

**MESTRADO**  
CUIDADOS PALIATIVOS

# **Abordagem nutricional na Demência em contexto de Cuidados Paliativos: uma revisão da literatura**

Marta Pinto dos Santos

**M**

2024



MESTRADO  
CUIDADOS PALIATIVOS

# Abordagem nutricional na Demência em contexto de Cuidados Paliativos: uma revisão da literatura

Marta Pinto dos Santos

MÉDICA ESPECIALISTA EM MEDICINA GERAL E FAMILIAR | ALUNA DO MESTRADO EM  
CUIDADOS PALIATIVOS

M

2024

**ORIENTADOR:** JOSÉ VÍTOR GONÇALVES  
**CO-ORIENTADORA:** NATÁLIA LOUREIRO

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Cuidados Paliativos, apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade do Porto





*“As dores ligeiras exprimem-se; as grandes dores são mudas.”*

Sêneca

## AGRADECIMENTOS

À Dra Natália, em primeiro lugar, co-orientadora da tese, pessoa fundamental na concretização deste trabalho. Agradeço a total disponibilidade, no verdadeiro sentido da palavra, dedicação exímia, orientação constante, a paciência, a resiliência. Agradeço as correções, as sugestões, o conhecimento e a sabedoria. Agradeço a ajuda em todos os momentos. Agradeço a amizade, literária e literal. Obrigada.

Ao Doutor José Vítor Gonçalves, orientador da tese, que me deu a liberdade para seguir o caminho que pretendia para a realização deste projeto. Agradeço todas as sugestões pertinentes, as correções, a experiência académica e o constante reforço positivo.

À Dra Celeste, coordenadora da Unidade de Cuidados Paliativos da ULSAAVE, Guimarães, pelo voto de confiança em me receber na equipa, pelas horas disponibilizadas na concretização da tese e pelos seus conselhos sábios.

À Cátia e à Ana Silva, pela amizade, pelas boas conversas, pela incansável disponibilidade.

A toda a restante equipa da Unidade de Cuidados Paliativos da ULSAAVE, em especial, à Enfermeira Raquel, à Enfermeira Liliana, à Enfermeira Cláudia, à Enfermeira Patrícia, à Dra Marta Figueiredo e à Dra Alcina. Um muito obrigada pelas risadas. Pelo conhecimento. Pelo apoio incansável.

Aos meus pais, Alice e Fernando, pela educação, pelo apoio e pelas ideias. Pelas estratégias motivacionais. Pelo enorme amor de pais.

Ao meu avô Quim e à minha avó Mila, por fazerem de mim quem sou, por me fazerem tratar melhor as outras pessoas, ao pensar o quanto eu gostava que também os tratassem bem.

À minha irmã Isabel, pela constante disponibilidade. Pelo apoio incansável, pelas conversas, pelos desabafos e devaneios.

Ao Hans, um estóico, agradeço a visão partilhada, as longas conversas, a força e o foco. Obrigada.

A todos os que me apoiaram e acompanharam neste percurso.

Em jeito de consubstanciação, e citando o pensador Salvador Faria, “todos são importantes no trabalho em equipa. Cada um representa uma pequena parcela do resultado final”.

## RESUMO

**Introdução:** A área da nutrição, no âmbito dos cuidados paliativos, é um tema pertinente no que diz respeito à qualidade de vida dos indivíduos portadores de doenças crônicas, muitas vezes graves e incuráveis. A demência é uma síndrome neurológica de caráter sistêmico, de agravamento progressivo, irreversível, cuja prevalência tem vindo a aumentar devido ao envelhecimento da população. Desta forma, as síndromes demenciais são abordadas, de forma crescente, pelos profissionais de saúde na área dos cuidados paliativos, numa perspetiva multidimensional. O apoio nutricional tornou-se um dilema nos doentes com demência avançada. Em todos os estadios da doença, a decisão acerca das intervenções nutricionais deve ser tomada de forma individual, ponderando, cuidadosamente, o potencial benefício esperado e o seu impacto, tendo em conta a vontade do doente e o prognóstico clínico da doença.

**Objetivos:** Nos doentes com demência, demonstrar a importância do suporte nutricional, expor o estado da arte atual na área da nutrição e reunir recomendações com grau de evidência sobre os cuidados nutricionais.

**Métodos:** Revisão da literatura existente. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2024, nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, ISI Web of Knowledge, Evidence based Medicine online (BMJ) e Cochrane.

**Resultados:** Em doentes com demência, verificou-se que a adesão a uma alimentação rica nutricionalmente influencia os resultados cognitivos. Previamente ao diagnóstico de demência ou decorrente da mesma, as pessoas podem experimentar alterações no apetite, nas preferências e nos hábitos alimentares. A dieta mediterrânica reduz a inflamação e o stress oxidativo, estando também associada à redução da perda de volume cerebral e a uma evolução mais lenta da demência da Alzheimer. A deterioração cognitiva acentuada da demência avançada condiciona a capacidade funcional dos doentes, nomeadamente ao nível da deglutição. A alimentação por sonda associa-se a maior risco de complicações infecciosas, maior utilização de meios de contenção e desenvolvimento de úlceras de decúbito.

**Conclusão:** A relação entre a dieta, a atividade física e outras medidas do estilo de vida com a função cognitiva tem sido intensamente estudada, com evidências crescentes que apoiam o papel destes determinantes no desenvolvimento do défice cognitivo ligeiro e, posteriormente, da demência. Não obstante, em estadios avançados da demência, deve ser privilegiado o conforto do doente, minimizando procedimentos dolorosos não adequados a esta fase da vida.

**Palavras-chave:** Cuidados Paliativos; Nutrição; Demência.

## ABSTRACT

**Introduction:** The field of nutrition within palliative care is a pertinent topic concerning the quality of life for individuals with chronic, often severe and incurable, diseases. Dementia is a systemic neurological syndrome characterized by progressive, irreversible worsening, whose prevalence has been increasing due to population aging. Thus, dementia syndromes are increasingly addressed by healthcare professionals in palliative care from a multidimensional perspective. Nutritional support has become a dilemma for patients with advanced dementia. At all stages of the disease, decisions regarding dietary interventions must be made individually, carefully weighing the potential expected benefit and its impact, considering the patient's wishes and the clinical prognosis of the disease.

**Objetives:** In patients with dementia, demonstrate the importance of nutritional support, present the current state of the art in the field of nutrition and gather recommendations with evidence-based support on nutritional care.

**Methods:** A review of existing literature. The bibliographic search was conducted from January 2004 to January 2024 in the databases MEDLINE/PubMed, ISI Web of Knowledge, Evidence-based Medicine online (BMJ), and Cochrane.

**Results:** In patients with dementia, adherence to a nutritionally rich diet has been found to influence cognitive outcomes. Prior to or resulting from a diagnosis of dementia, people may experience changes in appetite, preferences and eating habits. The Mediterranean diet reduces inflammation and oxidative stress, and is also associated with reduced brain volume loss and a slower progression of Alzheimer's dementia. The marked cognitive deterioration of advanced dementia affects the functional capacity of patients, particularly in terms of swallowing. Tube feeding is associated with a greater risk of infectious complications, greater use of restraints and the development of decubitus ulcers.

**Conclusion:** The relationship between diet, physical activity and other lifestyle measures and cognitive function has been intensively studied, with increasing evidence supporting the role of these determinants in the development of mild cognitive impairment and, later, dementia. However, in advanced stages of dementia, the patient's comfort should be prioritized, minimizing painful procedures not suitable for this stage of life.

**Key-Words:** Paliat Care; Nutrition; Dementia

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aa - Aminoácidos  
Ach – Acetilcolina  
ACL - Acetil-L-carnitina  
AGEs - Produtos finais de glicação avançada  
APOE - Apolipoproteína E  
APP - Proteína precursora amilóide  
BHE - Barreira hematoencefálica  
CoQ10 - Coenzima Q10  
DA - Demência de Alzheimer  
DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension  
DAV – Diretivas Antecipadas de Vontade  
DCL - Défice cognitivo ligeiro  
DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2  
ESPEN - Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo  
GABA - Ácido gama aminobutírico  
FOIS - Functional Oral Intake Scale  
HbA1c - Hemoglobina glicada  
HDC - Hipodermoclise  
HTA - Hipertensão arterial  
IMC - Índice de Massa Corporal  
INE - Instituto Nacional de Estatística  
MedDiet – Dieta mediterrânica  
MIND - MedDiet – Dash intervention for neurodegenerative delay  
MMSE - Mini-Mental State Examination  
MNA - Mini Nutritional Assessment  
MUFAs - Ácidos gordos monoinsaturados  
NHA – Nutrição e Hidratação Artificial  
OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
Peptídeo Ab – Peptídeo B amilóide  
PAC - Plano antecipado de cuidados  
PUFAs - Ácidos gordos poliinsaturados  
ROS - Espécies reativas de oxigénio  
RENTEV - Registo Nacional do Testamento Vital  
SNS - Sistema nervoso central

## ÍNDICE DE QUADROS

**Quadro 1:** Uso de Sondas de Alimentação

**Quadro 2:** Cuidados paliativos ideais

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Fluxograma resumo da metodologia

**Figura 2:** Trajetórias de declínio funcional

# ÍNDICE

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....                                                            | 8  |
| ÍNDICE DE QUADROS.....                                                                         | 9  |
| ÍNDICE DE FIGURAS.....                                                                         | 10 |
| CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....                                                                   | 13 |
| CAPÍTULO 2 – METODOLOGIA.....                                                                  | 15 |
| CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....                                                       | 16 |
| 3.1 – Síndrome Demencial.....                                                                  | 16 |
| 3.1.1 – Epidemiologia.....                                                                     | 16 |
| 3.1.2 – Tipos e trajetória da doença.....                                                      | 17 |
| 3.1.3 – Fisiopatologia.....                                                                    | 18 |
| 3.1.4 – Patologias e condições clínicas associadas.....                                        | 19 |
| 3.1.4.1 – Malnutrição.....                                                                     | 19 |
| 3.1.4.2 – Síndrome metabólica.....                                                             | 20 |
| 3.1.4.3 – Doença Cerebrovascular.....                                                          | 22 |
| 3.1.5 – Fatores protetores.....                                                                | 22 |
| 3.1.5.1 – Atividade Física.....                                                                | 22 |
| 3.1.5.2 – Dieta.....                                                                           | 23 |
| 3.1.5.2.1 – Antioxidantes.....                                                                 | 23 |
| 3.1.5.2.2 – Carbohidratos.....                                                                 | 24 |
| 3.1.5.2.3 – Proteínas e Aminoácidos (AA).....                                                  | 24 |
| 3.1.5.2.4 – Lípidos e ácidos gordos.....                                                       | 25 |
| 3.1.5.2.5 – Ácido úrico.....                                                                   | 26 |
| 3.1.5.2.6 – Cafeína.....                                                                       | 26 |
| 3.1.5.2.7 – Micronutrientes.....                                                               | 27 |
| 3.1.5.2.8 – Substâncias pré-bióticas, pro-bióticas e simbióticas.....                          | 27 |
| 3.1.5.2.9 – Dieta mediterrânea.....                                                            | 28 |
| 3.1.5.2.10 – Dieta MIND (MedDiet – <i>DASH Intervention for neurodegenerative delay</i> )..... | 20 |
| 3.1.6 – Disfagia.....                                                                          | 30 |
| 3.2 . Nutrição e Hidratação Artificial (NHA) .....                                             | 32 |
| 3.3 – Cuidados Paliativos.....                                                                 | 34 |
| 3.4 – Questões Éticas.....                                                                     | 37 |
| 3.4.1 – O significado da alimentação/hidratação.....                                           | 37 |
| 3.4.1.1 – NHA – manter ou suspender?.....                                                      | 38 |
| 3.4.2 – Planejamento Antecipado de Cuidados (PAC) .....                                        | 40 |
| 3.4.3 – Diretivas Antecipadas de Vontade (DAV) .....                                           | 42 |
| 3.5 – Cuidados Nutricionais.....                                                               | 43 |
| 3.5.1 – Avaliação do estado nutricional/hidratação.....                                        | 43 |
| 3.5.2 – Gestão da desnutrição/desidratação.....                                                | 44 |
| 3.5.2.1 – Intervenção no estado nutricional.....                                               | 44 |

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.5.2.1.1 – Programa de treino e formação para os cuidadores.....                                    | 44 |
| 3.5.2.1.2 – Ambiente das refeições e mudança na rotina.....                                          | 45 |
| 3.5.2.1.2.1 – Estratégias para ultrapassar os comportamentos associados à evolução<br>da doença..... | 46 |
| 3.5.2.2 – Intervenção no estado de desidratação.....                                                 | 47 |
| 3.5.3 – Hipodermoclise (HDC).....                                                                    | 48 |
| CAPITULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                                               | 50 |
| BIBLIOGRAFIA.....                                                                                    | 52 |

## CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome sistémica com alterações neurológicas progressivas, sem cura, cuja prevalência tem vindo a aumentar devido ao envelhecimento da população (1) (2) (3), atingindo, atualmente, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. (4) (5) A incidência da demência é estimada em mais de 9,9 milhões de novos casos por ano a nível mundial, tornando esta patologia uma prioridade global de saúde pública. (6) (7)

A demência de Alzheimer (DA) consiste, simultaneamente, na forma mais comum de demência e de doença neurodegenerativa, caracterizada por uma deterioração progressiva da memória e das funções cognitivas, com uma prevalência em Portugal de 50 a 70% dos casos de demência. (8)

Desta forma, torna-se previsível que as síndromes demenciais sejam abordadas, de forma crescente, pelos profissionais de saúde na área dos cuidados paliativos, numa perspetiva multidimensional. (9) (10) (11)

Já se identificaram vários fatores de risco associados ao desenvolvimento de demência entre os quais se destacam a idade, o sexo, a genética, a ocorrência de traumatismo crânio-encefálico, o nível de escolaridade, a presença de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a inatividade física e a malnutrição. (12)

Para além destes fatores de risco identificados, pensa-se que um estilo de vida saudável, e em particular um estado nutricional preservado ao longo do ciclo de vida, tenham um importante papel na prevenção e progressão da DA. (13)

A área da nutrição, no âmbito dos cuidados paliativos, é de fato um tema pertinente no que diz respeito à qualidade de vida dos indivíduos portadores de doenças crónicas graves e incuráveis. O objetivo centra-se na otimização da gestão da sintomatologia, tendo por meta a melhoria da qualidade de vida do doente.

O aporte nutricional tornou-se, entretanto, um dilema nos doentes com demência avançada. Em todos os estadios da doença, a decisão acerca das intervenções nutricionais deve ser tomada de forma individual, ponderando, cuidadosamente, o potencial benefício esperado e o seu impacto, tendo em conta a vontade do doente e o prognóstico clínico da doença. (14)

A abordagem paliativa a doentes com síndrome demencial avançada pode, assim, ajudar a clarificar ao doente/família/cuidador, de forma multidisciplinar, a evolução natural dos sintomas (nomeadamente em relação às mudanças nos hábitos alimentares, como parte de um processo normal de resposta à doença), e os objetivos do tratamento e do prognóstico. Desta forma, através de uma abordagem partilhada, consegue-se definir e planear uma estratégia alimentar, incluindo a colocação ou não de sondas de alimentação nestes doentes. (15) (16) Existem vários tipos de sondas de alimentação, dependendo do local e da forma de colocação da sonda em relação ao sistema digestivo: sondas nasogástrica, nasojejunal, de gastrostomia, de jejunostomia, de gastro-jejunostomia e gastrostomia endoscópica percutânea.

Atualmente, não existe cura para a demência e as estratégias de tratamento disponíveis oferecem principalmente benefícios sintomáticos. Consistem em medidas para prevenir ou retardar o início da demência através de mudanças nos fatores referentes ao estilo de vida, como a dieta. A dieta mediterrânea tem sido associada à redução do risco de uma vasta gama de condições relacionadas com a idade, tais como, acidente vascular cerebral, DM2 e doenças cardiovasculares. (17) (18) (19) (20) (21)

Este trabalho de revisão tem como objetivos demonstrar a importância do suporte nutricional nos doentes com demência, expor o estado da arte atual na área da nutrição neste grupo de doentes e, por fim, reunir recomendações com grau de evidência sobre os cuidados nutricionais nestes doentes.

## CAPÍTULO 2 – METODOLOGIA

No sentido de responder ao que havia de novo sobre alimentação e demência, sob uma perspectiva paliativista, foi realizada uma revisão *online* da literatura, sendo a população definida como doentes com diagnóstico de demência em diferentes estádios, nomeadamente no âmbito dos cuidados paliativos. Foram utilizadas bases de dados MEDLINE/Pubmed, ISI Web of Knowledge, Evidence based Medicine online (BMJ) e Cochrane. Além disso, selecionaram-se os seguintes termos MeSH: “Paliative Care” e “Nutrition” e “Prevention” e “Dementia” e “End of life”. As pesquisas resultantes foram combinadas e os resultados duplicados foram eliminados.

A pesquisa incluiu artigos científicos originais e de revisão, incluindo narrativas, revisões integrativas e revisões sistemáticas, publicados entre Janeiro de 2004 e Janeiro de 2024. Os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência para o presente trabalho, sendo dada primazia aos artigos mais recentes. Para o processo de seleção foram analisados os títulos, resumos e texto integral, quando conveniente. Adicionalmente, foram também incluídos artigos referenciados nas publicações inicialmente selecionadas pela sua pertinência e relevância para o tema. Foram também consultadas guidelines emitidas por sociedades científicas, que visam orientar e clarificar a abordagem nutricional na demência. Definiu-se, assim, como critérios de inclusão: artigos completos, em português e inglês, no período de Janeiro de 2004 a Janeiro de 2024 após seleção pelo título, resumo e, posteriormente, leitura integral. Como critérios de exclusão: artigos duplicados, fora do intervalo de tempo definido e que não correspondessem à temática orientadora. A amostra consistiu em artigos da literatura com grau de evidência.

De um total de 453 artigos, foram excluídos 123 por falta de critérios ou inadequabilidade face ao tema, pela leitura do resumo e pela leitura integral, restando, desta forma, 330 publicações.

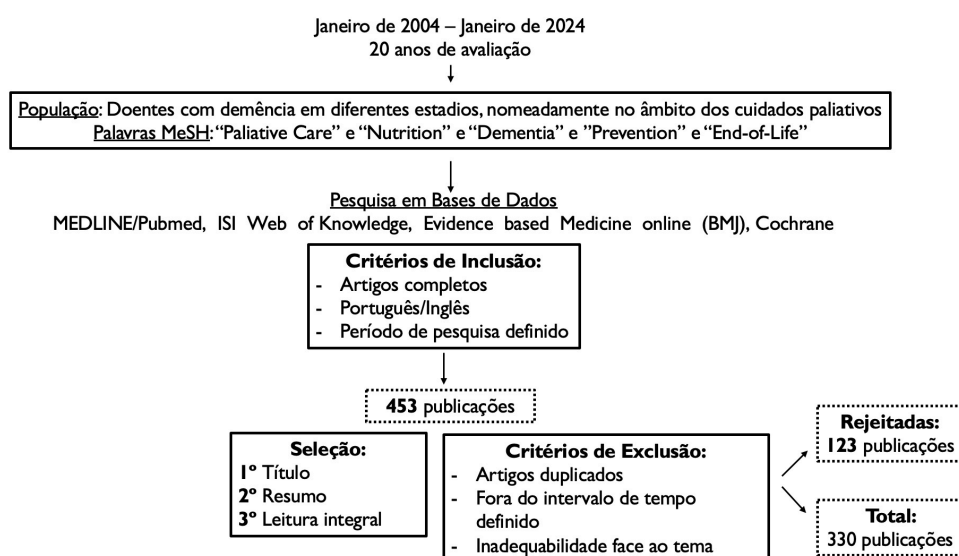


**Figura 1:** Fluxograma resumo da metodologia

## CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1- SÍNDROME DEMENCIAL

#### 3.1.1 - EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em todo o mundo existam 47,5 milhões de pessoas com demência, número que pode atingir os 75,6 milhões em 2030 e quase triplicar em 2050 para os 135,5 milhões. A DA assume, neste âmbito, um lugar de destaque, representando cerca de 60 a 70% de todos os casos de demência. (4)

Em Portugal, não existindo até à data um estudo epidemiológico que retrate a real situação do problema, podemos ter como referência os dados da Alzheimer Europe que apontam para mais de 193 mil e 500 pessoas com demência, correspondendo a 1,88% da população portuguesa em 2018, com uma perspetiva de crescimento para 3,82% da população em 2050. (22) Sendo a idade o fator de risco com mais peso para o desenvolvimento de demência, é de facto preocupante o envelhecimento demográfico transversal ao mundo. Portugal é o segundo país mais envelhecido da União Europeia e o quinto a nível mundial. Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2021, as pessoas com 65 e mais anos representavam 23,4% da população residente em Portugal. As projecções do INE apontam que a fatia da população que tem 65 e mais anos seja de 36,8% em 2080. (23)

No Relatório “*Health at a Glance 2023*” (“Uma visão da saúde”) da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) são apresentados novos dados sobre a prevalência da demência, colocando Portugal como o 4º país com mais casos por cada mil habitantes. A média da OCDE é de 14,8 casos por cada mil habitantes, sendo que para Portugal a estimativa é de 19,9. (24) Sem medidas preventivas, até 2040, 12 países membros, onde se inclui Portugal, terão uma prevalência de demência de pelo menos 25 pessoas por 1000 habitantes, sendo apenas ultrapassado pelo Japão, Letónia e Eslovénia, onde mais de 30 pessoas por 1000 viverão com esta doença. As estimativas de prevalência de demência são obtidas do “Estudo de Carga Global de Doenças” do Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde e baseiam-se no modelo da prevalência futura da demência que pode ser atribuída aos principais fatores de risco para a doença (índice de massa corporal elevado, tabagismo e glicemia plasmática em jejum elevada), enquanto a prevalência da demência que não pode ser atribuída a fatores de risco é estimada usando um modelo de regressão linear que também considera o fator educacional como precursor da síndrome demencial. (24)

### 3.1.2 – TIPOS E TRAJETÓRIA DA DOENÇA

Os tipos de demência incluem (25):

- DA, o diagnóstico de demência mais comum nos adultos mais velhos. É causada por alterações no cérebro causadas pela deposição anormal de proteínas conhecidas como placas amilóides e alterações na proteína Tau.

- Demência frontotemporal, uma forma rara de demência que tende a ocorrer em pessoas com menos de 60 anos. Está associada a quantidades ou formas anormais das proteínas Tau e TDP-43.

- Demência de corpos de Lewy, uma forma de demência causada pela deposição anormal da proteína alfa-sinucleína, que conduz ao nome de corpos de Lewy.

- Demência vascular, uma forma de demência causada por alterações nos vasos sanguíneos do cérebro ou interrupção do fluxo de sangue e oxigênio para o cérebro.

- Demência mista, uma combinação de dois ou mais tipos de demência. Esta entidade pode ser evidenciada através de estudos de autópsia de idosos com demência, onde se identificaram uma combinação de alterações cerebrais associadas a diferentes formas de demência.

No grande estudo longitudinal, *Lunney et al.* descreveram quatro trajetórias de declínio funcional nos últimos 18 meses de vida, com base na causa da morte: morte súbita, morte por cancro ou doença terminal, morte por falência de órgãos (como, por exemplo, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crónica) e morte por fragilidade. (26) A demência é um exemplo clássico da trajetória de fragilidade, que mostra um nível de funcionamento muito mais baixo durante o último ano de vida em relação às outras trajetórias, com declínio mais grave durante o último mês antes da morte (Fig. 2). Caracteriza-se por uma trajetória de declínio lento e progressivo, com episódios de oscilação na funcionalidade e do estado cognitivo. O tempo de

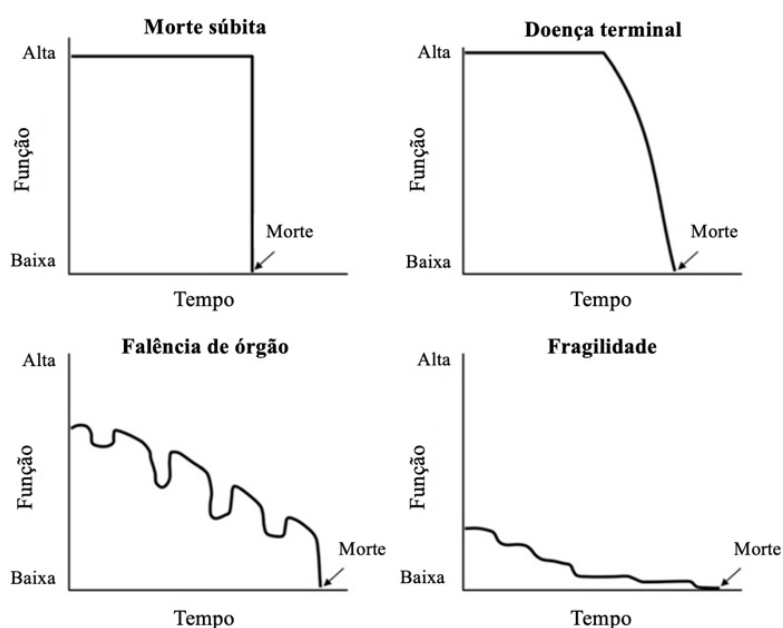


**Figura 2:** Trajetórias de declínio funcional

sobrevivência após o diagnóstico de DA varia em média de 4 a 8 anos, muitas vezes dependendo do estadio da doença no momento do diagnóstico. (27)

O curso da demência pode ser descrito em três estadios, refletindo, assim, o nível de declínio cognitivo e, consequentemente, a dependência do doente: inicial, intermédio e final. (2) O estadio final da síndrome demencial é caracterizado por défices acentuados na memória, declínio franco nas capacidades verbais e motoras e incapacidade subsequente em realizar as atividades da vida diária de forma independente. (27) Este declínio funcional, com consequente estado de fragilidade, gera comorbilidades médicas, com um efeito significativo na mortalidade, bem como na qualidade de vida. (28) Desta forma, o conhecimento da trajetória na fase final de vida é extremamente importante para orientar as discussões sobre os cuidados na demência avançada. (5)

Nesta fase avançada de compromisso cognitivo e físico profundo, os doentes apresentam-se com disfagia, incapacidade de comunicação e grave declínio de memória. (29) (30)

Tal como acontece com a duração da doença, também é difícil prever a duração dos diferentes estadios da demência, uma vez que estes variam fortemente entre os indivíduos. (31) Os estadios moderado e avançado representam os períodos mais longos da doença, com uma média de duração de 12 meses, sendo que, comparativamente com os homens, as mulheres vivem mais tempo no estadio avançado. (32) É referido na literatura que indivíduos com DA com mais de 70 anos passam, em média, 4 anos na fase de demência avançada. (33)

### 3.1.3 – FISIOPATOLOGIA

Vários fatores neurodegenerativos contribuem para o desenvolvimento da demência através de uma perda progressiva e irreversível de neurónios e alteração no funcionamento cerebral. A deficiência de acetilcolina (ACh), a presença anormal de depósitos de amiloide no cérebro e as alterações na transmissão colinérgica desempenham um papel importante na patofisiologia da DA. (1)

Histologicamente, as principais características da DA prendem-se com a presença das placas neuríticas extracelulares e o emaranhado neurofibrilar intracelular, composto principalmente por duas moléculas derivadas de proteínas. A primeira é o peptídeo  $\beta$  amiloide, produzido a partir da proteína precursora amiloide (APP), da via amiloidogénica, sob ação das secretases  $\beta$  e  $\gamma$ . A segunda molécula é a proteína Tau hiperfosforilada, originada a partir de diversas patologias relacionadas com esta mesma molécula. A acumulação de placas está associada a diversos eventos, tais como disfunção mitocondrial, resposta celular anormal ao stress, acumulação anormal de metais de transição, alteração do metabolismo lipídico, desregulação enzimática, neuroinflamação e stress oxidativo. (1) (4) Os eventos associados à deposição do peptídeo  $\beta$  amiloide ativam o sistema imunológico, nomeadamente os

astrócitos e a microglia próximos. Essas moléculas ativadas são responsáveis pela produção de mediadores inflamatórios, sendo essa produção abaixo da capacidade de superar a deposição deste peptídeo. Desta forma, as placas transformam-se em fibrilas amilóides. Alguns investigadores associaram esta neuroinflamação à inflamação sistêmica de baixo grau observada no envelhecimento. Moléculas pró-inflamatórias ativadas num quadro sistêmico causam uma ruptura na barreira hematoencefálica (BHE), permitindo a sua entrada no cérebro, contribuindo para a neuroinflamação crónica. (4) (12)

### 3.1.4 – PATOLOGIAS E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

#### 3.1.4.1 – MALNUTRIÇÃO

É importante reconhecer que existe um declínio cognitivo gradual com o avançar da idade, que é considerado como parte do processo normal do envelhecimento. Se é certo que o défice cognitivo ligeiro (DCL) pode ser um precursor do processo demencial, (34) também é reconhecido que a malnutrição está diretamente relacionada com a progressão da demência, com impacto direto no início de sarcopenia, estado de fragilidade clínica e deterioração funcional. (35) Ao mesmo tempo, como síndrome clínica e sistêmica, a demência, incluindo também o DCL, é caracterizada por um compromisso cognitivo global com declínio da memória e de pelo menos outro domínio cognitivo, como a linguagem, a visão espacial ou a função executiva. (1)

Com o declínio cognitivo e a evolução da demência, a atrofia cerebral pode afetar regiões do cérebro envolvidas na regulação alimentar e no comportamento alimentar. Uma atrofia da região medial do córtex temporal tem sido associada a baixo Índice de Massa Corporal (IMC), sugerindo um relação entre alterações do sistema límbico e baixo peso corporal na DA. (36) A presença do Alelo e4 da apolipoproteína E (APOE), um polimorfismo associado a um risco aumentado de desenvolver DA, tem sido, também, associada à perda de peso e a uma diminuição do IMC em mulheres com DA. (37) A existência de processos inflamatórios cerebrais assumem importância etiológica na DA (38), sendo que altos níveis de pro-citocinas inflamatórias são encontrados no plasma ou no líquido cerebrospinal de doentes com DA. (39) (40) Este facto também pode ser responsável pela anorexia e perda de peso verificadas na demência. (38)

Além disso, alterações patológicas no sistema olfativo podem ocorrer anos antes do início do declínio cognitivo na DA, contribuindo para a diminuição da ingestão nutricional e consequente perda de peso. (41) Estudos que apoiam estas hipóteses sugerem que o compromisso olfativo é um marcador pré-clínico de demência e que avaliações olfativas podem-se tornar uma ferramenta complementar no rastreio e início do diagnóstico de demência. (42) Portadores do alelo e4 da APOE parecem mais suscetíveis a alterações olfativas antes do início do declínio cognitivo. (43)

Assim, com a progressão da demência, é esperada que a ingestão nutricional se torne, de forma evolutiva, insuficiente, resultando em perda ponderal e défices nutricionais, mesmo que as necessidades energéticas nesta fase sejam reduzidas. (1) (17) (44).

Está estabelecida uma forte associação entre a dieta e a saúde mental, apoiando o papel fundamental dos nutrientes no funcionamento cerebral, abrangendo a função cognitiva, a memória, o humor e a saúde mental geral. Em situações de défice nutricional, principalmente durante a senescência, as funções cerebrais podem estar alteradas, favorecendo a ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos. Assim, a função cerebral adequada depende da qualidade e quantidade da ingestão dietética de nutrientes, juntamente com a sua absorção, utilização biológica e a sua capacidade de atravessar a BHE. (31)

### 3.1.4.2 – SÍNDROME METABÓLICA

Vários estudos apresentam evidências do aumento do risco de demência em doentes com síndrome metabólica, sendo considerados os mecanismos subjacentes presentes na hipertensão arterial (HTA), DM2, dislipidemia e obesidade. (45) A patogénese da demência relacionada com a síndrome metabólica é multifatorial, envolvendo tanto a lesão vascular quanto a morte neuronal não isquémica devido à neurodegeneração. Lesões neurodegenerativas e isquémicas podem coexistir, exacerbando-se mutuamente, levando a consequências mais graves para a cognição do que qualquer uma das patologias sozinha. (46) (47) (48)

Além dos mecanismos universais de disfunção cognitiva partilhados por todos os componentes da síndrome metabólica, outras vias patogénicas que levam a défices cognitivos e à demência, que são específicos para cada componente, também desempenham um papel importante. Como exemplo, a via de resistência central à insulina e hipoglicemia na diabetes, a neuroinflamação e desequilíbrio de adipocinas na obesidade, bem como arteriosclerose e lipohialinose na HTA (49) (50). Uma compreensão mais detalhada dos distúrbios cognitivos, baseada no reconhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes, ajudará no desenvolvimento de novos métodos para prevenção e tratamento de problemas cognitivos devastadores na síndrome metabólica e, consequentemente, no desenvolvimento da síndrome demencial.

Em relação à HTA, embora esta seja reconhecida como fator de risco direto para a demência vascular, vários estudos recentes têm demonstrado o papel desta entidade na patogénese da DA, bem como no DCL. A variação da pressão arterial ao longo do dia está diretamente associada com o declínio cognitivo através de lesões nas pequenas artérias cerebrais, indicando que a hipertensão de longa data constitui um fator de risco de atrofia cerebral ou lesões da substância branca. Em vários ensaios clínicos, foi sugerido que a redução da pressão arterial reduz o risco de demência. (51)

É amplamente conhecido que a diabetes constitui um fator de risco direto para o desenvolvimento de retinopatia, nefropatia e neuropatia, bem como para morbidade e mortalidade cardiovascular (52) (53) (54) (55) (56). Entretanto, evidências epidemiológicas crescentes sugerem que esta condição patológica pode estar independentemente associada a vários fenótipos de envelhecimento, ou às chamadas “síndromes geriátricas”, nomeadamente DCL (57), demência (58), depressão (59), dificuldade ou incapacidade de mobilidade (60), quedas (61) e incontinência urinária (62).

Em relação ao risco para disfunção cognitiva, conforme destacado na metanálise de *Lu et al.*, idosos com diabetes têm um risco 47% maior de todas as formas de demência. Os mesmos autores mostraram que idosos com diabetes que desenvolveram demência apresentam, também, um maior risco de eventos hipoglicêmicos subsequentes. (63)

Níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) estão associados a uma pior função cognitiva. (64) Desta forma, um controlo glicémico mais adequado pode conduzir a uma melhoria cognitiva, sugerindo que o efeito negativo da DM2 na cognição pode ser reduzido com um melhor controlo glicémico. Entretanto, é importante ressaltar que tal recomendação deve ser direcionada para idades mais jovens, devendo existir alguma tolerância no perfil glicémico para idades mais avançadas, quando outras comorbidades estão, também, presentes.

Vários mecanismos moleculares foram propostos para explicar a mediação entre a diabetes e o dano tecidual induzido pela hiperglicemia. Um dos mecanismos identificados prende-se com a presença dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) nas placas senis e nos emaranhados neurofibrilares intracelulares (65) (66). A diabetes é caracterizada por um estado de resistência à insulina, com subsequente hiperinsulinemia. Sabe-se que a insulina inibe a degradação da beta-amilóide (o principal produto do processo de DA) através da inibição competitiva da enzima que degrada a insulina no cérebro, aumentando, assim, a deposição de proteína amilóide nas placas. (67) A hiperinsulinemia também pode ativar a rede inflamatória na periferia e na região cerebral, aumentando assim o risco de DA. A hiperglicemia crónica pode, desta forma, induzir stress oxidativo, causando a subsequente disfunção endotelial sistemática e complicações vasculares diabéticas já citadas anteriormente. (65) (68)

A vasculopatia cerebral relacionada com a diabetes pode causar lacunas, leucoaraiose, acidente vascular cerebral isquémico de grandes artérias e atrofia cortical. Estas mudanças estruturais são conhecidas por serem fatores de risco para disfunção cognitiva e demência (69). A diabetes e a pré-diabetes aceleram substancialmente a progressão do DCL para demência e antecipam a ocorrência de demência em mais de 3 anos em pessoas com DCL. (70)

### 3.1.4.3 – DOENÇA CEREBROVASCULAR

A doença cerebral de pequenos vasos é o termo usado para descrever uma doença ou síndrome microvascular cerebral que é comum em pessoas idosas. Esta parece ser a principal causa de acidentes vasculares cerebrais lacunares. É também um fator importante nas contribuições vasculares para o déficit cognitivo e demência. (71)

A doença microvascular é comum em pessoas com DA (72), sendo que a arteriosclerose (observada no envelhecimento e na diabetes) está consistentemente relacionada com a demência em idosos. Uma das vias pelas quais a arteriosclerose pode contribuir para a demência é através de pequenos micro-enfartes cerebrais. (73)

### 3.1.5 – FATORES PROTETORES

#### 3.1.5.1 – ATIVIDADE FÍSICA

O exercício físico promove a qualidade da vida e reduz a mortalidade global, incluindo a mortalidade relacionada com doenças cardiovasculares e doenças oncológicas. (14) A OMS recomenda, com grau de evidência forte, atividade física de intensidade moderada ou superior em  $\geq 3$  dias por semana, com especial ênfase no equilíbrio funcional e no exercício de força para melhorar a capacidade funcional, prevenindo quedas em idosos. (74) Programas de exercício físico adaptados à capacidade funcional das pessoas são fundamentais para manter a mobilidade, a função musculoesquelética e a homeostase dos sistemas neurológico, cardiovascular, respiratório e endócrino. (75)

Está demonstrado na literatura que a atividade física interfere nos principais fatores do envelhecimento, mesmo nos idosos mais velhos, incluindo a inflamação crônica, disfunção mitocondrial, liberação de miocinas, autofagia, stress oxidativo e via de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (76).

Trabalhos recentes apontam que cerca de 3% de todos os casos de demência podem ser prevenidos através do aumento dos níveis de atividade física (77). Além do exposto, em pessoas afetadas pela demência, as intervenções de atividade física/exercício físico podem ter benefícios adicionais ao nível dos sintomas neuropsiquiátricos. (78)

#### 3.1.5.2 – DIETA

##### 3.1.5.2.1 – ANTIOXIDANTES

O tecido cerebral é muito suscetível ao dano, inclusive aqueles causados pelos radicais livres. O stress oxidativo surge quando a quantidade de espécies reativas de

oxigénio (ROS), endógenas ou exógenas, excede a capacidade antioxidante da célula ou organismo. Existem vários antioxidantes conhecidos, tais como a vitamina E, vitamina C, vitamina D3, vitamina A, os carotenóides, a glutathione, a cisteína, a coenzima Q10 (coQ10), os polifenóis, entre outros. Além destes, alguns elementos essenciais, como o selénio, o zinco e o cobre, também servem como cofatores proteicos ou enzimáticos com atividade antioxidante. (10) Foi demonstrado que o stress oxidativo pode mediar a patogénese e a progressão da demência. (79) Desta forma, a dieta e os antioxidantes que dela provêm protegem contra o risco de declínio cognitivo, como demonstrado em alguns estudos com pessoas de meia-idade (na faixa etária entre os 40 e os 60 anos) que suplementavam a dieta com vitaminas E e C, carotenóides e flavonóides e apresentavam menor risco de desenvolver DA no futuro. (80)

As principais fontes de vitamina E são os produtos de origem vegetal, ou seja, óleos vegetais, nozes, sementes, vegetais de folhas verdes e alguns peixes gordurosos (sardinha, salmão, arenque, truta). Os legumes e as frutas são ricos em antioxidantes e o seu consumo regular pode afetar positivamente a saúde e retardar o desenvolvimento da DA. (81)

O principal antioxidante no plasma humano, a vitamina C, atua como um eliminador de ROS. Por outro lado, uma redução da concentração de glutathione é observada no curso de doenças neurodegenerativas, sendo demonstrado que níveis elevados podem contribuir para retardar ou mitigar a progressão da doença. As melhores fontes alimentares de glutathione incluem frutas e vegetais frescos, como espinafres, brócolos, espargos, repolho, alho, cebola, abacate, melancia e morangos, bem como nozes, açafrão e carne recém cozida. (82)

Fisiologicamente, o corpo produz uma quantidade ideal de ubiquinol ou coQ10, mas a sua concentração celular diminui devido ao processo de envelhecimento e no decurso de algumas doenças. Nestes casos, é crucial incluir fontes alimentares de coQ10, ou seja, carne bovina, fígado de porco, atum, truta e frango. Em quantidades menores, a coQ10 pode ser encontrada na groselha preta, couve-flor, ervilha e iogurte. A suplementação de CoQ10 deve ser considerada se a ingestão alimentar for insuficiente. (83) Muitos estudos demonstraram que as vitaminas B (ou seja, B2, B6, B12), o ácido fólico e o ácido pantoténico) melhoram a biossíntese da coQ10. (84)

Adicionalmente, os flavonóides protegem as vitaminas C e E e a glutathione contra a oxidação e são capazes de quelar metais de transição, como o ferro e o cobre. Esses íons metálicos catalisam a auto oxidação de neurotransmissores como a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, e promovem a peroxidação dos lipídios contidos na membrana celular, levando à sua desestabilização. (85)

A curcumina e o resveratrol são polifenóis naturais. Relativamente à curcumina, os resultados de estudos *in vitro* mostraram que esta, isolada do rizoma da cúrcuma, previne a agregação  $\beta$ -amilóide. Estudos em humanos demonstraram que a curcumina aumenta a captação de  $\beta$ -amilóide pelos macrófagos e inibe a peroxidase em doentes com DA. (86) Os efeitos neuroprotetores do resveratrol incluem a inibição da agregação tóxica de  $\beta$ -amilóide no hipocampo, melhorando a atividade da quinase C e

do complexo de proteassoma, facilitando a quebra da proteína precursora de amilóide. Conforme já explicado anteriormente, a acumulação da proteína  $\beta$ -amilóide está associada a neuroinflamação e *stress* oxidativo. Uma evidência interessante: a suplementação com altas doses de resveratrol (3 g/kg de peso corporal/dia) levou à redução do apetite e à perda de peso, o que pode ao mesmo tempo propiciar um DCL. (87)

### 3.1.5.2.2 – CARBOHIDRATOS

A glicose participa na regulação dos processos de formação da memória e da aprendizagem, através do sistema colinérgico. (88) Assim, distúrbios da regulação da glicemia demonstraram efeitos diretos na capacidade de memorização, sendo que a hipoglicemia moderada leva a disfunções cognitivas. (89) No entanto, também é conhecida a ligação entre a desregulação da glicose e a patogénese da DA. Concentrações aumentadas de glicose foram encontradas em regiões cerebrais mais suscetíveis à agregação da Tau e do Peptídeo Ab hiperfosforilados, mesmo no período anterior ao início da doença. (90) Além disso, sabe-se que esta desregulação leva, também, ao compromisso neuronal com disfunção na sinalização da insulina, processo semelhante ao que ocorre ao nível dos tecidos periféricos na DM2. (91)

### 3.1.5.2.3 – PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS (AA)

As proteínas e os aa são necessários para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC). O insuficiente aporte proteico na dieta leva a distúrbios cerebrais, como a alteração da função monoaminérgica cerebral que pode influenciar o comportamento psicossocial e patologias mediadas por neurotransmissores. (92)

Está descrito que o hipocampo e o córtex cerebral são as duas estruturas mais suscetíveis ao défice proteico. (93) Grandes aa neutros, particularmente o triptofano, principal substrato envolvido na síntese de serotonina e catecolaminas (94), desempenham um papel modulador no sono e nos processos comportamentais. Baixas concentrações de triptofano podem preceder alterações de humor e cognitivas. Alguns dados experimentais sugerem um papel protetor da serotonina contra a acumulação do peptídeo Ab no hipocampo. Assim, o aumento dos níveis de serotonina é possível através do aporte de triptofano na dieta. (95)

Os neurónios glutamatérgicos são reconhecidos pela sua participação na aprendizagem e na memória, (96) ambos processos afetados na DA, na qual os níveis sinápticos de glutamato, um neurotransmissor excitatório, podem ser influenciados pela agregação do peptídeo Ab. (97)

A acetil-L-carnitina (ALC), derivada da L-carnitina, pode estimular a produção e distribuição de Ach, importante neurotransmissor. Em estudos não humanos,

descobriu-se que a ALC aumenta a função sináptica cerebral, melhorando, assim, a memória e a capacidade de aprendizagem durante o envelhecimento. (98)

A diabetes surge novamente como um fator de risco para a DA neste domínio, uma vez que a alteração da insulina interfere negativamente com o metabolismo dos lipídios e dos aa de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) em órgãos periféricos, como o fígado e o tecido adiposo. (99) Investigadores sugerem, assim, que a ingestão excessiva de aa de cadeia ramificada inibe o transporte de outros aminoácidos para o cérebro, o que pode influenciar diretamente a síntese de diferentes neurotransmissores. (99) Portanto, doentes com diabetes e DA têm maior concentração plasmática destes aa. (100) Estudos em animais demonstraram que, embora a leucina aumente a fosforilação da Tau, não afeta o acúmulo de  $\beta$ -amilóide no tecido nervoso. (99) Ratos alimentados com dieta enriquecida com aa de cadeia ramificada apresentavam comprometimento cognitivo e maior mortalidade. Em contraste, uma dieta pobre nestes aa levava a maiores níveis de treonina e triptofano (e, portanto, serotonina), com melhor desempenho na cognição. (101)

Foi demonstrado que a alteração do metabolismo dos aa de cadeia ramificada pode contribuir para o desenvolvimento de demência e que a DA pode aumentar o risco de diabetes. Portanto, a concentração plasmática destes aa é um potencial biomarcador para doenças metabólicas em doentes com DA.

Carne, peixes, ovos, castanhas do Pará e amendoins são particularmente ricos em aa de cadeia ramificada. Quantidades menores podem ser encontradas em nozes, sementes, leguminosas e produtos de soja, como tofu ou *tempeh*. (102)

#### 3.1.5.2.4 – LÍPIDOS E ÁCIDOS GORDOS

Os ácidos gordos poliinsaturados (PUFAs) exercem efeitos neuroprotetores contra a inflamação e o *stress* oxidativo no SNC. Por outro lado, os triglicerídeos estão relacionados com a diminuição do transporte de leptina através da BHE. Esta hormona influencia positivamente a memória e os processos de aprendizagem, aumentando o transporte de grelina e de insulina, com efeitos positivos diretos na cognição, mesmo na DA. Desta forma, em indivíduos cognitivamente saudáveis observou-se que níveis elevados de triglicerídeos durante a idade adulta podem potencializar o desenvolvimento da neuropatologia duas décadas depois. (103) (104)

Existe uma correlação negativa entre o aumento do consumo de PUFAs e o aumento dos níveis de homocisteína. (105) Foi demonstrado que uma dieta rica em ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs) previne a deterioração cognitiva. Estes podem ser encontrados no azeite, no abacate, na avelã, no amendoim, na amêndoa e nos pistachos. (106) (107)

O ácido linoleico conjugado é um ácido gordo trans que existe de forma natural, encontrado em produtos derivados de mamíferos, como leite e carne. (108) O ácido linoleico conjugado modula a atividade da Fosfolipase A2, melhorando assim a função cognitiva e a memória. Em doentes com DA foi relatada uma atividade reduzida da

fosfolipase A2 na membrana celular, sabendo-se que esta molécula desempenha um papel importante na patogênese de várias doenças neurológicas. (109) Pesquisadores indicam que a suplementação com ácido linoleico conjugado pode prevenir ou retardar o aparecimento de doenças neurodegenerativas como a DA ou a doença de *Creutzfeldt-Jakob*. (110)

### 3.1.5.2.5 – ÁCIDO ÚRICO

Foi demonstrado que, no caso da DA e da síndrome de demência subcortical da doença de Parkinson, níveis séricos elevados de ácido úrico inibiram a progressão da doença. (111) Em contrapartida, foi demonstrado que níveis séricos elevados de ácido úrico estão associados à progressão do comprometimento cognitivo na demência vascular ou mista. (112) A dieta afeta a concentração sérica de ácido úrico, sendo o produto final do metabolismo das purinas. As purinas são obtidas a partir das proteínas corporais, encontradas nas carnes, nas vísceras, nos peixes, nos frutos do mar, nos cogumelos e nos vegetais como brócolos, couve de Bruxelas, ervilhas, couve-flor, milho, espinafres, bem como em bebidas alcoólicas como a cerveja e o vinho. (112) O alto consumo de laticínios e de grãos reduz os níveis de ácido úrico no sangue.

### 3.1.5.2.6 – CAFEÍNA

A cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e penetra rapidamente nas membranas celulares e na BHE. A sua biodisponibilidade é quase 100%. A cafeína é farmacologicamente ativa dentro de alguns minutos após o consumo e atinge o pico de concentração plasmática após 40 minutos. (11) A cafeína é uma substância psicoativa e neuroestimulante e um dos principais ingredientes do café, podendo potencializar a atividade cognitiva nos idosos. A cafeína estimula o sistema nervoso central e atua como antagonista nos receptores A1 e A2 da adenosina, afetando a liberação de vários neurotransmissores, tais como a Ach, a dopamina e a noradrenalina. Aumentando a atividade da dopamina, fortalece a sua afinidade pelo receptor D2 e protege os receptores dopaminérgicos contra fatores tóxicos. Além disso, os polifenóis do café têm efeitos protetores no tratamento da DA. Além dos seus efeitos a curto prazo, a cafeína também pode prevenir o declínio cognitivo e a demência graças às suas propriedades neuroprotetoras e neuromoduladoras. (113)

No entanto, muitos outros mecanismos podem também explicar os efeitos benéficos da cafeína. Estudos realizados em modelos animais demonstraram que a cafeína tem fortes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, aumentando a função mitocondrial e o metabolismo da glicose. Consumindo produtos ricos em cafeína melhora-se a concentração, o estado de alerta, o humor, funções cognitivas e psicomotoras, bem como a performance física. Além disso, os polifenóis do café têm efeitos protetores no tratamento da DA. (113) Estudos experimentais em animais

demonstraram que a cafeína diminui os níveis de  $\beta$ -amilóide no cérebro, inibindo enzimas envolvidas na sua síntese. A ingestão de café, mais concretamente 5 chávenas por dia (cerca de 500 mg de cafeína), mostrou efeitos terapêuticos em humanos. (114) Outro estudo avaliou, para além dos fatores de risco cardiovascular, o envelhecimento e a demência, mostrou que a ingestão diária de 3 a 5 chávenas de café na meia-idade reduziu o risco de demência ou DA em 64% na idade avançada. (115) Além disso, foi demonstrado que a cafeína impede o compromisso da memória causado pela hiper-homocisteinemia. (116)

### 3.1.5.2.7 – MICRONUTRIENTES

O metabolismo dos macronutrientes está em estreita relação com a quantidade e proporção ideal de micronutrientes, sobretudo vitaminas e minerais. Vários destes micronutrientes merecem atenção especial no funcionamento cerebral e na neuropatologia da DA. A deficiência de vitamina B12 está diretamente associada com o compromisso cognitivo. (117) Além disso, as vitaminas B6, B12 e o ácido fólico desempenham um papel fundamental no metabolismo da homocisteína, verificando-se níveis elevados desta última molécula em doentes com DA, como descrito previamente.

Foi demonstrado que níveis elevados de homocisteína podem destruir neurónios dopaminérgicos *in vitro*, comprometendo a parte motora em ratos, inibindo a neurogénese do hipocampo em animais adultos, perturbando a BHE e gerando ROS. (112) Desta forma, a homocisteína induz neurotoxicidade, pelo que, quer na prevenção quer no tratamento da DA é importante monitorizar a sua concentração, bem como a ingestão e suplementação das vitaminas B12 e B6. (107)

As principais fontes de vitamina B6 são grãos integrais, leguminosas, nozes e sementes. A vitamina B12 é encontrada naturalmente em laticínios e carnes. O ácido fólico é encontrado na dieta em vegetais de folhas verdes, laranjas, toranjas e sementes de leguminosas. Para prevenir a hiperhomocisteinemia, recomenda-se uma ingestão diária de vitamina B6 de 2 mg, vitamina B12 de 3  $\mu$ g e ácido fólico de 400  $\mu$ g.

A hiper-homocisteinemia é causada não apenas pela deficiência de vitaminas do complexo B, mas também por fatores ambientais, como o consumo excessivo de álcool e o tabagismo. Níveis séricos elevados de homocisteína também estão associados ao uso de certos medicamentos, como a levodopa. (107)

### 3.1.5.2.8 – SUBSTÂNCIAS PRÉ-BIÓTICAS, PRO-BIÓTICAS E SIMBIÓTICAS

Segundo a hipótese inflamatória, o recurso a pro-bióticos, pré-bióticos ou substâncias simbióticas pode ser importante para prevenir, atrasar ou minimizar algumas das manifestações da DA. Vários estudos em não humanos, *in vitro* ou com

animais, apontaram evidências da relação entre distúrbios intestinais e cerebrais na DA. (118) (119) Akbari et al (120) investigaram os efeitos dos probióticos em indivíduos com DA e concluíram que a ingestão de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* durante 12 semanas melhorou o estado mental - avaliado pelo *Mini-Mental State Examination* (MMSE), diminuiu o stress oxidativo, a resistência à insulina e os triglicérides séricos, quando comparado com um grupo de controlo. (120)

Os metabolitos secretados pelas bactérias intestinais podem afetar o desempenho cognitivo de pessoas com problemas neurológicos. Foi demonstrado que as mudanças na composição da microbiota intestinal podem influenciar transtornos depressivos tanto como fator etiológico como terapêutico. As propriedades benéficas das bactérias pro-bióticas resultam do efeito anti-inflamatório sobre o sistema digestivo. Os pro-bióticos mantêm a integridade da barreira do intestino, evitando assim a sua permeabilidade e o extravazamento de substâncias pró-inflamatórias do lúmen intestinal para a corrente sanguínea (por exemplo, metabolitos de bactérias patogénicas, alergénios alimentares).

A libertação de citocinas pró-inflamatórias, interleucinas e as quimiocinas intensificam a inflamação, o que está associada a doenças neurológicas, incluindo distúrbios cognitivos e depressivos. (121) (122)

Foi, também, demonstrado que a microbiota intestinal influencia a função cerebral humana através do eixo microbioma-intestino-cérebro. Os Gram-positivos *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium* produzem ácido gama aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC responsável pela diminuição da excitabilidade corticoespinhal durante o relaxamento muscular. O exame *post-mortem* de doentes com DA mostrou uma diminuição da concentração de GABA no córtex frontal, temporal e parietal em comparação com doentes sem compromisso cognitivo. *Lactobacillus spp.*, pode melhorar a plasticidade sináptica e estimular a neurogénese do hipocampo, aumentando a concentração do fator neurotrófico derivado do cérebro, regulando, desta forma, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (123)

### 3.1.5.2.9 – DIETA MEDITERRÂNICA

A dieta mediterrânica (MedDiet) tem sido associada à redução do risco de uma vasta gama de condições relacionadas com a idade, tais como, acidente vascular cerebral, DM2 e doenças cardiovasculares. (124) Foi, também, demonstrado que a MedDiet não só reduz a inflamação e o stress oxidativo, como reduz a perda de volume cerebral, com consequente progressão mais lenta da DA. (125)

Existe benefício na recomendação da MedDiet em doentes com DA. Este padrão alimentar, referido como um perfil alimentar “multinutriente”, é caracterizado pelo consumo abundante de grãos integrais, frutas, vegetais, leguminosas, peixes e azeite; ingestão moderada de laticínios e álcool (principalmente vinho tinto); e baixo consumo

de alimentos ricos em ácidos gordos saturados, como carnes. Esta dieta é rica em antioxidantes, tais como vitaminas do complexo B e ácidos gordos insaturados. (124)

Este padrão alimentar tem sido intensamente investigado em estudos observacionais prospectivos e ensaios realizados em países mediterrânicos e não mediterrânicos com diferentes resultados em saúde. Uma revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos relatou que os participantes com maior adesão à MedDiet versus aqueles com menor adesão tiveram um risco 33% menor de desenvolver DCL ou DA. (126) No ensaio PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*), (127) entre adultos com idades compreendidas entre os 55 e 80 anos com alto risco cardiovascular, aqueles que seguiram uma MedDiet suplementada com azeite virgem extra ou nozes tiveram uma incidência reduzida de eventos cardiovasculares, que são um fator de risco conhecido para declínio cognitivo, em comparação com participantes que adoptaram uma dieta com baixo teor de gordura ao longo de 5 anos de acompanhamento. Nas subanálises deste estudo, foi relatada uma melhoria na função cognitiva com a MedDiet suplementada com azeite virgem extra ou nozes versus uma dieta com baixo teor de gordura. (127)

Digno de nota, a MedDiet compreende vários outros parâmetros de estilo de vida, como a atividade física, o envolvimento social, as atividades culinárias e o descanso adequado (128), que demonstraram efeitos positivos no atraso da deterioração da função cognitiva. Portanto, é crucial incluir estes outros fatores de estilo de vida ao avaliar esta dieta e o declínio do desempenho cognitivo.

Estudos que comparam os tipos de azeite concluíram que, em relação ao azeite refinado, o azeite virgem (rico em conteúdo fenólico) possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes adicionais benéficas para a função celular e a saúde cardiovascular. (127)

### 3.1.5.2.10 – DIETA MIND (MEDDIET – DASH INTERVENTION FOR NEURODEGENERATIVE DELAY)

A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) tem mostrado, consistentemente, uma redução significativa de vários *outcomes* cardiovasculares (129). Wengreen *et al.* (130) mostraram que uma maior adesão à dieta DASH e à dieta mediterrânica, bem como um maior consumo de grãos integrais, nozes e legumes, foram significativamente associados a pontuações mais altas no MMSE num estudo prospectivo envolvendo 3.831 participantes com mais de 65 anos, que foram acompanhados por mais de onze anos.

Baseados nas evidências de que tanto a MedDiet quanto a dieta DASH foram associadas a menor incidência de declínio cognitivo e DA, sendo, também, cardioprotetoras, Morris *et al.* (131) propuseram uma combinação dos componentes mais neuroprotetores da MedDiet e da dieta DASH num padrão alimentar conhecido como dieta MIND. Esses dois modelos dietéticos fornecem fontes de vários antioxidantes, vitaminas B, polifenóis, PUFA, MUFA e ácido docosahexaenóico, o

que pode ajudar a explicar por que é que os padrões alimentares resultaram em melhor saúde cognitiva: estes combinaram todos estes nutrientes neuroprotetores. (131) As dietas MedDiet, DASH e MIND são principalmente baseadas em vegetais e incluem frutas, nozes e sementes, grãos integrais, legumes, gorduras saudáveis, peixes e aves que são ricos nestes nutrientes acima referidos. Além disso, estas três dietas recomendam minimizar o consumo de carne vermelha, de doces, de alimentos processados e de bebidas açucaradas, frequentemente associados aos padrões alimentares ocidentais e a resultados negativos para a saúde. (130) Na verdade, o padrão alimentar ocidental tem sido associado a um risco aumentado de DA, embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam completamente claros. (132)

Além disso, as dietas MedDiet, DASH e MIND reduzem os fatores de risco cardiovasculares na meia-idade que também são fatores de risco para DA, incluindo doença vascular, hipertensão, acidente vascular cerebral, diabetes e obesidade. Especificamente, os fatores de risco de doenças vasculares, mais ainda na meia-idade, estão associados à acumulação cerebral de b-amilóide. (133) Estima-se que cerca de 40% dos casos de demência poderiam ser prevenidos ou retardados concentrando-se em fatores de risco modificáveis do estilo de vida. (134) Assim, pesquisas emergentes apontam para os componentes destes três padrões alimentares, que podem ter efeitos sinérgicos. Em resumo, a dieta MIND pode ser considerada um padrão alimentar neuroprotetor. (135)

### 3.1.6 – DISFAGIA

Com a evolução da síndrome demencial, verificam-se, progressivamente, dificuldades relacionadas com a alimentação, sobretudo a dificuldade em deglutir (disfagia) e o risco de aspiração associado, perda da capacidade de se alimentarem, anorexia e recusa alimentar. Estas condições, verificadas na demência avançada, estão associadas a um mau prognóstico. (27)

Sabe-se que várias habilidades e capacidades estão alteradas na síndrome demencial, quer numa fase inicial, quer com a progressão da doença, tais como a capacidade de concentração, de atenção e de resolução dos problemas, a memória, a linguagem e a percepção visual, resultando em complicações relacionadas com a alimentação e deglutição. (136)

Algumas doenças provocam um mau funcionamento da língua ou dos músculos da garganta e do esófago, como é o caso da demência, podendo desencadear a disfagia, que se caracteriza pela dificuldade na deglutição de alimentos sólidos e/ou líquidos por afetação de uma ou mais fases da deglutição. (137) A disfagia pode provocar a entrada do alimento na via aérea resultando num quadro de aspiração. São problemas comuns em doentes com disfagia a desnutrição, desidratação e infeções respiratórias de repetição.

Os distúrbios da deglutição, anatomicamente, são divididos em dois tipos: disfagia orofaríngea e disfagia esofágica. De referir, ainda, que uma lentificação da fase oral pode não desencadear o reflexo da deglutição, estando este mecanismo à margem destes dois distúrbios. Na disfagia orofaríngea, há um enfraquecimento dos músculos da garganta que dificulta a passagem dos alimentos da boca para a garganta e esófago (tosse, engasgamento, asfixia) enquanto que na disfagia esofágica há uma sensação de que os alimentos estão presos na base da garganta ou no peito depois de se iniciar a sua deglutição. (44)

A disfagia tem vários graus de gravidade e pode aplicar-se tanto aos alimentos sólidos como líquidos, devendo-se ter alguns cuidados para se modificar a consistência dos alimentos para cada uma destas situações.

#### Estratégias para lidar com a disfagia: (44)

- Disfagia para Sólidos: Alimentação de consistência adaptada com alimentos de consistência mole ou, para casos de maior dificuldade, alimentos com consistência pastosa.

- Disfagia para Líquidos: Deve-se espessar os líquidos, como por exemplo recurso a gelificantes, espessantes industriais ou, em alternativa, amido de milho e leite em pó, até se atingir a consistência tolerada pelo doente. Destina-se a utentes que não possam ingerir alimentos sólidos ou cremosos.

#### Disfagia - cuidados na alimentação: (44)

- Adaptar as texturas dos alimentos ao grau de disfagia, sendo muitas vezes utilizadas escalas como a *Functional Oral Intake Scale* - FOIS (tipos de textura: normal, fracionada/triturada, mole, pastosa/cremosa e líquida);

- Dar alimentos passados e picados, sob a forma purés, sopas enriquecidas com carne ou peixe, empadões, soufflés, tortilhas e papas nas dietas de consistência pastosa;

- Fornecer alimentos como peixe cozido; carne bem cozida, estufada e/ou desfiada; ovos; legumes cozidos; fruta mole crua ou cozida/assada; pão mais mole ou pão de forma em caso de dieta de consistência mole;

- Evitar alimentos com pequenas sementes, fibrosos (ex.: kiwi, framboesa e morangos), alimentos que se fragmentem com facilidade (ex.: bolos secos) e de pequeno volume (ex.: amendoim, arroz simples...) pois dificultam a uniformidade do bolo alimentar. No caso dos frutos secos existe a questão da fragmentação e consequente possibilidade de formação de resíduos;

- Escolher alimentos mais macios (ex.: maçã cozida, legumes cozidos e purés de batata ou de hortícolas, puré de frutas) e evitar alimentos sólidos, os quais devem ser triturados (ex.: frutas pouco maduras, legumes crus e pão);

- Optar por separar os componentes do prato para aumentar a aceitabilidade quando os alimentos são passados. Por exemplo, separar o puré de hortícolas, do puré de carne/peixe e/ou do puré de arroz/massa/batata;

- Evitar colocar na mesma colherada alimentos com consistências diferentes, ou alimentos com duplas consistências como as laranjas ou as melancias, porque para cada alimento o tempo de mastigação e deglutição será diferente;
- Colocar a pessoa na posição correta (posição sentada ou com a cabeceira da cama levantada a, pelo menos, 45°) e alimentar o indivíduo com pequenas quantidades de comida de cada vez. (138)

### 3.2 – NUTRIÇÃO E HIDRATAÇÃO ARTIFICIAL (NHA)

A terapêutica médica nutricional inclui suplementação nutricional oral, nutrição entérica e nutrição parentérica.

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (139) recomenda que doentes desnutridos ou em risco de desnutrição e que tenham ingestão oral inadequada ou insegura sejam considerados para:

- Alimentação entérica por sonda, se o doente tiver um trato gastrointestinal funcional e acessível;
- Nutrição parentérica, através de acesso venoso central ou periférico, se houver trato gastrointestinal não funcionante, inacessível ou perfurado.

Tradicionalmente, a nutrição entérica e parentérica era designada por nutrição artificial, embora este termo esteja a cair em desuso.

A hidratação artificial consiste no fornecimento de água ou eletrólitos por qualquer via que não a oral (sonda nasogástrica, sonda nasojejunal, gastrostomia percutânea ou jejunostomia percutânea, via intravenosa ou via subcutânea). (140)

A alimentação por sonda inclui alimentação administrada via sonda nasogástrica, sonda nasojejunal, gastrostomia percutânea ou jejunostomia percutânea. (141) As orientações internacionais não fazem distinção entre os diversos tipos de sonda relativamente à sua indicação nos doentes com demência avançada. Neste sentido, as recomendações contidas neste documento referem-se de igual forma a sonda nasogástrica, sonda nasojejunal, gastrostomia percutânea e jejunostomia percutânea. No contexto da doença avançada é fundamental estabelecer os objetivos nutricionais do doente – o que é insuficiente para prolongar a vida ainda pode proporcionar conforto. A base de evidências que apoia a tomada de decisões é limitada e, atualmente, não existe uma abordagem “padrão” para avaliar e identificar doentes candidatos ou potencialmente em risco de resultados desfavoráveis com a NHA. (142)

A NHA consiste na administração de líquidos e nutrientes por meio de uma cânula intravenosa (nutrição parentérica) ou de uma sonda entérica. De referir que os fluidos também podem ser administrados por outra via, a subcutânea. Não há indicações médicas claras para o fornecimento de NHA no final da vida, (143) embora seja frequente a sua utilização para evitar a desidratação e oferecer conforto ao doente e familiares. No entanto, evidências crescentes sugerem que a NHA pode constituir

uma sobrecarga fisiológica nestes casos. Argumenta-se que a NHA pode causar efeitos colaterais como dor e sofrimento no contexto da sobrecarga de líquidos ao doente, causando ascite e edema periférico e pulmonar. A linha intravenosa necessária para a administração de NHA também pode causar dor. (144)

Na síndrome demencial, as orientações estão bem definidas em relação à alimentação e existem diretrizes publicadas que estabelecem a promoção da alimentação manual em vez da alimentação por sonda quando as dificuldades relacionadas com a alimentação surgem nos estádios finais da demência. (145) A alimentação por sonda está associada a aspiração traqueobrônquica recorrente de conteúdo alimentar, agitação, maior uso de medidas de contenção física e farmacológica, maior utilização de cuidados de saúde por complicações relacionadas com a sonda (infecção, obstrução, exteriorização), desenvolvimento de úlceras de pressão, sialorreia (por estimulação local pela sonda) e desconforto. (146) (147)

Um dos efeitos secundários mais comuns da alimentação por sonda é a pneumonia/pneumonite de aspiração em até 58% dos doentes. (148) Esta resulta da aspiração de secreções orais e da alteração da peristalse, com incapacidade de contração do esfíncter esofágico inferior e consequente refluxo de alimentação líquida, que é fornecida em maior quantidade por esta via em relação ao que seria possível apenas por via oral. (149) A alimentação manual cuidadosa demonstrou ser equivalente à alimentação por sonda em termos de resultados de mortalidade, aspiração, conforto e resultados funcionais. (143)

Tanto a Sociedade Americana de Geriatria como a Sociedade e a Academia Americana de Medicina Paliativa defendem a não colocação de sondas de alimentação em doentes com demência avançada. (146) A prática foi recentemente incluída nas listas de ambas as organizações, conforme exposto no quadro 1.

#### **Quadro 1: Uso de Sondas de Alimentação (146)**

| Nutrição artificial na demência avançada – Utilização de sondas de alimentação                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Estão associadas ao aumento da morbilidade, mortalidade e hospitalização.                                                                                                          |
| 1.1 A mortalidade periprocedimento de doentes com demência é estimada em 6% a 28%. (148)                                                                                              |
| 1.2 Mortalidade de 64% ao ano após a colocação, com uma sobrevida média de 56 dias (150)                                                                                              |
| 1.3 Aproximadamente 20% necessitam de substituição ou reposicionamento, cerca de 145 dias após a colocação. (150)                                                                     |
| 1.4 Os residentes em lares de idosos com demência e dispositivos de alimentação têm uma média de 9 dias de hospitalização por doente, por ano, após a colocação. (150)                |
| 2. Não melhora a sobrevivência, a nutrição, a qualidade de vida ou o risco de pneumonia por aspiração. A melhoria significativa nos parâmetros nutricionais não foi comprovada. (148) |

- 2.1 A alimentação por sonda não melhora a sobrevida nem o risco de pneumonia aspirativa. (145)
- 2.2 Não há evidências de que a alimentação por sonda melhore a qualidade de vida. (145)
- 3. Causa sofrimento
  - 3.1 Aumenta o isolamento social, eliminando a necessidade dos doentes participarem nas refeições
  - 3.2 Estão associadas ao aumento do uso de restrições físicas e químicas. (148)
  - 3.3 Estão associadas um risco aumentado de desenvolver úlceras de pressão. (151)
  - 3.4 Os cuidadores de doentes com sonda de alimentação relatam pior experiência no cuidado em fim devida do que aqueles sem sonda. (148)

### 3.3 – CUIDADOS PALIATIVOS

A OMS como entidade distinta e especializada em saúde apresenta a sua primeira definição de cuidados paliativos, em 1990, considerando, como “cuidados ativos e totais, destinados a clientes cuja doença não responde ao tratamento curativo”. Doze anos depois, em 2002, esta descrição é revista com associação de novos conceitos, passando a definir-se os cuidados paliativos como uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias que enfrentam problemas decorrentes de uma doença ameaçadora da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, com recurso à identificação precoce, avaliação adequada e tratamento rigoroso da dor e outros problemas “físicos, psicossociais e espirituais”.

A OMS considera os cuidados paliativos como uma prioridade da política de saúde. Para esta entidade, a filosofia dos cuidados paliativos centra-se, sobretudo, nas premissas de que devem promover o alívio da dor e de outros sintomas disruptivos, afirmar a vida e encarar a morte como um processo natural, integrar os aspetos psicológicos e espirituais da pessoa no cuidar e ajudar o doente a viver tão ativamente quanto possível até à morte. Promove, também, a ajuda à família a lidar com a doença e acompanhá-la no luto, utilizando uma abordagem multidisciplinar para atender às necessidades da pessoa e família, incluindo seguimento no luto, promoção da qualidade de vida e influência positiva no curso da doença. Estas premissas são possíveis através de uma intervenção precoce no curso da doença ainda numa fase com intuito curativo, se for o caso. (152)

Vários estudos exploraram as barreiras associadas ao fornecimento de cuidados paliativos eficazes em doentes com demência. (153) Um dos principais desafios é que, apesar da natureza progressiva da demência, esta é, de forma geral, sub-reconhecida como uma doença terminal. (154) Pois, embora haja um declínio gradual nas capacidades cognitivas e físicas, não existem alterações abruptas na saúde que possam

ser usadas para identificar claramente a fase terminal da demência, ao contrário da trajetória do cancro. (155) Adicionalmente, as dificuldades de comunicação sentidas na fase tardia da demência complicam a prestação de cuidados e criam barreiras à prestação eficaz de cuidados médicos. (156) Muitos estudos indicaram que os prestadores de cuidados de saúde têm um papel vital a desempenhar na transição de doentes com demência para serviços de Cuidados Paliativos, porém, na maioria das situações, são relutantes em fazê-lo por falta de reconhecimento desta patologia como terminal e pela ausência de informações sobre a trajetória desta doença, que é de difícil interpretação. (148) (157)

De forma geral, os objetivos do suporte nutricional nos cuidados paliativos centram-se em minimizar o desconforto relacionado com a alimentação e maximizar o prazer alimentar. Se comer já não é uma experiência agradável, é importante alertar a família para o prejuízo de uma alimentação agressiva e da sobrealimentação (um problema muito comum e que causa conflito entre o doente e a família). É muito importante que quer o doente, quer a família tenham consciência do impacto da doença no estado nutricional, ou seja, é a doença que diminui o apetite; se perceberem que a comida pode causar mais desconforto do que prazer e se puderem demonstrar afeto por outros meios que não a alimentação, o resultado será muito mais positivo.

O apoio nutricional tornou-se um dilema nos doentes com demência avançada. Em todos os estadios da doença, a decisão acerca das intervenções nutricionais deve ser tomada de forma individual, ponderando, cuidadosamente, o potencial benefício esperado e o seu impacto, tendo em conta a vontade do doente e o prognóstico clínico da doença.

Como já descrito anteriormente, não existe cura para a demência e as estratégias de tratamento disponíveis oferecem principalmente benefícios sintomáticos. Consistem em medidas para prevenir ou retardar o início da demência através de mudanças nos fatores referentes ao estilo de vida, como a dieta.

Uma vez que os problemas alimentares são comuns na demência avançada, a abordagem paliativa a doentes com síndrome demencial avançada pode ajudar a clarificar ao doente/família/cuidador, de forma multidisciplinar, a evolução natural dos sintomas, os objetivos do tratamento e do prognóstico, permitindo, assim, uma discussão sobre o planeamento de uma estratégia alimentar, incluindo a colocação ou não de sondas de alimentação em doentes com demência. (15)

Nos cuidados paliativos, a nutrição deve ser de suporte e ter como objetivo otimizar a gestão dos sintomas relacionados com a nutrição, melhorando, assim, a sensação de bem-estar do doente. Além disso, os profissionais de saúde devem explicar ao doente e à sua família que as mudanças nos hábitos alimentares são uma resposta normal à doença. (158)

A abordagem paliativa a doentes com demência avançada apresenta outros benefícios quer para os doentes e famílias, quer em termos de custo dos cuidados, como a redução das hospitalizações e intervenções não benéficas, permitindo que ocorra o óbito do doente no domicílio e não numa instituição, se essa for a preferência do doente/família. Desta forma, a Associação Europeia de Cuidados Paliativos publicou

diretrizes para cuidados paliativos ideais em doentes com demência, conforme consta no quadro 2. (159)

**Quadro 2:** *Cuidados paliativos ideais*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Onze domínios dos cuidados paliativos ideais, com recomendações selecionadas da Associação Europeia de Cuidados Paliativos (recomendações selecionadas de uma lista completa de 57 domínios) (159)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>1. Melhoria da qualidade de vida, mantendo a função e maximizando o conforto, com objetivos individualizados e apropriados na demência ao longo da trajetória da doença, que mudam ao longo do tempo.</p> <p>2. Cuidado centrado na pessoa, com comunicação e tomada de decisão compartilhada.</p> <p>3. Definição de metas de cuidados e planeamento antecipado.</p> <p>3.1. Antecipando a progressão da doença, o planeamento antecipado dos cuidados é pro-ativo. Isto implica que este deva começar assim que o diagnóstico for feito, quando o doente ainda pode estar ativamente envolvido, verbalizando as suas preferências, valores, necessidades e crenças.</p> <p>4. Continuidade dos cuidados.</p> <p>4.1. As transferências entre ambientes exigem comunicação sobre planos de cuidados entre antigos e novos cuidadores profissionais, pacientes e familiares.</p> <p>5. Prognóstico e reconhecimento oportuno da morte.</p> <p>5.1. O prognóstico na demência é desafiador e a mortalidade não pode ser prevista com precisão. No entanto, a combinação do julgamento clínico e de ferramentas para previsões de mortalidade pode fornecer uma indicação que pode facilitar a discussão do prognóstico.</p> <p>6. Evitar tratamentos excessivamente agressivos, pesados ou fúteis.</p> <p>6.1. A hidratação, de preferência subcutânea, pode ser fornecida se apropriada, como no caso de intercorrências infecciosas; é inapropriado na fase de morte.</p> <p>6.2. Os antibióticos podem ser apropriados no tratamento de infeções com o objetivo de aumentar o conforto, aliviando os sintomas da infeção. Os efeitos de prolongamento da vida precisam ser considerados, especialmente no caso de decisões de tratamento relacionadas à pneumonia.</p> <p>7. Tratamento ideal dos sintomas e conforto.</p> <p>7.1. Ferramentas para avaliar a dor, o desconforto e o comportamento devem ser utilizadas para triagem e monitorização de doentes com demência moderada e grave, avaliando a eficácia das intervenções.</p> |

8. Apoio psicossocial e espiritual.

8.1. Atividades religiosas podem ajudar o doente, mesmo na demência grave.

9. Cuidado e envolvimento familiar.

10. Educação da equipa de saúde.

11. Questões sociais e éticas.

11.1. Os incentivos económicos e sistémicos devem encorajar excelentes cuidados de fim de vida para doentes com demência.

### 3.4 – QUESTÕES ÉTICAS

#### 3.4.1 – O SIGNIFICADO DA ALIMENTAÇÃO/HIDRATAÇÃO

A comida e a bebida são essenciais para a sobrevivência e desempenham um papel significativo em múltiplos aspetos da vida quotidiana. Consequentemente, a anorexia, a perda de peso e a sarcopenia são lembretes altamente visíveis e angustiantes do impacto das doenças e da limitação que estas provocam a vida na saúde e no bem-estar. Dado este papel, não é surpreendente que as decisões relativas à terapia nutricional e de hidratação possam ser desafiadoras e angustiantes para todos os envolvidos. (160)

Os doentes que necessitam de cuidados paliativos apresentam várias condições patológicas e prognósticos definidos. Uma das questões éticas discutidas no final da vida é se a nutrição e a hidratação são considerados cuidados ou tratamentos humanos básicos. Em relação a esta questão, alguns autores referem que, em alguns casos, iniciar nutrição e hidratação artificiais (NHA) apenas prolongarão o sofrimento e, consequentemente, é legítimo suspender ou retirar estas medidas. Alguns autores defendem que, a partir do momento em que a nutrição é administrada pela via artificial, deve ser considerada como tratamento e submetida a uma avaliação rigorosa dos riscos e benefícios, sendo que se for considerada inadequada esta deve ser interrompida. (161) Outros autores relatam, ainda, que se compararmos NHA à respiração, como elemento indispensável à vida, podemos considerar que é um cuidado básico. No entanto, mesmo em comparação com outras situações clínicas, a suspensão da ventilação ou a diálise pode, de alguma forma, parecer uma medida diferente da suspensão da NHA. (162)

A Academia de Nutrição e Dietética afirma que a NHA está incluída na definição de tratamento médico de suporte à vida mas que nem sempre contribui para o benefício do doente. (163) Outros autores argumentam que a NHA é

inquestionavelmente um cuidado básico porque, apesar de não restaurar nenhuma vida, o aporte básico deve ser fornecido a todos os seres humanos, simplesmente porque eles estão vivos e se estiverem vivos há uma obrigação de fornecer os meios para se alimentarem e hidratarem adequadamente. (164)

A nutrição e a hidratação clinicamente assistidas são distinguidas de outras formas de suporte nutricional uma vez que se tratam de um procedimento invasivo, contra os processos fisiológicos de regulação da fome e da sede, requerendo, desta forma, supervisão clínica. Assim, esta abordagem depara-se com considerações legais e éticas acerca da nutrição e a hidratação clinicamente assistidas como tratamento médico tendo por base o ato de comer e beber como cuidados básicos.

Vários autores referem o conceito de alimentação, nutrição e hidratação como cuidado ou tratamento humano básico, admitindo o significado que os alimentos e os líquidos têm na vida humana. (165) De acordo com alguns autores, os alimentos e os líquidos/fluidos assumem um papel central na vida dos doentes porque desempenham uma função fisiológica e psicológica que é baseada num significado emocional, simbólico, cultural, social, religioso e espiritual.

Quer a alimentação quer a hidratação, oferecidos oralmente ou por via artificial, representam uma forma de cuidado e, por isso, com o passar do tempo, o conceito de nutrição e hidratação começa a ser visto como uma extensão do processo de apoiar e de cuidar. Nessa perspectiva, manter ou suspender a NHA é vista como uma negação de alimentos e líquidos ao doente. NHA não é sinónimo de alimentar alguém. A pessoa alimenta-se do ponto de vista social – por via oral - e utilizando equipamentos sociais normativos - faca, copo ou garfo. A NHA não está, deste modo, enquadrada no componente social normativo que a alimentação por via oral tem. (165)

### 3.4.1.1 NHA - MANTER OU SUSPENDER?

A manutenção ou a suspensão da NHA na fase de fim de vida é um tema controverso, na medida em que há autores que evocam semelhança com situações de negligência, eutanásia, suicídio assistido, tortura ou pior: uma forma de fazer uma pessoa morrer lenta e dolorosamente. (166) O carácter simbólico da demonstração de afeto associada ao ato de comer e a ideia de sofrimento associado à morte por fome e sede está profundamente enraizado no pensamento de muitas sociedades em todo o mundo. Do ponto de vista ético, é discutido se manter ou retirar a NHA está associado ao conceito de “matar” ou “deixar morrer” por fome e sede. No entanto, é claro que a fome é definida como uma condição que ocorre quando uma pessoa quer comer. Para uma pessoa com uma doença terminal, a fome não está presente e se ocorrer desnutrição não é sinónimo de fome, nem a desidratação é idêntica à sede. Além disso, vários estudos relatam que doentes em fim de vida que não são alimentados ou hidratados sentem-se confortáveis e alguns autores relatam sentimentos eufóricos que podem ser explicados pela libertação de endorfinas. (167)

De acordo com a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), (140) retirar ou suspender um tratamento que não proporcione benefício ou que se tornou desproporcional é, do ponto de vista ético e legal, o mesmo. No entanto, estas diretrizes sublinham que, mesmo que um tratamento seja interrompido ou suspenso, os cuidados de conforto devem sempre ser fornecidos ao doente.

Assumindo-se a distinção entre tratamento médico e cuidados básicos, os princípios de tomada de decisão comuns a todas as intervenções médicas também se aplicam a estes doentes com nutrição e hidratação artificiais. Suspender a alimentação por sonda pode ser entendido como algo moralmente equivalente a negar a alguém que pode comer e beber acesso a alimentos e líquidos. (168) Além disso, a nutrição e hidratação clinicamente assistidas abrange uma série de intervenções, benefícios e encargos dos quais variam em natureza e grau.

A decisão de não inserir uma nova gastrostomia é diferente da decisão de parar a administração de alimentos ou líquidos através de uma gastrostomia existente que tem sido a principal fonte de nutrição e hidratação do doente. Tal como acontece com outras intervenções médicas, os doentes não serão submetidos à nutrição e hidratação assistidas se não houver qualquer benefício de tal procedimento. (168)

A síndrome demencial constitui uma das doenças em que se verifica esta problemática relacionada com a NHA, devido à falta de capacidade de tomada de decisão destes doentes. Desta forma, a ESPEN sublinha que a decisão de descontinuar a alimentação artificial na demência pode ser, muitas vezes, vista como um ato de “não alimentar”, estando a nutrição associada à vida e a sua ausência com fome. Para doentes com dificuldades alimentares, o plano de cuidados alimentares deve ser chamado de “alimentação de conforto” oral. (140)

Ainda assim, doentes com demência que necessitem de alimentação por sonda apenas por um período de tempo definido relacionado com alguma intercorrência infecciosa ou durante o tratamento direcionado à doença com uma perspetiva de retornar à ingestão oral, têm uma relação risco/benefício aceitável e a realização de procedimentos relacionados com a NHA tem objetivos específicos e limitados. No doente em fim de vida, a intervenção nutricional deve ser individual. (140)

Desta forma, a decisão de usar uma sonda de alimentação quando a ingestão oral não pode ser assegurada acarreta questões relacionadas com o prognóstico variável das demências avançadas, com o desejo da família e a vontade do doente, e com ações médicas no sentido de prevenir os encargos previstos de desnutrição e desidratação. Apesar dos dados sugerirem que, entre os doentes cognitivamente saudáveis, a recusa alimentar no contexto da doença terminal não é dolorosa, a observação comum de comportamentos alimentares aversivos na demência avançada (ou seja, recusar-se a comer ou engolir, cuspir comida ou segurar comida na boca), pode levar a pensar que a ingestão inadequada de alimentos e água pode proporcionar fome angustiante, sede e levar a morte acelerada. (169) No entanto, como já referido anteriormente, as necessidades nutricionais nesta fase são reduzidas e a negação à alimentação pode traduzir, na realidade, um processo de disfunção multiorgânica naquela fase de vida.

É comum as pessoas com demência apresentarem um declínio na capacidade de se alimentarem e exibirem comportamentos de baixa ingestão alimentar. Estes comportamentos adversos estão normalmente associados a demências severas e incluem comportamentos alimentares disruptivos ou restritivos, tais como recusar engolir, cuspir a comida e deixar a boca aberta. As pessoas com demência que têm mais frequentemente estes comportamentos são aquelas que estão em maior risco de desnutrição. A disfagia e a dispraxia são comuns nos estádios tardios de demência e são uma grande preocupação para os seus familiares. (170)

O baixo apetite poderá surgir devido a depressão, dificuldade na comunicação das suas necessidades, falta de atividade, dor, problemas orais ou dentários, efeitos secundários de medicação, obstipação, entre outros. (171)

A demência é frequentemente acompanhada por deterioração da saúde oral e da higiene oral que, entre outras possibilidades, pode ser induzida por efeitos secundários de medicação (alguns dos fármacos usados causam xerostomia como efeito secundário). As queixas referidas à mucosa oral são penosas, causando dor, dificultando o uso de próteses dentárias e, conseqüentemente, levando a uma redução da ingestão alimentar. Educar os cuidadores acerca da higiene oral tem um grande potencial para melhorar a saúde oral das pessoas com demência. (172)

### 3.4.2 PLANEAMENTO ANTECIPADO DE CUIDADOS (PAC)

De forma a que os cuidadores melhorem a qualidade de vida dos doentes com demência, eles precisam saber o que é importante para os doentes, quais as suas preocupações específicas e como e onde desejam receber cuidados. No entanto, os indivíduos portadores de demência perdem gradualmente a capacidade de tomar decisões informadas. Portanto, é aconselhável discutir sobre preferências nutricionais nos estádios iniciais da doença, quando a pessoa ainda é capaz de tomar decisões e expressar os seus valores e as suas preferências. (173) A prestação de cuidados de alta qualidade para pessoas com demência requer um PAC. (174) Este é um processo contínuo, dinâmico, de reflexão e diálogo precoce entre uma pessoa com demência, aqueles que lhe são próximos e os profissionais de saúde relevantes, acerca das preferências e valores da pessoa quando se trata de cuidados e tratamentos futuros, incluindo cuidados de fim de vida.

Apesar do reconhecimento generalizado da importância do PAC para as pessoas que vivem com demência, (175) a realidade é diferente e apenas uma minoria de pessoas com demência tem a oportunidade de se envolver no PAC (176), sendo o declínio cognitivo muitas vezes visto como uma barreira para iniciar este processo. (176)

O PAC deve ser iniciado o mais cedo possível e integrado nos cuidados diários das pessoas com demência, de preferência antes de qualquer declínio cognitivo (177) Existem vários gatilhos principais para conversas acerca do PAC identificados na

literatura: admissão num lar de idosos, observação pelos cuidados paliativos, deterioração do estado geral ou mediante solicitação do próprio doente/família/cuidador. Entretanto, os profissionais de saúde também têm o papel de abordar o PAC de forma antecipada. (178) É importante ter uma relação de confiança com a pessoa e com as pessoas próximas, ter algum conhecimento da trajetória da doença (179) e comunicar com o médico de família.

Ao realizar o PAC com pessoas que vivem com demência, deve-se considerar a sua capacidade mental. Um diagnóstico de demência não deve ser automaticamente equiparado a perda de capacidade mental. Os profissionais de saúde devem considerar os seguintes princípios:

- Assumir sempre a plena capacidade mental e considera-la como uma condição flutuante, não estática, situada num continuum. (180) Ficar atento a sinais de perda de capacidade mental.

- Julgar a capacidade mental, especificamente a capacidade de tomar uma determinada decisão num determinado momento. Uma avaliação clínica formal (incluindo exames clínicos e neuropsicológicos) (181) só é necessária em caso de dúvida ou desacordo entre profissionais de saúde e/ou pessoas próximas da pessoa, ou quando as decisões podem ter consequências de longo alcance, e deve então, preferencialmente, ser realizado por uma equipa multidisciplinar com experiência em demência. Para poder manter conversas acerca do PAC com pessoas com demência, normalmente é suficiente um julgamento clínico geral da capacidade mental como parte integrante da conversa. As ferramentas disponíveis são a Ferramenta de Avaliação de Competência *MacArthur* (182), o método *Vignette* (183) ou o guia de fluxograma de *Church et al.* (184).

Nas pessoas com demência, a atividade cognitiva e o pensamento abstrato – capacidades necessárias para pensar no futuro – podem tornar-se difíceis, mesmo em casos ligeiros. (185) Além disso, é provável que as pessoas com demência vivam no presente, sendo o pensamento no futuro um fator de medo ou ansiedade.

Devido à perda gradual da capacidade mental nas pessoas que vivem com demência - mais do que noutras doenças - elas são frequentemente dependentes de outras pessoas. (2) A família ou cuidadores devem preferencialmente ser envolvidas o mais cedo possível no PAC e ser informadas sobre o papel de um procurador de saúde. (186) Avaliar o conhecimento da doença dos cuidadores e famílias e informar sobre a trajetória esperada da doença e possíveis decisões de fim de vida, devem fazer parte da abordagem inicial a um doente com demência. (186) (187)

Ao mesmo tempo, torna-se pertinente explorar as preocupações e expectativas da família/cuidador, lembrando que a dinâmica emocional pode alterar-se de acordo com a evolução do processo patológico. (175) (188)

Na demência moderada/grave, quando a comunicação verbal é difícil ou já não é possível, torna-se ainda mais complicado formular os objetivos de cuidados ou preferências de cuidados específicas. É fundamental manter uma ligação com o doente com demência, garantido a sua participação máxima, respondendo às suas emoções, estando atento à comunicação não-verbal e observando o seu comportamento para

compreender mais e melhor sobre a qualidade de vida atual, os medos e os desejos. (189)

### 3.4.3 DIRETIVAS ANTECIPADAS DE VONTADE (DAV)

As DAV, também conhecidas por testamento vital, corresponde a um documento no qual é manifestada, antecipadamente, a vontade consciente, livre e esclarecida de um utente, sobre quais os cuidados de saúde que deseja receber ou não, por qualquer razão, caso não seja capaz de expressar a sua vontade pessoal e autonomamente. Um testamento vital pode ser feito por cidadãos nacionais, estrangeiros e refugiados (apátridas), residentes em Portugal, maiores de idade, que não se encontrem interditos ou inabilitados por anomalia psíquica. (190) Para registar o testamento vital, é necessário ter número de utente do Serviço Nacional de Saúde, podendo fazê-lo a qualquer momento, estando dependente do horário de atendimento dos balcões de atendimento do Registo Nacional do Testamento Vital (RENTEV). De referir que o testamento vital tem uma validade de 5 anos, depois da data de ativação. É possível registar um testamento vital apenas com a nomeação do procurador de cuidados de saúde e com a enumeração dos cuidados de saúde a serem prestados. (190)

Assim, quando se discute questões éticas relativas a nutrição e hidratação, deve-se estar atento ao atual enquadramento jurídico em Portugal. Face ao exposto, qualquer cidadão adulto competente pode expressar a sua vontade quanto aos tratamentos e medidas a serem tomadas em relação à nutrição e hidratação na fase de fim de vida, através do registo das DAV ou por nomeação de um procurador para os cuidados de saúde. (191)

Em relação aos cuidados nutricionais, o processo de tomada de decisão deve ser informado manifestando os cuidados que desejam receber se não for possível manifestar a vontade numa fase posterior da doença. Nesses casos, prevalece a vontade do doente em prol da decisão dos profissionais de saúde acerca da melhor opção. Entretanto, se o doente não for competente para decidir, os profissionais de saúde podem tomar uma decisão baseada no que eles presumem que o doente gostaria ou com base em informações fornecidas por familiares. (165)

Como previamente abordado, o PAC é um processo contínuo, dinâmico, de reflexão e diálogo precoce entre uma pessoa com demência, aqueles que lhe são próximos e os profissionais de saúde relevantes, acerca das preferências e valores da pessoa quando se trata de cuidados e tratamentos futuros, incluindo cuidados de fim de vida. (192) Se o doente desejar, o conteúdo destas conversas pode ser gravado na forma de uma diretiva antecipada de vontade, com a nomeação de um procurador de cuidados de saúde em antecipação à deterioração futura. (192)

Como parte do processo do PAC, é importante determinar quem pode estar envolvido nestas conversas, sendo difícil determinar quem envolver e quando

envolver. Se for nomeado um representante legal, este deverá estar presente. (193) Se não houver representante legal, será útil considerar quem será o primeiro ponto de contato dos profissionais e como a informação será transferida entre outros membros da família.

### 3.5 CUIDADOS NUTRICIONAIS

#### 3.5.1 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL/ HIDRATAÇÃO

A malnutrição associada à perda de peso é bastante frequente na demência, embora as causas variem. Podem incluir falta de apetite, dificuldades em cozinhar, problemas com a comunicação ou reconhecimento de fome, má coordenação motora, maior cansaço, dificuldades de mastigação e deglutição. Por isso, a avaliação do risco e estado nutricional dos indivíduos com Alzheimer deverão fazer parte da monitorização da doença, visto que a perda de peso e a desnutrição são indicadores da sua progressão. (194)

Num estudo prospetivo que seguiu 312 pessoas com Alzheimer durante um ano, constatou-se que quando o estado nutricional destes indivíduos foi avaliado pelo questionário *Mini Nutritional Assessment* (MNA) uma menor pontuação do mesmo foi preditor da progressão da doença, mostrando uma correlação com a taxa de declínio cognitivo. (195) Num pequeno estudo onde foi realizada a avaliação do risco nutricional com o MNA a 49 doentes, os que foram identificados como estando em risco de desnutrição pelo score do MNA tiveram maior comprometimento nas atividades da vida diária, uma apraxia ideomotora mais severa e mais sintomas neuropsiquiátricos (alucinações, apatia, comportamento motor aberrante). Esta situação verificava-se mesmo com os que tinham o peso normal ou excesso de peso comparativamente com os avaliados em estado nutricional normal. (196)

A desnutrição proteico-energética é frequente na DA e aumenta com a severidade da doença. Nas pessoas no estadio leve e moderado de Alzheimer, a prevalência de desnutrição ronda os 3%. No estadio severo, esta chega a atingir os 50% de casos de desnutrição proteico-energética. Este agravamento do estado nutricional poderá ser devido a perda de apetite, paladar e olfato o que leva à diminuição da ingestão alimentar, negligência nos cuidados com a alimentação e alterações nas preferências alimentares. (197)

Relativamente ao estado de hidratação, não há consenso sobre a abordagem ideal para avaliar a hidratação. A osmolalidade sérica é um padrão de referência comum para desidratação por perda de água, assim como uma proporção elevada de ureia/creatinina no sangue, na ausência de hipertonidade, é indicativa de desidratação por perda de sal. Contudo, a base de evidências é limitada, uma vez que a proporção

ureia/creatinina também pode estar aumentada na insuficiência renal, insuficiência cardíaca e sarcopenia. (198)

O exame objetivo feito junto ao leito, incluindo sinais de hipotensão ortostática, turgor da pele, tempo de preenchimento capilar, boca seca, olhos encovados, sede e dor de cabeça, podem ajudar a identificar clinicamente sinais de desidratação nos idosos fazendo parte de uma avaliação não invasiva de acordo com os princípios dos cuidados paliativos. (198)

Estudos sugerem que 20-30% dos residentes em lares de idosos estão desidratados, sendo este número maior naqueles com comprometimento cognitivo. (198)

### 3.5.2 GESTÃO DA DESNUTRIÇÃO/ DESIDRATAÇÃO

#### 3.5.2.1 INTERVENÇÃO NO ESTADO NUTRICIONAL

Num estudo longitudinal com indivíduos com Alzheimer verificou-se que entre os fatores influenciadores da perda de peso estão os problemas comportamentais e o esforço do cuidador. (199) A melhoria da assistência e suporte na alimentação das pessoas com demência pode levar a uma melhoria do seu estado ponderal. (200) Por isso, programas de formação sobre nutrição adequada para esta doença e destinados aos cuidadores de indivíduos com Alzheimer parecem ser uma das melhores maneiras para prevenir a perda de peso e melhorar o seu estado nutricional. (201) Têm sido identificados vários tipos de intervenção para a melhoria do estado nutricional de pessoas com demência conforme abordado a seguir.

##### 3.5.2.1.1 PROGRAMA DE TREINO E FORMAÇÃO PARA OS CUIDADORES

A maioria dos cuidadores reconhece que a manutenção de um adequado estado nutricional da pessoa com demência é um componente fundamental nos cuidados que providenciam, sendo vista como uma parte do acompanhamento desta doença. Nos estádios mais precoces de demência, novas competências devem ser aprendidas e novos papéis assumidos.

A perda de peso, a sua prevenção e o seu tratamento é uma preocupação para muitos dos cuidadores, pois à medida que a demência evolui é muito provável que se desenvolvam comportamentos alimentares aversivos e que a pessoa com demência necessite de assistência para se alimentar. (171)

É de extrema importância que, tanto para as pessoas com a DA como para os seus familiares e outros prestadores de cuidados, conheçam precocemente a trajetória possível da demência.

Desta forma, é muito importante que procurem a troca de opiniões entre si e experiências sobre este assunto, tanto com o médico como com outros prestadores de cuidados de saúde. (202) O papel do cuidador não é fácil, uma vez que hoje em dia as estruturas familiares estão mais pequenas, dificultando a tarefa de cuidar pelo número reduzido de membros disponíveis para esta atividade, no caso do cuidador ser familiar.

Segundo Caldas, muitas vezes alguns indivíduos idosos exercem o papel de cuidadores de outros idosos. (203) Existem associações e profissionais de saúde que os podem ajudar a conviver com este momento de adaptação e com o desafio que têm pela frente.

Na demência avançada, os cuidadores devem ter presente o seguinte: (171)

- Os comportamentos alimentares aversivos não são uma tentativa deliberada de dificultar o trabalho do cuidador nem nenhum ataque pessoal ao mesmo;
- Devem tentar não apressar o doente e tentar ajudá-lo a manter o máximo de independência possível;
- Procurar por pistas de comunicação não-verbal, tais como a linguagem corporal e o contacto visual, que sugere a necessidade da alimentação;
- É muito importante não assumir que a pessoa só não come porque não quer, pois poderão existir outras razões, como não conseguir reconhecer os alimentos (agnosia), ou não ser capaz de se alimentar independentemente (apraxia);
- Se a pessoa doente está agitada, não se deve colocar mais pressão obrigando a pessoa a comer ou a beber. Deve-se esperar que o doente fique mais calmo e menos ansioso antes de se oferecer mais alimentos ou bebidas;
- Dificuldades na deglutição (como disfagia) podem aumentar o risco de aspiração. (171)

### 3.5.2.1.2 AMBIENTE DAS REFEIÇÕES E MUDANÇA NA ROTINA

As refeições deverão ser relaxadas, sem pressas e livres de distrações. As pessoas com demência apresentam dificuldade em concentrar-se nas refeições e são sensíveis ao barulho e estimulação excessiva. O barulho de fundo deverá ser reduzido, como por exemplo, remover as televisões dos locais de refeições, ou simplesmente apagá-las. O ruído deve ser minimizado, tendo sido adoptado o uso de música ambiente relaxante durante as refeições. Um estudo nos EUA investigou o efeito de determinado tipo de música durante a hora de almoço no consumo de calorias de residentes de um lar com DA em estadio moderado e verificou um aumento de 20% no consumo de calorias nas refeições com música ambiente. (204)

Outra estratégia importante para facilitar o momento da refeição será ao nível da estimulação do apetite, através de várias medidas, tais como: (171)

- Oferta de várias pequenas refeições ao longo do dia e *snacks* regulares, evitando pratos demasiado cheios de cada vez;

- Tentativa de cozinhar refeições com sabores familiares ao indivíduo, especialmente as que lhes eram favoritas;
- Optar, ao mesmo tempo, por experimentar alimentos e pratos novos que nunca tenham provado, com sabores fortes, em diferentes alturas do dia;
- Manter a comida quente no momento de comer;
- Optar por comida de consistência mole;
- Proporcionar uma atmosfera relaxada na hora das refeições;
- Usar o momento da alimentação da pessoa com demência como uma oportunidade para estimulação de atividades sociais;
- Tentar que os doentes ajudem na preparação das suas próprias refeições, sempre que possível;
- Permitir ao doente comer quando tem fome mesmo que fora do horário estipulado para as refeições;
- Encorajar, sempre que a condição clínica permita, atividade física.

### 3.5.2.1.2.1 ESTRATÉGIAS PARA ULTRAPASSAR OS COMPORTAMENTOS ASSOCIADOS À EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Nas refeições de pessoas com DA deve-se ter em conta não só as suas necessidades nutricionais mas também o processo de tornar o prato sensorialmente apelativo (cores, consistência, aromas...), ou seja, deve-se ter em conta a capacidade para estimular o desejo de consumir alimentos, devido às alterações fisiológicas e psicológicas verificadas com a progressão da doença. Várias estratégias têm sido utilizadas para ultrapassar estes problemas, entre elas uma alimentação de textura modificada (consistência mole e/ou pastosa) para os indivíduos com dificuldades na deglutição e mastigação, uso de suplementos nutricionais entre refeições ou uso de alimentos enriquecidos em proteína. (205).

De forma a ultrapassar os problemas com a coordenação ou dificuldades em usar talheres, pode-se optar por cortar a comida em pequenas porções de maneira a que possam utilizar apenas a colher para comer ou recorrer a “*finger foods*” nutritivos (creações/alimentos que possam ser comidos com as mãos) como por exemplo sandes, fruta, pedaços de quiche, entre outros. (171)

Com o avançar da idade os sentidos como o paladar e olfato tendem a diminuir, passando muitas vezes a existir uma maior preferência para o sabor doce e salgado. Aliás, é bastante usual as pessoas com demência desenvolverem um gosto por alimentos doces, para além de alguns doentes começarem a apreciar sabores que nunca gostaram antes ou já não gostarem de alimentos que sempre comeram. Por isso o cuidador terá que tentar diversificar de forma bastante flexível a alimentação e estar atento. Assim, se o doente tiver uma preferência por alimentos doces, deve-se dar primazia à fruta, conjugar frutas coloridas e com cortes diferentes para ser mais atractivo. Ervas aromáticas e especiarias são uma excelente opção para conferir uma maior diversidade de sabores aos pratos. (171)

Como acima referido, a “*finger food*” é uma alternativa que parece surtir efeito, sendo a oferta de alimentos numa forma em que possam ser comidos facilmente com os dedos, evitando a necessidade de ter que se utilizar talheres para comer. O conceito de “*finger food*” é muito amplo e pode ir desde pequenas sanduíches, camadas de legumes, de fruta e alimentação de textura modificada reconstituída. O importante é que sejam práticos de maneira a que se consigam pegar e comer com facilidade com os dedos e em poucas dentadas. A “*finger food*” pode ser uma mais-valia, fazendo com que os doentes mantenham alguma da sua independência em se alimentarem sozinhos. (206) Desta forma, pode-se preparar um prato saudável e atraente com comida que possa ser agarrada pelos dedos, certificando-se de que a comida está a uma distância acessível para o doente, utilizando pratos lisos sem desenhos/padrões para que os alimentos estejam bem visíveis, devendo-se oferecer apenas um prato de comida de cada vez. Inicialmente, poderá ser necessário ajudar a levar os alimentos do prato até à boca, ajudando a presença física na refeição, comendo ao mesmo tempo, para que o doente possa vê-lo a alimentar-se e copiar o comportamento. (171)

De forma a gerir os comportamentos alimentares aversivos na DA, várias estratégias podem ser adoptadas: (171)

- Se o doente não abrir a boca: tocar a bochecha com uma colher fria pode ajudar estes doentes a abrir a boca providenciando uma breve oportunidade para lhes colocar comida.

- Se o doente mastigar continuamente e depois cuspir a comida em vez de engolir: uma mudança da consistência de sólida para semi-sólida pode resolver muitas destas situações.

- Se o doente apresentar episódios de engasgamento com a comida: os cuidadores devem ser treinados para as situações de disfagia e das consequências perigosas de aspiração que poderão ocorrer. Devem colocar o doente na posição correta (posição sentado ou com a cabeceira da cama levantada a pelo menos 45°) e alimentar a pessoa com pequenas quantidades de comida de cada vez, usando, se necessário, um espessante para os líquidos.

### 3.5.2.2 INTERVENÇÃO NO ESTADO DE DESIDRATAÇÃO

Os indivíduos com Alzheimer têm um risco acrescido de desidratação devido à dificuldade que têm em reconhecer que estão com sede, em comunicar ou mesmo pelo próprio esquecimento de beberem água. Isto pode levar a sintomas e efeitos da desidratação como cefaleias, confusão, infeção do trato urinário, obstipação, entre outros. (207)

Se não houver obstrução funcional ou mecânica à ingestão de líquidos, esta deve ser preferencialmente executada por via oral. No entanto, a maneira ideal de estabelecer a hidratação via oral não está bem definida. Quando as abordagens comportamentais e ambientais se revelam insuficientes, a hidratação clinicamente

assistida deve ser considerada e a abordagem à hidratação deve ser acordada com os doentes e as suas famílias. (208)

De seguida, são enumeradas algumas habilidades descritas para hidratar o doente com DA: (207)

- Ter uma bebida à mão sempre que o doente estiver a comer, tendo sempre em atenção o risco de aspiração;
- Utilizar um copo transparente para que a pessoa possa ver o que está dentro, ou então um copo ou garrafa colorida de forma a chamar a atenção. Existem produtos de apoio para comer/beber, tais como prato com rebordo, faca nelson e copo com pega/bico;
- Quando possível, oferecer à pessoa o copo ou colocar na sua linha de visão;
- Descrever à pessoa qual é a bebida e onde é que ela está, de modo a que se a pessoa tiver um problema visual ainda consiga encontrar a sua bebida;
- Oferecer diferentes tipos de bebidas (tanto quentes como frias) ao longo de todo o dia;
- Verificar se o copo ou garrafa é adequado, não devendo ser pesado e ter uma forma difícil de agarrar;
- Os alimentos que são ricos em água podem ajudar a hidratar, por exemplo, frutas com maior teor de água, sopas, batidos, gelatinas e gelados tipo sorvete.

### 3.5.3 HIPODERMOCLISE (HDC)

A HDC é o método de correção de défices hídricos por infusão subcutânea, podendo ser uma alternativa à administração intravenosa em doentes idosos e indo de encontro aos princípios dos cuidados de conforto e bem-estar do doente. (209) (210) Esta técnica é menos invasiva na administração de medicamentos e é utilizada em contexto de cuidados paliativos. (211) A reposição de fluidos por HDC é relativamente segura, causando menos desconforto para o doente, não havendo necessidade de imobilização dos membros, e minimizando o risco de infeção intravascular (associados aos cateteres venosos). A técnica pode ser usada em instituições de lares de idosos, no domicílio e outras instituições, não necessariamente em ambiente hospitalar. (212) (213)

Por via subcutânea, a solução eletrolítica infundida deverá ser isotónica e não deverá exceder os 3000mL em 24h, sendo que a maioria das unidades limita os volumes diários a 1 litro. (214) Podem ser administradas solução salina a 0,9% e dextrose a 5% por via subcutânea a 250 ml/hora, até 2 litros/dia, em áreas de tecido subcutâneo adequado. O dorso, o tronco, as coxas e o abdómen são locais ideais para infusão, desde que não sejam afetados por edema, subperfusão, alterações cutâneas ou infeção. Embora não seja uma prática estabelecida, a via subcutânea pode ser segura e eficaz para suporte nutricional. (215) A HDC não é adequada em doentes que necessitam de volumes maiores, soluções hipertónicas ou sem eletrólitos. Outras

contra-indicações prendem-se com distúrbios de coagulação, problemas dermatológicos no local da infusão e dificuldades na colocação do cateter subcutâneo em zonas de menor tecido subcutâneo ou edemaciadas. (216) (217) Os principais efeitos adversos associados ao tratamento com fluidos subcutâneos são edema local e infecção no local da infusão, tendo esta última uma incidência extremamente baixa. (218)

Numa revisão sistemática recente, *Remington & Hultman* (219) encontraram dois ensaios clínicos randomizados e seis estudos de coorte sobre o uso de HDC para tratar a desidratação em idosos, concluindo que a HDC é tão eficaz como a hidratação intravenosa de idosos com desidratação leve a moderada. Diversas vantagens da HDC sobre a hidratação intravenosa são descritas: menor taxa de complicações, menores custos, maior conforto do doente e menor tempo de preparação e colocação da infusão. (220) No entanto, deve-se ter em mente que a HDC é apenas um método de hidratação, não um meio de suporte nutricional, como por exemplo, para dietas.

## CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A demência avançada é uma condição terminal, pelo que deve ser privilegiado o conforto do doente, indo de encontro aos princípios dos cuidados paliativos. É importante que equipas multidisciplinares avaliem rotineiramente as necessidades nutricionais e de hidratação dos doentes, otimizando o suporte nutricional e abordando, primeiramente, as potenciais condições tratáveis que afetam a ingestão nutricional.

A anorexia, a perda de peso e a sarcopenia são características comuns e, em última análise, irreversíveis do estágio final da demência. É importante discutir esta temática com os doentes e com os cuidadores, reconhecendo a incerteza quanto ao benefício da nutrição e da hidratação assistida. Decidir o plano de cuidados antes do início do compromisso cognitivo e nutricional maximiza o cuidado adequado ao doente, respeitando, basilarmente, a vontade do mesmo.

A alimentação por sonda associa-se a maior risco de complicações infecciosas e de utilização de meios de contenção, além do desenvolvimento de úlceras de pressão, portanto, não se coaduna com objetivo dos cuidados paliativos. (3) A alimentação de conforto, respeitando a vontade e a tolerância do doente deve ser considerada como a primeira alternativa. (19)

O doente/representante legal, cuidador, família e profissionais de saúde envolvidos devem estar informados acerca da evolução e prognóstico da doença, participando na discussão do plano individual de cuidados, que idealmente deve ser estabelecido tanto quanto possível, enquanto o doente está capaz de tomar decisões.

A abordagem pelos cuidados paliativos em doentes com demência avançada pode proporcionar a optimização da qualidade de vida, garantir que as decisões de tratamento sejam consistentes com os desejos dos doentes e com os objetivos dos cuidados articulados, reduzir a ansiedade do cuidador e a polifarmácia, promovendo, desta forma, o conforto dos doentes com demência, reduzindo, até, os custos dos cuidados de saúde em geral. (15)

Por outro lado, em relação a prevenção para o início do declínio cognitivo/demência, verificou-se que o principal fator de risco independente é a idade avançada, seguida de outros determinantes, como fatores genéticos, socioeconómicos e ambientais, incluindo a alimentação e a atividade física. Até agora, não existem fármacos eficazes para tratar o declínio cognitivo, o que sublinha o papel crucial das medidas preventivas.

A relação entre a dieta, a atividade física e outras medidas do estilo de vida com a função cognitiva tem sido intensamente estudada, com evidências crescentes que apoiam o papel destes determinantes no desenvolvimento do DCL e, posteriormente, da demência. (17) (18) Hábitos alimentares que levam ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas aumentam significativamente o risco de demência.

Em relação à atividade física, a prescrição de exercício físico também deve ser considerada como um fator protetor para prevenir o desenvolvimento de demência. (14)

A dieta dos doentes com DA deve ser equilibrada, devendo os idosos ser informados e conhecer os princípios da nutrição racional enquanto ainda permanecerem autónomos. A suplementação com micronutrientes (vitaminas e oligoelementos) em comparação com a ausência de suplementação demonstrou melhorar os resultados em doentes com pluripatologia internados. (18)

Os benefícios da adesão à dieta mediterrânica foram particularmente evidentes em estudos com idades iniciais médias superiores a 75 anos, possivelmente porque o maior risco de desenvolvimento de problemas cognitivos nesta faixa etária tornou mais fácil detetar as diferenças nos resultados entre aqueles que consumiram uma dieta mediterrânica e aqueles que não o fizeram. Assim, vários estudos sugerem que uma adesão mais rigorosa à dieta mediterrânica está associada a um declínio cognitivo mais lento e a um risco menor de desenvolvimento de DA. Uma maior adesão a esta dieta também pode facilitar o controlo metabólico, melhorando a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose. (221) Os componentes típicos da dieta mediterrânica (nomeadamente frutas, vegetais, vinho e azeite virgem) são ricos em antioxidantes, como vitaminas C e E, carotenóides e flavonóides. A diminuição do stress oxidativo encontrada em pessoas que aderem a uma dieta do tipo mediterrânea pode explicar, parcialmente, o risco reduzido de demência. (222)

Uma dieta mediterrânea rica em antioxidantes, fibras e PUFA's pode ter um efeito protetor no processo degenerativo da DA. A intervenção preventiva apresenta os melhores resultados se for introduzida antes do aparecimento dos primeiros sintomas de demência, ou seja, por volta dos 50 anos. É nesta faixa etária em que o estado nutricional, o número de sinapses, a cognição e as alterações neuropatológicas do sistema nervoso se compensam, aumentando a probabilidade da eficácia destas medidas por mais tempo. (1)

Desta forma, os profissionais de saúde na área dos cuidados paliativos, numa perspetiva multidimensional, devem acompanhar e abordar todas as fases da demência, permitindo assim, uma transição do plano de cuidados nutricionais de forma segura e saudável, garantindo a qualidade de vida doente, e o melhor envolvimento do cuidador/família na tomada de decisões.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pessoa, A., Almeida, P., Marinho, R., Duque, S., F. Amaral, T., Pinho, J., Santos, M., Freire, E., Mendes, L., Santos, L., Marinho, A., Gorjão Clara, J., & Araújo Correia, J. (2021). Alimentação na Demência Avançada: Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e da Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica. *Med Interna*. 2021;27(1):80-88.
2. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens JL, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1529-38.
3. Harwood RH. Feeding decisions in advanced dementia. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(3):232-7.
4. World Health Organisation. Dementia. World Health Organization, 2017.
5. Mataqi M, Aslanpour Z. Factors influencing palliative care in advanced dementia: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Jun;10(2):145-156.
6. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>, Alzheimer's Disease International. (2020). Dementia Statistics. Alzheimer's Disease International.
7. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. The World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2015.
8. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors>, Alzheimer's causes and risk factors. (n.d.). National Institute on Aging.
9. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:139-148.
10. Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2013 Sep;33(4):313-29.
11. Śliwińska S, Jeziorek M. The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2021;72(1):29-39.
12. Correia, A., Filipe, J., Santos, A., & Graça, P. (2015). Nutrição e Doença de Alzheimer.
13. Barranco-Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [Risk factors for Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 2005 May 16-31;40(10):613-8. Spanish. PMID: 15926136.
14. Merchant RA, Morley JE, Izquierdo M. Editorial: Exercise, Aging and Frailty: Guidelines for Increasing Function. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):405-409.
15. Zahradnik EK, Grossman H. Palliative care as a primary therapeutic approach in advanced dementia: a narrative review. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1512-7.
16. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol*. 2011 May-Jun;9(3):87-94.

17. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013 Jul;24(4):479-89.
18. Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6):1458-64.
19. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1189-96.
20. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2461-8.
21. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Jun 14.
22. Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. ISBN 978-99959-995-9-9, Luxembourg, Alzheimer Europe.
23. Statistics Portugal - Web Portal. (n.d.). [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_main](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_main).
24. OECD (2023), *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris.
25. National Institute on Aging. (2022, December 8). How is Alzheimer's disease diagnosed? National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/how-alzheimers-disease-diagnosed>.
26. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2387-92.
27. Mitchell SL. Advanced Dementia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1276-7.
28. Bartley MM, Suarez L, Shafi RMA, Baruth JM, Benarroch AJM, Lapid MI. Dementia Care at End of Life: Current Approaches. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Jun 23;20(7):50. doi: 10.1007/s11920-018-0915-x. PMID: 29936639.
29. Prince M, Jackson J. *World Alzheimer Report 2009: The Global Prevalence of Dementia*. London: : Alzheimer's Disease International 2009.
30. World Health Organisation. *Neurological disorders: public health challenges*. Geneva, 2006.
31. Eisenmann Y, Golla H, Schmidt H, Voltz R, Perrar KM. Palliative Care in Advanced Dementia. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 21;11:699.
32. Rizzuto D, Bellocco R, Kivipelto M, Clerici F, Wimo A, Fratiglioni L. Dementia after age 75: survival in different severity stages and years of life lost. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Sep;9(7):795-800.

33. Arrighi HM, Neumann PJ, Lieberburg IM, Townsend RJ. Lethality of Alzheimer disease and its impact on nursing home placement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Jan-Mar;24(1):90-5.
34. SS, M. F. e SM, L. R. Nutrition and Alzheimer Disease. *Clinics in geriatric medicine*, v. 34, n. 4, 2018 Nov 2018. ISSN 1879-8853.
35. Zahradnik EK, Grossman H. Palliative care as a primary therapeutic approach in advanced dementia: a narrative review. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1512-7.
36. Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1585-91. doi: 10.1212/wnl.46.6.1585. PMID: 8649553.
37. Vanhanen M, Kivipelto M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkänen L, Helkala EL, Hänninen T, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso MP, Soininen H, Laakso M. APOE-epsilon4 is associated with weight loss in women with AD: a population-based study. *Neurology*. 2001 Mar 13.
38. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, Stijnen T, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):668-72.
39. Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, Wolf-Klein G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1991 Aug 19;129(2):318-20.
40. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol*. 1999 Jul;19(4):223-30.
41. Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, Rossi L, Munari MR, Zurlo A, Volpato S, Atti AR, Blè A, Fellin R. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Psychiatr Res*. 2007 Oct;41(8):686-93.
42. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 3:14-22.
43. Olofsson JK, Nordin S, Wiens S, Hedner M, Nilsson LG, Larsson M. Odor identification impairment in carriers of ApoE-epsilon4 is independent of clinical dementia. *Neurobiol Aging*. 2010 Apr;31(4):567-77.
44. Cardoso S, Paiva I. Nutrição e Alimentação na Prevenção e Terapêutica da Demência. *Acta Portuguesa de Nutrição* 11 (2017): 30-34.
45. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Bäckman L, Qiu C, Fratiglioni L. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2928-35.
46. Van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2539-48.
47. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2268-74.

48. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007 Dec 11;69(24):2197-204.
49. Wilson RS, Beckett LA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Terminal decline in cognitive function. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1782-7.
50. Yaffe K, Cauley J, Sands L, Browner W. Apolipoprotein E phenotype and cognitive decline in a prospective study of elderly community women. *Arch Neurol*. 1997 Sep;54(9):1110-4.
51. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens*. 2010 Feb;23(2):116-24.
52. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2460-9.
53. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19;490(1-3):169-75.
54. Areosa Sastre A, Grimley Evans J. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 15;6(6):CD003804.
55. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
56. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med*. 1999 Feb;16(2):93-112.
57. Crooks VC, Buckwalter JG, Petitti DB. Diabetes mellitus and cognitive performance in older women. *Ann Epidemiol*. 2003 Oct;13(9):613-9.
58. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997 Feb 15;145(4):301-8.
59. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2006 Nov;23(11):1165-73.
60. Volpato S, Ferrucci L, Blaum C, Ostir G, Cappola A, Fried LP, Fellin R, Guralnik JM. Progression of lower-extremity disability in older women with diabetes: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):70-5.
61. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1157-62.
62. Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, Abraham L, Fihn SD. Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1730-8.
63. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4144.

- 64.** Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):221-6
- 65.** Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615. PMID: 15919781.
- 66.** Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T, Fujii N, Koike T, Wakayama I, Yanagihara R, Garruto R, Amano N, Makita Z. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol*. 1998 Oct;153(4):1149
- 67.** Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 1;100(7):4162-7.
- 68.** Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest*. 2006 Apr;116(4):1071-80.
- 69.** McAulay V, Deary IJ, Ferguson SC, Frier BM. Acute hypoglycemia in humans causes attentional dysfunction while nonverbal intelligence is preserved. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1745-50.
- 70.** Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, Clarke WL. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):71-7.
- 71.** Hainsworth AH, Markus HS, Schneider JA. Cerebral Small Vessel Disease, Hypertension, and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Hypertension*. 2024 Jan;81(1):75-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19943. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38044.
- 72.** Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood Pressure and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1104-1113.
- 73.** Huang J, Biessels GJ, de Leeuw FE, Li Y, Skoog I, Mok V, Chen C, Hilal S. Cerebral microinfarcts revisited: Detection, causes, and clinical relevance. *Int J Stroke*. 2024 Jan;19(1):7-15.
- 74.** Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Jul 1;370:m2031.
- 75.** World Health Organisation: WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. 2020.
- 76.** Izquierdo M, Morley JE, Lucia A. Exercise in people over 85. *BMJ*. 2020 Feb 5;368:m402.

- 77.** Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafrada SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.
- 78.** Demurtas J, Schoene D, Torbahn G, Marengoni A, Grande G, Zou L, Petrovic M, Maggi S, Cesari M, Lamb S, Soysal P, Kemmler W, Sieber C, Mueller C, Shenkin SD, Schwingshackl L, Smith L PhD, Veronese N; European Society of Geriatric Medicine Special Interest Group in Systematic Reviews and Meta-Analyses, Frailty, Sarcopenia, and Dementia. Physical Activity and Exercise in Mild Cognitive Impairment and Dementia: An Umbrella Review of Intervention and Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Oct;21(10):1415-1422.e6.
- 79.** Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Ruggiero C, Baroni M. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1319-1335.
- 80.** Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):1006-1015.
- 81.** Rodríguez-Gómez O, Palacio-Lacambra ME, Palasí A, Ruiz-Laza A, Boada-Rovira M. Prevention of Alzheimer's disease: a global challenge for next generation neuroscientists. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 4:S515-23.
- 82.** Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004 Mar;134(3):489-92.
- 83.** Komaki H, Faraji N, Komaki A, Shahidi S, Etaee F, Raoufi S, Mirzaei F. Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2019 Apr;147:14-21.
- 84.** Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019 May 9;26(1):33.
- 85.** Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, Touvier M, Scalbert A, Hercberg S, Galan P. Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr*. 2012 Jan;142(1):76-83.
- 86.** Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskai BJ. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem*. 2007 Aug;102(4):1095-104.
- 87.** Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, Sakai JT, Mendes PFS, Varela ELP, Monteiro MC. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Oct 30;2018:8152373.
- 88.** Benton D, Owens DS, Parker PY. Blood glucose influences memory and attention in young adults. *Neuropsychologia*. 1994 May;32(5):595-607.
- 89.** Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Sep;7(5):493-503.
- 90.** An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R,

Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Mar;14(3):318-329.

**91.** Wijesekara N, Gonçalves RA, De Felice FG, Fraser PE. Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt B):172-181.

**92.** Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behav Brain Funct*. 2008 Jul 24;4:31.

**93.** Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):614S-620S.

**94.** Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr*. 2007 Jun;137(6 Suppl 1):1539S-1547S; discussion 1548S.

**95.** Noristani HN, Verkhatsky A, Rodríguez JJ. High tryptophan diet reduces CA1 intraneuronal  $\beta$ -amyloid in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2012 Oct;11(5):810-22.

**96.** Greenamyre JT, Young AB. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1989 Sep-Oct;10(5):593-602.

**97.** Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Jan;38(1):6-23.

**98.** Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, Waki H, Ando S, Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Jul;10 Suppl 1:S99-106.

**99.** Li H, Ye D, Xie W, Hua F, Yang Y, Wu J, Gu A, Ren Y, Mao K. Defect of branched-chain amino acid metabolism promotes the development of Alzheimer's disease by targeting the mTOR signaling. *Biosci Rep*. 2018 Jul 2;38(4):BSR20180127.

**100.** Ruiz HH, Chi T, Shin AC, Lindtner C, Hsieh W, Ehrlich M, Gandy S, Buettner C. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimers Dement*. 2016 Aug;12(8):851-61.

**101.** Tournissac M, Vandal M, Tremblay C, Bourassa P, Vancassel S, Emond V, Gangloff A, Calon F. Dietary intake of branched-chain amino acids in a mouse model of Alzheimer's disease: Effects on survival, behavior, and neuropathology. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018 Dec 10;4:677-687.

**102.** Rousseau M, Guénard F, Garneau V, Allam-Ndoul B, Lemieux S, Pérusse L, Vohl MC. Associations Between Dietary Protein Sources, Plasma BCAA and Short-Chain Acylcarnitine Levels in Adults. *Nutrients*. 2019 Jan 15;11(1):173.

**103.** Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):737-47.

**104.** West R, Beeri MS, Schmeidler J, Hannigan CM, Angelo G, Grossman HT, Rosendorff C, Silverman JM. Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Sep;16(9):781-5.

**105.** Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, Mostafai R, Pasdar Y. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neurol Sci*. 2019 Oct;40(10):2031-2043.

- 106.** Galloway S, Takechi R, Nesbit M, Pallegage-Gamarallage MM, Lam V, Mamo JCL. The differential effects of fatty acids on enterocytic abundance of amyloid-beta. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 3;18(1):209.
- 107.** Solfrizzi V et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):815-849.
- 108.** Gómez-Cortés P et al. Ácidos grasos trans y ácido linoleico conjugado en alimentos: origen y propiedades biológicas [Trans fatty acids and conjugated linoleic acid in food: origin and biological properties]. *Nutr Hosp.* 2019 Apr 10;36(2):479-486. Spanish.
- 109.** Gama MA, Raposo NR, Mury FB, Lopes FC, Dias-Neto E, Talib LL, Gattaz WF. Conjugated linoleic acid-enriched butter improved memory and up-regulated phospholipase A2 encoding-genes in rat brain tissue. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 Oct;122(10):1371-80.
- 110.** Binyamin O, Nitzan K, Frid K, Ungar Y, Rosenmann H, Gabizon R. Brain targeting of 9c,11t-Conjugated Linoleic Acid, a natural calpain inhibitor, preserves memory and reduces A $\beta$  and P25 accumulation in 5XFAD mice. *Sci Rep.* 2019 Dec 5;9(1):18437.
- 111.** Scheepers LEJM, Jacobsson LTH, Kern S, Johansson L, Dehlin M, Skoog I. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study. *Alzheimers Dement.* 2019 Jun;15(6):754-763.
- 112.** Tana C, Ticinesi A, Prati B, Nouvenne A, Meschi T. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients.* 2018 Jul 27;10(8):975.
- 113.** Wierzejska R. Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. *Arch Med Sci.* 2017 Apr 1;13(3):507-514.
- 114.** Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 1:S117-26.
- 115.** Campdelacreu J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia.* 2014 Nov-Dec;29(9):541-9. English, Spanish.
- 116.** Alzoubi KH, Mhaidat NM, Obaid EA, Khabour OF. Caffeine Prevents Memory Impairment Induced by Hyperhomocysteinemia. *J Mol Neurosci.* 2018 Oct;66(2):222-228.
- 117.** Morris MS et al. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Aug;60(8):1457-64.
- 118.** Cattaneo et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging.* 2017 Jan;49:60-68.
- 119.** Harach T et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017 Feb 8;7:41802.
- 120.** Akbari E et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016 Nov 10;8:256.
- 121.** Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):1-15.

- 122.** Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, Musial N, Zuckerman H, Ragguett RM, Pan Z. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain Behav Immun*. 2018 Oct;73:115-124.
- 123.** Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):549-560.
- 124.** Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2016 Sep 15;7(5):889-904.
- 125.** Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Jun 28;9(7):674.
- 126.** Singh B et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-82.
- 127.** Estruch R et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2441-2442.
- 128.** Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev*. 2015 Mar;20:74-8.
- 129.** Tyson CC, Nwankwo C, Lin PH, Svetkey LP. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating pattern in special populations. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct, 22846984, 14(5):388-96.
- 130.** Wengreen H et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. 2013 Nov;98(5):1263-71.
- 131.** Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, Morris MC. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1410-6.
- 132.** Więckowska-Gacek A et al. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101397.
- 133.** Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017 Apr 11;317(14):1443-1450.
- 134.** Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.
- 135.** Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM, de Groot CPGM. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(2):222-229.
- 136.** Jiménez-Rojas C, Corregidor-Sánchez AI, Gutiérrez-Bezón. Disfagia. Tratado de geriatría para residentes. Cap. 53. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología 2005; 290-293.

- 137.** Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D. World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia--global guidelines and cascades update September 2014. *J Clin Gastroenterol.* 2015 May-Jun;49(5):370-8.
- 138.** Mateus, M. P., Popa, C., Correia, M. M., & Braz, N. (2019). Alimentação e nutrição na pessoa idosa - Alimentação e hidratação no idoso com demência e disfagia. Universidade do Algarve.
- 139.** National Institute for Health and Care Excellence. 2017. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.
- 140.** Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr.* 2016; 10.1016/j.clnu.2016.02.006., 35: 545-56. 2016/03/01.
- 141.** Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 10.1016/j.clnu.2016.09.004., 36: 49-64.
- 142.** Goldberg L, Altman K. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: a critical review. *Clin Interv Aging.* 2014 Oct.
- 143.** Danis M, Arnold R, Givens J. Stopping nutrition and hydration at the end of life. Literature review current through: Dec 2022.
- 144.** Konishi E, Davis AJ, Aiba T (2002). The ethics of withdrawing artificial food and fluid from terminally ill patients: an end-of-life dilemma for Japanese nurses and families. *Nursing Ethics.* 9, 1, 7-19.
- 145.** Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. 2009. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: Cd007209.
- 146.** AGS Choosing Wisely Workgroup. American Geriatrics Society identifies five things that healthcare providers and patients should question. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Apr;61(4):622-31.
- 147.** Davies N, Barrado-Martín Y, Vickerstaff V, Rait G, Fukui A, Candy B, Smith CH, Manthorpe J, Moore KJ, Sampson EL. Enteral tube feeding for people with severe dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 8. Art. No.: CD013503.
- 148.** Dharmarajan TS, Unnikrishnan D, Pitchumoni CS. Percutaneous endoscopic gastrostomy and outcome in dementia. *Am J Gastroenterol.* 2001; 10.1111/j.1572-0241.2001.04099.x., 96:2556-63.
- 149.** Finucane TE, Christmas C, Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. *JAMA.* 1999; 10.1001/jama.282.14.1365., 282: 1365-70.
- 150.** Kuo S, Rhodes RL, Mitchell SL, et al. Natural history of feeding tube use in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 10(4):264–70.
- 151.** Teno JM, Gozalo P, Mitchell SL, et al. Feeding tubes and the prevention or healing of pressure ulcers. *Arch Intern Med* 2012; 172(9):697–701.
- 152.** Lourenço M, Encarnação P, Lumini M. Cuidados Paliativos, Conforto e Espiritualidade. Escola Superior de Enfermagem do Porto. Autocuidado: Um foco central da enfermagem. 2021. <https://doi.org/10.48684/mx4w-3d93>.

- 153.** Birch D, Draper J. A critical literature review exploring the challenges of delivering effective palliative care to older people with dementia. *J Clin Nurs* 2008; 17:1144–63.
- 154.** Addington-Hall J. *Positive Partnerships: Palliative Care for Adults with Severe Mental Health Problems*. London: National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, 2000.
- 155.** Murray SA, Kendall M, Boyd K, et al. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005 e 330:1007–11.
- 156.** Sachs GA, Shega JW, Cox-Hayley D. Barriers to excellent end-of-life care for patients with dementia. *J Gen Intern Med* 2004; 19:1057–63.
- 157.** Coetzee RH, Leask SJ, Jones RG. The attitudes of carers and old age psychiatrists towards the treatment of potentially fatal events in end-stage dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 e 18:169–73. .
- 158.** Radbruch L. *Clinical Practice Guidelines on Cancer Cachexia in Advanced Cancer Patients with a Focus on Refractory Cachexia: European Clinical Guidelines*. 2010. Department of Palliative Medicine/European Palliative Care Research Collaborative. .
- 159.** V der Steen JT, Radbruch L, Hertogh CM, et al. White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: a Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. *Palliat Med* 2014; 28(3):197–209.
- 160.** Del Río MI et al. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff. *Psychooncology*. 2012 Sep;21(9):913-21.
- 161.** Neves C. *Bioética: temas elementares*. 1 ed. Lisboa: Fim de Século Edições; 2001.
- 162.** MacFie J, McNaught C. The ethics of artificial nutrition. *Medicine*. 2010; 39(1):56-57.
- 163.** Andrade, J. S. D., Almeida, M. M., & Pinho-Reis, C. (2017). Bioethical principles and nutrition in palliative care. *Acta Portuguesa de Nutrição*, (9), 12-16.
- 164.** Pinho-Reis, Cíntia. Suporte Nutricional em Cuidados Paliativos. *Revista Nutrícias* 2012;15:24-27.
- 165.** Slomka J. Withholding nutrition at the end of life: clinical and ethical issues. *Cleve Clin J Med*. 2003 Jun;70(6):548-52.
- 166.** Cochrane TI. Unnecessary time pressure in refusal of life-sustaining therapies: fear of missing the opportunity to die. *Am J Bioeth*. 2009 Apr;9(4):47-54.
- 167.** McInerney F. Provision of food and fluids in terminal care: a sociological analysis. *Soc Sci Med*. 1992 Jun;34(11):1271-6.
- 168.** An NHS Trust and others (Respondents) v Y (by his litigation friend, the Official Solicitor) and another (Appellants) [2018] UKSC 46.
- 169.** Pessini L. *Distanásia Até quando prolongar a vida?*. São Paulo; Centro Universitário São Camilo; 2001. 431 p.BR67.1; 179.1, 2. 41738/2001.
- 170.** Allen VJ, Methven L, Gosney M a. Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Nutr*. 2013; 32(6):950–7.

- 171.** Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M, Siervo M. Nutrition and dementia-a review of available research. *Alzheimer's Disease International*. London; 2014.
- 172.** Ivanović N, Büche D, Fringer A. Voluntary stopping of eating and drinking at the end of life - a 'systematic search and review' giving insight into an option of hastening death in capacitated adults at the end of life. *BMC Palliat Care*. 2014 Jan 8;13(1):1.
- 173.** Sampson EL, Burns A, Richards M. Improving end-of-life care for people with dementia. *Br J Psychiatry*. 2011; 199:357–9.
- 174.** Exley C, Bamford C, Hughes J, Robinson L. Advance care planning: an opportunity for person-centered care for people living with dementia. *Dementia*. 2009; 8:419–24.
- 175.** Dixon J, Karagiannidou M, Knapp M. The effectiveness of advance care planning in improving end-of-life outcomes for people with dementia and their Carers: a systematic review and critical discussion. *J Pain Symptom Manag*. 2018; 55:132–150.e1.
- 176.** Stewart F, Goddard C, Schiff R, Hall S. Advanced care planning in care homes for older people: a qualitative study of the views of care staff and families. *Age Ageing*. 2011; 40:330–5.
- 177.** Burlá C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal. *Med Health Care Philos*. 2014; 17:389–95.
- 178.** Scott IA, Mitchell GK, Reymond E J, Daly MP. Difficult but necessary conversations — the case for advance care planning. *Med J Aust*. 2013.
- 179.** Seeber AA, Hijdra A, Vermeulen M, Willems DL. Discussions about treatment restrictions in chronic neurologic diseases: a structured review. *Neurology*. 2012; 78:590–7.
- 180.** Robinson L, Tang E, Taylor J-P. Dementia: Timely diagnosis and early intervention. *BMJ*. 2015; 350:h3029–9.
- 181.** Welie SPK, Dute J, Nys H, van Wijmen FCB. Patient incompetence and substitute decision-making: an analysis of the role of the health care professional in Dutch law. *Health Policy Amst Neth* 2005; 73:21–40.
- 182.** Grisso T, Appelbaum P, Hill-Fotouhi C. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv*. 1997; 48:1415.
- 183.** Vellinga A. To know or not to be: development of an instrument to assess decision-making capacity of cognitively impaired elderly patients. [S.l.], 2006.
- 184.** Church M, Watts S. Assessment of mental capacity: a flow chart guide. *Psychiatr Bull*. 2007; 31:304–7.
- 185.** De Boer ME, Dröes R-M, Jonker C, et al. Thoughts on the future: the perspectives of elderly people with early-stage Alzheimer's disease and the implications for advance care planning. *AJOB Prim Res* 2012; 3(1): 14–22.
- 186.** Denning KH, Jones L, Sampson EL. Advance care planning for people with dementia: a review. *Int Psychogeriatr*. 2011; 23:1535–51.
- 187.** Gillick MR. Doing the right thing: a geriatrician's perspective on medical care for the person with advanced dementia. *J Law Med Ethics*. 2012 Spring;40(1):51-6.
- 188.** Smith AK, Lo B, Sudore R. When previously expressed wishes conflict with best interests. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1241–5.

- 189.** Piers RD, van Eeoud J, Van Camp S, Gryphonck M, Deveugele M, Verbeke NC, et al. Advance care planning in terminally ill and frail older persons. *Patient Educ Couns.* 2013; 90:323–9.
- 190.** Testamento vital. (n.d.). SNS24. Retrieved June 29, 2024, from <https://www.sns24.gov.pt/servico/testamento-vital/#o-que-e-uma-diretiva-antecipada-de-vontade-testamento-vital>.
- 191.** Winter SM. Terminal nutrition: framing the debate for the withdrawal of nutritional support in terminally ill patients. *Am J Med.* 2000 Dec 15;109(9):723-6.
- 192.** Neto IG. Princípios e Filosofia dos Cuidados Paliativos. In: Barbosa A, Neto IG (eds). *Manual de Cuidados Paliativos*. 2 ed. Lisboa: Núcleo de Cuidados Paliativos, Centro de Bioética, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2010.p:1-42.
- 193.** Hoe J, Katona C, Orrell M, Livingston G. Quality of life in dementia: care recipient and caregiver perceptions of quality of life in dementia: the LASER-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Oct;22(10):1031-6.
- 194.** Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):975-84.
- 195.** Dumont C, Voisin T, Nourhashemi F, Andrieu S, Koning M, Vellas B. Predictive factors for rapid loss on the mini-mental state examination in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2005; 9:163–7.
- 196.** 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 May-Jun;48(3):356-60.
- 197.** Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JW, Kamphuis PJ. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2013 Sep;29(9):1080-9.
- 198.** Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, Campbell WW, Channell AM, Chassagne P, Culp KR, Fletcher SJ, Fortes MB, Fuller N, Gaspar PM, Gilbert DJ, Heathcote AC, Kafri MW, Kajii F, Lindner G, Mack GW, Menten JC, Merlani P, Needham RA, Olde Rikkert MG, Perren A , Powers J, Ranson SC, Ritz P, Rowat AM, Sjöstrand F, Smith AC, Stookey JJ, Stotts NA, Thomas DR, Vivanti A, Wakefield BJ, Waldréus N, Walsh NP, Ward S, Potter JF, Hunter P. Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 30;2015(4):CD009647.
- 199.** Vandervoort A, Houttekier D, Van den Block L, van der Steen JT, Stichele RV, Deliens L. Advance care planning and physician orders in nursing home residents with dementia: a Nationwide retrospective study among professional caregivers and relatives. .
- 200.** Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. Ople withral feeding options for pe dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(3):463-72.
- 201.** Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition.*2015; 31(2):261–75.

- 202.** Oliveira A, Queirós C, Guerra P. O conceito de cuidador analisado numa perspectiva autopoietica: Do caos à autopoiese. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2007; 8(2):181-196.
- 203.** Saldanha AL, Caldas CP. *Saúde do idoso: a arte de cuidar*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interciência, 2004. 399p.
- 204.** Alzheimers. (n.d.). WebMD. Retrieved June 29, 2024, from <http://www.webmd.com/alzheimers/default.htm>.
- 205.** Pouyet V, Giboreau a., Benattar L, Cuvelier G. Attractiveness and consumption of finger foods in elderly alzheimer's disease patients. *Food Qual* .2014; 34:62–9.
- 206.** Australia, Helpsheet. *Caring for Someone with Dementia- Nutrition*. Alzheimer's; 2012.
- 207.** Alzheimer's Society. *Eating and Drinking*. UK Alzheimer's; 2013.
- 208.** Abdelhamid A, Bunn D, Copley M et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2016 Dec; 016-0196-3, 16(1):26.
- 209.** Dasgupta M, Binns MA, Rochon PA. Subcutaneous fluid infusion in a long-term care setting. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:795–9.
- 210.** Remington R, Hultman T. Hypodermoclysis to treat dehydration: a review of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:2051–5.
- 211.** Bruera E, Legris MA, Kuehn N, Miller MJ. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:218–20.
- 212.** Barua P, Bhowmick BK. Hypodermoclysisda victim of historical prejudice. *Age Ageing* 2005; 34:215–7.
- 213.** Frisoli Junior A, de Paula AP, Feldman D, Nasri F. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. A practical and low cost treatment for elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16:313–9.
- 214.** Rochon PA, Gill SS, Litner J, Fischbach M, Goodison AJ, Gordon M. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52:M169–76.
- 215.** Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous infusion of fluids for hydration or nutrition: A review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Feb.
- 216.** Faes M, Spigt M, Olde Rikkert MGM. Dehydration in geriatrics. *Geriatr Aging* 2007; 10:590e6.
- 217.** Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician* 2001; 64:1575e8.
- 218.** Jain S, Mansfield B, Wilcox MH. Subcutaneous fluid administrationdbetter than the intravenous approach? *J Hosp Infect* 1999; 41:269–72.
- 219.** Remington R, Hultman T. Hypodermoclysis to treat dehydration: a review of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:2051–5.

- 220.** Bruera E, Legris MA, Kuehn N, Miller MJ. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:218–20.
- 221.** Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Jun 14.
- 222.** Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2461-8.

FACULDADE DE MEDICINA