T, Landi F, Suominen MH*, et al.* ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73.

7. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer`s disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):321-87.

8. Droogsma E, Van Asselt D, De Deyn PP. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia: From population based studies to clinical management. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2015;Jun; 48(4):318-24.

9. Droogsma E, Asselt V, Scholzel-Dorenbos C, Steijn V, Walderveen V, Hooft V. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer`s disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(7):606-10.

10. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NUTRIALZ TRIAL). *J Nutr Health Aging*. 2013;17(4):295-9.

11. Tombini M, Sicari M, Pellegrino G, Ursini F, Insarda P, Di Lazzaro V. Nutritional status of patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *JAD*. 2016;54(4):1619-27.

12. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol*.

2010;67(4):428-33.

13. Boyle P, Buchman A, Wilson R, Leurgans S, Bennett D. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1339-44.

14. Rolland Y, Cantet C, Barreto P, Cesari M, Abellan van Kan G, Vellas B. Predictors of decline in walking ability in community-dwelling Alzheimer's disease patients: Results from the 4-years prospective REAL.FR study. *Alzheimers Res Ther*. 2013;Oct 29; 5(5)(52):1-9.

15. de Souto Barreto P, Andrade LP, Cadroy Y, Kelaiditi E, Vellas B, Rolland Y. The prognostic value of body-mass index on mortality in older adults with dementia living in nursing homes. *Clin Nutr*. 2017;Apr; 36(2):423-8.

16. Soto M, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan V, Andrieu S, Nourhashemi F*, et al.* Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer`s disease. *JAD*. 2012;28(3):647-54.

17. Saragat B, Buffa R, Mereu E, Succa V, Cabras S, Mereu RM*, et al.* Nutritional and Psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer`s disease. *J Nutr Health Aging* 2012;Mar;16(3):231-6.

18. Vicente de Sousa O, Soares Guerra R, Sousa AS, Pais Henriques B, Pereira Monteiro A, Amaral TF. Impact of nutritional supplementation and a psychomotor program on patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017 32 (6):329-41.

19. Planas M, Conde M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Chacón P*, et al.* Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr*. 2004;23(2):265-72.

20. de Sousa O, Amaral T. Three-week nutritional supplementation effect on long-term nutritional status of patients with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(2):119-23.

21. Keser A, Yildirim F. Evaluation of the relationship between nutritional status and quality of life among nursing home residents with Alzheimer's disease. *In:* Jinglong W. A volume in the Advances in Psychology, Mental Health, and Behavioral Studies (APMHBS) Book Series. Hershey: IGI Global Medical Information Science Reference; 2017. p. 42-73.

22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*.

1975;12(3):189-98.

23. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G, European Task Force Group. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol,*. 2008 May;7(5):436-50.

24. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

25. McKhann G DD, Folstein M et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer`s Disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer`s Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.

26. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH*, et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.

27. Palsetia D, Rao GP, Tiwari SC, Lodha P, De Sousa A. The Clock Drawing Test versus Mini-mental Status Examination as a Screening Tool for Dementia: A Clinical Comparison. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(1):1-10.

28. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2018.

29. Ricci M, Pigliautile M, D'Ambrosio V, Ercolani S, Bianchini C, Ruggiero C*, et al.* The clock drawing test as a screening tool in mild cognitive impairment and very mild dementia: a new brief method of scoring and normative data in the elderly. *Neurol Sci*. 2016;37(6):867-73.

30. Morgado J, Rocha CS, Maruta C, Guerreiro M, Martins IP. Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse*. 2009;9(2):10-6.

31. Shulman K. Clock-Drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-61.

32. Nestle Nutrition Institute. MNA - Mini Nutritional Assessment - Portuguese [cited 2019 accessed, 2019-08-15.].

33. Vellas B, Guigoz Y, Garry P, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S*, et al.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999 Feb;15(2):116-22.

34. Lee RD, Nieman DC. Anthropometry. In: Lee RD, editor. Nutritional Assessment.

6th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 166-209.

35. World Health Organization (WHO). Body mass index classification. 2006 [acessed, 2019-02-13.].

36. Jellife DB. The assessment of the nutritional status of the community (With Special Reference to Field Surveys in Developing Regions of the World) Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1966.

37. Nestle Nutrition Institute. A Guide to completing the Mini Nutritional Assessment (MNA). [acessed, 2019-12-10.].

38. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of WHO Expert Committee. *Geneva: WHO*. 1995.

39. Chumlea WC, Shumei SS. Bioelectrical impedance analysis. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang ZM, Going SB, editors. Human body composition. 2nd ed. Champaign, I.L: Human Kinetics; 2005. p. 79-88.

40. Roubenoff R, Baumgartner R, Harris T, Dallal G, Hannan M, Economos C*, et al.* Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52:M129-36.

41. Fess E. Grip Strength. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992.

42. Abellan Van Kan G, Bonnefoy M, Nourhashemi F, Cesari M, Rolland Y, Donini LM*, et al.* Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.

43. Akaike H. A bayesian analysis of the minimum AIC procedure. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1978;30(Part A):9-14.

44. World Health Organization (WHO). Dementia. Key Facts. 14 May 2019 Retrieved from https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia2019.

45. Alzheimer Europe. National dementia plans: a snapshot of the status of national dementia strategies around Europe. 2012. 2013.

46. de Gregorio E, Mendes DHC, Patrzyk LH, Felski L, de Freita GBL, Bosetto AK*, et al.* Nutritional status, survival and mortality in Alzheimer patients - a cross-sectional study. *F1000Research*. 2018;7:137.

47. Rasheed S, Woods RT. Malnutrition and quality of life in older people: a

systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):561-6.

48. Wei K, Nyunt MS, Gao Q, Wee SL, Yap KB, Ng TP. Association of Frailty and Malnutrition With Long-term Functional and Mortality Outcomes Among Community-Dwelling Older Adults: Results From the Singapore Longitudinal Aging Study 1. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180650.

49. White H. Nutrition in advanced Alzheimer's disease. *NC Med J*. 2005;66:307-12.

50. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G*, et al.* IANA (INTERNATIONAL ACADEMY ON NUTRITION AND AGING) EXPERT GROUP: WEIGHT LOSS AND ALZHEIMER'S DISEASE. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(1):38-48.

51. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Body mass index, dementia, and mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2008 12(2).

52. Flegal K, Kit K, Orpana H, Graubard B. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.

53. Burman M, Saatela S, Carlsson M, Olofsson B, Gustafson Y, Hornsten C. Body mass index, mini nutritional assesssment, and their association with five-year mortality in very old people. *J Nutr Health Aging*. 2015;Apr; 19(4):461-7.

54. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC, Wood C, Still CD, Rolston D*, et al.* Body mass index and all-cause mortality among older adults. *Obesity*. 2016;24(10):2232-9.

55. Wijnhoven HA, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Heymans MW, de Vet HC, Kruizenga HM, Twisk JW*, et al.* Low mid-upper arm circumference, calf circumference, and body mass index and mortality in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(10):1107-14.

56. Rizzuto D, Fratiglioni L. Lifestyle factors related to mortality and survival: a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):327-35.

57. Garlini L, Alves F, Ceretta L, Perry I, Souza G, Clausell O. Phase angle and mortality: a systematic review. *EJCN*. 2018.

58. Mendes J, Afonso C, Moreira P, Padrao P, Santos A, Borges N*, et al.* Association of anthropometric and nutrition status indicators with hand grip strength and gait speed in older adults. *JPEN*. 2018.

59. Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB. Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(2):255-61.

Artigo II

Vicente de Sousa, O., Mendes, J., Amaral, T.F. The Association Between Nutritional and Functional Status Indicators with Caregivers` Burden in Alzheimer's Disease *[submetido para publicação].*

The Association Between Nutritional and Functional Status Indicators with Caregivers´ Burden in Alzheimer`s Disease

Abstract

This study aims to increase the knowledge on the association of nutritional and functional status of Alzheimer`s disease (AD) patients with caregivers´ burden. A cross-sectional study was conducted among 79 community-dwelling AD patients living with their caregivers. Caregivers burden was assessed using the Zarit Burden-Interview. Multinomial logistic regressions were carried out using caregivers burden as the dependent variable. Caregivers severe overload was strongly associated with weight loss more than 3kg during the previous three months (OR=7.34; 95% CI: 2.02-26.65), lower values of calf girth (OR=3.20; 95% CI: 1.03-9.93), sarcopenia status (OR=3.50; 95% CI: 1.09-11.22), and lower gait speed values (OR=3.83; 95% CI: 1.18-12.47). Otherwise, overweight or obesity (OR=0.21; 95% CI: 0.05-0.83), was related to lower odds of higher caregiver burden. In conclusion, in community-dwelling older adults with AD, the nutritional and functional status impairments were strongly associated with increasing caregivers burden, whereas overweight conferred protection.

Keywords: Alzheimer´s disease, community-dwelling, caregivers´ burden, nutritional status, functional status

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative cause of dementia, accounting for 70% of those diagnosed with dementia.[1] The World Alzheimer`s Report estimates that 50 million people worldwide over 65 years are living with dementia, and there are nearly 10 million new cases every year.[2] One of the factors contributing to these figures is the improvement in the quality of care over the last few decades, which has resulted in an increase in life expectancy in AD patients.[3] Given the high burden on patients, their caregivers, and health systems,[4] dementia represents one of the biggest challenges and priorities of health professionals.[5] Moreover, a systematic review revealed that the main important direct non-health costs are those related to informal care.[6]

Alzheimer's disease patients can suffer from loss of muscle strength, unintended weight loss, loss of muscle mass, which can lead to undernutrition, even in its early

stages.[7] In this context, caregivers have an important role in AD patients´ care, as they are expected to assume increased responsibilities as disability progresses.[8] Caregivers provide crucial assistance, such as supervision with eating,[9] drug administration, mobilization, hygiene, and psychological support.[10] Due to the high demands of AD patients, caregivers may experience higher levels of burden, reducing their ability to provide high-quality care,[10] leading to an early nursing home placement.[11] In older adults with dementia, caregivers burden was defined as "a multidimensional response to physical, psychological, emotional, behavioural and financial stressors associated with the caregiving experience",[12] and the Zarit Burden Interview has been the widely used scale for assessing the caregivers burden.[13]

Although the nutritional and physical functional status problems in older adults with AD are of growing interest, their association with the caregivers' burden has been barely investigated. Concerning nutritional status indicators, only weight was previously studied. A prospective study conducted among community-dwelling AD patients living with their caregivers,[14] reported that weight loss significantly increases the caregivers burden. Otherwise, caregiver burden was a risk factor for weight loss in older outpatients suffering from mild to moderate Alzheimer's disease (AD) and living at home.[15] Regarding functional status, it was shown that the loss of functional abilities occurring in AD patients is closely linked to caregivers burden,[16] and also to the quality of life (QOL) of both the patients and caregivers.[17] A cross-sectional study,[18] revealed that both cognitive and functional impairments were directly associated with higher caregivers burden although the majority of the patients were in an early-stage of the disease.

Nevertheless, the link between other nutritional status indicators, besides weight and functional status, with caregivers´ burden remains to be explored in AD patients. Given the fact that both the nutritional and functional status impairments in AD older adults are potentially modifiable, there is a need to study their connection with caregivers´ burden. Therefore, this study aims to increase the knowledge regarding the association of both nutritional and functional status indicators with caregivers´ burden in community-dwelling older adults with Alzheimer's disease.

Participants and methods

Study design and sampling

This cross-sectional study was conducted at an outpatient psychogeriatric clinic and also at an Alzheimer's disease day care centre of a psychiatric hospital. Data were

gathered between April 2012 and September 2017. A systematic sampling approach was used, selecting all community-dwelling patients aged 65 years and older. The inclusion criteria were to have a diagnosis of dementia Alzheimer's disease, being at risk of undernutrition or undernourished according to the full form of the Mini Nutrition Assessment (MNA) score classification,[19] living with informal caregivers, and to provide an informed consent.

Informal caregivers were defined as non-professional persons, such as a family member, who provided care in a home setting for another person, and who usually provide most of the assistance and supervision that are necessary to fulfill the basic needs of community-dwelling people with dementia.[11]

Dementia was defined according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5),[20] and the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association,[21] and of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for "probable" or "possible" AD.[22] Consensus diagnosis of dementia was made at diagnostic meetings, including neurological, psychiatric and neuropsychological examinations, standard laboratory tests, and magnetic resonance tomography or computed tomography as well as evidence of social or occupational functional deficits. The existence of a severe acute illness or a known terminal illness in the last five years, and scoring less than 10 points in the Mini-Mental State Examination (MMSE), were set as exclusion criteria. A detailed history and examination by their primary care physicians were requested, including a comprehensive assessment of the patients' symptoms and concerns, and their social functioning. A trained psychiatrist then confirmed the diagnosis of AD for all patients based on the history, clinical presentation, evidence of progressive intellectual deterioration, and exclusion of other causes of dementia. Participants were considered to have mild-to-moderate dementia if MMSE score was ≥ 10 points and ≤ 26 points.[23] The study sample included 79 outpatients, as well as their 79 responsible caregivers, which were their spouses or other relatives.

Data collection and variable definition

Demographical and clinical data at the time of evaluation were retrieved from patients' clinical files. Sex, age, and education data were obtained for all outpatients as well as from their caregivers. Education level was determined by the number of completed school years and the following education categories were created: 0-4, and more than 4 years. For patients, marital status was categorized as single and non-single. Furthermore,

caregiver relationship with the patient was ascertained, and categorized as “spouses” and “other relatives”. A trained registered nutritionist collected all data.

Cognitive decline was assessed by the clock drawing test (CDT),[24] and the validated Portuguese version of the original MMSE[25] with cut-offs adjusted for the attained educational level.[26] The Shulman method was used to analyse the CDT performance,[27] and the cut-off points were the following: normal, 7 to 9 points; cognitive impairment, 0 to 3 points. The used MMSE were: individuals with no education, <15 points; 1 to 11 years of school completed, <22 points; and >11 years of school completed, <27 points.[26]

Patients self-perception of quality of life (QOL) was assessed using the European-Portuguese version Quality of Life-Alzheimer’s disease (QOL-AD) scale.[28] According to the instructions of the original instrument, the questionnaire was administered to the patient by interview. The questionnaire included 13 items such as physical health, energy, mood, memory, family, marriage, friends, and ability to do things for fun. All items are scored considering the patients current QOL responses and are scored on a 4-point Likert-type scale ranging from 1 to 4 (excellent), with total scores ranging between 13 (poor) and 52 points (excellent). According to the study sample, the following tertiles of QOL-AD were considered: poor/very poor, ≤25.0; fair,]25.0-31.0], and very good/good, >31.0 points.

The Zarit Burden-Interview was used for the assessment of the subjective burden experienced by AD patients caregiving.[29] The individual item-scores ranged from 1 (not at all strain/stressful/hardship) to 5 (very much of strain/stressful/hardship).[30] The total score ranges from 22 to 110. Cut-offs for caregivers overload were the following: with no overload, <46; mild overload, [46-56], and severe overload, >56 points.[30]

The anthropometric measurements of body weight, standing height, and calf girth were collected following standard procedures with the patients wearing light clothes and barefoot.[31] Body weight (in kilograms) was measured with a portable calibrated digital scale (Seca®, Model 770 1321004, Vogel & Hamburg, Germany) placed on a firm surface, with a resolution of 0.1 kg. Due to the difficulty in obtaining reliable height measurements, standing height was gathered from the value recorded in their national identity card. Calf girth (cm) was measured with a flexible plastic tape (Seca®, Model 201, Vogel & Hamburg, Germany) with a 0.1cm resolution. As previously described, calf girth of less than 31cm was considered as “low muscle mass”.[32]

Underweight was identified using the body mass index (BMI) cut-offs of the World Health Organization (WHO) criteria.[33] Undernutrition status was identified using the full Portuguese version of the MNA.[19] Patients were considered undernourished if the final

MNA score was <17 points, and they were considered at risk for undernutrition if the final MNA score was between 17 and 23.5 points.[34] Self-reported weight loss was ascertained from the following item from the MNA: "Weight loss during the last 3 months".

Bioelectrical impedance analysis (BIA) was conducted with patients in a supine position, on the right side of the body, with upper and lower limbs apart from the trunk.[35] Whole-body resistance (Rz) and reactance (Xc) were measured by tetrapolar device in ohms (Physiological Data Analyser System, Akerne 101®, Florence, Italy). The phase angle (PA) (degrees) was calculated. Patients were grouped in two PA categories according to the 50th percentile of sample distribution, stratified by sex: <3.2°, for women, and <3.6° for men.

The serum levels of 25(OH)D were evaluated through direct chemiluminescence immunoassay using ADVIA Centaur XP Vitamin D total assay reagent (Global Siemens Healthcare, Muenchen, Germany). A certified laboratory, Labco Portugal, was responsible for blood samples collection and analyses. All analyses were carried out in the same equipment. According to the US Institute of Medicine (IOM) cut-off points, patients were classified as presenting adequate 25(OH) D levels (≥50.0 nmol/L), as being at risk of inadequacy (30.0–49.9 nmol/L) or as being at risk of deficiency (<30.0 nmol/L).[36]

Muscle strength was assessed by hand grip strength (HGS), using a calibrated mechanical dynamometer (Smedley®, S Dynamometer, TTM, Tokyo, 100kg, resolution of 0.5 kgf), according to the American Society of Hand Therapists protocol.[37] Patients were asked to sit in a chair, with the arm by the side of the body and their shoulders adducted, and with their elbows flexed 90º and their forearms in a neutral position. Each patient performed one test trial, and the maximal value was recorded in kilogram-force (kgf) for a set of 3 contractions of the right hand. Patients were grouped in two HGS categories according to the 50th percentile of sample distribution stratified for sex. For women, HGS cutoffs were ≤10.2 kgf, and ≤22.4 kgf for men.

Physical performance was assessed by quantifying time to walk over a distance of 4.0 m. Patients were asked to walk at the usual pace along an unobstructed course. The gait speed (in m/s) was calculated for each patient by dividing the distance travelled four meter at usual pace, by the time to cover that distance in seconds.[38]

Sarcopenia status was identified using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)2 (2019) guidelines, as the presence of low strength (measured by HGS) plus low muscle quantity and quality.[39] Low muscle strength was classified as HGS <27kgf in men and <16kgf in women [39]. Low muscle quantity and quality mass were classified as appendicular skeletal muscle mass (in kilograms) <20kg

or 15kg in men or women, respectively.[39] The appendicular skeletal muscle mass (kg) was obtained using the bioelectrical impedance analysis equation of Sergi et al. (2015),[40] as follows: appendicular skeletal muscle mass (Kg) = - 3.964 + (0.227 × Rz) + (0.095 × weight) + (1.384 × sex) + (0.064 × Xc), with weight measured in kilograms, height measured in cm, and for sex, men = 1 and women = 0. Sarcopenia severity was further determined by low physical performance as measured by usual gait speed.[39] A gait speed of ≤0.8 m/s identified participants with poorer physical performance.[39]

Ethics

This research was conducted according to the guidelines established by the Declaration of Helsinki,[41] and the study protocol was approved by the institutional ethics and review board (9/2011). The patients and their caregivers were fully informed about the aim of the study and provided written informed consent. The legal representative was asked to read and sign the duplicated informed consent form if the patients were unable to give the informed consent.

Statistical analyses

Descriptive analyses were conducted to present the characteristics of the study sample according to caregivers Zarit Burden-Interview categories, namely with no overload, <46; mild overload, [46-56], and severe overload, >56 points.[30] Categorical data were compared by the chi-square test or Fisher`s exact test, and were expressed as a number of participants (percentage). Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the normality of variables distribution. Means and their standard deviation values were presented and were compared through ANOVA analysis. For age, the median and interquartile range were also calculated.

Multinomial logistic regressions were performed, using caregivers Zarit Burden-Interview categories as the dependent variable. Crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were estimated to quantify the associations of the patients nutritional and functional status indicators with each of the categories of Zarit Burden-Interview, having always the category “no overload” as the reference. Associations were adjusted for sex, age, education, marital status, and MMSE. Because of the low number of undernourished patients identified in this sample, the MNA results were not included in multinomial logistic regressions. All statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics 24 (SPSS, Inc., an IBM Company, Chicago, IL, USA).

Statistical significance was set at a *p*-value <0.05.

Results

The socio-demographic characteristics of the 79 study patients and of their 79 responsible caregivers are displayed in **Table 1**. Women represented more than half of both the patients group (59.4%) and the caregivers group (67%). Among this group, 60.7% were spouses, and 39.3% other relatives. Patients median age was 79 years (age range: 65-93 years) whereas caregivers median age was 65 years (age range: 37-88 years). Caregivers presented a higher attained educational level [mean (SD) 7.2 (3.9) years] compared to the patients group, with a mean educational attainment of 5.2 (3.2) years.

According to the Zarit Burden-Interview classification, more than a quarter of the caregivers presented severe overload, and 15.2% showed mild overload. Significant differences were found for the patients´ nutritional and functional status parameters, cognition and self-perception of quality of life according to caregivers burden categories (**Table 2** and **Table 3**). Compared to caregivers who experienced no overload, those who experienced severe overload were more likely to provide care to patients who presented weight loss of more than 3kg during the previous three months, lower calf girth, undernutrition risk, sarcopenia, and risk of vitamin D deficiency. Sarcopenia status was present in 46.8% of the patients (n = 37), and of these, 43.2% were more prone to have caregivers severe overload. With respect to vitamin D status, only 13.9% of the patients had adequate levels of vitamin D (≥50.0 nmol/L), and approximately one half (48.1%) patients were at risk of vitamin D deficiency (<30.0 nmol/L). In addition, caregivers who experienced significantly severe overload were more likely to have patients at risk of vitamin D deficiency (<30.0 nmol/L) (75.0%), than caregivers who experienced no overload (32.6%). Concerning the patients´ functional status parameters, significant differences were found according to caregivers burden categories. Caregivers who experienced significantly severe overload were more likely to have patients presenting lower gait speed (62.5%), compared to caregivers who experienced no overload (30.2%). Furthermore, caregivers who experienced severe overload were also more likely to provide care to patients who presented poor or very poor self-perception of their quality of life (58.3%) compared to caregivers who experienced no overload (25.6%).

The results of multinomial logistic regressions for nutritional and functional status parameters shown that severe caregivers burden was strongly associated with patients

weight loss >3kg during the previous three months (OR = 7.34; 95% CI: 2.02-26.65), low values of calf girth (OR = 3.20; 95% CI: 1.03-9.93), sarcopenia status (OR = 3.50; 95% CI: 1.09-11.22), low gait speed values (OR = 3.83; 95% CI: 1.18-12.47), and poor or very poor self-perception of quality of life (OR = 6.36; 95% CI: 1.50-26.93). Otherwise, overweight (OR = 0.21; 95% CI: 0.05-0.83 was related to lower odds of severe caregiver burden.

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients and informal caregivers, according to the caregivers burden.

	Caregivers burden by Zarit Burden-Interview			
	Severe overload (n = 24)	**Mild overload** (n = 12)	**No overload** (n = 43)	***P***
Patients				
Females, %	70.8	75.0	48.8	0.061
Age (years), mean (SD)	78.4 (7.6)	78.0 (7.5)	78.2 (5.9)	0.982
Education (years), n (%)				
0-4	20 (83.3)	9 (75.0)	32 (74.4)	0.423
>4	4 (16.7)	3 (25.0)	11 (25.6)	
Marital status, n (%)				
Single	11 (45.8)	1 (8.3)	16 (37.2)	0.648
Not single	13 (54.2)	11 (91.7)	27 (62.8)	
Informal caregivers				
Females, %	66.7	58.3	69.8	0.737
Age (years), mean (SD)	59.5 (14.9)	64.9 (15.0)	64.5 (13.5)	0.349
Education (years), n (%)				
0-4	12 (50.0)	7 (58.3)	23 (53.5)	0.821
>4	12 (50.0)	5 (41.7)	20 (46.5)	
Caregiver relationship, n (%)				
Spouses	13 (54.2)	9 (75.0)	26 (60.5)	0.708
Other relatives	11 (45.8)	3 (25.0)	17 (39.5)	

Abbreviation: SD, standard deviation deviation.

Table 2. Nutritional and functional status parameters, cognition, self-perception of quality of life according to caregivers burden.

	Caregivers burden by Zarit Burden-Interview			
	Severe overload (n = 24)	**Mild overload** (n = 12)	**No overload** (n = 43)	***P***
Nutritional status parameters				
Weight loss (kg), n (%)				
1-3	9 (37.5)	4 (33.3)	27 (62.8)	0.035
>3	15 (62.5)	8 (66.7)	16 (37.2)	
Body mass index (WHO classification), n (%)				
Underweight	5 (20.8)	5 (41.7)	21 (48.8)	0.049
Normal weight	12 (50.0)	4 (33.3)	14 (32.6)	
Overweight/Obesity	7 (29.2)	3 (25.0)	8 (18.6)	
Calf girth (cm), n (%)				
>31	11 (45.8)	8 (66.7)	31 (72.1)	0.037
≤31	13 (54.2)	4 (33.3)	12 (27.9)	
Mini Nutritional Assessment, n (%)				
Undernutrition risk	18 (75.0)	9 (75.0)	42 (97.7)	0.005
Undernutrition	6 (25.0)	3 (25.0)	1 (2.3)	
Phase angle (°), n (%)				
Women ≥3.2, Men ≥3.6	13 (54.2)	5 (41.7)	25 (58.1)	0.675
Women <3.2, Men <3.6	11 (45.8)	7 (58.3)	18 (41.9)	
Sarcopenia, n (%)				
Non-sarcopenic	8 (33.3)	8 (66.7)	26 (60.5)	0.047
Sarcopenic	16 (66.7)	4 (33.3)	17 (39.5)	0.047
Vitamin D status (nmol/L 25(OH)D), n (%)				
Adequacy (≥50.0 nmol/L 25(OH)D)	4 (16.7)	2 (16.7)	5 (11.6)	0.042
At risk of inadequacy (30.0-49.9 nmol/L 25(OH)D)	2 (8.3)	4 (33.3)	24 (55.8)	
At risk of deficiency (< 30.0 nmol/L 25(OH)D)	18 (75.0)	6 (50.0)	14 (32.6)	
Functional status parameters				
Hand grip strength (kgf), n (%)				
Women >10.2, Men >22.4	9 (37.5)	5 (41.7)	25 (58.1)	0.096
Women ≤10.2, Men ≤22.4	15 (62.5)	7 (58.3)	18 (41.9)	
Gait speed (m/s), n (%)				
≥0.4	9 (37.5)	8 (66.7)	30 (69.8)	0.013
<0.4	15 (62.5)	4 (33.3)	13 (30.2)	
Cognition, and self-perception of quality of life				
Mini-Mental State Examination, mean (SD)	18.2 (5.4)	21.0 (3.9)	19.5 (4.5)	0.236
Self-perception of quality of life, n (%)				
Very good/Good	4 (16.7)	2 (16.6)	17 (39.5)	0.006
Fair	6 (25.0)	5 (41.7)	15 (34.9)	
Poor/Very poor	14 (58.3)	5 (41.7)	11 (25.6)	

Abbreviation: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; SD, standard deviation.

Table 3. Multinomial logistic regression models of association between patients nutritional and functional status parameters, self-perception of quality of life and caregivers burden.

	Caregivers burden by Zarit Burden-Interview			
	Mild overload		Severe overload	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted[1] OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted[1] OR (95% CI)
Nutritional status parameters				
Weight loss (kg)				
1-3	1.00	1.00	1.00	1.00
>3	2.36 (0.64-8.70)	2.78 (0.64-12.12)	8.43 (2.44-29.12)	7.34 (2.02-26.65)
Body mass index (WHO classification)				
Underweight	1.31 (0.23-7.40)	0.83 (0.11-5.85)	1.02 (0.28-3.65)	0.77 (0.18-3.26)
Normal weight	1.00	1.00	1.00	1.00
Overweight/Obesity	0.83 (0.19-3.65)	0.50 (0.09-2.86)	0.27 (0.08-0.96)	0.21 (0.05-0.83)
Calf girth (cm)				
>31	1.00	1.00	1.00	1.00
≤31	1.29 (0.32-5.09)	1.08 (0.22-5.21)	3.05 (1.07-8.66)	3.20 (1.03-9.93)
Phase angle (°)				
Women ≥3.2, Men ≥3.6	1.00	1.00	1.00	1.00
Women <3.2, Men <3.6	1.94 (0.53-7.11)	2.44 (0.55-10.74)	1.17 (0.43-3.21)	1.19 (0.39-3.60)
Sarcopenia				
Non-sarcopenic	1.00	1.00	1.00	1.00
Sarcopenic	0.76 (0.19-2.94)	0.91 (0.19-4.38)	3.05 (1.07-8.70)	3.50 (1.09-11.22)
Vitamin D status (nmol/L 25(OH)D)				
Adequacy ≥50.0	1.00	1.00	1.00	1.00
At risk of inadequacy 30.0-49.9	0.41 (0.06-2.93)	0.37 (0.04-3.30)	0.10 (0.01-0.73)	0.10 (0.01-0.76)
At risk of deficiency <30.0	1.07 (0.16-7.15)	0.81 (0.08-8.02)	1.60 (0.36-7.12)	1.44 (0.25-8.22)

(continue)

Table 3. *(continued)*

	Caregivers Burden by Zarit Burden-Interview			
	Mild overload		Severe overload	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted[1] OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted[1] OR (95% CI)
Functional status parameters				
Hand grip strength (kgf)				
Women >10.2, Men >22.4	1.00	1.00	1.00	1.00
Women ≤10.2, Men ≤22.4	1.94 (0.53-7.11)	1.92 (0.46-8.02)	2.31 (0.83-6.45)	2.42 (0.82-7.14)
Gait speed (m/s)				
≥0.4	1.00	1.00	1.00	1.00
<0.4	1.15 (0.29-4.52)	1.30 (0.24-6.87)	3.84 (1.34-11.01)	3.83 (1.18-12.47)
Self-perception of quality of life				
Very good/Good	1.00	1.00	1.00	1.00
Fair	0.12 (0.02-0.55)	6.51 (0.87-48.69)	0.05 (0.01-0.20)	1.61 (0.34-7.56)
Poor/Very poor	0.20 (0.01-2.51)	1.70 (0.23-12.40)	0.15 (0.02-1.12)	6.36 (1.50-26.93)

"No overload" of Zarit Burden-Interview is the reference category and therefore it is not presented in the table.

[1] Each model was adjusted for gender (categorical), age (continuous), education (categorical), marital status (categorical), Mini Mental State Examination (continuous).

Abbreviations: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CI, confidence intervals; OR, odds ratio.

Discussion

In this cross-sectional study, weight loss more than 3kg during the previous three months, low calf girth, and low gait speed values were directly associated with a higher risk of caregivers´ burden in community-dwelling older adults with Alzheimer`s disease. It was also observed that caregivers who experienced severe overload were more likely to provide care to patients who presented sarcopenia status, and who have poor or very poor self-perception of their quality of life. The present results were adjusted for sex, age, education, marital status, and cognitive function.

The most recent Global Action Plan from the WHO highlights the existing gap between eminent needs and the actual provision of prevention, treatment, and care for dementia.[42] It is known that nutritional-problems and the loss of functional abilities occurring in the course of AD, strongly impact the health and quality of life of both the patients and caregivers, heightening the caregivers burden.[17] In this regard, the present study adds to the existing evidence that specific nutritional and functional parameters are strongly related to higher risk of caregivers´ burden. This has clinical relevance in community-dwelling AD older adults, given the fact that both are potentially modifiable.

In the course of the AD, involuntary weight loss could be a consequence of the inability to purchase food, as well as of cooking meals or the tendency to forget to eat.[43] Concerns related to weight changes and understanding nutritional needs,[44] implies a major influence on the caregivers burden.[44] Many caregivers, provide high levels of attention while suffering emotional *stress* and physical strain as a result of their responsibilities.[45] It is also possible, due to AD behavioral abnormalities, and effects of pharmacotherapy, caregivers who consider themselves overburdened are not willing to invest adequate resources in order to allow AD patients to properly nourish themselves.[14] These facts probably explain the association of the weight loss more than 3kg during the last three months with severe caregivers´ burden, found in the present study.

Furthermore, there is increasing evidence showing that genetic factors and pathophysiological mechanisms changes occurred in specific brain regions, and inflammatory processes may be also responsible for nutritional-problems in dementia AD patients,[5,46] leading to a reduction of muscle mass, a decreased of physical activity, accelerating age-related changes in the body composition. [5,47] According to Landi et al., [48] calf girth is a powerful indicator of muscle mass in older adults and is directly related to functional performance among community-dwelling older adults. These facts further explain the strong association of low values of calf girth, and sarcopenia status with

severe caregivers burden found in this study.

Taking in account that vitamin D deficiency is one of the most common medical conditions in adults,[49] closely linked to muscle weakness in older adults,[49] it was also investigated. Indeed, a higher proportion of patients were found to be at risk of vitamin D deficiency (n = 38, 48.1%). Vitamin D plays an essential role in cognitive and neuromuscular function and low levels of vitamin D are associated with a reduced neuronal function in the caudal primary motor cortex,[50] contributing to explain the pathophysiology of gait disorders in older adults.[50] In fact, the present study revealed that caregivers who experienced severe overload were more prone to give care to patients at risk of vitamin D inadequacy, and having lower gait speed values. This result was expected, because it is known that older adults in the early stages of dementia AD presents gait speed impairments,[51] leads to instability and falls, increasing the needs of caregivers supervision or task orientation,[52] heightening the caregivers burden.[53]

Considering that sarcopenia is known to be associated with a worse prognosis and negative clinical outcomes, it was also explored in this study. Recently, a study conducted among outpatients with AD showed that higher age, lower BMI, and lower MMSE score were positively associated with sarcopenia.[54] In the present study it was found that more than half of patients presented sarcopenia (46.8%), and according to BMI classification, 39.2% were underweight. This contributes to explain the stronger association of sarcopenia status with severe caregivers burden found in this study.

With respect to self-perception of quality of life, patients having poor or very poor perception of their QOL also had higher odds of higher caregivers burden. In line with our results, it was previously reported that in AD patients the perception of quality of life was strongly associated with caregivers burden.[55]

The purpose in conducting this study is that AD older adults with a poor nutritional and functional status may be perceived as burdensome by caregivers,[15,18] and these conditions are both potentially modifiable. Additionally, dementia imposes a huge economic burden for caregivers and healthcare professionals.[8,56] Supporting this, a more recent study highlighted the need for a stronger focus on quality of life in AD patients research, including the caregivers burden.[57]

Some limitations should be pointed out. The cross-sectional design did not allow to determine cause-effect relationships. Secondly, the patients were at mild-to-moderate stage of AD, thus these findings may not be generalized to more severely demented patients. Thirdly, the patients and caregivers co-morbidities were not evaluated, and considering that depressive symptoms are commonly observed in dementia AD patients,

may significantly increase the caregivers burden.[58] Fourth, the low sample size of this study may have impaired the identification of significant associations, as is the case of the relation of vitamin D with the burden of the caregivers. Although results were adjusted for a considerable set of factors, residual confounding could not be ignored. In future research, other factors that interfere in the caregivers´ burden assessment, such as patients and their caregivers socio-economic status, other comorbidities, usual drug prescriptions, and antipsychotic medications should be considered.

Otherwise, this study has several strengths. It was the first to further knowledge, on the association of a set of both nutritional and functional status indicators with caregivers´ burden, in a sample of community-dwelling older adults with Alzheimer's disease. Additionally, caregivers´ burden was evaluated using the Zarit-Burden Interview, which is a well recognized tool to assess the caregivers´ burden of older adults.[13]

Considering the strong association found in the present study between nutritional and functional status indicators in community-dwelling AD older adults with caregivers´ burden, present results reinforces the need to develop appropriate strategies for dementia AD care, that should include not only the nutrition assessment but also the assessment of functional status and the quality of life. A more recent cross-sectional study,[59] conducted in older community-dwellers, also revealed that a poor nutritional status is independently associated with the caregivers burden than cognitive and physical disability. The present data contributed to clarify the association between a set of both nutritional and functional parameters with caregivers´ burden in dementia AD cases.

In conclusion, weight loss more than three kilograms during the previous three months, low calf girth, sarcopenia status, at risk of vitamin D inadequacy, low gait speed, and poor or very poor self-perception of the quality of life were associated with severe caregivers burden in community-dwelling Alzheimer`s disease older adults. These results are of major relevance, to reinforce the need for a focus on assessment of the patients both nutritional and functional status parameters as a possibility to relieve caregivers burden and to delay institutionalization.

Acknowledgements

We are grateful to Dr. António Leuschner MD PhD, Director in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dra. Rosa Encarnação BSc, Psychiatrics Geriatric Director, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. João Freitas MSc, Psychiatrics Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of

Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. Adriano Grammary BSc, Psychiatrics Geriatric in Centro Hospitalar Conde de Ferreira, in Porto, Portugal, Margarida Sotto Mayor PhD, Nurse Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, and all collaborators for their contribution to the realization of this work.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

References

1. World Health Organization (WHO). Dementia - Key facts. Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia Web site. Published 2019.

2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. The Global Economic Impact of Dementia. Retrieved from https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018 Web site. Published 2018.

3. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *The Lancet.* 2015;385(9967):540-548.

4. Wolters FJ, Tinga LM, Dhana K, et al. Life Expectancy With and Without Dementia: A population-based study of dementia burden and preventive potential. *American Journal of Epidemiology.* 2019;188(2):372-381.

5. Alzheimer's Association. Alzheimer`s disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2019;15(3):321-387.

6. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. *World Alzheimer report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: Coverage, quality and costs now and in the future.* London, England: Alzheimer's Disease International (ADI);2016.

7. Boyle P, Buchman A, Wilson R, Leurgans S, Bennett D. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives of Neurology.* 2009;66(11):1339-1344.

8. Chiao C-Y, Wu H-S, Hsiao C-Y. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int Nurs Rev* 2015;62:340-350.

9. Mole L, Kent B, Abbott R, Wood C, Hickson M. The nutritional care of people living with dementia at home: A scoping review. *Health & Social Care in the Community.* 2018;26(4):e485-e496.

10. Cotelo N, Rodríguez N, Pérez J, Iglesias J, Lago M. Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease patients in Spain. *Pharm Pract (Granada).* 2015 13(2):521.

11. Etters L, Goodall D, Harrison BE. Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(8):423-428.

12. Dang S, Badiye A, Kelkar G. The dementia caregiver - a primary care approach. *South Med J.* 2008;101 1246-1251.

13. Zarit S, Reever K, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist.* 1980;20:649-655.

14. Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Andrieu S, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(suppl):637S-642S.

15. Bilotta C, Bergamaschini L, Arienti R, Spreafico S, Vergani C. Caregiver burden as a short-term predictor of weight loss in older outpatients suffering from mild to moderate Alzheimer's disease: a three months follow-up study. *Aging & Mental Health.* 2010 14(4):481-488.

16. Canonici AP, Andrade LP, Gobbi S, Santos-Galduroz RF, Gobbi LT, Stella F. Functional dependence and caregiver burden in Alzheimer's disease: a controlled trial on the benefits of motor intervention. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society.* 2012 12(3):186-192.

17. Landeiro F, Walsh K, Ghinai I, et al. Measuring quality of life of people with predementia and dementia and their caregivers: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019082.

18. Kang HS, Myung W, Na DL, et al. Factors associated with caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig.* 2014;11(2):152-159.

19. Nestle Nutrition Institute. MNA - Mini Nutritional Assessment - Portuguese.

Retrieved from http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_portuguese.pdf Web site. Accessed, 2019-08-15., 2019.

20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

21. McKhann G DD, Folstein M et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer`s Disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer`s Disease. *Neurology.* 1984;34:939-944.

22. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2011;7(3):263-269.

23. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G, European Task Force Group. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2008 7(5):436-450.

24. Ricci M, Pigliautile M, D'Ambrosio V, et al. The clock drawing test as a screening tool in mild cognitive impairment and very mild dementia: a new brief method of scoring and normative data in the elderly. *Neurol Sci.* 2016;37(6):867-873.

25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.

26. Morgado J, Rocha CS, Maruta C, Guerreiro M, Martins IP. Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse.* 2009;9(2):10-16.

27. Shulman K. Clock-Drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:548-561.

28. Bárrios H, Verdelho A, Narciso S, Pereira M, Logsdon R, Mendonça A. Quality of life in patients with cognitive impairment: validation of the Quality of Life–Alzheimer's Disease scale in Portugal. *Int. Psychogeriatr./ IPA.* 2013;25(7):1085-1096.

29. Gonçalves-Pereira M, Zarit S. The Zarit Burden Interview in Portugal: Validity and Recommendations in Dementia and Palliative Care. *Acta Med Port* 2014;27(2):163-165.

30. Cruz Sequeira CA. Adaptação e validação da Escala de Sobrecarga do Cuidador de Zarit. *Revista de Enfermagem.* 2010;II(12):9-16.

31. Lee RD, Nieman DC. Anthropometry. In: Lee RD, ed. *Nutritional Assessment.* 6th

ed. New York: McGraw-Hill; 2013:166-209.

32. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *JAGS.* 2003 51(8):1120-1124.

33. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation Vol 894;.* 2000.

34. Vellas B, Guigoz Y, Garry P, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999;15(2):116-122.

35. Chumlea, W.C., Sun, S.S. Bioelectrical impedance analysis. In: Heymsfield, S.B., Lohman, T.G., Wang, Z.M., Going, S.B., eds. *Human Body Composition.* 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005:79-88.

36. Ross A, Taylor C, Yaktine A, Del Valle H. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. In. Washington (DC): Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium.; 2011.

37. Fess E. *Grip Strength.* 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992.

38. Abellan Van Kan G, Bonnefoy M, Nourhashemi F, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):881-889.

39. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019;48(1):16-31.

40. Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667-673.

41. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Published 2008. Updated acessed, 2019-12-15.

42. Word Health Organization. Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia. In. Geneva, Switzerland: Word Health Organization; 2017.

43. Tracy A, Jarrard L, Davidson T. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res* 2001;127:13–23.

44. Heather H. Keller R, PhD, FDC, Dana Smith B, Cara Kasdorf B, et al. Nutrition

education needs and resources for dementia care in the community. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dement.* 2008;23(1).

45. Kim H, Chang M, Rose K, Kim S. Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *J Adv Nurs.* 2012;68(4):846-855.

46. Trushina E. Alzheimer's disease mechanisms in peripheral cells: Promises and challenges. *Alzheimers Dement (N Y) 2019 Oct 23;5:652-660 doi: 101016/jtrci201906008 eCollection 2019.* 2019;Oct 23:652-660.

47. Sugimotoa T, Onoc R, Muratac S, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnestic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13:718-726.

48. Landi F, Onder G, Russo A, et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr.* 2014;33(3):539-544.

49. Holick M, Nimitphong H. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:7-14.

50. Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, Hachinski V, Montero-Odasso M, Team W. Vitamin D and caudal primary motor cortex: a magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One.* 2014;9(1):e87314.

51. Gras L, Kanaan S, McDowd J, Colgrove Y, Burns J, Pohl P. Balance and gait of adults with very mild Alzheimer's disease. *J Geriatr Phys Ther.* 2015;38(1):1–7.

52. Cedervall Y, Halvorsen K, Aberg AC. A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with Alzheimer's disease. *Gait & Posture.* 2014;39(4):1022-1027.

53. Rolland Y, Cantet C, Barreto P, Cesari M, Abellan van Kan G, Vellas B. Predictors of decline in walking ability in community-dwelling Alzheimer's disease patients: Results from the 4-years prospective REAL.FR study. *Alzheimers Res Ther.* 2013;Oct 29; 5(5)(52):1-9.

54. Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Frontiers in Neurology.* 2018;9:710.

55. Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos C, Schneider L. Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18:917-927.

56. Cantarero-Prieto D, Leon PL, Blazquez-Fernandez C, Juan PS, Cobo CS. The

economic cost of dementia: A systematic review. *Dementia (London).* 2019:1471301219837776.

57. Schumann C, Alexopoulos P, Perneczky R. Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019.

58. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24:461-472.

59. Tana C, Lauretani F, Ticinesi A, et al. Impact of Nutritional Status on Caregiver Burden of Elderly Outpatients. A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2019;11(2).

Artigo III

Vicente de Sousa, O., Soares Guerra, R., Sousa, A.S., Pais Henriques, B., Pereira Monteiro, A., Amaral, T.F. Impact of Nutritional Supplementation and Psychomotor Program on Patients with Alzheimer`s Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2017; Sep;32(6):329-341. doi: 10.1177/1533317517705221. Epub 2017 Apr 26. *[publicação on line]*.

Abstract

This study aims to evaluate the impact of oral nutritional supplementation (ONS) and a psychomotor rehabilitation program on nutritional and functional status of community-dwelling patients with Alzheimer Disease (AD). A 21-day prospective randomized controlled trial was conducted and third intervention group performed a psychomotor rehabilitation program. Patients were followed-up for 180 days. Mean (standard deviation) of Mini Nutritional Assessment (MNA) increased both in the nutritional supplementation group (NSG; n=25), 0.4 (0.8), and in nutritional supplementation psychomotor rehabilitation program group (NSPRG; n=11), 1.5 (1.0), *versus* -0.1 (1.1) in the control group (CG, n=43), *P*<.05. Further improvements at 90-day of follow-up, for MNA in NSG:1.3 (1.2) and NSPRG:1.6 (1.0) *versus* 0.3 (1.7) in CG (*P*<.05) were observed. General linear model analysis showed that the NSG and NSPRG ΔMNA score improved after intervention, at 21-days and 90-days, was independent of the MNA and Mini-Mental State Examination scores at baseline (*P*>.05). The ONS and a psychomotor rehabilitation program have a positive impact on long-term nutritional and functional status of patients with AD.

Keywords:

Alzheimer`s disease, community-dwelling, Mini Nutritional Assessment, undernutrition, oral supplementation, psychomotor rehabilitation program.

Introduction

Although nutritional deficiencies are very common in older adults, especially among patients with probable Alzheimer`s disease (AD), they are quite often underrecognised.[1] In the early stages of AD, various nutritional problems may occur leading to reduced dietary intake, weight loss and undernutrition.[2-4] The prevalence of weight loss in older patients with AD is high,[5] estimated to affect approximately 25% to 45% of patients[3, 6] and increases directly with disease severity.[7] Involuntary weight loss is a highly frequent preclinical marker in AD,[6, 8, 9] has a strong negative impact on health status and quality of life[3, 6, 10] and has been associated with rapid functional[11, 12] and cognitive decline[12, 13] in community-dwelling patients with AD.[10-14]

Some studies have shown that circa 3% of mild to moderate[8] and half of patients

with severe AD were undernourished.[1] Moreover, a recent review by Vandewoude *et al*.[3] showed that 26% to 80% of community-dwelling patients with AD were at risk of undernutrition by the Mini Nutritional Assessment (MNA) score. This high prevalence is worrying because undernourished patients with AD are more prone to adverse outcomes, such as increased risk of loss of muscle mass,[12] reduced muscle strength and muscle function,[12] impaired autonomy,[8] worse cognition,[8, 12] higher rates of infection,[12] skin ulcers,[12] increased burden of disease[12, 15, 16] and use of healthcare resources.[16] Taking this into account, the screening, diagnosis and treatment of undernutrition in community-dwelling patients with AD must be a priority for health professionals.

A systematic review from 2013 by Allen *et al*. [15] showed that providing oral nutritional supplementation (ONS) has a positive effect on weight gain and cognition at follow-up in older people with dementia. Recent guidelines on nutrition in dementia by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism[2] recommended ONS to improve nutritional status but not to ameliorate cognitive impairment or prevent cognitive decline. Indeed, a considerable body of evidence resulting from experimental studies has shown that there is a short term positive effect of ONS on nutritional status as assessed by the MNA score[17, 18] or through anthropometrical indicators such as body weight,[17-20] body mass index (BMI),[18, 19, 21] triceps skinfold thickness (TST),[18, 19, 21] mid-upper arm circumference,[19, 21] mid-upper arm muscle circumference (MUAMC),[19] and fat-free mass (FFM).[17] Additionally, randomized controlled trials showed that a physical exercise program[22] or a teaching and training intervention[23] for patients with AD[22] or dementia[23] had a positive effect on their nutritional status, MNA score,[23] BMI[23] and body weight,[23] and also on the Katz Index of activities of daily living (ADLs).[22]

It was consistently reported by Manckoundia *et al.*,[24] Mazoteras Munoz *al*,[25] and Gras *et al.*,[26] that 9% to 52% of patients with AD have gait and balance disorders.[24] Gait speed (GS) impairment is a clinical marker of AD[27] and, an early physical therapy intervention may slow gait disorders improving functional independence.[26] While these results are promising, it is of major relevance to explore whether these strategies are effective to prevent nutritional and functional status impairment or cognitive decline.

However, the effectiveness of an ONS intervention associated with a psychomotor rehabilitation program on nutritional, functional and cognitive parameters in undernourished or nutritionally at risk community-dwelling patients with AD remains to be seen. Therefore, the present study aims to investigate the impact of a 21-day ONS and a psychomotor rehabilitation program on nutritional status and body composition, physical performance (muscle function), muscle strength and cognitive status in probable mild

community-dwelling patients with AD at 6-month follow-up.

Participants and Methods

Sample and Study Design

A prospective randomized controlled study was conducted in outpatients with AD from a psychogeriatric department of a psychiatric hospital in an intervention group and in a control group (CG). A third intervention group from an AD day care center was formed. A 21-day intervention program and a follow-up, which lasted for 6 months from baseline, were conducted. Outpatients with AD from the psychogeriatric department were consecutively recruited and randomized into 2 groups: the nutritional supplementation group (NSG, n=25) to receive once a day a small volume energy-dense liquid ONS (125 mL, 2.4 kcal/mL) plus standard dietetic advice (SDA), and the CG (CG, n=43) that received only SDA. A third intervention group was constituted of patients from an AD day care center, where participants were recruited on a convenience basis. This nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group (NSPRG, n=11) received the same 21-day ONS, SDA, and also a customized psychomotor rehabilitation program.

Eligibility criteria were set as the existence of a diagnose of probable AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer Disease and Related Disorders Association criteria[28] and dementia was defined according to the *Diagnostic Statistics Mental Disorders* (Fifth Edition).[29] To confirm the diagnosis of dementia, a detailed history and examination by the primary care physician was required, including a comprehensive assessment of the patient`s symptoms and concerns, and their social functioning. Neurological and psychiatric examinations, including standard laboratory tests and magnetic resonance tomography or computed tomography were also performed. A trained psychiatrist then confirmed the diagnosis of AD for all participants. Participants were considered to have mild to moderate dementia if Mini Mental State Examination (MMSE) score was ≥ 10 points and ≤ 26 points.

Moreover, only subjects with 65 years of age or more, presenting weight loss higher than 5% of body weight in the previous year, being at risk of undernutrition or undernourished according to MNA score classification, having an active caregiver, living at home with their family, and willing to commit to the 6-month study period were recruited.

Exclusion criteria were blindness or/and deafness, no identified caregiver, severe acute illness or a known terminal illness, diagnosis of cancer in the last 5 years, enteral or

parenteral nutritional support, dietary advice or use of ONS in the preceding month, participation in a rehabilitation program, unable to walk for at least 4 m without assistance, use of a gait aid and being unable to follow instructions concerning the testing procedure for GS and the handgrip strength (HGS) measurements.

All 87 participants who fulfilled the inclusion criteria were invited to participate. Of these, 8 (9.1%) were not included because they did not complete the trial, 1 of the 26 patients enrolled in the NSG died, 3 of the 15 patients enrolled in the NSPRG dropped out of the study, and 1 was admitted to a nursing home; of the 46 patients enrolled in the CG, 1 dropped out at the beginning of the study and 2 died before a third evaluation.

This research was conducted according to the Declaration of Helsinki[29] and was approved by the institutional ethics review board (number 9/2011). All study participants and their legal tutors gave their informed consent.

Nutritional Intervention

During the study, participants from the NSG and the NSPRG consumed daily at midmorning a small volume high protein energy-dense liquid ONS (125 mL) containing 300 kcal/day (12 g protein, 37.1 g carbohydrates, and 11.6 g fat). This ONS was available in 4 flavours (strawberry, chocolate, vanilla and coffee) and was given to each participant in the original packaging, with a straw. The caregivers kept an adherence diary where they recorded the intake amount of ONS immediately after consumption.

Psychomotor Rehabilitation Program

For the psychomotor rehabilitation program, participants of the NSPRG were divided into 2 different session schedules according to their baseline psychomotor performance scores, MMSE score, behavior disturbances, and affinity between participants. Although in the European countries this program is commonly called as neuropsychomotricity and used to stimulate children affected by neurodevelopmental disorders,[30,31] a specific geriatric psychomotor rehabilitation program was developed for patients with AD, including a multicomponent/modular therapy program with targeted objectives, consisting of attentional tasks, strength, tonicity, static and dynamic balance exercises, body awareness, spatial and temporal restructuration, immediate and working memories and praxis, fine motor skills, and gross motor skills.[32, 33] The sessions consisted of 1 hour × twice week exercises in the morning and each participant completed 12 sessions. A psychomotor therapist conducted all the sessions.

All the participants from the studied groups consumed their regular diet and

received SDA from the same nutritionist. The aim was to promote adequate energy and nutrient intake, by addressing issues such as information about the importance of the nutrition in AD, behavioral changes during meals, loss of appetite and how to detect swallowing difficulties.

After discontinuing intervention on the 21*st* day, all participants were followed-up and were re-evaluated at 90 and 180 days since baseline (Figure 1).



Nutritional supplementation group (NSG):
21 days/once a day small volume energy-dense liquid oral nutritional supplementation
Nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group (NSPRG):
21 days/once a day small volume energy-dense liquid oral nutritional supplementation + customized psychomotor rehabilitation program + standard dietetic advice
Control group (CG):
Standard dietetic advice

Figure 1. Study Design.

Data Collection

Nutritional, functional and cognitive status parameters were considered in order to compare the groups at baseline and to measure outcomes. Nutritional status was evaluated through body weight, BMI, TST, MUAMC, FFM, FFM index, fat mass, phase angle (PA), and the MNA full-form score.

Body weight (kg) was determined with a portable calibrated digital scale, with a resolution of 0.1 kg (Seca, Model 770 1321004, Vogel&Hamburg, Germany), with patients wearing light clothes and barefoot. Due to the difficulty in obtaining reliable height measurements, height was obtained from the value recorded in their national identity card. The TST (mm) was measured with a Lange® calliper (Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland) with a resolution of 0.2 mm.[34] Muscle mass was estimated through MUAMC (cm) and assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) (Physiological Data

Analyser System, Akern 101, Florence, Italy). All anthropometric measurements were performed by the same trained researcher using standard methods.[35] Bioelectrical impedance analysis was assessed on the right side of the body in the supine position.[36] The PA (degrees) and FFM were calculated.[37] According to the MNA total score, patients were categorized as undernourished (MNA<17) or at risk of undernutrition (MNA = 17.1-23.5).[38]

Muscle strength was measured as nondominant HGS using a calibrated TTM ORIGINAL SMEDLAY`S DYNAMO METER (100 kg TOKYO, resolution of 0.5 kgf), according to the American Society of Hand Therapists protocol.[39] The HGS measurements were taken with the participant in sitting position and with the arm by the side of the body and the forearm stretched to an angle of 90º. Each participant performed 1 test trial and then 3 test measurements were taken with a 1-minute interval between them, and the maximum value was recorded. Muscle function was evaluated by GS (m/s) at usual pace, using the cutoffs proposed by the International Academy on Nutrition and Aging expert panel[40]: GS≤0.8 m/s (5 seconds to perform a 4-m course) for both men and women.

Autonomy in ADLs was assessed with the Barthel Index (BI).[41] The maximum score is 100 and the minimum is 0 (total dependence). Independence in basic and instrumental ADLs (IADLs) was evaluated with the Lawton and Brody Scale.[42] The higher the score the worse the autonomy and the independence. A score above 20 indicates a severe dependence and the minimum score is 8, signifying independence.

Cognitive impairment was evaluated through the clock drawing test (CDT)[43, 44] and the MMSE tool score.[45] For the CDT, participants were asked to draw a clock face and place all the numbers on it, and upon completion “make the clock say 10 minutes after 11”. The clock face was scored by dividing it into 8s, beginning with a line through the number 12 and the centre of the circle. One point was given for placing each of the numbers 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, and 11 in the proper octant of the circle, and 1 point each was given for drawing a short hand pointing to the 11 and a long hand pointing to the 2. A normal score ranges between 7 and 9 points. A score of 0 to 3 points was considered to be indicative of clinically significant cognitive impairment. The MMSE screening assesses orientation, memory and other cognitive skills, providing a total score ranging from 0 to 30, with higher scores indicating better cognitive status. A score of <20 points is usually considered to be indicative of clinically significant cognitive impairment. The previously validated normative cutoff values for the Portuguese population adjusted to education level were used[46]: zero years of schooling (MMSE ≤ 15), 1-11 years of schooling (MMSE

≤ 22) and more than 11 years of schooling (MMSE ≤ 27).

Data Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the variables distribution. Means (standard deviations [SD]) were calculated for continuous variables. Categorical variables were reported as frequencies. Differences in categorical data were evaluated by Pearson χ^2 test or Fisher exact test. Comparison of baseline characteristics between the 3 groups and the differences between groups after intervention were carried out using the Mann-Whitney U test, the independent samples Student *t*-test or the Wilcoxon test, as appropriate. Changes in MNA score (∆MNA) between NSG, NSPRG and CG at 21, 90, and 180 days were calculated as follows: 21 days minus baseline, 90 days minus baseline, and 180 days minus baseline. All ∆MNA at 21, 90, and 180 days values were log-transformed (base-e logarithm), prior to mixed and general linear model (GLM) analysis. The GLM method was used to examine the differences in ∆MNA at 21, 90, and 180 days for NSG, NSPRG, and CG, respectively. In this analysis, NSG and NSPRG were coded as dummy variables and the control condition was used as the reference group. Main effects were examined among NSG and NSPRG.

To examine potential ∆MNA differences in intervention groups (NSG and NSPRG), the MNA and MMSE score effects were explored at baseline (fixed factors) and by adding 2 interaction terms (NSG × MNA at baseline and NSG × MMSE at baseline *vs* NSPRG × MNA at baseline and NSPRG × MMSE at baseline). All *P* values were adjusted using the Dunnett method for multiple pairwise comparisons[47] or the Bonferroni method as appropriate. The α levels were set at .05. Statistical analyses were carried out with the Software Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (version 24.0; SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, Illinois).

Results

This study included 79 AD participants, with a mean age of 78.2 (SD = 6.6) years (ranging from 65 to 93). According to the MNA score, 55.7% of the study participants were undernourished, while the remaining sample was at nutritional risk. The mean CDT score showed significant cognitive impairment (96.2%) and the mean MMSE revealed moderate dementia (55.7%). The mean BI and IADL Lawton scale scores presented moderate autonomy (78.5%) and severe dependence in ADLs (77.2%) respectively. Descriptive statistics of NSG, NSPRG and CG are presented in Table 1. These groups are

homogeneous regarding the studied characteristics, except for education with NSG participants having less schooling years than NSPRG ($P = .019$) and NSPRG revealing a higher MNA score ($P = .026$). In fact, NSG and CG presented worse nutritional status, with more than half participants being undernourished (respectively, 52% and 65.1%), whereas a lower proportion (27.3%) of the NSPRG patients were undernourished (Table 1). The compliance with the ONS and to the psychomotor rehabilitation program was excellent, without any refusals or dropouts in both intervention groups, the NSG and the NSPRG.

Differences between the NSG, NSPRG and CG at 21, 90 and 180 days for nutritional parameters are displayed in Table 2. These differences for functional and cognitive status are presented in Table 3 and described below. Table 4 shows differences in ∆MNA score at 21, 90, and 180 days. Mixed and GLM testing of the effects of the MNA at baseline, MMSE at baseline, NSG × MNA at baseline, NSG × MMSE at baseline, NSPRG × MNA at baseline, and NSPRG × MMSE at baseline on ∆MNA at 21, 90, and 180 days are presented in Table 5. Primary end point was ∆MNA from baseline at 21 days. Secondary end points were ∆MNA from baseline at 90 and 180 days. Significant mean differences for the ∆MNA between NSPRG and NSG were observed at 21 days ($P = .002$) and at 180 days ($P = .007$; Table 4).

Nutritional, Functional, and Cognitive Changes From Baseline to 21 Days

The 21-day ONS resulted in a significant improvement in the NSG and NSPRG participants´ nutritional status (Table 2). Compared to CG, the MNA score increased (mean [SD]) 0.4 [0.8] points in the NSG and 1.5 [1.0] points in the NSPRG, $P < .05$; Table 2). Seventy-six percent of the NSG participants improved their MNA score (from 0.5 to 3 points), while in the NSPRG, 81.9% of the participants increased the MNA score from 1 to 3.5 points, decreasing the frequency of undernourished patients from 27.3% to 9.1%. Furthermore, improvements in body weight of 1.5 (1.2) kg ($P < .05$) and were also observed in the NSPRG compared with the CG. Nearly all the NSPRG participants (81.8%) increased their body weight, with this increment ranging between 1.1 and 3.8kg. Nonetheless, in the CG an increase in the proportion of undernourished patients from 65.1 to 67.4 was found.

No significant changes were found for functional status in this period. Concerning the cognitive status, a slight decrease in the MMSE score was also observed in the NSG and in the NSPRG of -0.2 (1.3) and -1.2 (3.1) points, respectively ($P < .05$; Table 3).

Nutritional, Functional, and Cognitive Changes From Baseline to 90 Days and to 180 Days

At 90-day follow-up, no significant changes for the functional status were noticed in the NSG, compared to the CG (Table 3). Among NSPRG, 81.8% of the participants increased their baseline GS. This increase ranged from -1 to -4 m/s to complete the 4-m test, with a mean value of -1.7 (2.6) m/s (P = .022).

When compared to 90 days and to baseline, the nutritional status worsened at 180 days (Table 2). Three NSPRG participants who were at undernutrition risk at 90 days become undernourished at 180 days (Table 2). The proportion of CG patients at risk of undernutrition increased from 34.9% at baseline to 58.1% at 180-day follow-up. No significant changes were found for functional status in this period. Regarding cognitive status, compared to 180 days from baseline, a slight decrease was noticed in the NSG and in the NSPRG of -1.1 (3.2) and -1.7 (5.1) points, respectively (P < .05; Table 3).

General Linear Model Analysis

The NSG ∆MNA score after intervention, at 21 and at 90 days of follow-up, is independent of the MNA and the MMSE scores at baseline (*Ps* > .05). At 180 days of follow-up, the NSG ∆MNA score is dependent on the MNA score at baseline (P = .012), [adjusted R^2 = .102]. In the NSPRG, the ∆MNA score after intervention, at 21, 90, and 180 days of follow-up, is independent of the MNA score and MMSE score at baseline (*Ps* > .05; Table 5).

Table 1. Baseline Characteristics of the Nutritional Supplementation Group (NSG), Nutritional Supplementation Psychomotor Rehabilitation Group (NSPRG), and Control Group (CG).[a]

Variables	NSG (n = 25)	NSPRG (n = 11)	CG (n = 43)	*P*[b]	*P*[c]	*P*[d]	*P*[e]
Age, years, mean (SD)	77.8 (7.2)	80.0 (6.4)	78.0 (6.4)	.627	.985	.608	.506
Sex (males/females)	10/15	7/4	15/28	.229	.893	.162	.281
Education (school years), mean (SD)	3.9 (2.1)	6.9 (4.0)	5.4 (3.4)	.027	.101	.335	.019
Clock drawing test score, mean (SD)[f]	1.1 (1.7)	2.1 (1.8)	1.2 (1.4)	.296	.983	.267	.220
Mini-Mental State Examination score, mean (SD)[f]	18.6 (4.9)	19.3 (5.4)	20.0 (4.9)	.557	.476	.899	.879
Barthel index score, mean (SD)[f]	76.4 (19.7)	86.3 (14.5)	78.7 (18.3)	.325	.847	.385	.211
Independence, n (%)	4 (16.0)	3 (27.3)	7 (16.3)				
Moderate dependence, n (%)	20 (80.0)	8 (72.7)	34 (79.1)				
Severe dependence, n (%)	1 (4.0)	0.0 (0.0)	2 (4.7)				
Lawton index score, mean (SD)[g]	24.8 (5.2)	28.3 (2.5)	24.3 (5.6)	.081	.939	.052	.099
Independence, n (%)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1 (2.3)				
Moderate dependence, n (%)	6 (24.0)	0.0 (0.0)	11 (25.6)				
Severe dependence, n (%)	19 (76.0)	11 (100)	31 (72.1)				
Weight, kg, mean (SD)	63.4 (15.4)	70.3 (13.3)	63.3 (14.7)	.353	.999	.293	.300
Mini Nutritional Assessment score, mean (SD)[h]	15.2 (4.3)	18.5 (2.5)	15.3 (3.4)	.031	.990	.024	.026
At risk of undernourished, n (%)	12 (48.0)	8 (72.7)	15 (34.9)				
Undernourished, n (%)	13 (52.0)	3 (27.3)	28 (65.1)				
Triceps skinfold thickness, mm, mean (SD)	16.1 (10.4)	14.0 (6.0)	17.3 (10.6)	.630	.875	.565	.754
Fat-free mass index, kg/m^2, mean (SD)	16.2 (2.4)	17.5 (2.1)	16.8 (1.9)	.271	.569	.510	.173
Women, mean (SD)	15.2 (1.6)	15.2 (1.4)	15.7 (1.5)	.590			
Men, mean (SD)	17.8 (2.7)	18.8 (1.1)	18.7 (0.9)	.164			
Handgrip strength, kgf, mean (SD)	15.9 (9.1)	16.6 (6.7)	14.1 (7.1)	.516	.588	.570	.946
Women	9.8 (4.5)	11.3 (3.7)	11.0 (5.3)				
Men	25.1 (6.0)	19.7 (6.1)	20.1 (6.4)				
Gait speed, m/s, mean (SD)	9.5 (4.2)	9.0 (2.8)	10.7 (4.8)	.392	.489	.443	.908

Abbreviation: SD, standard deviation.

[a]*P* values were adjusted using Dunnett method. [b]Significant differences between NSG, NSPRG, and CG. [c]Significant differences between NSG and CG. [d]Significant differences between NSPRG and CG. [e]Significant differences between NSPRG and NSG. [f]Higher scores represent better function. [g]Higher scores represent worse function.

Table 2. Nutritional Parameters Differences Between Nutritional Supplementation Group (NSG), Nutritional Supplementation Psychomotor Rehabilitation Group (NSPRG), and Control Group (CG) at Baseline (T0), 21 Days (T21D), 90 Days (T90D), and 180 Days (T180D).[a,b]

Variables	T0	T21D	*P**	*P***	*P****	*P*****	T90D	*P*†	*P*††	*P*†††	*P*††††	T180D	*P*¶	*P*¶¶	*P*¶¶¶	*P*¶¶¶¶
Weight (kg)																
NSG	63.4 (15.4)	63.7 (15.0)					64.1 (15.7)					64.3 (15.6)				
NSPRG	70.3 (13.3)	71.9 (14.2)					71.8 (14.7)					70.6 (13.4)				
CG	63.3 (14.7)	63.4 (13.9)					63.3 (14.3)					64.1 (13.5)				
Weight (kg) changes[b]																
NSG		0.3(1.4)		0.338	0.895		0.6 (2.5)		0.183	0.541		0.8 (3.2)		0.276	1	
NSPRG		1.5 (1.2)		0.005		0.025	1.5 (2.4)		0.041		0.183	0.2 (2.4)		0.722		0.874
CG		0.1 (1.8)		0.643			0.0 (2.6)		0.562			0.8 (3.7)		0.122		
BMI (kg/m^2)																
NSG	24.1 (5.3)	24.3 (5.3)					24.4 (5.4)					24.5 (5.3)				
NSPRG	24.9 (4.2)	25.5 (4.6)					25.5 (4.7)					25.0 (4.1)				
CG	24.3 (5.6)	24.4 (5.3)					24.3 (5.5)					24.7 (5.2)				
BMI (kg/m^2) changes[b]																
NSG		0.1 (0.5)		0.346	0.882		0.2 (0.9)		0.158	0.527		0.3 (1.2)		0.397	0.989	
NSPRG		0.5 (0.4)		0.005		0.053	0.5 (0.8)		0.041		0.256	0.0 (0.8)		0.182		0.809
CG		0.0 (0.7)		0.629			0.0 (1.0)		0.681			0.3 (1.5)		0.132		
MNA (score)																
NSG	15.2 (4.3)	15.6 (4.6)					16.5 (3.9)					17.0 (3.6)				
NSPRG	18.5 (2.5)	20.0 (2.4)					20.1 (2.3)					18.2 (2.7)				
CG	15.3 (3.4)	15.1 (3.3)					15.6 (3.3)					17.2 (3.7)				
MNA (score) changes[b]																
NSG		0.4 (0.8)		0.011	0.045		1.3 (1.2)		<0.001	0.029		1.8 (2.0)		<0.001	1	
NSPRG		1.5 (1.0)		0.007		<0.001	1.6 (1.0)		0.007		0.028	-0.2 (1.9)		0.766		0.018
CG		-0.1 (1.1)		0.317			0.3 (1.7)		0.094			1.8 (2.5)		<0.001		
MNA (score), n (%)			<0.001					0.004					0.872			
NSG																
Nonundernourhisded*	0	1 (4.0)					0					1 (4.0)				
At risk of undernourhisded*	12 (48.0)	13 (52.0)					13 (52.0)					12 (48.0)				
Undernourished*	13 (52.0)	11 (44.0)					12 (48.0)					12 (48.0)				
NSPRG																
Nonundernourished*	0	0					0					0				
At risk of undernourhisded*	8 (72.7)	10 (90.9)					10 (90.9)					7 (63.6)				
Undernourished*	3 (27.3)	1 (9.1)					1 (9.1)					4 (36.4)				
CG																
Nonundernourished*	0	0					0					1 (2.3)				
At risk of undernourhisded*	15 (34.9)	14 (32.6)					17 (39.5)					25 (58.1)				
Undernourished*	28 (65.1)	29 (67.4)					26 (60.5)					17 (39.5)				
TST (mm)																
NSG	16.1 (10.4)	16.1 (9.8)					16.4 (9.2)					18.0 (10.6)				
NSPRG	14.0 (6.0)	16.5 (8.7)					16.2 (7.7)					16.9 (8.7)				
CG	17.3 (10.6)	18.0 (9.1)					18.2 (9.4)					18.7 (9.9)				
TST (mm) changes[b]																
NSG		-0.0 (4.4)		0.630	0.770		0.3 (5.3)		0.636	0.862		1.8 (6.5)		0.075	0.968	
NSPRG		2.4 (3.9)		0.027		0.509	2.1 (3.2)		0.057		0.710	2.8 (3.5)		0.015		0.769
CG		0.7 (5.3)		0.505			0.9 (5.2)		0.371			1.5 (5.9)		0.051		

(*continue on next page*)

Table 2. (*continued*)

Variables	T0	T21D	*P**	*P***	*P****	*P*****	T90D	*P*†	*P*††	*P*†††	*P*††††	T180D	*P*¶	*P*¶¶	*P*¶¶¶	*P*¶¶¶¶
MUAMC (cm)																
NSG	20.5 (2.0)	20.4 (1.9)					20.0 (1.5)					19.7 (2.0)				
NSPRG	21.9 (2.2)	20.9 (1.8)					21.0 (2.2)					20.4 (2.0)				
CG	20.6 (3.1)	20.2 (2.9)					20.3 (2.9)					20.0 (2.5)				
MUAMC (cm) changes[b]																
NSG		-0.0 (1.3)		0.872	0.732		-0.4 (1.5)		0.424	0.702		-0.8 (2.4)		0.050	0.843	
NSPRG		-0.9 (1.0)		0.018		0.414	-0.9 (0.9)		0.024		0.286	-1.4 (1.0)		0.004		0.374
CG		-0.3 (1.9)		0.280			-0.2 (1.5)		0.431			-0.5 (2.3)		0.120		
FFM (kg)																
NSG	43.0 (9.0)	42.6 (7.8)					42.8 (8.1)					43.5 (8.4)				
NSPRG	49.9 (11.0)	50.3 (12.1)					49.9 (10.8)					49.4 (10.9)				
CG	43.9 (7.4))	43.7 (6.9)					44.4 (6.7)					44.2 (7.1)				
FFM (kg) changes[b]																
NSG		-0.3 (1.9)		0.619	0.862		-0.1 (2.1)		0.527	0.451		0.2 (2.2)		0.657	0.972	
NSPRG		0.4 (2.2)		0.722		0.738	-0.0 (2.8)		0.859		0.773	-0.4 (2.1)		0.534		0.499
CG		-0.1 (2.4)		0.131			0.5 (2.8)		0.035			0.3 (2.6)		0.288		
FFM (%)																
NSG	69.2 (12.0)	68.5 (12.5)					68.6 (13.2)					68.9 (12.4)				
NSPRG	71.3 (10.0)	70.2 (10.4)					69.8 (8.0)					70.4 (10.3)				
CG	69.8 (11.7)	70.3 (11.9)					71.5 (12.5)					70.2 (11.8)				
FFM (%) changes[b]																
NSG		-0.7 (2.0)		0.069	0.342		-0.6 (3.1)		0.326	0.070		-0.3 (3.1)		0.882	0.777	
NSPRG		-1.0 (2.3)		0.155		0.385	-1.5 (3.2)		0.075		0.063	-0.9 (2.9)		0.424		0.649
CG		0.4 (4.5)		0.388			1.7 (5.1)		0.082			0.3 (5.7)		0.391		
FFMI (kg/m²)																
NSG	16.2 (2.4)	16.1 (2.0)					16.2 (2.0)					16.4 (2.2)				
NSPRG	17.5 (2.1)	17.6 (2.4)					17.5 (2.2)					17.3 (2.0)				
CG	16.8 (1.9)	16.7 (1.8)					17.0 (1.8)					16.9 (1.7)				
FFMI (kg/m²) changes[b]																
NSG		-0.1 (0.6)		0.638	0.838		-0.0 (0.8)		0.459	0.391		0.1 (0.8)		0.600	0.985	
NSPRG		0.1 (0.7)		0.722		0.825	0.0 (1.1)		0.859		0.764	-0.1 (0.7)		0.594		0.521
CG		-0.0 (0.8)		0.131			0.2 (1.0)		0.032			0.1 (1.0)		0.288		
FM (%)																
NSG	30.7 (12.0)	31.4 (12.5)					31.3 (13.2)					31.0 (12.4)				
NSPRG	28.6 (10.0)	29.7 (10.4)					30.1 (8.0)					29.5 (10.3)				
CG	30.1 (11.7)	29.9 (11.5)					28.4 (12.5)					29.7 (11.8)				
FM (%) changes[b]																
NSG		0.7 (2.0)		0.069	0.482		0.6 (3.1)		0.326	0.070		0.3 (3.1)		0.882	0.777	
NSPRG		1.0 (2.3)		0.155		0.491	1.5 (3.2)		0.075		0.063	0.9 (2.9)		0.424		0.649
CG		-0.2 (4.4)		0.718			-1.7 (5.1)		0.082			-0.3 (5.7)		0.391		
PA (°)																
NSG	3.4 (0.5)	3.5 (0.6)					3.4 (0.6)					3.3 (0.7)				
NSPRG	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)					3.7 (0.7)					3.2 (0.5)				
CG	3.5 (0.8)	3.5 (0.8)					3.4 (0.7)					3.4 (0.8)				
PA (°) changes[b]																
NSG		0.0 (0.2)		0.543	0.345		-0.0 (0.4)		0.367	0.910		-0.0 (0.4)		0.367	0.970	
NSPRG		0.0 (0.2)		1.000		0.535	0.2 (0.6)		0.575		0.206	-0.2 (0.6)		0.248		0.786
CG		-0.0 (0.2)		0.466			-0.0 (0.5)		0.124			-0.1 (0.5)		0.044		

(*continue on next page*)

Table 2. (*continued*)

Abbreviations: BMI, body mass index; FM, fat mass; FFM, fat-free mass; FFMI, fat-free mass index; MNA, Mini Nutritional Assessment; MUAMC, mid-upper arm muscle circumference; PA, phase angle; TST, triceps skinfold thickness.

[a]All data are expressed as means (standard deviations), except for those with,[c] which are expressed as number and percentage.

[b]*P* values were adjusted using Dunnett method.

[c]Significance differences between NSG, NSPRG, and CG.

[d]Significance differences in each group (NSG, NSPRG, and CG) between T21D and T0 (Wilcoxon test).

[e]Significance differences between NSG and CG at T21D minus T0 (Mann-Whitney *U* test). [f]Significance differences between NSPRG and CG at T21D minus T0 (Mann-Whitney *U* test). [g]Significance differences between NSG, NSPRG, and CG.

[h]Significance differences in each group (NSG, NSPRG, and CG) between T90D and T0 (Wilcoxon test).

[i]Significance differences between NSG and CG at T90D minus T0 (Mann-Whitney *U* test). [j]Significance differences between NSPRG and CG at T90D minus T0 (Mann-Whitney *U* test). [k]Significance differences between NSG, NSPRG, and CG.

[l]Significance differences in each group (NSG, NSPRG, and CG) between T180D and T0 (Wilcoxon test). [m]Significance differences between NSG and CG at T180D minus T0 (Mann-Whitney *U* test). [n]Significance differences between NSPRG and CG at T180D minus T0 (Mann-Whitney *U* test).

[o]Mean (standard deviations) of the differences were calculated as: T21D minus T0, T90D minus T0, and T180D minus T0.

Table 3. Functional and cognitive parameters differences between nutritional supplementation group (NSG), nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group (NSPRG) and control group (CG) at baseline (T0), 21-day (T21D), 90-day (T90D) and 180-day (T180D)[a].

Variables	T0	T21D	*P**	*P***	*P****	T90D	*P*†	*P*††	*P*†††	T180D	*P*¶	*P*¶¶	*P*¶¶¶
HGS (kgf)													
NSG	15.9 (9.1)	15.4 (9.2)				15.4 (8.9)				14.4 (8.9)			
NSPRG	16.6 (6.7)	17.5 (7.1)				17.8 (6.9)				16.7 (6.3)			
CG	14.1 (7.1)	13.2 (6.7)				13.4 (7.0)				14.1 (9.7)			
HGS (kgf) changes[b]													
NSG		-0.4 (2.3)	0.376	0.810		-0.5 (2.9)	0.558	0.959		-1.4 (3.3)	0.080	0.527	
NSPRG		0.9 (5.4)	0.477		0.161	1.1 (5.5)	0.722		0.204	0.1 (5.8)	0.756		0.994
CG		-0.9 (2.8)	0.062			-0.7 (3.2)	0.164			-0.0 (6.4)	0.254		
Gait speed (m/s)													
NSG	9.5 (4.2)	9.6 (3.7)				9.3 (3.8)				9.0 (3.5)			
NSPRG	9.0 (2.8)	7.3 (2.0)				7.2 (2.1)				9.7 (3.6)			
CG	10.7 (4.8)	10.8 (4.6)				11.5 (5.1)				11.1 (4.3)			
Gait speed (m/s) changes[b]													
NSG		0.1 (2.8)	0.275	1		-0.2 (2.9)	0.439	0.279		-0.4 (3.6)	0.687	0.566	
NSPRG		-1.6 (1.8)	0.013		0.056	-1.7 (2.6)	0.063		0.022	0.7 (4.4)	0.539		0.976
CG		0.1 (2.0)	0.512			0.8 (3.0)	0.055			0.4 (3.8)	0.107		
Barthel Index (score)													
NSG	76.4 (19.7)	76.4 (19.7)				76.4 (19.8)				76.1 (19.8)			
NSPRG	86.3 (14.5)	86.3 (14.5)				86.3 (14.5)				86.3 (14.5)			
CG	78.7 (18.3)	78.3 (18.8)				78.4 (18.8)				78.0 (18.4)			
Barthel Index (score) changes[b]													
NSG		0.0 (0.0)	1·000	0.704		0.0 (1.4)	1.000	0.898		-0.2 (2.2)	0.581	0.738	
NSPRG		0.0 (0.0)	1.000		0.822	0.0 (0.0)	1.000		0.942	0.0 (0.0)	1.000		0.707
CG		-0.3 (2.5)	0.414			-0.2 (2.8)	0.593			-0.6 (3.3)	0.202		
Lawton Index (score)													
NSG	24.8 (5.2)	24.8 (5.2)				25.1 (5.2)				25.1 (5.2)			
NSPRG	28.3 (2.5)	28.3 (2.5)				28.3 (2.5)				28.3 (2.5)			
CG	24.3 (5.6)	24.6 (5.6)				24.6 (5.7)				24.7 (5.5)			
Lawton Index (score) changes[b]													
NSG		0.0 (0.0)	1.000	0.499		0.3 (1.6)	0.317	0.992		0.3 (1.6)	0.655	0.987	
NSPRG		0.0 (0.0)	1.000		0.636	0.0 (0.0)	1.000		0.805	0.0 (0.0)	1.000		0.703
CG		0.2 (1.2)	0.180			0.2 (1.5)	0.285			0.3 (1.6)	0.684		
MMSE (score)													
NSG	18.6 (4.9)	18.4 (5.2)				18.4 (5.2)				17.5 (6.6)			
NSPRG	19.3 (5.4)	18.0 (6.6)				18.0 (6.6)				17.6 (8.4)			
CG	20.0 (4.9)	20.0 (4.9)				20.0 (4.9)				20.0 (4.9)			
MMSE (score) changes[b]													
NSG		-0.2 (1.3)	1.000	0.654		-0.2 (1.3)	1.000	0.700		-1.1 (3.2)	1.000	0.162	
NSPRG		-1.2 (3.1)	1.000		0.015	-1.2 (3.1)	1.000		0.017	-1.7 (5.1)	0.317		0.108
CG		0.0 (0.0)	1.000			-0.0 (0.1)	1.000			-0.0 (0.1)	0.317		

(*continue on next page*)

Table 3. (*continued*)

[a]All data are expressed as means ± standard deviations; [b]mean and standard deviations of the differences were calculated as: T21D minus T0; T90D minus T0 and, T180D minus T0. ***P***, **P**†, **P**¶ -* *P* value (**Wilcoxon test**); ***P****, **P*****, **P**† †, **P**† † †, **P**¶¶, **P**¶¶¶ -* *P* value (**Mann-Whitney test**); P^{*} differences in each group (NSG, NSPRG and CG) between T21D and T0; P^{**} differences between NSG and CG at T21D minus T0; P^{***} differences between NSPRG and CG at T21D minus T0; $P^{\dagger}$ differences in each group (NSG, NSPRG and CG) between T90D and T0; $P^{\dagger\dagger}$ differences between NSG and CG at T90D minus T0; $P^{\dagger\dagger\dagger}$ differences between NSPRG and CG at T90D minus T0; $P^{\P}$ differences in each group (NSG, NSPRG and CG) between T180D and T0; $P^{\P\P}$ differences between NSG and CG at T180D minus T0; $P^{\P\P\P}$ differences between NSPRG and CG at T180D minus T0; ***P*** values were adjusted using Dunnett´s method.

handgrip strength; MMSE: mini mental state examination.

Table 4.
Differences in the change mini nutritional assessment score (ΔMNA®) between nutritional supplementation group (NSG) and nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group (NSPRG) at 21-days, 90-days and 180-days.

	NSG, *n* = 25	NSPRG, *n* = 11	Mean difference	95% CI	*P**
ΔMNA® at 21-days, mean (SD)[a]	0.4 (0.8)	1.5 (1.0)	1.15	(0.4 to 1.8)	0.002
ΔMNA® at 90-days, mean (SD)[a]	1.3 (1.2)	1.6 (1.0)	0.33	(-0.5 to 1.1)	0.432
ΔMNA® at 180-days, mean (SD)[a]	1.8 (2.0)	-0.2 (1.9)	-2.10	(-3.6 to -0.6)	0.007

SD, standard deviation; CI, confidence interval; *P**, differences in the ΔMNA between NSGPG and NSG.
[a]ΔMNA was calculated as: 21-day minus baseline, 90-day minus baseline and 180-day minus baseline. *P* value (**Mann-Whitney test**);

Table 5. Results from the Generalized Linear Models Testing the Effects of the MNA at Baseline (B), MMSE® at Baseline (C), (A × B), (A × C), (D × B), (D × C), on Changes MNA (ΔMNA) at 21 Days (T21D), 90 Days (T90D) and 180 Days (T180D) of NSG (A) and NSPRG (D).[a,b]

	ΔMNA® T21D[a,b]					ΔMNA® T90D[c,d]					ΔMNA® T180D[e,f]				
Source of Variation	χ^2	df	Mean Square	F	*P*	χ^2	df	Mean Square	F	*P*	χ^2	df	Mean Square	F	*P*
NSG (A)	0.20	1	0.20	0.46	0.510	0.00	1	0.00	0.01	0.890	0.39	1	0.39	0.62	0.433
Intercept	0.01	1	0.01	0.03	0.864	0.92	1	0.92	1.90	0.175	4.41	1	4.41	7.05	0.011
MNA® at baseline (B)	0.44	1	0.44	0.98	0.342	0.24	1	0.24	0.49	0.486	4.27	1	4.27	6.83	0.012
MMSE® at baseline (C)	0.65	1	0.65	1.44	0.254	0.11	1	0.11	0.24	0.627	0.26	1	0.26	0.42	0.517
A × B	0.25	1	0.25	0.56	0.466	0.00	1	0.00	0.00	0.936	0.00	1	0.00	0.01	0.920
A × C	0.02	1	0.02	0.05	0.827	0.01	1	0.01	0.03	0.853	0.67	1	0.67	1.07	0.305
Error	4.93	11	0.44			18.87	39	0.48			31.27	50	0.62		
Total	9.31	17				26.40	45				63.12	56			
NSPRG (D)	0.20	1	0.20	0.46	0.510	0.48	1	0.48	1.11	0.297	0.32	1	0.32	0.51	0.475
Intercept	0.01	1	0.01	0.03	0.864	0.00	1	0.00	0.00	0.987	0.66	1	0.66	1.03	0.314
MNA® at baseline (B)	0.44	1	0.44	0.98	0.342	0.11	1	0.11	0.26	0.608	0.54	1	0.54	0.86	0.357
MMSE® at baseline (C)	0.65	1	0.65	1.44	0.254	0.03	1	0.03	0.07	0.784	0.02	1	0.02	0.04	0.835
D × B	0.25	1	0.25	0.56	0.466	0.78	1	0.78	1.79	0.188	0.22	1	0.22	0.35	0.553
D × C	0.02	1	0.02	0.05	0.827	0.00	1	0.00	0.01	0.907	0.14	1	0.14	0.23	0.632
Error	4.93	11	0.44			16.96	39	0.43			31.81	50	0.63		
Total	9.31	17				26.40	45				63.12	56			

(*continue on next page*)

Table 5. (*continued*)

Abbreviations: χ^2, chi-square test; *df*, degrees of freedom; F, I-way univariate analysis of variance (ANOVA, the F test); MNA, Mini Nutritional Assessment; MMSE, Mini-Mental State Examination; NSG, nutritional supplementation group; NSPRG, nutritional supplementation psychomotor rehabilitation group.

[a] $P < .05$.

[b] *P* values were adjusted by the Bonferroni method.

[c] NSG, $R^2 = .346$, adjusted $R^2 = —.048$.

[d] NSPRG, $R^2 = .173$, adjusted $R^2 = .054$.

[e] NSG, $R^2 = .033$, adjusted $R^2 = —.090$.

[f] NSPRG, $R^2 = .131$, adjusted $R^2 = .020$.

[g] NSG, $R^2 = .184$, adjusted $R^2 = .102$.

[h] NSPRG, $R^2 = .169$, adjusted $R^2 = .086$.

Discussion

In the present study, a 21-day small volume high protein energy-dense oral liquid supplement and a psychomotor rehabilitation program had a positive effect on nutritional and functional status of community-dwelling older adults with probable mild Alzheimer`s disease. An increase in MNA scores in both intervention groups (NSG and NSPRG) and body weight (kg) in the NSPRG, was observed. Moreover, these higher MNA scores were maintained after discontinuing intervention, at 90-day of follow-up. Another positive finding was the functional status improvement among NSPRG at 90 days of follow-up. Nevertheless, at 180 days of follow-up, a slight decrease for other studied nutritional parameters such as MUAMC and FFM (%) were seen in both intervention groups (NSG and NSPRG), although continuation in functionality and autonomy was observed in the entire sample. It is important to highlight that at 90 days of follow-up, the NSPRG maintains the ΔMNA score improvements independent of the MNA score and MMSE score at baseline.

According to our knowledge, there are no previous intervention studies using both ONS and psychomotor rehabilitation program to which the present results can be compared. However, reports from intervention with oral supplements are available. Faxén-Irving *et al.*[20] showed that a 6-month ONS (400 mL, 410 kcal, 18 g protein) in elderly patients with dementia in day care improved their body weight, although no significant changes were found in the ADLs. Lauque *et al.*[17] after a 3-month ONS (300-500 kcal, 10-20 g protein) intervention in patients with AD on geriatric wards and day care centers, reported an increase in body weight, FFM, and MNA score but not on the functional and cognitive status. Similarly, Planas *et al.*[21] showed that patients with AD in day care centers receiving 6-months, twice-a-day 250 mL energy-dense and protein-rich ONS 500 kcal/d (45% carbohydrate, 25% fat, 30% proteins and micronutrients) increased BMI, TST and MUAMC, but no improvements for functional and cognitive status were reported. In addition, Pivi *et al.*,[19] in a 6-month randomized controlled trial, controlled with a nutrition education group, found that a twice-a-day ONS, providing 680 kcal and 25.6 g protein/day, is more effective to improve the nutritional status of community-dwelling patients with AD, increasing the body weight, BMI, mid-upper arm circumference, and MUAMC. Despite this, none of these previous studies demonstrated an effect of the interventions on physical performance (muscle function) measured by GS.

Considering that weight loss[7] and gait dysfunction[24] have been recognized as clinical markers of AD,[25] which in turn increases the loss of independence and safe

mobility,[26] it is important to highlight the MNA score and GS improvements in the NSPRG found after intervention at 21 and 90 days, respectively, and also the MNA score maintenance after discontinuing intervention at 90-day follow-up. These findings suggest a positive effect between nutritional and functional status, suggesting that the ONS and psychomotor rehabilitation program intervention is beneficial to ameliorate the balance and gait impairments associated with AD.[25, 26]

In a systematic review, Abellan Van Kan *et al*.[40] concluded that GS measured at usual pace could be considered a strong and consistent predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people.[40] Furthermore, Gras *et al*.[26] recently reported that community-dwelling older adults with very mild AD and gait deficits, benefited from an early physical therapy slowing the progression of further balance and gait dysfunction. These findings may suggest that more specific rehabilitation programs are required for functional improvements to become noticeable.

It is therefore debatable whether the intervention focused solely on SDA and ONS is enough to improve the nutritional and functional status. Indeed, in a recent systematic review by Liu *et al*.,[48] it was reported that "nutritional supplements," "training/education programs," "environment/routine modification," or "feeding assistance" showed low to moderate evidence in improving food intake, body weight and BMI in older adults with dementia.

Evidence is sparse concerning positive changes of nutritional, functional and cognitive status in community-dwelling patients with AD by any interventions. However, considering that decline in body composition and physical performance is associated with AD disease progression[49] as well as with a negative impact on health status and quality of life,[6, 10] present results reveal the importance of providing an early ONS and a psychomotor rehabilitation program intervention in undernourished or nutritionally at risk community-dwelling older adults with mild probable AD. Besides, our results reinforce the importance of multidisciplinary intervention in community-dwelling older adults with mild probable AD.

Regarding the cognitive function, a small decrease in the MMSE score was observed in both intervention groups (NSG and NSPRG) on the 180th day of follow-up. Though, in a recent review of randomised controlled trials, it was shown that aerobic exercises ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment.[50]

A strength of the present study was the high compliance to the ONS and the adherence to the psychomotor rehabilitation program by the patients, family, caregivers

and the nursing staff. As expected and according to the previously described by Lombard *et al*.,[51] a small volume high-protein energy-dense liquid ONS (125mL) has shown to improve compliance in clinical trials, optimizing the clinical effectiveness of oral nutritional supplements. A limitation of our study that should be acknowledge is the lack of a random sample allocation of the NSPRG participants. Moreover, patients` selection was made according to their baseline MMSE score and affinity and this situation may limit the comparison between both intervention groups, the NSG and the NSPRG. It should also be acknowledged that psychiatric diagnosis was confined to AD and the possible confounding effect of depression or of subsyndromal depressive symptoms was not considered in the present analyses.

Increasing evidence showing that nutritional factors can influence both the risk of developing AD and its rate of clinical progression[3] suggests that the association between diet, nutritional status, and cognitive function deserves more attention.[3] Though, considering that older adults in early stages of AD may show weight loss and gait dysfunction,[26] present study results could have an important implication in clinical procedures, suggesting that nutritional approach in undernourished or nutritionally at-risk community-dwelling older adults with probable mild AD needs to be more targeted to physical performance (muscle function) and consequently to nutritional and cognitive status.

In conclusion, present study shows that a 21-day small volume high-protein energy-dense ONS and a psychomotor rehabilitation program improve long-term nutritional and functional status of community-dwelling older adults with probable mild AD. However large-scale randomized controlled trials focused on the nutritional intervention and motor rehabilitation in community-dwelling mild AD are required in order to clarify the beneficial effects.

Acknowledgements

We are grateful to Dr. António Leuschner MD PhD, Director in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dra. Rosa Encarnação BSc, Psychiatrics Geriatric Director, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. João Freitas MSc, Psychiatrics Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E., in Porto, Portugal, Dr. Adriano Grammary BSc, Psychiatrics Geriatric in Centro Hospitalar Conde de Ferreira, in Porto, Portugal, Margarida Sotto Mayor PhD, Nurse Geriatric, Psychogeriatric Unit in Hospital of Magalhães Lemos E.P.E.,

in Porto, Portugal, and all collaborators for their contribution to the realization of this work.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

References

1. Mi W, Wijk N, Cansev M, Sijben J, Kamphuis H. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2013;29(9):1080-9.

2. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Fruhwald T, Landi F, Suominen MH, Vandewoude M, Wirth R, Schneider SM. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73.

3. Vandewoude M, Barberger-Gateau P, Cederholm T, Mecocci P, Salvà A, Sergi G, Topinkova E, Van Asselt D. Healthy brain ageing and cognition: Nutritional factors. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(1):77-85.

4. Aliev G, Ashraf GM, Kaminsky YG, Sheikh IA, Sudakov SK, Yakhno NN, Benberin VV, Bachurin SO. Implication of the nutritional and nonnutritional factors in the context of preservation of cognitive performance in patients with dementia/depression and Alzheimer disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2013;28(7):660-70.

5. Brooke J, Ojo O. Oral and enteral nutrition in dementia: an overview. *Br J Nurs*. 2015;24(12).

6. Droogsma E, Van Asselt D, Van Steijn J, Veeger N, Van Dusseldorp I, Deyn P. Nutritional interventions in community-dwelling Alzheimer patients with (risk of) undernutrition: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(9):1445-53.

7. Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashémi F, Cantet C, Ousset P, Grandjean H, THE REAL FR GROUP. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging*. 2005 9(2):75-80.

8. Guerin O, Sotto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B. Nutritional satus assessment during Alzheimer`s disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Health Aging*. 2005;9:81-4.

9. Cova I, Clerici F, Rossi A, Cucumo V, Ghiretti R, Maggiore L, Pomati S, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Caracciolo B. Weight Loss Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2016;11(3):1-12.

10. Droogsma E, Asselt V, Scholzel-Dorenbos C, Steijn V, Walderveen V, Hooft V. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer`s disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(7):606-10.

11. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NUTRIALZ TRIAL). *J Nutr Health Aging* 2013;17(4):295-9.

12. Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):356-60.

13. Soto M, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan V, Andrieu S, Nourhashemi F, Rolland Y, Vellas B. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer`s disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(3):647-54.

14. Guerin O, Andrieu S, Schneider S, Cortes F, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr*. 2009;28(2):141-6.

15. Allen V, Methvenb L, Margot A. Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Nutr.* 2013;32:950-7.

16. Collaborators* GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 Global Burden. *The Lancet*. 2015.

17. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillete S, Plaze J, Andrieu S, Cantet C, Vellas B. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer`s disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1702-7.

18. de Sousa OL, Amaral TF. Three-week nutritional supplementation effect on long-term nutritional status of patients with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(2):119-23.

19. Pivi G, Silva R, Juliano Y, Novo N, Okamoto I, Brant C, Bertolucci P. A prospective study of nutrition education and oral nutrition supplementation in patients with Alzheimer`s disease. *Nutr J*. 2011;10(98):1-6.

20. Faxen-Irving G, Andren-Olsson B, af Geijerstam A, Basun H, Cederholm T. The effect of nutritional intervention in elderly subjects residing in group-living for the demented. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:221-7.

21. Planas M, Conde M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Chacón P, Rossello J, Boada M, Tàrraga LL. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr*. 2004;23:265-72.

22. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Riviere D, Vellas B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):158-65.

23. Salva A, Andrieu S, Fernandez E, Schiffrin EJ, Moulin J, Decarli B, et a. Health and nutrition promotion program for patients with dementia (NutriAlz): cluster randomized trial. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:822-30.

24. Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P. Marche et démences. *Ann Readapt Med Phys* 2008;51:692-700.

25. Mazoteras Munoz V, Abellan van Kan G, Cantet C. Gait and balance impairments in Alzheimer Disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):79-84.

26. Gras LZ, Kanaan SF, McDowd JM, Colgrove YM, Burns J, Pohl PS. Balance and Gait of Adults With Very Mild Alzheimer Disease. *J Geriatr Phys Ther*. Jan-Mar 2015;38(1):1-7.

27. Beauchet O, Thiery S, Gautier J, Fantino B, Annweiler C. Association Between High Variability of Gait Speed and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Pilot Study. *JAGS*. 2011;1367(1):57-63.

28. McKhann G DD, Folstein M et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer`s Disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer`s Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.

29. The World Medical Association (2015) Available at: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Ethics_manual_3rd_Nov2015_en.pdf: The World Medical Association. 2015. ; [cited 2017 April 13]. Available from: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.

30. Esposito M, Gimigliano F, Barillari M, Precenzano F, Ruberto M, Sepe J, Barillari U, Gimigliano R, Militerni R, Messina G, Carotenuto M. Pediatric selective mutism therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;Nov 10:[Epub ahead of print].

31. Esposito M, Gimigliano F, Ruberto M, Marotta R, Gallai B, Parisi L, Lavano SM, Mazzotta G, Roccella M, Carotenuto M. Psychomotor approach in children affected by nonretentive fecal soiling (FNRFS): a new rehabilitative purpose. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:1433-41.

32. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia interventions. 2016 [cited 2017. April 13.]. Available from: http://pathways.nice.org.uk/pathways/dementia#path=view%3A/pathways/dementia/dementia-interventions.xml&content=view-index. .

33. Suo C, Singh MF, Gates N, Wen W, Sachdev P, Brodaty H, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Singh N, Baune BT, Baker M, Foroughi N, Wang Y, Mavros Y, Lampit A, Leung I, Valenzuela MJ. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Molecular Psychiatry*. 2016;21(11):1633-42.

34. Burr M, Philips K. Anthropometric norms in the elderly. *Brit J Nutr*. 1984;51:165-9.

35. Stewart A, Marfell -Jones M, Timothy O, R. Hd. International Standards for Anthropometric Assessment. Lower Hutt, New Zeland: ISAK; 2011.

36. Chumlea WC, Shumei SS. Bioelectrical Impedance Analysis. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang ZM, Going SB, editors. Human body composition. 2nd ed. Champaign, I.L: Human Kinetics; 2005. p. 79-88.

37. Roubenoff R, Baumgartner R, Harris T, Dallal G, Hannan M, Economos C, Stauber P, Wilson P, Kiel D. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M129-36.

38. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA): review of the literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10(6):466-85.

39. Fess E. Grip strength. 2d ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992.

40. Abellan Van Kan G, Bonnefoy M, Nourhashemi F, Cesari M, Rolland Y, Donini LM, Onder G, Andrieu S, Ritz P, Gillete-Guyonnet S, Salvá A, Bauer J, Visser M, Beauchet O, Inzitari M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.

41. Mahoney F, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical J*. 1965;4:61-5.

42. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.

43. Ricci M, Pigliautile M, D'Ambrosio V, Ercolani S, Bianchini C, Ruggiero C, Vanacore N, Mecocci P. The clock drawing test as a screening tool in mild cognitive impairment and very mild dementia: a new brief method of scoring and normative data in the elderly. *Neurol Sci*. 2016;37(6):867-73.

44. Shulman K, Shedletsky R, Silver L. The challenge of time. clock drawing and cognitive funtion in the elderly. *Int J Geriatr Psych*. October/December 1986;1(2):135-40.

45. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.

46. Morgado J, Rocha, C., Maruta, C., Guerreiro , M. and Martins, I. New normative values for the Mini-Mental Examination. *Sinapse*. November 2009;9:10-6.

47. Dunnett C.W. New tables for multiple comparisons with a control. *Biometrics*. Sep 1964;20(3):482-91.

48. Liu W, Cheon J, Thomas SA. Interventions on mealtime difficulties in older adults with dementia: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(1):14-27.

49. Ousset J, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):66-71.

50. Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-

analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2016;0:1-9.

51. Lombard O, Van Steijn J, T. Schuur T, Kuhn M, Van Der Hooft C, Rouws C, Van Asselt D. Compliance of energy-dense, small volume oral nutritional supplements in the daily clinical practice on a geriatric ward - An observational study. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(7):5.

Discussão geral

A presente tese é composta por diferentes estudos que tiveram como objetivo identificar em pessoas idosas com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade os indicadores de disfunções do estado nutricional e funcional associados com a mortalidade aos 60 meses de seguimento (Artigo 1) e com a sobrecarga dos cuidadores (Artigo 2). Pretendeu-se também conhecer o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade no estado nutricional deste grupo (Artigo 3).

Em relação ao estudo sobre a associação entre o estado nutricional e funcional com a mortalidade (Artigo 1), os resultados mostraram que o estado de desnutrição, e particularmente a perda de peso não intencional, o estado de magreza, valores baixos da circunferência muscular do braço, o baixo perímetro da barriga da perna e a fraca função muscular (avaliadas através da força preensora da mão e da velocidade da marcha), estavam associados com maior mortalidade ao final do período de seguimento. Os resultados também mostraram que, quase metade dos participantes (46%) apresentava valores baixos de ângulo de fase e, que estes apresentaram maior mortalidade. Em contraste e, em comparação com os participantes que apresentavam peso adequado ou baixo peso, os resultados mostraram um efeito protetor da massa corporal na mortalidade nos que apresentavam excesso de peso ou obesidade. É de realçar que, para cada um dos indicadores do estado nutricional e do estado funcional, se considerou o efeito conjunto de outras características destas pessoas, incluindo os parâmetros demográficos (género, idade, estado civil e a escolaridade) e da função cognitiva, avaliada através do MMSE, que como é do conhecimento, poderão influenciar a associação entre o estado nutricional e funcional com a mortalidade. Portanto, a inclusão destas características demográficas e da função cognitiva na análise dos dados, permitiu mostrar que pior estado nutricional e funcional se associava com maior mortalidade.

Embora nas pessoas idosas, o impacto do estado nutricional e funcional esteja geralmente associado à perceção do estado de saúde e da qualidade de vida (Rasheed & Woods, 2013; Wei et al., 2018), o presente estudo destaca a relevância clínica de vários parâmetros do estado nutricional e funcional, como indicadores de risco da mortalidade neste grupo. Segundo a avaliação pela pontuação do MNA, os resultados mostraram que em comparação com as pessoas em risco de desnutrição, os idosos desnutridos apresentaram maior mortalidade. Importa ainda referir que, estes resultados poderiam ter sido de maior impacto, se no grupo dos participantes que compõem a

amostra tivessem sido incluídos participantes com adequado estado nutricional. Igualmente, os resultados também mostraram que, a perda de peso não intencional, se associava diretamente com a mortalidade.

Em contraste, nestes participantes, observou-se uma associação inversa entre o IMC e a mortalidade, confirmando-se os resultados de estudo prévio (de Souto Barreto et al., 2017). Em 2017, foi observado por Barreto, S., *et a*l. (de Souto Barreto et al., 2017) num estudo prospetivo realizado em pessoas idosas com demência com idades iguais ou superiores a 78 anos que, pela avaliação do IMC, o excesso de peso e a obesidade se associaram inversamente com a mortalidade. Em paralelo com um estudo prévio (Wijnhoven et al., 2010), foi também demonstrado que, nestes idosos, valores baixos da circunferência muscular do braço e do perímetro da barriga da perna se associava com maior mortalidade. Estes achados corroboram, a importância da reserva da massa muscular, em longos períodos de doença crónica, em resposta ao balanço energético negativo. Portanto, idosos com melhor reserva em massa muscular poderão apresentar melhor sobrevida (Rizzuto & Fratiglioni, 2014). Relativamente ao ângulo de fase, foi também possível demonstrar que, os resultados obtidos estão em linha com uma revisão sistemática recente (Garlini et al., 2019), em que o ângulo de fase foi um bom indicador da mortalidade em doentes com várias condições clínicas.

Contudo, importa ainda referir que, no mais recente relatório *Health at Glance* 2019 (“Uma visão da saúde”) da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Económico (OCDE) publicado a 7 de novembro de 2019 (OECD, 2019a), são apresentados dados referentes ao ano 2017 sobre a polimedicação em pessoas com 75 ou mais anos de idade, assistidas nos cuidados de saúde primários e cuidados de saúde de longa duração. Em Portugal e, durante o ano de 2017, 59,6% das pessoas com 75 ou mais de idade, assistidas nos cuidados de saúde primários, apresentaram em média, uma prescrição de quatro ou mais medicamentos por dia. Em relação às principais causas de morte registadas no ano de 2017 nos países da OCDE, a doença DTA e outras demências corresponde a 9%. Embora, metade das pessoas idosas com DTA (51,9%), que participaram no presente estudo, tenham prescritos mais de 5 medicamentos por dia e, quase um terço destas (n = 24) tenham apresentado mais de três comorbilidades, não se encontraram diferenças entre os dois grupos estudados, os vivos e os falecidos em relação ao tipo e número de comorbilidades e, ao tipo e número de medicamentos habitualmente prescritos. Apesar da vasta investigação que tem sido realizada sobre as causas e os mecanismos associados à DTA, a terapêutica farmacológica disponível permite controlar e reduzir a gravidade da demência, mas por

enquanto, ainda não é possível um tratamento efetivo (Derakhshankhah et al., 2020). Além disso, foi demonstrado numa revisão (Zucchella et al., 2018), que os benefícios dos medicamentos antidemenciais são escassos e limitados, apresentando consideráveis efeitos adversos.

A este respeito, um estudo de revisão realizado em 2015 por Droogsma, E. *et al*. (Droogsma et al., 2015) sobre a prevalência, causas, consequências e o tratamento da perda de peso não intencional e da desnutrição em pessoas com a DTA a residirem na comunidade, mostrou que os medicamentos classificados como inibidores da acetilcolinesterase e, devido aos seus efeitos secundários, podem potenciar a perda de peso não intencional, agravando o estado nutricional. Neste contexto, os resultados do presente trabalho são de elevada relevância, uma vez que se evidencia pela primeira vez, a importância de se utilizar um conjunto de vários parâmetros do estado nutricional e do estado funcional, como potenciais indicadores da mortalidade em pessoas idosas, com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade. Acresce ainda, que as alterações do estado nutricional e do estado funcional observadas são potencialmente modificáveis.

Na prática clínica, os doentes que apresentem uma perda de peso não intencional superior a três quilogramas nos últimos três meses, mesmo nos estádios iniciais (Boyle et al., 2009), são um motivo de grande preocupação, porque esta poderá conduzir a um estado de desnutrição associado à demência (Tombini et al., 2016; Volkert et al., 2015). Para além de que tem sido consistentemente evidenciado que, as alterações dos mecanismos fisiopatológicos que ocorrem em regiões cerebrais específicas do processo demencial, os fatores genéticos e os processos inflamatórios, poderão agravar os problemas nutricionais que ocorrem nestes doentes (Alzheimer's Association, 2019; Trushina, 2019). Estas potenciam as alterações da composição corporal associadas ao processo de envelhecimento, como a diminuição da massa muscular e, subsequente redução da atividade física (Alzheimer's Association, 2019; Sugimotoa et al., 2016). Neste contexto, um estudo de revisão recente (Grande et al., 2019) revelou que associadas às alterações neurodegenerativas e cerebrovasculares que afetam a DA, existem também alterações em regiões cerebrais específicas, responsáveis pela coordenação motora, podendo manifestar-se clinicamente por comprometimento do equilíbrio e da marcha.

A este respeito, foi demonstrado recentemente que é preciso dar mais enfoque à perceção da qualidade de vida nestas pessoas e à associação com a sobrecarga dos seus cuidadores (Schumann, Alexopoulos, & Perneczky, 2019). Existe evidência forte da associação entre o estado nutricional, a capacidade funcional e a qualidade de vida (Rasheed & Woods, 2013; Wei et al., 2018). Além disso, vários estudos têm revelado que

nas pessoas idosas com DTA, o estado de desnutrição avaliado pela pontuação do MNA se associa diretamente com um maior declínio da função cognitiva (C. Sanders et al., 2016.; Soto et al., 2012), gravidade da demência (CL. Sanders et al., 2018 Oct-Dec.), dependência (Saragat et al., 2012), fraca perceção da qualidade de vida, morbilidade e mortalidade (Alzheimer's Association, 2019; CL. Sanders et al., 2018 Oct-Dec.).

A associação entre vários indicadores do estado nutricional e funcional com a sobrecarga dos cuidadores, em pessoas idosas com DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade não tinha sido ainda documentada. Os resultados do estudo transversal (Artigo 2), mostraram uma forte associação entre a elevada sobrecarga do cuidador e a perda de peso não intencional superior a três quilogramas nos últimos três meses, o baixo perímetro da barriga da perna, a sarcopenia, a baixa velocidade da marcha e a fraca qualidade de vida nestas pessoas. Em contraste, os resultados revelaram uma fraca associação entre a elevada sobrecarga do cuidador e o excesso de peso e a obesidade. Como possível explicação, os cuidadores das pessoas que apresentam excesso de peso ou obesidade, poderão ter que solicitar com mais frequência o apoio dos serviços de saúde, devido às várias comorbilidades destas pessoas cuidadas, permitindo períodos de alívio ao cuidador. A este respeito, um estudo realizado por Hsiao, H-T., *et al.,* (Hsiao et al., 2018), sobre a interação dos fatores associados com o estado nutricional em pessoas idosas com a DTA no estádio inicial, demonstrou que as pessoas com IMC mais alto (excesso de peso ou obesidade) apresentavam melhor função cognitiva, mas também apresentavam um maior número de comorbilidades, como diabetes mellitus e hipertensão arterial. Em contraste, um estudo recente (Thomas et al., 2020) mostrou que, as pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e com outro fator de risco para além da DMT2 associado à DTA, em comparação com as pessoas sem esta doença e sem fatores de risco associados à DTA, apresentavam um maior e mais rápido declínio da capacidade funcional, o que poderá conduzir (Cedervall et al., 2014), aumentando a necessidade de supervisão dos cuidadores e subsequente sobrecarga (Rolland et al., 2013). Neste estudo, os doentes sarcopénicos apresentam maior probabilidade de terem cuidadores com elevada sobrecarga (*Odds Ratio* (OR); Intervalo de Confiança (IC) 95% = 3,50; 1,09-11,22). Os resultados deste estudo mostraram também que, apenas 13,9% destas pessoas idosas com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade, apresentavam níveis adequados de vitamina D (≥50,0 nmol/L) e, quase metade (48,1%) estava em risco de deficiência em vitamina D (<30,0 nmol / L). Para além de que, em comparação com os cuidadores sem sobrecarga (32,6%), os cuidadores com elevada sobrecarga estavam mais propensos a cuidar de pessoas que apresentavam risco de deficiência em vitamina D (<30,0 nmol/L) (75,0%), embora não significativos em

análise multivariada.

Para cada um dos parâmetros do estado nutricional e funcional, considerou-se o efeito conjunto de outras características destas pessoas, incluindo indicadores demográficos (género, idade, estado civil e a escolaridade) e da função cognitiva, que como é do conhecimento, poderão influenciar a associação entre o estado nutricional e o estado funcional, com a maior sobrecarga dos cuidadores. Portanto, os resultados provenientes de modelos de regressão multinomial, permitiram mostrar que pior estado nutricional, pior estado funcional e fraca perceção da qualidade de vida se associavam com maior sobrecarga dos cuidadores, independentemente do género, idade, estado civil, escolaridade e da função cognitiva. De acordo com o nosso conhecimento, os resultados deste estudo foram os primeiros a evidenciar a associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional e a qualidade de vida com a sobrecarga dos cuidadores. Porém, mantém-se por demonstrar o impacto na sobrecarga dos cuidadores, se tivesse ocorrido a intervenção com o uso de suporte nutricional individualizado nestes doentes. Apesar disso, os resultados obtidos revestem-se de elevada relevância, uma vez que as alterações do estado nutricional e do estado funcional identificadas, são potencialmente modificáveis.

Em 2017, a OMS (World Health Organisation (WHO), 2017), disponibilizou *guidelines* sobre os cuidados de saúde integrados a nível comunitário prestados às pessoas idosas, tendo por objetivo promover a autonomia e melhorar a funcionalidade. É de realçar que este documento, reforça a importância da suplementação nutricional, para se assegurar as necessidades energéticas e proteicas diárias, das pessoas que se apresentam desnutridas. Porém, num estudo de revisão sistemática recente (Doorduijn, Van de Rest, Van der Flier, Visser, & Van der Schueren, 2019), que incluiu os resultados de sete estudos caso-controlo sobre a comparação entre o aporte energético e proteico diário em pessoas idosas com a DTA e em pessoas idosas sem a DTA, conduzidos em a uma maior sobrecarga dos cuidadores.

Considerando que a sarcopenia tem sido relacionada com piores resultados clínicos e, com um pior prognóstico, foi também explorada neste estudo. Os resultados, mostraram que, 46,8% destas pessoas idosas com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade, apresentavam sarcopenia e, de acordo com a classificação do IMC, 39,2% destas pessoas apresentavam baixo peso, estando mais propensas a terem cuidadores com elevada sobrecarga. Estes resultados eram esperados, porque é do conhecimento que, nos estádios iniciais da DA, podem ocorrer alterações da velocidade da marcha (L. Gras et al., 2015), que em associação com a diminuição da função muscular, potenciam as alterações de equilíbrio e o risco de queda

grupos que variavam entre 40 a 346 participantes, alocados em instituições ou residentes na comunidade, mostraram que, em comparação com o grupo controlo, nos participantes que apresentavam DTA, a perda de peso não intencional não se associava com a redução do aporte energético e proteico diário. Os resultados deste mesmo estudo, destacam o interesse em se investigar as possíveis causas e os mecanismos que conduzem à perda de peso não intencional e, ao estado de desnutrição nestas pessoas com DTA.

O impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade (Henriques, 2013) no estado nutricional de pessoas idosas, com a DTA de estádio moderado a residirem na comunidade também não tinha sido ainda estudado e foi aqui evidenciado (Artigo 3). Embora se trate de um estudo quasi-experimental, os resultados deste estudo, realçaram a necessidade de investigação adicional de forma a se determinar a intervenção nutricional mais adequada para se obter resultados mais promissores a longo prazo no estado nutricional e, para se inferir sobre o efeito de um programa de reabilitação psicomotora em associação com a intervenção nutricional. Será oportuno realçar como sendo uma força comum a estes três estudos, o facto de que as alterações do estado nutricional e do estado funcional evidenciadas, serem potencialmente modificáveis. Por conseguinte, a implementação de estratégias nutricionais adequadas, poderão contribuir para a prevenção e correção destas alterações, minimizando-se assim o impacto da doença DTA, levando à melhoria da qualidade de vida destas pessoas, seus familiares e cuidadores.

Acresce ainda que, no estudo prospetivo (Artigo I), foi possível evidenciar a associação entre um conjunto de vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional e, a mortalidade nestas pessoas. Portanto, os resultados provenientes de modelos de regressão de Cox, permitiu mostrar que pior estado nutricional e pior estado funcional se associavam com maior mortalidade aos 60 meses, independentemente do género, idade, estado civil, escolaridade e da função cognitiva. É de destacar que esta associação, poderia ter sido eventualmente mais forte, se no grupo dos participantes que compõem a amostra tivessem sido incluídos participantes com estado nutricional adequado.

Em relação ao estudo transversal (Artigo II), da associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional com a sobrecarga dos cuidadores nestas pessoas, aponta-se como uma força deste estudo a utilização da escala *Zarit Burden-Interview (ZB-I)*. De acordo com o estudo de Sequeira, C. (Cruz Sequeira, 2010),

a escala de sobrecarga do cuidador ZB-I, é um instrumento válido e fiável para ser utilizado na avaliação do impacto de doenças físicas ou mentais nos cuidadores informais. Para além de que a forte associação observada neste estudo, entre um conjunto de vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional e a sobrecarga dos cuidadores, reforça a necessidade de serem implementadas estratégias adequadas, para se avaliar quer o estado nutricional quer o estado funcional, como também a perceção da qualidade de vida nestes doentes. No que diz respeito, ao estudo quasi-experimental (Artigo III), sobre o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade, destaca-se como uma das forças, a forte adesão destas pessoas, dos seus cuidadores e da equipa terapêutica, à suplementação oral líquida e, à participação no programa de psicomotricidade, o que demonstra a sua exequibilidade no contexto clínico.

Contudo, tem-se que considerar algumas fraquezas inerentes a cada um dos estudos realizados. Refere-se o facto de não se ter explorado a associação entre o tipo e o número de comorbilidades e, o tipo e o número de medicamentos habituais ou específicos da DTA de estádio moderado e a mortalidade. Considerando que, devido às várias comorbilidades que normalmente as pessoas idosas apresentam, a polimedicação é frequente e, alguns dos efeitos secundários associados aos medicamentos que usualmente são prescritos na DTA, como os anticolinérgicos e a memantina, poderão potenciar a perda de peso não intencional, conduzindo ao agravamento do estado nutricional e do estado funcional destas pessoas. Todavia, no estudo da associação entre o estado nutricional e o estado funcional com a mortalidade (Artigo I), os resultados não mostraram diferenças significativas em relação ao tipo e número de comorbilidades e, ao tipo e número de medicamentos habitualmente prescritos entre os dois grupos estudados, os vivos e os falecidos. Acresce ainda, que, em relação a este estudo, não foi possível obter a informação sobre a provável causa de morte. Também, é de considerar que a avaliação do estado nutricional e do estado funcional foi realizada em determinado momento da DTA, o que poderá não ter sido o mesmo para todas as pessoas. Acresce ainda, que os doentes que compõem esta amostra, apresentam-se desnutridos ou em risco nutricional e com baixo ângulo de fase e fraca força preensora da mão, impossibilitando a comparação dos resultados obtidos, com participantes em adequado estado nutricional e adequado estado funcional. Assim, em estudos futuros, será conveniente considerar um maior tamanho amostral, como também os parâmetros socioeconómicos e a causa de morte.

Em relação ao estudo da associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional com a sobrecarga dos cuidadores (Artigo II), considera-se como uma das principais limitações, o tipo de estudo ser transversal, não permitindo determinar associações de causa-efeito. Para além de que os resultados obtidos, não podem ser generalizados para pessoas em estádios mais avançados da DTA. Acresce ainda, não se ter explorado a associação entre a sobrecarga dos cuidadores e o tipo e o número de comorbilidades e, o tipo e o número de medicamentos habituais ou específicos da DTA de estádio moderado. Por último, o reduzido tamanho amostral também poderá ter limitado a possibilidade de se detetarem algumas associações significativas, nomeadamente em relação à associação entre o estado nutricional em vitamina D destas pessoas e a sobrecarga dos seus cuidadores.

No que diz respeito, ao estudo quasi-experimental, sobre o impacto da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e, de um programa de psicomotricidade nestas pessoas (Artigo III), considera-se como uma limitação o facto de não ter sido possível randomizar a amostra dos participantes para a intervenção com o programa de psicomotricidade. O que poderá ter condicionado a comparação em relação aos participantes do grupo controlo e, em relação aos participantes do grupo com suplementação oral líquida. Acresce ainda, o possível efeito confundidor da eventual existência de várias comorbilidades, como síndrome depressivo e, da terapêutica medicamentosa associada, que não foram avaliadas.

Os resultados destes estudos destacam assim que nestas pessoas com DTA de estádio moderado residentes na comunidade, as alterações do estado nutricional e do estado funcional, se associam diretamente com a mortalidade e com a sobrecarga dos seus cuidadores. Contudo, a perda de peso não intencional e a desnutrição, são condições potencialmente modificáveis, tendo sido possível evidenciar no Artigo III, o impacto positivo da suplementação oral líquida de elevada densidade energética e proteica em associação com um programa de psicomotricidade, no estado nutricional e funcional destas pessoas. Estes achados corroboram, a importância do rastreio e da prevenção do estado de desnutrição associado à doença e, também, enfatizam a importância da intervenção e do uso de suporte nutricional individualizado em contexto clínico. Será relevante, pois, definir as medidas a adotar relativamente à identificação precoce das pessoas idosas com a doença DTA desnutridas ou em risco de desnutrição, bem como à avaliação compreensiva do seu estado nutricional, utilizando-se ferramentas validadas para estas pessoas, permitindo assim, intervir a nível nutricional, levando à

melhoria do estado nutricional e do estado funcional e, consequente prevenção do aparecimento de várias comorbilidades durante o curso da demência.

Por conseguinte e, de acordo com o documento publicado pelo governo Português em 6 de julho de 2018 (Diário da República, 2018), considera-se fulcral a identificação das pessoas em risco nutricional. Assim, a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado, deverá ser implementada atempadamente, em qualquer ponto do percurso evolutivo da doença, com ênfase nas pessoas com a DTA, a residirem na comunidade e, em articulação com os cuidados de saúde prestados no domicílio, entre os vários elementos da equipa multidisciplinar envolvida no processo e, adiando, tanto quanto possível, a institucionalização de longo prazo, potenciadora de dependência. O presente trabalho oferece uma perspetiva original e ampla sobre a relação de vários indicadores com as consequências do estado de desnutrição associado à doença DTA e também sobre as implicações no estado funcional e na sobrevida das pessoas idosas com a doença DTA em estádio moderado e, na sobrecarga dos seus cuidadores em contexto comunitário.

Perspetivas futuras

As intervenções não farmacológicas, em que entre outras se inclui, a intervenção e o uso do suporte nutricional, poderão ser uma mais valia, uma vez que conforme foi demonstrado nestes estudos, o estado nutricional e o estado funcional se associam diretamente com a sobrecarga dos cuidadores e com a mortalidade.

Acresce ainda que, de acordo com o recentemente divulgado pelo SNS (Serviço Nacional Saúde, 2020), é preciso dar mais enfoque à humanização dos cuidados de saúde prestados às pessoas idosas com demência, promovendo a autonomia e melhorando a funcionalidade da pessoa dependente, através da sua reabilitação, readaptação e reinserção familiar e social. Para além disso, é do conhecimento, que as várias comorbilidades e os medicamentos associados, poderão exercer um impacto negativo no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas. Assim, reveste-se da maior importância, a realização de mais estudos prospetivos, de maior tamanho amostral. Para se clarificar estes resultados, é de considerar outras variáveis com possível efeito confundidor, como as condições socioeconómicas destas pessoas.

Em relação ao estudo da associação entre vários indicadores do estado nutricional e do estado funcional com a sobrecarga dos cuidadores nestas pessoas idosas, com a DTA de estádio moderado, a residirem na comunidade, mantém-se por demonstrar o impacto na sobrecarga dos seus cuidadores, se tivesse ocorrido a intervenção e o uso de suporte nutricional individualizado nestas pessoas cuidadas. Igualmente, também aqui será de elevada relevância a realização de mais estudos, de maior tamanho amostral, com a inclusão de pessoas idosas, com a DTA em estádio moderado, e adequado estado nutricional. Para além disso, seria importante considerar a utilização de outra escala, para se avaliar a sobrecarga dos cuidadores destas pessoas com a DTA e, considerar o possível efeito confundidor das várias comorbilidades, do tipo e número de medicamentos e, as condições socioeconómicas destas pessoas. É do conhecimento, que as várias comorbilidades e os medicamentos associados, poderão exercer um impacto negativo no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas cuidadas e, conduzir a uma maior sobrecarga dos seus cuidadores.

Contudo, foi possível evidenciar pela primeira vez, o impacto positivo da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade desenhado especificamente para este grupo de pessoas idosas, com a doença DTA de estádio moderado a residirem na

comunidade. Por conseguinte, é de elevada relevância, a realização de mais estudos experimentais randomizados, de maior tamanho amostral, com a inclusão de pessoas idosas com a DTA e também participantes com adequado estado nutricional. Para além disso, seria importante considerar outras características destas pessoas idosas, como as várias comorbilidades, o tipo e número de medicamentos e as suas condições socioeconómicas. É também de considerar nestas pessoas idosas, com a doença DTA em trabalhos futuros, o impacto da correção do estado nutricional em hipovitaminose D, na sobrecarga dos seus cuidadores e na mortalidade. Contudo, o valor potencial destes resultados deve ser considerado em pesquisas futuras.

O estudo quasi-experimental permitiu evidenciar a importância da intervenção nutricional simples nestas pessoas. Assim, as estratégias não farmacológicas, poderão exercer uma ação fulcral na abordagem multidisciplinar na doença DTA, uma vez que incluem um vasto grupo de intervenções, tais como, programas de exercício físico (Borges-Machado et al., 2019; Sampaio, Marques, Mota, & Carvalho, 2019), a terapia ocupacional (Avila et al., 2018) ou a reabilitação motora (Canonici et al., 2012).

Conclusões

Conclusões

Os resultados destes estudos, permitem as seguintes conclusões:

1. Pessoas idosas, com a DTA com pior estado nutricional e com pior estado funcional, apresentam maior mortalidade aos 60 meses, independentemente da idade, do género, do estado civil, da escolaridade e da função cognitiva.
2. Cuidadores com maior sobrecarga, apresentam pessoas cuidadas com sarcopenia, risco de deficiência em vitamina D, pior estado nutricional e funcional e, fraca qualidade de vida, independentemente da idade, do género, do estado civil, da escolaridade e da função cognitiva.
3. Apenas 13,9% destas pessoas idosas com DTA de estádio moderado a residirem na comunidade, apresentavam níveis adequados de vitamina D (≥50,0 nmol/L) e, quase metade (48,1%) estava em risco de deficiência em vitamina D.
4. A suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e, um programa de psicomotricidade, exerceu um impacto positivo a curto e a longo prazo no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas. Este estudo mostrou pela primeira vez, o efeito positivo de uma intervenção não farmacológica em pessoas idosas, com a DTA de estádio moderado a residirem na comunidade.

Os resultados desta tese, destacam o impacto negativo da desnutrição destas pessoas, na sua sobrevida e, na sobrecarga dos seus cuidadores. Em contraste, realça o impacto positivo da suplementação oral líquida de curta duração com elevada densidade energética e proteica e de um programa de psicomotricidade, no estado nutricional e no estado funcional destas pessoas, reforçando a necessidade de se estabelecer práticas de rastreio nutricional em contexto comunitário.

Estes resultados, são de elevada relevância clínica, uma vez que as alterações do estado nutricional e do estado funcional, são potencialmente modificáveis. Considera-se assim da maior importância, a identificação precoce das pessoas com a DTA desnutridas ou em risco nutricional a residirem na comunidade, devendo ser sinalizadas para o respetivo serviço de saúde, o qual deve proceder à avaliação do estado nutricional da pessoa com DTA, estabelecer o diagnóstico nutricional, definir a sua intervenção nutricional e respetiva monitorização.

Referências

Abellan Van Kan, G., Bonnefoy, M., Nourhashemi, F., Cesari, M., Rolland, Y., Donini, L. M., . . . Vellas, B. (2009). Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging, 13(10)*, 881-889.

Aliani, M., Udenigwe, C. C., Girgih, A. T., Pownall, T. L., Bugera, J. L., & Eskin, M. N. (2013). Aroma and taste perceptions with Alzheimer disease and stroke. *Crit Rev Food Sci Nutr, 53*(7), 760-769. doi:10.1080/10408398.2011.559557

Allen, V., Methvenb, L., & Margot, A. (2013). Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin. Nutr. , 32*, 950-957. doi:10.1016/j.clnu.2013.03.015

Alzheimer Europe. (2019). Dementia.

Alzheimer Portugal. (2020a). O que é a Demência? Retrieved from http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-18-o-que-e-a-demencia

Alzheimer Portugal. (2020b). Prevalência da Demência. Retrieved from http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-106-349-prevalencia-da-demencia

Alzheimer`s Disease International. (2019). The Global Voice on Demetia - Dementia Statistics. *Retrieved from https://www.alz.co.uk/research/statistics. .*

Alzheimer's Association. (2019). Alzheimer`s disease facts and figures. *Alzheimers Dement, 15*(3), 321-387.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Annweiler, C., Beauchet, O., Bartha, R., Hachinski, V., Montero-Odasso, M., & Team, W. (2014). Vitamin D and caudal primary motor cortex: a magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS ONE, 9*(1), e87314. doi:10.1371/journal.pone.0087314

Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA, 322*(16), 1589-1599. doi:10.1001/jama.2019.4782

Avila, A., De-Rosende-Celeiro, I., Torres, G., Vizcaino, M., Peralbo, M., & Duran, M. (2018). Promoting functional independence in people with Alzheimer's disease: Outcomes of a home-based occupational therapy intervention in Spain. *Health Soc Care Community*. doi:10.1111/hsc.12594

Barrett-Conner, E., Edelstein, S., Corey-Bloom, J., & Wiederholt, W. (1996). Weight Loss Precedes Dementia in Community-Dwelling Older Adults.

Elizabeth Barrett-Conner, MD: Sharon L. Edelstein, MSc: [ody Corey-Bloom, MD, PhD,t and

Wigbert C. Wiederholt, MDt<Weight loss_1996.pdf>. *JAGS 44*, 1147-1152.

Beard, J. R., Officer, A., de Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J.-P., . . . Chatterji, S. (2016). The World report on ageing and health: a policy framework for

healthy ageing. *The Lancet, 387*(10033), 2145-2154. doi:10.1016/s0140-6736(15)00516-4

Beauchet, O., Thiery, S., Gautier, J., Fantino, B., & Annweiler, C. (2011). Association Between High Variability of Gait Speed and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Pilot Study. *JAGS, 1367*(1), 57-63.

Bell, S. P., Liu, D., Samuels, L. R., Shah, A. S., Gifford, K. A., Hohman, T. J., & Jefferson, A. L. (2017). Late-life body mass index, rapid weight loss, apolipoprotein E ε4 and the risk of cognitive decline and incident dementia. *J Nutr Health Aging, 21*(10), 1259-1267. doi:10.1007/s12603-017-0906-3

Belmin, J. (2007). Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer`s disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. *The Journal of Nutrition Health And Aging, 11*(1), 33-37.

Borders, J., Blanke, S., Johnson, S., Gilmore-Bykovskyi, A., & Rogus-Pulia, N. (2020). Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral Intake in Persons With Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, June 10*(Volume Publish Ahead of Print). doi:10.1097/wad.0000000000000387

Borges-Machado, F., Ribeiro, O., Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Meireles, J., & Carvalho, J. (2019). Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen, 34*(2), 95-103. doi:10.1177/1533317518813555

Boyle, P., Buchman, A., Wilson, R., Leurgans, S., & Bennett, D. (2009). Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol, 66*(11), 1339-1344.

Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet, 132*(12), 1323-1338. doi:10.1007/s00439-013-1342-z

Burns, J. M., Johnson, D. K., Watts, A., Swerdlow, R. H., & Brooks, W. M. (2010). Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *ARCH NEUROL., 67*(4), 428-433. doi:10.1001/archneurol.2010.38

Canonici, A. P., Andrade, L. P., Gobbi, S., Santos-Galduroz, R. F., Gobbi, L. T., & Stella, F. (2012). Functional dependence and caregiver burden in Alzheimer's disease: a controlled trial on the benefits of motor intervention. *Psychogeriatrics, 12*(3), 186-192. doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00407.x

Cantarero-Prieto, D., Leon, P. L., Blazquez-Fernandez, C., Juan, P. S., & Cobo, C. S. (2019). The economic cost of dementia: A systematic review. *Dementia (London)*, 1471301219837776. doi:10.1177/1471301219837776

Cardona, C., & Bishai, D. (2018). The slowing pace of life expectancy gains since 1950. *BMC Public Health, 18*(1), 151. doi:10.1186/s12889-018-5058-9

Carmona, J. J., & Michan, S. (2016). Biology of healthy aging and longevity. *Rev Inves Clin., 68*, 7-16.

Carvalho, A., Xavier, M., & Domingos, P. (2017). *Programa Nacional para a Saúde Mental*. Lisboa - Portugal: Direção-Geral da Saúde

Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., . . . Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr, 36*(1), 49-64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004

Cedervall, Y., Halvorsen, K., & Aberg, A. C. (2014). A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with Alzheimer's disease. *Gait Posture, 39*(4), 1022-1027. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.12.026

Chen, T., Weng, S., Chou, Y., Lee, Y., Liang, C., Lin, C., . . . Lin, Y. (2019). Predictors of mortality in the oldest old patients with newly diagnosed Alzheimer disease in a residential aged care facility. *Dement Geriatr Cogn Disord. , Oct 10*, 1-12. doi:10.1159/000503059

Chiao, C.-Y., Wu, H.-S., & Hsiao, C.-Y. (2015). Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int Nurs Rev 62*, 340-350.

Collaborators*, G. B. o. D. S. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 Global Burden. *The Lancet*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4

Cotelo, N., Rodríguez, N., Pérez, J., Iglesias, J., & Lago, M. (2015). Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease patients in Spain. *Pharm Pract (Granada). 13*(2), 521. doi:10.18549/PharmPract.2015.02.521

Cova, I., Clerici, F., Rossi, A., Cucumo, V., Ghiretti, R., Maggiore, L., . . . Caracciolo, B. (2016). Weight loss predicts progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *PLoS ONE. , 11*(3), 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0151710

Cox, N., Ibrahim, K., Sayer, A., Robinson, S., & Roberts, H. (2019). Assessment and treatment of the anorexia of aging: a systematic review. *Nutrients, 11*, 144. doi:https://doi.org/10.3390/ nu11010144

Cruz Sequeira, C. A. (2010). Adaptação e validação da Escala de Sobrecarga do Cuidador de Zarit. *Revista de Enfermagem, II*(12), 9-16.

de Sousa, O., & Amaral, T. (2012). Three-week nutritional supplementation effect on long-term nutritional status of patients with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord., 26*(2), 119-123. doi:10.1097/WAD.0b013e31822c5bb3

de Sousa, O. L., & Amaral, T. F. (2012). Three-week nutritional supplementation effect on long-term nutritional status of patients with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 26*(2), 119-123. doi:10.1097/WAD.0b013e31822c5bb3

de Souto Barreto, P., Andrade, L. P., Cadroy, Y., Kelaiditi, E., Vellas, B., & Rolland, Y. (2017). The prognostic value of body-mass index on mortality in older adults with dementia living in nursing homes. *Clin Nutr., Apr; 36*(2), 423-428. doi:10.1016/j.clnu.2015.12.009

demência in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha]. Porto Editora, 2003-2020. [consult. 2020-02-25 13:52:10]. Disponível na Internet: https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/demência,.

Derakhshankhah, H., Sajadimajd, S., Jafari, S., Izadi, Z., Sarvari, S., Sharifi, M., . . . Presley, J. (2020). Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Implications from cell-based therapy and nanotherapy. *Nanomedicine, 9*, 102149,[Epub ahead of print].

Estratégia da Saúde na Área das Demências., Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, Despacho n.º5988/2018. C.F.R. (19 de junho de 2018).

Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde,. Despacho n.º 6634/2018 C.F.R. (2018).

Diário da República n.º 171/2019, Série I de 2019-09-06, Estatuto do Cuidador Informal. Ministério da Saúde.

Direção-Geral da Saúde. (2020). Programa Nacional para a Saúde Mental. Retrieved from https://www.dgs.pt/pns-e-programas/programas-de-saude-prioritarios/saude-mental.aspx

Direção-Geral da Saúde, & Direção de Serviços de Informação e Análise. (2017). *A Saúde dos Portugueses 2016*. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde.

Doorduijn, A. S., Van de Rest, O., Van der Flier, W. M., Visser, M., & Van der Schueren, M. A. E. (2019). Energy and protein intake of Alzheimer's disease patients compared to cognitively normal controls: systematic review. *JAMDA, 20*, 14-21. doi:10.1016/j.jamda.2018.06.019

Droogsma, E., Asselt, V., Scholzel-Dorenbos, C., Steijn, V., Walderveen, V., & Hooft, V. (2013). Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer`s disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Health Aging., 17(7)*, 606-610.

Droogsma, E., Van Asselt, D., & De Deyn, P. P. (2015). Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia: From population based studies to clinical management. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie., Jun; 48*(4), 318-324. doi:10.1007/s00391-015-0891-2

Droogsma, E., Van Asselt, D., Van Steijn, J., Veeger, N., Van Dusseldorp, I., & Deyn, P. (2014). Nutritional interventions in community-dwelling Alzheimer patients with (risk of) undernutrition: a systematic review. *Int. Psychogeriatr., 26(9)*, 1445-1453. doi:10.1017/S1041610214000817

Elahi, F. M., & Miller, B. L. (2017). A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol, 13*(8), 457-476. doi:10.1038/nrneurol.2017.96

Eurostat. (2019). Population structure and ageing,. *Retrieved from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing.*

Faxen-Irving, G., Andren-Olsson, B., af Geijerstam, A., Basun, H., & Cederholm, T. (2002). The effect of nutritional intervention in elderly subjects residing in group-living for the demented. *Eur. J. Clin. Nutr., 56*, 221-227.

Fernandes, L., & Paúl, C. (2017). *Aging and Mental Health. Lausanne: Frontiers Media* In. doi:10.3389/978-2-88945-188-3

Forbes, D., Forbes, S., Blake, C., Thiessen, E., & Forbes, S. (2015). Exercise programs for people with dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev., 12*, CD006489.

Garlini, L., Alves, F., Ceretta, L., Perry, I., Souza, G., & Clausell, O. (2019). Phase angle and mortality: a systematic review. *EJCN., 73*. doi:10.1038/s41430-018-0159-1

Ge, L., Yap, C. W., & Heng, B. H. (2020). Association of Nutritional Status with Physical Function and Disability in Community-Dwelling Older Adults: A Longitudinal Data Analysis. *J Nutr Gerontol Geriatr, 39*(2), 131-142. doi:10.1080/21551197.2020.1725711

Gillette Guyonnet, S., Abellan Van Kan, G., Alix, E., Andrieu, S., Belmin, J., Berrut, G., . . . Group., I. A. o. N. a. A. E. (2007). IANA (INTERNATIONAL ACADEMY ON NUTRITION AND AGING) EXPERT GROUP: WEIGHT LOSS AND ALZHEIMER'S DISEASE. *J Nutr Health Aging., 11*(1), 38-48.

Goncalves-Pereira, M., Prina, A. M., Cardoso, A. M., da Silva, J. A., Prince, M., Xavier, M., & Workgroup in, P. (2019). The prevalence of late-life depression in a Portuguese community sample: A 10/66 Dementia Research Group study. *J Affect Disord, 246*, 674-681. doi:10.1016/j.jad.2018.12.067

Grande, G., Triolo, F., Nuara, A., Welmer, A. K., Fratiglioni, L., & Vetrano, D. L. (2019). Measuring gait speed to better identify prodromal dementia. *Exp Gerontol, 124*, 110625. doi:10.1016/j.exger.2019.05.014

Gras, L., Kanaan, S., McDowd, J., Colgrove, Y., Burns, J., & Pohl, P. (2015). Balance and gait of adults with very mild Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Phys. Ther, 38*(1), 1–7. doi:10.1519/JPT.0000000000000020

Gras, L. Z., Kanaan, S. F., McDowd, J. M., Colgrove, Y. M., Burns, J., & Pohl, P. S. (Jan-Mar 2015). Balance and Gait of Adults With Very Mild Alzheimer Disease. *J. Geriatr. Phys. Ther., 38(1)*, 1-7.

Guerin, O., Sotto, M. E., Brocker, P., Robert, P. H., Benoit, M., & Vellas, B. (2005). Nutritional status assessment during Alzheimer`s disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J. Nutr. Health Aging, 9*, 81-84.

Guigoz, Y., Vellas, B., & Garry, P. (1996). Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of Geriatric Evaluation. *Nutr. Rev., 54(1)*, S59-S65.

Heather H. Keller, R., PhD, FDC, Dana Smith, B., Cara Kasdorf, B., MAN, S. D., PhD, Lori Schindel Martin, R., PhD, Gayle Edward, M., . . . Rebecca Genoe, M. (2008). Nutrition education needs and resources for dementia care in the community. *Am J Alzheimers Dis Other Demen, 23(1)*.

Henriques, B. M. P., . (2013). *O efeito de um programa psicomotor para idosos com demência: importância da psicomotricidade como terapia coadjuvante junto da fisioterapia.* (ESS (DCETS) - Dissertações de Mestrado,.), Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa Comunidades & Colecções Faculdade de Ciências da Saúde, Retrieved from http://hdl.handle.net/10284/4781

Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic

review of the evidence. *Neurotoxicology, 61*, 143-187. doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006

Hofmann-Apitius, M. (2015). Is dementia research ready for big data approaches? *BMC Med, 13*, 145. doi:10.1186/s12916-015-0367-7

Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S., Croteau, D., & Bohr, V. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol, 15*, 565-581. doi:10.1038/s41582-019-0244-7

Hsiao, H. T., Lee, J. J., Chen, H. H., Wu, M. K., Huang, C. W., Chang, Y. T., . . . Chang, C. C. (2018). Adequacy of nutrition and body weight in patients with early stage dementia: The cognition and aging study. *Clin Nutr*. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.017

INE. (2009.). *Projecções de população residente em portugal 2008-2060.* Lisboa.: Instituto Nacional de Estatística.

INE. (2012.). *Censos 2011. Resultados Definitivos - Portugal.* Lisboa, Portugal: Instituto Nacional de Estatística, IP.

Inelmen, E. M., Sergi, G., Coin, A., Girardi, A., & Manzato, E. (2010). An open-ended question: Alzheimer's disease and involuntary weight loss: which comes first? *Aging Clin Exp Res, 22*(3), 192-197. doi:10.3275/6677

Institute for Health Metrics and Evaluation. (2020 University of Washington). Portugal-O que causa a maioria das mortes? . *Retrieved from http://www.healthdata.org/portugal?language=41*.

Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2017. (2020 University of Washington-a). GBD Compare | Viz Hub. Retrieved from https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/

Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2017. (2020 University of Washington-b). GBD Compare | Viz Hub.

Instituto Nacional de Estatística. (2020). Tábuas de Mortalidade em Portugal. Retrieved from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414427684&DESTAQUESmodo=2

Isautier, J. M. J., Bosnic, M., Yeung, S. S. Y., Trappenburg, M. C., Meskers, C. G. M., Whittaker, A. C., & Maier, A. B. (2019). Validity of Nutritional Screening Tools for Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc, 20*(10), 1351 e1313-1351 e1325. doi:10.1016/j.jamda.2019.06.024

Kang, H. S., Myung, W., Na, D. L., Kim, S. Y., Lee, J. H., Han, S. H., . . . Kim, D. K. (2014). Factors associated with caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig, 11*(2), 152-159. doi:10.4306/pi.2014.11.2.152

Kawaharada, R., Sugimoto, T., Matsuda, N., Tsuboi, Y., Sakurai, T., & Ono, R. (2019). Impact of loss of independence in basic activities of daily living on caregiver burden in patients with Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int. , Oct 22*, [Epub ahead of print]. doi:10.1111/ggi.13803

Keller HH, G. A., Boudreau LD et al. (2003). Prevention of weight loss in dementia with

comprehensive nutritional tretament. *Journal of American Geriatrics Society, 51*, 945-952.

Kim, H., Chang, M., Rose, K., & Kim, S. (2012). Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *J Adv Nurs, 68*(4), 846-855. doi:10.1111/j.1365-2648.2011.05787.x

Kondrup, J., Rasmussen, H., Hamberg, O., & Stanga, Z. (2003). Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr., Jun;22*, 321-336.

Kumar, A., & Tsao, J. W. (2020-2019 Sep 1). *Alzheimer Disease*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing.

Lauque, S., Arnaud-Battandier, F., Gillete, S., Plaze, J., Andrieu, S., Cantet, C., & Vellas, B. (2004). Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer`s disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J. Am. Geriatr. Soc., 52*, 1702-1707.

Leuschner, A. (2014). Diferenciação de cuidados em psiquiatria para os adultos mais velhos. *Médico News, 7*, 62-64.

Leuschner, A., & Encarnação, R. (Julho, 2016). Desmistificar a doença mental. *Perspetivas,* 12-14.

Liu, W., Cheon, J., & Thomas, S. A. (2014). Interventions on mealtime difficulties in older adults with dementia: a systematic review. *Int. J. Nurs. Stud., 51*(1), 14-27. doi:10.1016/j.ijnurstu.2012.12.021

Lombard, O., Van Steijn, J., T. Schuur, T., Kuhn, M., Van Der Hooft, C., Rouws, C., & Van Asselt, D. (2014). Compliance of energy-dense, small volume oral nutritional supplements in the daily clinical practice on a geriatric ward - An observational study. *J. Nutr Health Aging., 18*(7), 5.

Mackenbach, J. P., Valverde, J. R., Bopp, M., Brønnum-Hansen, H., Deboosere, P., Kalediene, R., . . . Nusselder, W. J. (2019). Determinants of inequalities in life expectancy: an international comparative study of eight risk factors. *The Lancet Public Health, 4*(10), e529-e537. doi:10.1016/s2468-2667(19)30147-1

Manckoundia, P., Mourey, F., & Pfitzenmeyer, P. (2008). Marche et démences. *Ann Readapt Med Phys. , 51*, 692-700. doi:10.1016/j.annrmp.2008.08.001

Marques, L., Firmino, H., & Ferreira, L. (2006). Diagnóstico diferencial dos síndromes demenciais. *Psicogeriatria*, 357-375.

Mazoteras Munoz, V., Abellan van Kan, G., & Cantet, C. (2010). Gait and balance impairments in Alzheimer Disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord., 24(1)*, 79-84.

McKhann G, D. D., Folstein M et al. (1984). Clinical Diagnosis of Alzheimer`s Disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer`s Disease. *Neurology, 34*, 939-944.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement, 7*(3), 263-269. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005

Merriam-Webster Dictionary. Definition of neurodegenerative.

Mole, L., Kent, B., Abbott, R., Wood, C., & Hickson, M. (2018). The nutritional care of people living with dementia at home: A scoping review. *Health Soc Care Community, 26*(4), e485-e496. doi:10.1111/hsc.12540

Morley, J. (2017). Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle., 8*, 523-526. doi:https://doi. org/10.1002/jcsm.12192

OECD. (2019a). Health at a Glance 2019 OECD Indicators.

OECD. (2019b). *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*. Paris: OECD Retrieved from https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en.

Ogawa, Y., Kaneko, Y., Sato, T., Shimizu, S., Kanetaka, H., & Hanyu, H. (2018). Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Front Neurol, 9*, 710. doi:10.3389/fneur.2018.00710

Ousset, P., Nourhashemi, F., Reynish, E., & Vellas, B. (2008). Nutritional Status is Associated With Disease Progression in Very Mild Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord., 22, Number 1, January-March*, 66e71.

Özsürekci, C., Arslan, S., Demir, N., Çalışkan, H., Şengül Ayçiçek, G., Kılınç, H., . . . Halil, M. (2019). Timing of dysphagia screening in Alzheimer's dementia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr., Jun 6*, [Epub ahead of print],. doi:10.1002/jpen.1664

Paúl, C., & Martin, I. (2003). Caregiver burden assessment. In Sage (Ed.), *Encyclopedia of Psychological Assessment 1* (pp. 161-164).

Payne, M., & Morley, J. E. (2018). Editorial: Dysphagia, Dementia and Frailty. *J Nutr Health Aging, 22*(5), 562-565. doi:10.1007/s12603-018-1033-5

Pivi, G., Silva, R., Juliano, Y., Novo, N., Okamoto, I., Brant, C., & Bertolucci, P. (2011). A prospective study of nutrition education and oral nutrition supplementation in patients with Alzheimer`s disease. *Nutr. J., 10(98)*, 1-6.

Pivi, G. A. K., Vieira, N. M. d. A., da Ponte, J. B., de Moraes, D. S. C., & Bertolucci, P. H. F. (2017). Nutritional management for Alzheimer's disease in all stages: mild, moderate, and severe. *Nutrire, 42*(1). doi:10.1186/s41110-016-0025-7

Planas, M., Conde, M., Audivert, S., Pérez-Portabella, C., Burgos, R., Chacón, P., . . . Tàrraga, L. L. (2004). Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr., 23*(2), 265-272. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00106-7

Plotkin, A., & Taani, M. H. (2020). Factors associated with food intake, nutritional status, and function among nursing home residents with dementia. *Geriatr Nurs*. doi:10.1016/j.gerinurse.2020.02.004

PORDATA Base de Dados Portugal Contemporâneo. (2020). Indicadores de envelhecimento segundo os Censos,. *Retrieved from https://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento+segundo+os+Censos++-525*.

Rahman, S., & Howard, R. (2018). *Dementia. Everything you really need to know for working in dementia care.* London and Philadelphia: Jessica Kingsley Publisher.

Rasheed, S., & Woods, R. T. (2013). Malnutrition and quality of life in older people: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev., 12*(2), 561-566. doi:10.1016/j.arr.2012.11.003

Riviere, S., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Nourhashemi, F., Lauque, S., Cantet, C., . . . Vellas, B. (2002). Cognitive function and caregiver burden: predictive factors for eating behaviour disorders in Alzheimer's disease. . *Int J Geriatr Psychiatry. , 17*, 950-955.

Rizzuto, D., & Fratiglioni, L. (2014). Lifestyle factors related to mortality and survival: a mini-review. *Gerontology, 60*(4), 327-335. doi:10.1159/000356771

Rolland, Y., Cantet, C., Barreto, P., Cesari, M., Abellan van Kan, G., & Vellas, B. (2013). Predictors of decline in walking ability in community-dwelling Alzheimer's disease patients: Results from the 4-years prospective REAL.FR study. *Alzheimers Res Ther, Oct 29; 5(5)*(52), 1-9. doi:10.1186/alzrt216

Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., . . . Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc., 55(2)*, 158-165. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x

Roque, M., Salva, A., & Vellas, B. (2013). Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NUTRIALZ TRIAL). *J Nutr Health Aging., 17(4)*, 295-299. doi:10.1007/s12603-012-0401-9

Roy, M., Gaudreau, P., & Payette, H. (2016). A scoping review of anorexia of aging correlates and their relevance to population health interventions. *Appetite, 105*, 688-699. doi:10.1016/j.appet.2016.06.037

Ruiz-López, M. D., Artacho, R., Oliva, P., Moreno-Torres, R., Bolaños, J., de Teresa, C., & López, M. C. (2003). Nutritional risk in institutionalized older women determined by the Mini Nutritional Assessment test: what are the main factors? *Nutrition, 19*(9), 767-771. doi:10.1016/s0899-9007(03)00125-4

Salva, A., Andrieu, S., Fernandez, E., Schiffrin, E. J., Moulin, J., Decarli, B., . . . NutriAlz, g. (2011.). Health and nutrition promotion program for patients with dementia (NutriAlz): cluster randomized trial. *The Journal of Nutrition, Health & Aging., 15*(10), 822-830.

Sampaio, A., Marques, E. A., Mota, J., & Carvalho, J. (2019). Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. *Dementia (London), 18*(2), 417-431. doi:10.1177/1471301216674558

Sanchez-Rodriguez, D., Annweiler, C., Marco, E., Hope, S., Piotrowicz, K., Surquin, M., . . . respondents of the, s. (2020). European Academy for medicine of ageing session participants' report on malnutrition assessment and diagnostic methods; an

international survey. *Clin Nutr ESPEN, 35*, 75-80. doi:10.1016/j.clnesp.2019.11.007

Sanders, C., Behrens, S., Schwartz, S., Wengreen, H., Corcoran, C., Lyketsos, C., & Tschanz, J. (2016.). Nutritional status is associated with faster cognitive decline and worse functional impairment in the progression of dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *JAD., 52*(1), 33-42. doi:10.3233/JAD-150528

Sanders, C., Wengreen, H., Schwartz, S., Behrens, S., Corcoran, C., Lyketsos, C., . . . Cache County, I. (2018 Oct-Dec.). Nutritional Status is Associated With Severe Dementia and Mortality: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord., Oct-Dec;32*(4), 298-304. doi:10.1097/WAD.0000000000000274.

Santana, I., Farinha, F., Freitas, S., Rodrigues, V., & Carvalho, A. (2015). Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Med Port, 28(2)*, 182-188.

Santos, T., Fonseca, L. C., Tedrus, G., & Delbue, J. L. (2018). Alzheimer's disease: nutritional status and cognitive aspects associated with disease severity. *Nutr Hosp, 35*(6), 1298-1304. doi:10.20960/nh.2067

Saragat, B., Buffa, R., Mereu, E., Succa, V., Cabras, S., Mereu, R. M., . . . Marini, E. (2012). Nutritional and Psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer`s disease. *J Nutr Health Aging. , Mar;16*(3), 231-236.

Schumann, C., Alexopoulos, P., & Perneczky, R. (2019). Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. doi:10.1002/gps.5126

Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron, 62*(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024

Sergi, G., De Rui, M., Coin, A., Inelmen, E. M., & Manzato, E. (2013). Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc. , Feb;72*(1), 160-165. doi:10.1017/S0029665112002753

Serrano-Pozo, A., & Growdon, J. H. (2019). Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis, 67*(3), 795-819. doi:10.3233/JAD181028

Serviço Nacional Saúde. A Saúde da Nação 1990-2016.

Serviço Nacional Saúde. (2018). *Retrato da Saúde 2018.* Retrieved from https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/04/RETRATO-DA-SAUDE_2018_compressed.pdf:

Serviço Nacional Saúde. (2020). UCCI | Unidades Dia e Promoção de Autonomia - Mais 800 camas e unidades de prevenção da demência melhoram resposta. Retrieved from https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/01/28/ucci-unidades-dia-e-promocao-de-autonomia/?utm_term=Portal+SNS++Newsletter+06%2F2020&utm_campaign=Newsletter++Portal+SNS&utm_source=e-goi&utm_medium=email

Shewale, S. J., Huebinger, R. M., Allen, M. S., & Barber, R. C. (2013). The potential role of epigenetics in Alzheimer's disease etiology. *Biological Systems: Open Access,*

2, 114.

Soto, M., Secher, M., Gillette-Guyonnet, S., Abellan, V., Andrieu, S., Nourhashemi, F., . . . Vellas, B. (2012). Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer`s disease. *JAD., 28*(3), 647-654. doi:10.3233/JAD-2011-110713

Spaccavento, S., Del Prete, M., Craca, A., & Fiore, P. (2009). Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr., 48(3)*, 356-360. doi:10.1016/j.archger.2008.03.002

Stratton, R., & Elia, M. (2007). A review of reviews: a new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clin Nutr ESPEN., 2*, 5-23.

Sugimotoa, T., Onoc, R., Muratac, S., Sajia, N., Matsuid, Y., Niidab, S., . . . Sakuraia, T. (2016). Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnestic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res, 13*, 718-726.

The Alzheimer's Association Report. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer`s Dement., 16*, 391-460. doi:10.1002/alz.12068

Thomas, K., Bangen, K., Weigand, A., Edmonds, E., Sundermann, E., Wong, C., . . . Bondi, M. (2020). Type 2 Diabetes interacts with Alzheimer disease risk factors to predict functional decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord, 34*, 10-17. doi:10.1097/WAD.0000000000000332

Tombini, M., Sicari, M., Pellegrino, G., Ursini, F., Insarda, P., & Di Lazzaro, V. (2016). Nutritional status of patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *JAD., 54*(4), 1619-1627. doi:10.3233/JAD-160261

Trushina, E. (2019). Alzheimer's disease mechanisms in peripheral cells: Promises and challenges. *Alzheimers Dement (N Y). 2019 Oct 23;5:652-660. doi: 10.1016/j.trci.2019.06.008. eCollection 2019., Oct 23*, 652-660. doi:10.1016/j.trci.2019.06.008

Tsagalioti, E., Trifonos, C., Morari, A., Vadikolias, K., & Giaginis, C. (2018). Clinical value of nutritional status in neurodegenerative diseases: What is its impact and how it affects disease progression and management? *Nutr Neurosci, 21*(3), 162-175. doi:10.1080/1028415X.2016.1261529

United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. (2019). *World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).* Retrieved from https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf

Vandewoude, M., Barberger-Gateau, P., Cederholm, T., Mecocci, P., Salvà, A., Sergi, G., . . . Van Asselt, D. (2016). Healthy brain ageing and cognition: Nutritional factors. *Eur. Geriatr. Med., 7*(1), 77-85. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2015.12.005

Vellas, B., & Garry, P. J. (1999). Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly. In F. Nourhashemia, S. Guyonneta, P. J. Ousseta, V. Kostek, S. Lauque, W. C. Chumleab, B. Vellasa, & J. L. Albarèdeb (Eds.), *Mini Nutritional Assessment and Alzheimer Patients* (Vol. 1, pp. 87-92). Vevey/S.

Karger AG, Base.: Nestec Ltd.

Vellas, B., Guigoz, Y., Garry, P., Nourhashemi, F., Bennahum, D., Lauque, S., & Albarede, J. (1999). The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition, 15*(2), 116-122. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(98)00171-3

Vellas, B., Lauque, S., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Cortes, F., Nourhashémi, F., . . . THE REAL FR GROUP. (2005). Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J. Nutr. Health. Aging., 9*(2), 75-80.

Volkert, D. (2017). Nutrition in dementia. *Internist (Berl), 58*(5), 141-148. doi:10.1007/s00108-016-0177-9

Volkert, D., Chourdakis, M., Faxen-Irving, G., Fruhwald, T., Landi, F., Suominen, M. H., . . . Schneider, S. M. (2015). ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin. Nutr., 34*(6), 1052-1073. doi:10.1016/j.clnu.2015.09.004

Wei, K., Nyunt, M. S., Gao, Q., Wee, S. L., Yap, K. B., & Ng, T. P. (2018). Association of Frailty and Malnutrition With Long-term Functional and Mortality Outcomes Among Community-Dwelling Older Adults: Results From the Singapore Longitudinal Aging Study 1. *JAMA Netw Open., 1*(3), e180650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0650

White, H. (2005). Nutrition in advanced Alzheimer's disease. *NC Med J., Jul-Aug;66*(4), 307-312.

Wijnhoven, H. A., van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., Heymans, M. W., de Vet, H. C., Kruizenga, H. M., Twisk, J. W., & Visser, M. (2010). Low mid-upper arm circumference, calf circumference, and body mass index and mortality in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 65*(10), 1107-1114. doi:10.1093/gerona/glq100

Williams, K., & Weatherhead, I. (2013). Improving nutrition and care for people with dementia. *Br J Community Nurs., 18*, S20-25.

Wolfe, R. R., Miller, S. L., & Miller, K. B. (2008). Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr, 27*(5), 675-684. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.008

Word Health Organization. (2017). *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia*. Geneva, Switzerland: Word Health Organization.

World Alzheimer Report 2015. (2015). *The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.* London, England: Alzheimer's Disease International.

World Health Organisation (WHO). Mental health - New guide for carers of people with dementia.

World Health Organisation (WHO). (2017). *Integrated care for older people Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity.* Retrieved from Geneva: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109-eng.pdf;jsessionid=3301D0D1B81B05FACD1CFE54DC6D98D1?sequence=1

World Health Organisation (WHO). (2020). PORTUGAL Country case study on the integrated delivery of long-term care. *Retrieved from http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/publications/2020/portugal-country-case-study-on-the-integrated-delivery-of-long-term-care-2020.*

World Health Organization (WHO). (2019). Dementia. Key Facts. 14 May 2019.

Yang, Y. C., Boen, C., Gerken, K., Li, T., Schorpp, K., & Harris, K. M. (2016). Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci U S A, 113*(3), 578-583. doi:10.1073/pnas.1511085112

Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., . . . Bartolo, M. (2018). The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Front Neurol, 9*, 1058. doi:10.3389/fneur.2018.01058