





Deficiência de zinco na doença de Alzheimer: um estudo transversal com grupo comparação


Zinc deficiency in Alzheimer's disease: a cross-sectional study with a control group


Carlos Q. Nascimento¹ 

Sonia O. Lima¹ 

Jessiane R. L. Santos² 

Natália M. M. Machado² 

Terezinha R. Ataíde² 

João A. Barros-Neto² 

Resumo

Objetivo: Identificar se há diferença na concentração plasmática e eritrocitária de zinco na pessoa idosa com e sem a doença de Alzheimer. **Métodos:** Estudo transversal com grupo comparação, realizado com pessoas idosas com e sem doença de Alzheimer, pareadas por sexo, escolaridade e idade. A concentração de zinco foi medida através de espectrofotometria de absorção atômica em forno grafite. **Resultados:** Total de 102 pessoas, 68 no grupo saudável (NDA-g) e 34 o grupo com doença (DA-g). O grupo DA-g apresentou menores concentrações plasmáticas e maior frequência no primeiro quartil para concentrações intraeritrocitárias de zinco. As concentrações plasmáticas e eritrocitárias não apresentaram correlação com tempo de diagnóstico e a idade em ambos os grupos. Na análise de regressão logística, a concentração plasmática esteve associada à DA-g (OR=0,964; p=0,028). **Conclusão:** Pessoas idosas com doença de Alzheimer apresentam menores concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco.

Palavras chaves: Zinco.
Doença de Alzheimer.
Disfunção cognitiva.

Abstract

Objective: To identify whether there is a difference in plasma and erythrocyte zinc concentration in older adults with and without Alzheimer's disease. **Methods:** Cross-sectional study with a comparative group, conducted with older adults with and without Alzheimer's disease, matched by sex, education, and age. Zinc concentration was measured by atomic absorption spectrophotometry in a graphite furnace. **Results:** There were 102 people, 68 in the healthy group (NDA-g) and 34 in the group with disease (AD-g). The AD-g group had lower plasma zinc concentrations and higher frequency in the first quartile for intraerythrocyte zinc concentrations. Plasma and erythrocyte concentrations did not

Keywords: Zinc.
Alzheimer's disease.
Cognitive Dysfunction.

¹ Universidade Tiradentes, Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente. Aracaju, SE, Brasil.

² Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-graduação em Nutrição. Maceió, AL, Brasil.

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa de Alagoas em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas e o Ministério da Saúde do Brasil com recursos para Pesquisa para o Sistema Integrado de Saúde (Edital FAPES/CNPq/MS-Decit/SESA nº 10/2016 - PPSUS PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE – PPSUSP).

Os autores declaram não haver conflito na concepção deste trabalho.

Correspondência/Correspondence

João A. Barros-Neto
joao.neto@fanut.ufal.br

Recebido: 24/05/2023

Aprovado: 13/09/2023

correlate with the time of diagnosis and age in both groups. In the logistic regression analysis, plasma concentration was associated with AD-g (OR=0.964; p=0.028). *Conclusion:* Older people with Alzheimer's disease have lower plasma and erythrocyte zinc concentrations.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um processo patológico complexo uma vez que múltiplos fatores ambientais, metabólicos, genéticos, dietéticos e vasculares estão associados ao seu desenvolvimento. Há uma tendência de aumento na prevalência da DA e potencial diminuição na qualidade de vida de pessoas idosas, por serem estas um importante grupo de risco para essa doença¹.

Embora a idade seja o principal fator associado, outros representam um risco indireto para DA, como hipertensão, diabetes e acidente vascular cerebral. Em contra partida, a prática regular de atividade física, o exercício mental de nível exigente e a ingestão de determinados alimentos estabelecem uma relação protetora contra a doença². No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre DA ainda avançam lentamente³.

Apesar de existir várias causas já reconhecidas, a etiologia exata do desenvolvimento e da progressão da DA ainda precisam ser estabelecidas. Entre elas, o estresse oxidativo é um processo precoce que favorece o desenvolvimento e se sustenta ao longo dos anos, promovendo a progressão mais rápida da DA⁴.

A homeostase de alguns minerais, como o zinco (Zn), pode aumentar as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) e o acúmulo de placas de β -amiloide (A β). Responsável pela apoptose em células do sistema nervoso central (SNC), as A β são depósitos extracelulares de agregados insolúveis das proteínas β -amiloide, capazes de promover disfunção neuronal, oxidação, excitotoxicidade e neuroinflamação, contribuindo com o desenvolvimento da DA em um ciclo retroalimentado^{4,5}.

O acúmulo de A β causa neurodegeneração e parece induzir a DA via estresse oxidativo no SNC^{4,5}. Baixas concentrações plasmáticas de Zn foram observadas em pessoas idosas com comprometimento cognitivo ou demência quando comparadas com pessoas saudáveis do mesmo grupo etário. Entretanto,

não há consenso sobre a homeostase do Zn e o desenvolvimento ou progressão da DA^{6,7}.

O Zn é um mineral essencial na manutenção de diversas vias metabólicas e funciona como cofator enzimático para mais de 300 enzimas, especialmente aquelas relacionadas ao metabolismo energético e o estresse oxidativo no SNC. Sugere-se que o déficit na concentração desse nutriente possa ocasionar o aparecimento de doenças crônicas, promover estresse oxidativo e contribuir para a progressão da DA em pessoas idosas⁸.

Por outro lado, o acúmulo de Zn tem sido observado no cérebro de pacientes com DA e está ligado a atividade de placas de A β , sendo responsável pela disfunção sináptica observada nesses pacientes. É possível afirmar que essa desordem homeostática desempenha um papel crítico na progressão da DA¹.

Se por um lado, a baixa concentração de metais pode favorecer o estresse oxidativo, aumentar a produção de RONS e favorecer a formação de placas de A β , por outro, o acúmulo de peptídeos A β pode causar retenção de Zn no SNC, contribuir para o comprometimento da homeostase do Zn e promover DA^{4,9}.

Diante do exposto, é importante ressaltar que as regiões onde desigualdades sociais são evidentes e a pessoa idosa vive em insegurança alimentar, como no Norte e Nordeste do Brasil, apresentam índices relevantes de deficiências de micronutrientes como zinco, ferro e selênio, favorecendo diversas doenças ou contribuindo para o comprometimento cognitivo¹⁰. Ressalta-se ainda que essas regiões têm apresentado frequência crescente e maior variação percentual anual das taxas de mortalidade por DA nos últimos 20 anos³, fatores que justificam esta pesquisa.

Ciente que a deficiência e o excesso de Zn podem estar associados ao comprometimento das atividades da célula neuronal, o resultado desta pesquisa, poderá contribuir para a compreensão de fatores que podem desencadear o desenvolvimento ou evolução da DA,

auxiliando pesquisadores e profissionais da geriatria e gerontologia no resultado de ações de prevenção do aparecimento da doença e contribuindo com a ciência para elucidar processos fisiopatológicos que favoreçam a DA.

O presente estudo teve o objetivo de determinar possíveis diferenças nas concentrações de Zn no plasma e eritrócitos em pessoas idosas com e sem DA e compreender a homeostase do Zn em ambos os grupos.

MÉTODOS

Estudo transversal com grupo comparação e base hospitalar. A amostra foi composta por pessoas idosas com idade ≥ 60 anos, atendidas no período de 5 de abril de 2017 a 30 de julho de 2018 no Ambulatório de Nutrição Gerontológica da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas - Brasil. Para tanto, foi utilizado a ferramenta STROBE como guia (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Para o cálculo amostral, observou-se o valor médio \pm o desvio padrão da concentração plasmática de Zn observada em projeto piloto e das diferenças médias significativas da concentração sérica de Zn em estudo original publicado composto por pacientes com DA⁷. Assim, considerando o nível de significância de 5% e poder de 90%, o tamanho da amostra esperado para comparação das duas proporções foi de 34 pacientes para o grupo com doença de Alzheimer (DA-g) e 68 para o grupo comparação sem DA (NDA-g) (dois controles para cada caso - proporção 1:2).

Após avaliação e diagnóstico da doença, O DA-g foi formado por idosos com diagnóstico clínico de doença de Alzheimer que satisfizeram os critérios de inclusão do estudo, os quais foram encaminhados por um médico geriatra. O NDA-g foi composto por idosos saudáveis, preferencialmente indicados pelo próprio paciente ou cuidador (familiares ou pessoas residentes na mesma região geográfica) ou por idosos já assistidos pelo médico geriatra, desde que não possuíssem critérios para a DA, avaliados pelo mesmo profissional, e que atendessem aos critérios de pareamento (idade ± 5 anos). Participaram do estudo pessoas idosas de ambos

os sexos, maiores de 60 anos, residentes em Maceió e região metropolitana - Alagoas.

Foram critérios de inclusão: ausência de suplementação nutricional de Zn, inexistência de doenças metabólicas que comprometessem o metabolismo desse mineral, diagnóstico provável de DA, definido por médico especialista para DA-g, e ausência de comprometimento cognitivo, também avaliado por geriatra, para NDA-g.

Todos os dados foram coletados por meio de questionário previamente estabelecido, aplicado na primeira consulta. Todas as informações sobre as pessoas idosas com DA foram fornecidas com o auxílio do cuidador ou familiar, enquanto no NDA-g, o indivíduo respondeu às questões de pesquisa.

As variáveis sociodemográficas coletadas foram: idade, escolaridade, renda, condições de moradia, estado civil e ocupação. A idade foi categorizada em 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e ≥ 80 anos, escolaridade em < 5 anos e ≥ 5 anos de estudo e renda familiar estratificada pelo salário-mínimo brasileiro (SMB) vigente em 2018, agrupado em ≤ 1 SMB e > 1 SMB. A ocupação foi classificada em aposentado/com renda fixa mensal ou desempregado/sem renda.

A massa corporal dos participantes foi determinada por meio de balança digital (capacidade de 200 kg e precisão de 50 g)¹¹. A estatura foi obtida utilizando estadiômetro portátil (Seca®), graduado em décimos de centímetros e fixado em superfície plana¹².

O Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre a massa corporal e o quadrado da estatura, foi utilizado para classificar o estado nutricional. O estado nutricional foi classificado considerando os seguintes critérios: eutrofia - valores de IMC entre 22 e 27kg/m²; Magreza - IMC < 22 kg/m²; e Excesso de peso - IMC > 27 kg/m²¹³.

O provável diagnóstico da doença de Alzheimer foi realizado por médico geriatra com base nos critérios *do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e da Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* e do *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*^{14,15}. O tempo de diagnóstico foi contado a partir do primeiro dia de registro do diagnóstico em prontuário.

A avaliação das habilidades cognitivas em ambos os grupos foi realizada por meio do *Miniexame do Estado Mental* (MEEM)¹⁶ no primeiro dia de admissão nesta pesquisa por uma pesquisadora treinada.

Para análise das concentrações de hemoglobina (Hb), plasma e Zn eritrocitária, 6 mL de sangue foram coletados em tubos a vácuo (Vacutainer® BD) com EDTA após um período mínimo de jejum de 8 horas. As alíquotas foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos para obtenção da massa eritrocitária e do plasma. Após a remoção do plasma, a massa de hemácias foi lavada com solução salina 0,9% e centrifugada em triplicata a 10.000 rpm por 10 minutos. As concentrações plasmáticas e eritrocitárias foram fracionadas e armazenadas a -22 °C até a análise.

As concentrações de Zn foram determinadas por espectrofotometria de absorção atômica em forno de grafite, com correção de fundo Zeeman, em espectros AA 240Z (Varian®), seguindo as recomendações do fabricante. As medidas foram realizadas em três leituras com tempo de integração de 3 segundos. A concentração plasmática de Zn foi determinada de acordo com Rodriguez e colaboradores¹⁷, e a contagem de eritrócitos foi realizada após a separação do plasma de acordo com Whitehouse e colaboradores¹⁸. O padrão de Zn utilizado foi 1g/L de Titrisol® (Merck). Valores inferiores a 65 µg/dL foram considerados indicativos de deficiência de Zn¹⁹.

Na ausência de um ponto de corte prévio, as concentrações intracelulares de Zn foram estratificadas por quartil da própria população de estudo, sendo o valor do 1º quartil utilizado para determinar deficiência (32 µgZn/gHb). Para expressar os resultados, em termos da massa de Zn/hemoglobina, uma alíquota de 20 µL de lisado de hemácias foi utilizada para determinar a concentração de hemoglobina usando o método de cianetoglobina do kit Labtest Diagnóstica²⁰.

As análises estatísticas foram realizadas considerando a natureza da distribuição de probabilidade das variáveis estudadas, verificada por meio da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors e sua classificação e delineamento experimental. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5%.

Para variáveis categóricas, foram calculadas a frequência absoluta (n) e a relativa (%) e comparadas as proporções pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas, foram utilizadas medidas de tendência central (média ou mediana) e dispersão/posição (desvio padrão ou intervalos interquartis); as diferenças de médias entre os dois grupos foram avaliadas pelo teste t de Student e pelo respectivo teste não paramétrico de Mann-Whitney. A magnitude da associação entre exposição e desfecho foi avaliada pelo *Odds Ratio* (OR) ou seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%).

Para modelar a associação da DA em função dos estoques corporais de Zn (concentrações plasmáticas e eritrocitárias) e outras possíveis variáveis de confusão, adotou-se o método GLM (modelos lineares generalizados; família binomial) ajustado para as variáveis sexo, idade e escolaridade.

Para a escolha do modelo de regressão linear múltipla que se ajustou adequadamente à relação entre zinco (plasma e eritrócitos) e comprometimento cognitivo avaliado pelo MEEM, adotou-se o método dos mínimos quadrados ordinários (MQO) na opção backward. Assim, adotou-se um modelo composto por todas as variáveis explicativas para o desfecho DA até a obtenção do modelo de melhor ajuste, respeitando-se os pressupostos de normalidade dos resíduos, homocedasticidade e ausência de multicolinearidade, além da qualidade do ajuste pelo coeficiente de determinação ajustado (Radj2).

Um modelo de regressão logística foi proposto para investigar prováveis associações entre diagnóstico de DA e variáveis independentes. O diagnóstico de DA foi a variável dependente nessas análises, enquanto as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de Zn foram as variáveis independentes. Foi considerado significativo em todos os testes o valor $p < 0,05$.

O estudo foi desenvolvido seguindo as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e Resolução nº 510/2016. O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o parecer da Universidade Federal de Alagoas – Brasil com CAAE nº 19199013.3.0000.5013. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 102 pessoas idosas, sendo 34 DA-g e 68 NDA-g. A média de idade no NDA-g foi de 71,46 +5,1 anos, e no DA-g foi de

74,41 +7,1 anos, com maior frequência entre 70 e 79 anos em ambos os grupos ($p > 0,05$). O tempo de estudo (< 5 anos) foi associado a presença de DA, aumentando em aproximadamente 3,2 vezes a chance de a pessoa idosa ter DA (tabela 1).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e condições de saúde de pessoas idosas com e sem doença de Alzheimer. Maceió, Alagoas, 2018.

	NDA-g n (%)	DA-g n (%)	OR	<i>p</i> -valor
Gênero				
Masculino	15 (22,1)	12 (35,3)	0,51	0,153*
Feminino	53 (77,9)	22 (64,7)		
Idade (anos)				
60 – 69	30 (44,2)	12 (35,3)	-	0,585*
70 – 79	36 (52,9)	20 (58,8)		
80 ou mais	2 (2,9)	2 (5,9)		
Estado civil				
Casado/união estável	40 (58,8)	24 (70,6)	0,59	0,247*
Solteiro/ divorciado/ viúvo	28 (41,2)	10 (29,4)		
Situação trabalhista				
Aposentado ou com renda	64 (94,1)	32 (94,1)	1,00	1,00**
Desempregado / sem renda	4 (5,9)	2 (5,9)		
Renda				
≥ 1 SMB	39 (57,3)	24 (70,6)	0,56	0,195*
< 1 SMB	29 (42,7)	10 (29,4)		
Condição de moradia				
Sozinho	1 (1,5)	1 (2,9)	2,03	0,614**
Família ou cuidador	67 (98,5)	33 (97,1)		
Educação				
> 5 anos de estudo	39 (57,4)	10 (29,4)	3,23	0,008*
≤ 5 anos de estudo	29 (42,6)	24 (70,6)		
IMC				
Baixo peso	4 (5,9)	3 (8,8)	1,10	0,625**
Eutrófico/Excesso de peso	64 (94,1)	31 (81,2)		
Hipertensão				
Sim	42 (61,8)	20 (58,8)	0,85	0,706*
Não	26 (38,2)	14 (41,2)		
Diabetes				
Sim	10 (14,7)	9 (26,5)	2,09	0,150*
Não	58 (85,3)	25 (73,5)		

Fonte: autores, 2018. NDA-g - grupo sem doença de Alzheimer (comparação); DA-g - grupo com doença de Alzheimer (caso); OR - Razão de chances; SMB - Salário-mínimo brasileiro. * Qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher.

O tempo médio de diagnóstico da DA foi de aproximadamente 11,4 meses. Nenhum dos participantes foi classificado com doença grave, 15 (44,1%) com DA leve e 19 (63,9%) com casos moderados.

Quanto ao Zn plasmático, o DA-g apresentou menores concentrações em relação ao NDA-g ($88,49 \pm 15,95 \mu\text{g/dL}$ vs. $101,79 \pm 16,53 \mu\text{g/dL}$; $p < 0,001$). Ao estratificar os grupos por sexo, esse resultado também foi observado entre as mulheres, mas não entre os homens. Da mesma forma, a frequência de pessoas idosas classificadas com deficiência mineral foi maior no DA-g (14,7% vs. 1,47%; $p = 0,015$) (tabela 2).

A frequência de pessoas idosas classificadas no 1º quartil para concentração intraeritrocitária de Zn foi maior no DA-g (32,35% vs. 14,71%; $p = 0,038$). Quando estratificadas por sexo, também se observou maior frequência de baixa concentração de Zn intraeritrocitário no DA-g. Não houve diferença entre os homens (tabela 3).

As concentrações plasmáticas e eritrocitárias de Zn não se correlacionaram com a idade (em ambos os grupos), nem com o tempo de diagnóstico e a intensidade da doença no DA-g.

Uma análise de regressão linear, ajustada por sexo, idade e escolaridade, foi realizada para explicar o efeito das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de Zn na redução da capacidade cognitiva avaliada pelo MEEM. Nessa análise, a concentração plasmática de Zn no DA-g se associou a capacidade cognitiva das pessoas idosas (tabela 4).

A análise de regressão logística ajustada por sexo, idade e escolaridade mostrou associação significativa entre a concentração plasmática de Zn e a DA (OR=0,964; $p=0,028$). Com 95% de confiança, observou-se que para cada aumento de $1 \mu\text{g/L}$ de Zn plasmático, houve uma redução de aproximadamente 3,6% na chance de os idosos apresentarem DA.

Tabela 2. Associação entre níveis plasmáticos e eritrocitários de Zn com e sem doença de Alzheimer. Maceió, Alagoas, 2018.

	NDA-g		DA-g		IC 95%	<i>p</i> -valor
	n	média (DP)	n	média (DP)		
Zn Plasma						
Total	68	101,76 (16,53)	34	88,49 (15,95)	6,46 – 20,08	<0,001***
Masculino	15	102,13 (15,49)	12	91,19 (12,53)	-0,44 – 22,32	0,059***
Feminino	53	101,65 (16,96)	22	87,02 (17,63)	5,68 – 23,59	0,002***
Zn Eritrócito						
Total	68	36,79 (6,96)	34	36,32 (6,07)	-2,31 – 3,26	0,737***
Masculino	15	37,53 (5,17)	12	38,29 (7,75)	-5,89 – 4,37	0,764***
Feminino	53	36,59 (7,42)	22	35,25 (4,79)	-2,08 – 4,76	0,439***

NDA-g: grupo sem doença de Alzheimer (comparação); DA-g: grupo com doença de Alzheimer (caso); DP: desvio padrão. *** Teste T. Fonte: autores, 2018.

Tabela 3. Associação entre níveis plasmáticos e eritrocitários de zinco com e sem doença de Alzheimer. Maceió, Alagoas, 2018.

	NDA-g		DA-g		IC 95%	<i>p</i> -valor
	N	(%)	n	(%)		
Zn Plasma						
Total						
Normal	67	98,53	29	85,29	1,29 – 103,30	0,015**
Deficiente	1	1,47	5	14,71		
Masculino						
Normal	15	100,00	11	91,67	-	0,444**
Deficiente	0	0,00	1	8,33		
Feminino						
Normal	52	98,11	18	81,82	1,21 – 110,28	0,024**
Deficiente	1	1,89	4	18,18		
Zn Eritrócito						
Total						
> 1° quartil	58	85,29	23	67,65	1,04 – 7,41	0,038*
≤ 1° quartil	10	14,71	11	32,35		
Masculino						
> 1° quartil	13	86,67	9	75,00	0,30 – 15,70	0,28**
≤ 1° quartil	2	3,17	3	25,00		
Feminino						
> 1° quartil	45	84,91	14	63,64	1,02 – 10,15	0,041*
≤ 1° quartil	8	15,09	8	36,36		

NDA-g - grupo sem doença de Alzheimer (comparação); DA-g - grupo com doença de Alzheimer (caso); * Qui-quadrado de Pearson; **Teste exato de Fisher. Fonte: autores, 2018.

Tabela 4. Coeficientes de regressão linear da capacidade cognitiva avaliada pelo instrumento de rastreamento do Miniexame do Estado Mental (MEEM) em idosos com e sem doença de Alzheimer. Maceió, Alagoas, 2018.

	Model 1		Model 2	
	β^a	<i>p</i> -valor ^b	β^a	<i>p</i> -valor ^b
NDA-g (n = 68)				
Zn plasma	-0,025	0,849	-0,027	0,837
Zn eritrócito	-0,142	0,268	-0,144	0,259
R ²	0,051		0,048	
R ² ajustado	-0,025		-0,012	
DA-g (n = 34)				
Zn plasma	0,358	0,016	0,411	0,008
Zn eritrócito	0,203	0,167	0,283	0,061
R ²	0,498		0,423	
R ² ajustado	0,404		0,343	

NDA-g: grupo sem doença de Alzheimer (comparação); DA-g: grupo com doença de Alzheimer (caso). ^aCoefficiente de regressão estimado (Beta). ^bTeste T; *p*<0,05. Modelo 1: ajustado para escolaridade, idade e sexo. Modelo 2: ajustado para escolaridade e idade. Fonte: autores, 2018.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo estabelecer a relação entre a homeostase do Zn e o desenvolvimento da DA, determinando as concentrações de Zn em dois compartimentos orgânicos distintos de pessoas idosas com e sem DA, características socioeconômicas e demográficas semelhantes, atendidos em um serviço de geriatria de um hospital público de Maceió, residentes na mesma região metropolitana. Observou-se que o grupo com DA apresentou menor concentração plasmática média de Zn e maior frequência de pessoas com baixa concentração desse mineral nos dois compartimentos avaliados, plasma e eritrócitos. É fundamental ressaltar que não foi observada correlação entre idade e concentrações de Zn nesta pesquisa.

Além disso, entre as variáveis estudadas, observou-se associação entre menor tempo de estudo e a DA. O resultado corrobora com outras pesquisas que demonstraram que atividades cérebro estimulantes, como leitura e estudo, desempenham papel essencial na redução do risco de desenvolver síndromes demenciais^{21,22}.

O papel do Zn circulante no soro ou plasma no desenvolvimento da DA e no declínio cognitivo em pessoas idosas ainda é pouco conhecido e precisa ser esclarecido, uma vez que os resultados dos estudos são controversos²³. Como nesta pesquisa, Gonzalez-Domínguez e colaboradores²⁴ encontraram alterações significativas nas concentrações séricas de Zn em pessoas idosas com comprometimento cognitivo e naquelas com DA quando comparadas a um grupo controle.

A redução nas concentrações de Zn encontrada em outro estudo realizado com pessoas idosas com DA parece ter sido resultado do efeito da idade e não da doença¹, uma vez que, na análise dessa grande coorte, os autores observaram que, após corrigir as concentrações séricas de Zn para o declínio da idade, não foi observada diferença significativa entre casos e controles.

No entanto, no presente estudo, os indivíduos com DA foram pareados por idade com o grupo de pessoas idosas sem a doença e, mesmo assim, menores concentrações de Zn foram observadas

entre aqueles do grupo caso sem correlação desse mineral com a idade.

Sabe-se que pessoas idosas apresentam diversos fatores que podem contribuir para uma menor concentração de Zn, como menor capacidade de absorção, uso de medicamentos, principalmente diuréticos que aumentam a excreção urinária do mineral, e uso de suplementos de cálcio ou ferro que comprometem a biodisponibilidade do Zn²⁵. Uma fração importante da população que compõe este grupo etário apresenta deficiência nutricional de Zn, contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas, déficit cognitivo e redução da capacidade de resposta imune^{26,27}.

Evidências sugerem que íons metálicos, como o Zn são responsáveis pela regulação da atividade neuronal nas sinapses e em diversas funções biológicas, de modo que tanto o excesso quanto a deficiência desse metal estão envolvidos em processos metabólicos que podem resultar em neurodegeneração e morte celular^{28,29}.

Embora neste estudo não se tenha sido associada à gravidade da DA, as concentrações de Zn, em ambos os compartimentos hematológicos avaliados, se correlacionaram com menor capacidade cognitiva. Outros estudos também encontraram resultado similar, em vista da associação de baixa concentração de Zn e baixos escores de capacidade cognitiva³⁰.

Embora ainda não esteja elucidada, possivelmente essa associação está relacionada à falha dos mecanismos regulatórios endógenos, que comprometem a funcionalidade metabólica em alguns compartimentos celulares e no SNC, uma vez que o Zn é regulador da neurotransmissão e assume funções regulatórias neurotróficas complexas e essenciais por meio da ativação do *brain-derived neurotrophic factor*¹. Defeitos na sinalização neurotrófica já foram associados a doenças neurodegenerativas, incluindo DA^{31,32}.

Além disso, baixas concentrações plasmáticas de Zn podem comprometer a resposta imunológica e favorecer o estresse oxidativo nas pessoas idosas. Frequentemente observado no cérebro de indivíduos nos estágios iniciais da doença, o estresse oxidativo é um reconhecido fator adjunto à DA e parece desempenhar um papel crítico em sua gravidade e disseminação^{3,33}.

O conteúdo corporal total de Zn é lábil, especialmente no plasma e fluidos corporais, de modo que a presença de fatores que aumentam perdas ou elevam a demanda orgânica pelo mineral se reflete rapidamente em suas concentrações plasmáticas. Entretanto, seu conteúdo corporal pode ser rapidamente controlado pela ingestão dietética e capacidade de absorção intestinal^{26,34,35}.

Apesar da ausência de uma reserva específica de Zn, a captação e troca desse nutriente nos eritrócitos ocorre de forma lenta. Possivelmente, essa lentidão é amplificada em processo crônico de carência alimentar ou na necessidade metabólica elevada^{34,35}. Embora ainda não esteja estabelecido se o desequilíbrio mineral é causa ou consequência da DA, acredita-se que a deficiência de Zn possa contribuir direta e indiretamente no seu desenvolvimento e progressão⁴.

Considerando que a DA é um processo patológico crônico e progressivo, a determinação do estado nutricional de Zn nesse contexto requer uma avaliação multicompartimental. Nesta pesquisa, a maior frequência de pessoas idosas com baixos níveis de Zn eritrocitário foi observada no grupo com DA e, após ajuste por idade, sexo e escolaridade, apenas a concentração plasmática se associou ao diagnóstico da doença.

Assim, é possível admitir que a deficiência de Zn em pessoas idosas com DA possa ser consequência da manutenção de múltiplos processos crônicos associados e que podem auxiliar na perpetuação e progressão da doença.

Este estudo apresenta um desenho metodológico (transversal) que não permitiu identificar umnexo causal. Para melhor elucidar a relação entre Zn e a DA e determinar se esse mineral se apresenta como um biomarcador precoce para comprometimento cognitivo são necessários estudos longitudinais para identificar fatores causais e riscos associados à cognição prejudicada, demência e à deficiência de Zn, incluindo a avaliação do estresse metabólico e oxidativo, uso de medicamento, doenças concomitantes, uso de suplementos e ingestão

alimentar, sendo essa última, uma limitação importante do presente estudo que poderia auxiliar a melhor elucidar possíveis associações entre Zn e DA.

Algumas questões permanecem sem resposta, principalmente no cerne da temporalidade dos fatores estudados. Além disso, o pequeno número de pessoas idosas diagnosticadas com a DA ainda é um fator limitante não só aqui, mas em várias pesquisas. E, finalmente, considerando as características da DA, as respostas a algumas questões sociodemográficas aqui pesquisadas exigiram a participação de cuidadores e/ou familiares, o que pode ter contribuído para possíveis vieses de memória ou acurácia das informações.

CONCLUSÃO

A baixas concentrações de Zn no plasma, caracterizando um desequilíbrio atual entre oferta e demanda orgânica, e nos eritrócitos, sugerindo que tal desequilíbrio existe cronicamente, foram observadas em pessoas idosas com DA. Embora os determinantes dessas baixas concentrações sejam multifatoriais e possam ter contribuição da idade, esse fator isoladamente não poderia justificar as baixas concentrações de Zn encontradas em pessoas idosas com DA neste estudo. Após ajuste estatístico, apenas o Zn plasmático associou-se ao diagnóstico da DA, sugerindo que a deficiência mineral aumenta as chances da pessoa idosa apresentar a doença.

AUTORIA

- Carlos Q. Nascimento - Gerenciamento de Projeto, Conceituação, Redação (Primeiro Rascunho, Revisão e Edição), Pesquisa, Metodologia.
- Sonia O. Lima - Gerenciamento de Projeto, Conceituação, Redação (Revisão e Edição).
- Jessiane R. L. Santos - Redação (Revisão e Edição) e Pesquisa.
- Natália M. M. Machado - Redação (Revisão e Edição) e Pesquisa.

- Terezinha R. Ataíde - Curadoria de dados, Redação (Primeiro Rascunho, Revisão e Edição) e Software.
- João A. Barros-Neto - Gerenciamento de Projeto, Análise Formal, Conceituação, Curadoria

de Dados, Redação (Primeiro Rascunho, Revisão e Edição), Metodologia, Obtenção de Financiamento, Software, Supervisão.

Editado por: Diogo Vale

REFERÊNCIAS

1. Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, Squitti R. Copper and Zinc Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018;39(12):1049–63. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.00>.
2. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313–21. Disponível em: <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>.
3. Paschalidis M, Konstantyner TCR de O, Simon SS, Martins CB. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. *Epidemiol Serv Saúde* 2023;32:e2022886. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200002>.
4. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>.
5. Xie Z, Wu H, Zhao J. Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *NeuroToxicology*. 2020;80:112–23. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.07.003>.
6. Ruangritchankul S, Sumananusorn C, Sirivarasai J, Monsuwan W, Sritara P. Association between Dietary Zinc Intake, Serum Zinc Level and Multiple Comorbidities in Older Adults. *Nutrients*. 2023;15(2):322. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15020322>.
7. Mravunac M, Szymlek-Gay EA, Daly RM, Roberts BR, Formica M, Gianoudis J, et al. Greater Circulating Copper Concentrations and Copper/Zinc Ratios are Associated with Lower Psychological Distress, But Not Cognitive Performance, in a Sample of Australian Older Adults. *Nutrients*. 2019;11(10):2503. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11102503>.
8. Pu Z, Xu W, Lin Y, He J, Huang M. Oxidative Stress Markers and Metal Ions are Correlated With Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2017;32(6):353–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1533317517709549>.
9. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>.
10. Organização da Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). América Latina e Caribe. Panorama da Segurança alimentar e nutricional. Sistemas Alimentares sustentáveis para acabar com a fome e a má nutrição. Santiago: FAO; 2017.
11. Boileau RA. Advances in body composition assessment. *Cad Saúde Pública*. 1993;9:S116–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1993000500016>.
12. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics, Inc; 1988.
13. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 1994;21(1):55–67.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):263–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
15. Jack Jr. CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):257–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>.
16. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CS de M, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement neuropsychol*. 2010;4:35–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40100006>.

17. Rodriguez MP, Narizano A, Cid A. A simpler method for the determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophotometry. *At spectr.* 1989;10(2):68–70.
18. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clinical Chemistry.* 1982;28(3):475–80.
19. Pedraza DF, Sales MC. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. *Rev Nutr.* 2013;26(6):617–24.
20. Van Assendelft OW. The measurement of hemoglobin. In: Izak G, Lewis SM, editors. *Modern concepts in hematology.* New York(NY): Academic; 1972; 14–25.
21. Saw YM, Saw TN, Than TM, Khaing M, Soe PP, Oo S, et al. Cognitive impairment and its risk factors among Myanmar elderly using the Revised Hasegawa's Dementia Scale: A cross-sectional study in Nay Pyi Taw, Myanmar. *PLOS ONE.* 2020;15(7):e0236656. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236656>.
22. Hofbauer LM, Rodríguez FS. The role of social deprivation and depression in dementia risk: findings from the longitudinal survey of health, ageing and retirement in Europe. *Epidemiology and psychiatric sciences.* Cambridge University Press; 2023;32:e10. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2045796023000033>.
23. Babić Leko M, Langer Horvat L, Španić Popovački E, Zubčić K, Hof PR, Šimić G. Metals in Alzheimer's Disease. *Biomedicines.* 2023;11(4):1161. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041161>.
24. González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Metallomics.* 2014;6(2):292–300. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3mt00301a>.
25. Marchetti MF, Silva GM da, Freiria CN, Borim FSA, Brito TRP de, Milanski M, et al. Associação entre deficiência de zinco e declínio cognitivo em idosos da comunidade. *Ciênc saúde coletiva.* 2022;27:2805–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022277.19932021>.
26. Bruins MJ, Van Dael P, Eggersdorfer M. The Role of Nutrients in Reducing the Risk for Noncommunicable Diseases during Aging. *Nutrients.* 2019;11(1):85. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11010085>.
27. Prasad AS, Bao B. Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants.* 2019;8(6):164. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox8060164>.
28. Llanos-González E, Henares-Chavarino AA, Pedrero-Prieto CM, García-Carpintero S, Frontiñán-Rubio J, Sancho-Bielsa FJ, et al. Interplay Between Mitochondrial Oxidative Disorders and Proteostasis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience.* 2020;13:1444. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01444>.
29. Kabir MdT, Uddin MdS, Zaman S, Begum Y, Ashraf GM, Bin-Jumah MN, et al. Molecular Mechanisms of Metal Toxicity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2021;58(1):1–20. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02096-w>.
30. Rivas-García TE, Marcelo-Pons M, Martínez-Arnau F, Serra-Catalá N, Santamaría-Carrillo Y, Cauli O. Blood zinc levels and cognitive and functional evaluation in non-demented older patients. *Experimental Gerontology.* 2018;108:28–34. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.03.003>.
31. Willekens J, Runnels LW. Impact of Zinc Transport Mechanisms on Embryonic and Brain Development. *Nutrients.* 2022;14(12):2526. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14122526>.
32. Kollmer M, Close W, Funk L, Rasmussen J, Bsoul A, Schierhorn A, et al. Cryo-EM structure and polymorphism of A β amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue. *Nat Commun.* 2019;10(1):4760. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12683-8>.
33. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C, Calabrò M, Rinaldi C, et al. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMSN Neurosci.* 2021;8(1):86–132. Disponível em: <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>.
34. Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Molecules and Cells.* 2021;44(5):335–41. Disponível em: <https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0061>.
35. Barros-Neto JA, Souza-Machado A, Kraychete DC, Jesus RP de, Cortes ML, Lima M dos S, et al. Selenium and Zinc Status in Chronic Myofascial Pain: Serum and Erythrocyte Concentrations and Food Intake. *PLOS ONE.* 2016;11(10):e0164302. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164302>.