

HENRIQUE CERQUEIRA GUIMARÃES

**BIOMARCADORES SÉRICOS, DESEMPENHO COGNITIVO E
FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS MUITO IDOSOS PROVENIENTES
DA COMUNIDADE: ANÁLISE DE CORTE TRANSVERSAL E
PROSPECTIVA APÓS UM ANO.**

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

2017

HENRIQUE CERQUEIRA GUIMARÃES

Biomarcadores séricos, desempenho cognitivo e funcional em indivíduos muito idosos provenientes da comunidade: análise de corte transversal e prospectiva após um ano.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Lucio Teixeira Júnior

Belo Horizonte

2017

043 Guimarães, Henrique Cerqueira.
Biomarcadores séricos, desempenho cognitivo e funcional em indivíduos muito idosos provenientes da comunidade: análise de corte transversal e prospectiva após um ano [manuscrito] / Henrique Cerqueira Guimarães. - 2017.

145 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Paulo Caramelli. Co-orientador: Antonio Lucio Teixeira Junior
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Envelhecimento - Teses. 3. Cognição. 4. Demência - Teses. 5. Comorbidade. 6. Hidrocortisona - Teses. 7. Atividades cotidianas. I. Caramelli, Paulo. II. Teixeira Junior, Antonio Lucio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

Em homenagem ao Zé, pai querido, figura saudosa, singela e marcante, que não terá a oportunidade de saborear esta conquista, mas que celebrará conosco, em nossos corações, o cumprimento de mais uma etapa, dentre tantas que nos proporcionou.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, sobretudo, aos meus queridos pais, o Zé e a Vânia. A experiência de ser pai revelou em mim com uma clareza inédita a importância que tiveram em minha formação. Ainda que a travessia, demarcada momentaneamente pela conclusão desta etapa, tenha sido um ato inúmeras vezes solitário, serei eternamente grato a eles pelo investimento afetivo incondicional e educação que me proporcionaram em toda esta trajetória.

Agradeço à Helen, companheira de todas as horas, pela compreensão, apoio e tolerância, mas especialmente, por termos concebido a Helena, que iluminou como um gigantesco farol os períodos mais turbulentos desta travessia. Muito obrigado a vocês meninas!

Aos meus queridos irmãos, Fred e Lívia, e seus companheiros Paula e André, que foram fantásticos, construindo um porto seguro na família desde a partida do Zé.

Ao caríssimo professor Paulo Caramelli, orientador, maestro, exemplo e companheiro, agradeço pelas inúmeras oportunidades que me proporcionou nestes mais de dez anos de convivência fraterna e incomensurável aprendizado.

Ao professor Antonio Lucio Teixeira, co-orientador, pela inspiração e clareza de ideias.

Aos queridos colegas do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFMG, pelo agradável convívio e aprendizado contínuo. Destes, em especial, aos caríssimos, professor Leonardo Cruz de Souza e Leandro Boson Gambogi.

A toda a equipe do Estudo Pietà e aos seus participantes, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos parceiros de outros serviços, do Hospital Risoleta Tolentino Neves e da Residência em Geriatria do Hospital Odilon Behrens, pilares importantes na construção deste projeto pessoal.

Por fim, aos demais membros da banca, pela generosa disponibilidade, mas, sobretudo, por constituírem exemplos de trajetória acadêmica e científica que sempre me inspiraram muito.

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Fator de necrose tumoral alfa	5
1.2 Fator neurotrófico derivado do cérebro	7
1.3 Cortisol	8
1.4 Mediadores inflamatórios e condições clínica associadas.....	11
1.5 Racional do estudo	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 Geral	15
2.2 Específicos.....	15
3. MÉTODOS.....	17
3.1 População	17
3.2 Avaliações médicas	18
3.2.1 Avaliação de comorbidades clínicas.....	18
3.2.2 Avaliação neurológica, neuropsiquiátrica e funcional.....	19
3.2.3 Avaliação cognitiva de rastreio.....	19
3.3 Avaliação neuropsicológica.....	20
3.4 Procedimentos diagnósticos.....	20
3.4.1 Diagnósticos clínicos.....	20
3.4.2 Diagnósticos cognitivo/funcionais.....	21
3.4.3 Diagnósticos psiquiátricos.....	23
3.5 Avaliação laboratorial	23
3.5.1 Análises sorológicas	24
3.5.2 Gentotipagem da Apoliproteína E	24
3.6 Exame de neuroimagem	25
3.7 Análises estatísticas	26
3.7.1 Convenção para análise do desempenho cognitivo.....	26
3.7.2 Convenção para análise das comorbidades clínicas ou psiquiátricas..	26
3.7.3 Convenção para análise das dosagens dos biomarcadores.....	27
3.7.4 Desfechos primários.....	28
3.7.4.1 Avaliação transversal.....	28
3.7.4.2 Avaliação longitudinal.....	28
3.7.5 Desfechos secundários.....	29
3.7.5.1 Avaliação transversal.....	29
3.7.5.2 Avaliação longitudinal.....	29
3.7.6 Estratégia de análise e testes utilizados.....	29
4. RESULTADOS	32
4.1 Caracterização da amostra	34

4.2	Análise transversal.....	37
4.2.1	Análises exploratórias entre biomarcadores, outros analitos e condições clínicas.....	37
4.2.2	Análises de desfechos primários.....	43
4.2.3	Análises de desfechos secundários.....	49
4.2.4	Análises multivariadas.....	51
4.2.5	Análise complementar da associação entre o cortisol e o comprometimento cognitivo prvalente.....	53
4.3	Análise longitudinal em um ano.....	55
4.3.1	Declínio funcional.....	58
4.3.1.1	Análise multivariada do declínio funcional.....	63
4.3.2	Declínio cognitivo.....	65
4.3.2.1	Análise multivariada do declínio cognitivo.....	70
5.	DISCUSSÃO.....	72
5.1	Papel do cortisol.....	73
5.2	Papel do BDNF.....	77
5.3	Papel do TNF- α	81
5.4	Papel de outras variáveis investigadas.....	87
6.	LIMITAÇÕES.....	92
7.	CONCLUSÕES.....	93
8.	ANEXOS.....	94
9.	REFERÊNCIAS.....	125

LISTA DE SIGLAS

ADAM-17	<i>A disintegrin and metalloproteinase-17</i>
APOE	Apolipoproteína E
BDNF	Fator neurtrófico derivado do cérebro
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCND	Comprometimento cognitivo não demência
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease – Epidemiological Collaboration</i>
DA	Doença de Alzheimer
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição
ECG	Escore cognitivo global
FAST	<i>Functional Assessment Staging</i>
GDF11	Fator de crescimento e diferenciação - 11
GWAS	Estudo de associação genômica ampla
HPA	Hipotalâmico-pituitário-adrenal
H & L	Teste de Hosmer e Lemeshow
ICC`	Índice de comorbidade de Charlson
IMC	Índice de massa corporal
IQ	Amplitude interquartílica
KW	Teste de Kruskal-Wallis

LPS	Lipopolissacarídeo
MEEM	Mini-exame do Estado Mental
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MW	Teste de Mann-Whitney
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do pro-hormônio do peptídeo natriurético cerebral do tipo B
QAF	Questionário de atividades funcionais de Pfeffer
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RM	Ressonância magnética
SCC	Sem comprometimento cognitivo
SNC	Sistema nervoso central
sTNFR1	Receptor solúvel do TNF- α do tipo 1
sTNFR2	Receptor solúvel do TNF- α do tipo 2
SZ	Esquizofrenia
TAB	Transtorno afetivo bipolar
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TREM-2	Gene do receptor de disparo expresso nas células mielóides 2
UPDRSm	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor section</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparativo entre participantes que proveram amostra de sangue e os demais.

Tabela 2 - Comparativo entre participantes sem demência reavaliados e não reavaliados.

Tabela 3 - Painel de coeficientes de correlação de Spearman (ρ) entre os biomarcadores investigados, demais exames laboratoriais e o IMC.

Tabela 4 - Painel de regressões logísticas associando os biomarcadores a condições clínicas analisadas como desfechos categoricamente determinados.

Tabela 5 - Comparativo entre grupos categorizados conforme seu desempenho cognitivo e funcional.

Tabela 6 - Comparativo entre indivíduos sem demência, conforme a presença de transtorno depressivo (episódio depressivo maior + distímia).

Tabela 7 – Análise de regressão logística multivariada para os desfechos comprometimento cognitivo (CCND + demência) e demência na avaliação transversal.

Tabela 8 - Coeficientes de correlação de Spearman (ρ) entre níveis de cortisol e desempenho normalizado nos testes cognitivos.

Tabela 9 – Comparativo das características de base entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho funcional (Q.A.F) em um ano

Tabela 10 - Análises de regressão logística referente ao declínio funcional após um ano.

Tabela 11 - Comparativo das características de base entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho cognitivo global (E.C.G.) em um ano.

Tabela 12 - Análises de regressão logística referente ao declínio funcional no ano seguinte.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de participantes ao longo dos dois anos de coleta de dados do Estudo Pietà.

Figura 2 - Diagrama de Venn exibindo o quantitativo de participantes nos diversos conjuntos de categorias e avaliações em análise (neuroimagem não representada).

Figura 3 - Níveis de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) conforme categorias de Índice de Comorbidade de Charlson.

Figura 4 - Níveis de sTNFR1 (pg/ml) conforme categorias de Índice de Comorbidade de Charlson.

Figura 5 - Níveis de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica.

Figura 6 - Níveis de sTNFR1 (pg/ml) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica..

Figura 7 - Níveis de BDNF (pg/ml) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica.

Figura 8 - Níveis de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) conforme categoria cognitiva dos participantes.

Figura 9 - Níveis de sTNFR1(pg/ml) conforme categoria cognitiva dos participantes.

Figura 10 - Níveis de sTNFR2 (pg/ml) conforme categoria cognitiva dos participantes.

Figura 11 - Desempenho dos participantes no ECG em ambas avaliações (2008 e 2009), categorizados como declinantes e não declinantes.

Figura 12 - Desempenho dos participantes no QAF em ambas avaliações (2008 e 2009), categorizados como declinantes e não declinantes.

RESUMO

Introdução: Os mecanismos subjacentes ao declínio cognitivo e funcional associados ao envelhecimento ainda não são bem compreendidos. **Objetivo:** Investigar a associação entre biomarcadores obtidos no sangue e variáveis de desempenho cognitivo e funcional, avaliadas transversalmente e após um ano, em uma coorte de indivíduos muito idosos provenientes da comunidade. **Métodos:** Os participantes foram recrutados a partir do Estudo Pietà, no município de Caeté, Minas Gerais. Brevemente, 639 indivíduos com 75 anos ou mais foram submetidos a uma avaliação médica, compreendendo aspectos clínicos, exame neurológico, entrevista psiquiátrica estruturada, avaliação funcional pelo Questionário de Atividades Funcionais (QAF), e avaliação cognitiva, consistindo do Mini-exame do Estado Mental, teste de fluência semântica para a categoria animais e o Teste de Memória de Figuras. Os resultados nestes testes foram normalizados conforme a referência de desempenho de controles da própria população, de acordo com quatro faixas de escolaridade, produzindo Z-escores que puderam compor um Escore Cognitivo Global (ECG). Um total de 356 participantes forneceram amostras de sangue para análise dos níveis séricos de cortisol, BDNF, e receptores solúveis do TNF- α tipo 1 (sTNFR1) e tipo 2 (sTNFR2), além da genotipagem da Apolipoproteína E. Os indivíduos foram classificados em três grupos: Sem Comprometimento Cognitivo, Comprometimento Cognitivo Não Demência (CCND) e Demência. Aqueles sem demência na linha de base se submeteram ao mesmo protocolo de avaliação no ano subsequente; destes, 183 foram reavaliados, sendo que 146 proveram amostras de sangue na linha de base. No seguimento, os indivíduos foram classificados como declinantes ou não declinantes conforme sua piora nominal no desempenho no ECG ou QAF. **Resultados** (1-análise transversal): Os níveis de cortisol apresentaram-se mais elevados nos dois grupos com comprometimento cognitivo ($p=0,0002$), e os níveis de sTNFR1 eram mais elevados apenas no grupo com demência ($p=0,00007$). Em análises de regressão logística ajustadas para múltiplas covariáveis os níveis de sTNFR1 se associaram à prevalência de demência (OR=1,0044; IC:1,002-1,007); já os níveis de cortisol se associaram (OR=1,084; IC:1,024-1,147) à prevalência de comprometimento cognitivo (CCND+ demência), mas não à prevalência de demência e, em modelo ajustado para variáveis clínicas, não permaneceram estatisticamente associados à condição CCND. Nos grupos com comprometimento cognitivo os níveis de cortisol não se correlacionaram com as medidas de desempenho em testes cognitivos. (2-análise longitudinal): Nenhum biomarcador se associou com o declínio no ECG ou no QAF nos modelos de regressão logística empregados. O *status* CCND na linha de base revelou-se o principal preditor de declínio funcional em um ano (OR=3,17; IC:1,19-8,45). **Conclusão:** A ausência de um padrão graduado para os níveis de cortisol e sTNFR1 ao longo dos três grupos categorizados conforme seu desempenho cognitivo e funcional, a falta de correlação entre níveis séricos e o desempenho em medidas de desempenho cognitivo, e a ausência de associações com os desfechos longitudinais investigados sugerem que estes biomarcadores não desempenham um papel protagonista nos mecanismos responsáveis pelo comprometimento cognitivo e funcional associado ao envelhecimento.

PALAVRAS-CHAVE: envelhecimento, cognição, atividades da vida diária, demência, comorbidades, cortisol, BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, Apolipoproteína E.

SUMMARY

Introduction: The mechanisms underlying cognitive and functional decline associated with aging are still poorly understood. **Objective:** To investigate the association between blood-based biomarkers and cognitive and functional performance outcomes assessed cross-sectionally and after one year, in a cohort of older seniors from the community. **Methods:** Participants were recruited from the Pietà Study, conducted in the city of Caeté, Minas Gerais state, Brazil. Briefly, 639 individuals aged 75 years or older underwent a medical evaluation, comprising clinical features, neurological examination, structured psychiatric interview, functional assessment by the Functional Activities Questionnaire (FAQ), and cognitive assessment, consisting of the Mini Mental State Examination, animal category semantic fluency test and the Figures Memory Test. Tests results were normalized into Z-scores according to controls' performance from the same population, and according to four levels of schooling, which allowed the calculation of a Global Cognitive Score (GCS). A total of 356 participants provided blood samples for serum levels analysis of cortisol, BDNF, and TNF- α soluble receptors, type 1 (sTNFR1) and type 2 (sTNFR2), and Apolipoprotein E genotyping. Subjects were classified into three groups: without cognitive impairment (WCI), cognitive impairment no dementia (CIND) and dementia. Those without dementia at baseline underwent the same evaluation protocol in the subsequent year; of these, 183 were reassessed, and 146 of them had provided blood samples at baseline. In the following year assessment subjects were classified as decliners or not according to their worsening nominal performance in GCS or FAQ. **Results (1-cross-sectional):** Cortisol levels were found to be higher in both cognitively impaired groups ($p=0,0002$), and sTNFR1 levels were higher only in dementia group ($p=0,0007$). In logistic regression analysis adjusted for multiple covariates sTNFR1 levels were associated with prevalent dementia (OR=1,0044; CI:1,002-1,007); instead, cortisol levels were associated (OR:1,084 ; CI:1,024-1,147) with prevalent cognitive impairment (CIND + dementia), but not with dementia itself, and in a clinical covariate adjusted-model, cortisol levels did not hold statistical association with CIND status. In both groups with cognitive impairment cortisol levels did not correlate with performance in cognitive measures. (2-longitudinal): No biomarker was found to be associated with GCS and FAQ decline according to the employed logistic regression models. CIND status at baseline was the main predictor of functional decline in one year follow-up (OR=3,17 ; CI:1,19-,45). **Conclusion:** The absence of a graded pattern for cortisol and sTNFR1 serum levels across the three groups categorized according their functional and cognitive status, a lack of correlation between serum levels and measures of cognitive performance, and the absence of associations with the investigated longitudinal outcomes suggest that these biomarkers do not play a lead role in the mechanisms underlying age-associated cognitive and functional impairment.

KEYWORDS: aging, cognition, activities of daily living, dementia, comorbidity, cortisol, BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, Apolipoproteína E

1. INTRODUÇÃO

Apesar do esforço intenso da comunidade científica e da enorme quantidade de evidências acumuladas ao longo dos últimos 30 anos a respeito das doenças neurodegenerativas que afetam o encéfalo, ainda há uma carência significativa quanto à compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos que sustentam comprometimento cognitivo, patológico ou não, associado ao envelhecimento. Dados recentes de coortes de idosos com seguimento longo, cujos participantes proveram seus cérebros para exame patológico após a morte, sugerem que as bases do comprometimento cognitivo no final da vida são tipicamente multifatoriais (Kawas et al., 2015). Neste cenário identifica-se que condições patológicas clássicas, tais como doença de Alzheimer (DA), doença com corpos de Lewy, e doenças cerebrovasculares explicam apenas uma parte modesta do fenômeno clínico (Boyle et al., 2013).

Um vasto volume de pesquisa tem sido dirigido para a caracterização das vias envolvidas no surgimento dos marcos patológicos, bem como dos respectivos constituintes proteicos que caracterizam essas condições neurodegenerativas clássicas. Esse investimento, entretanto, ainda não produziu intervenções terapêuticas modificadoras da história natural destas doenças (Karran & Hardy, 2014; Boxer et al., 2014), a despeito dos modelos teoricamente robustos que esta trajetória de investigação produziu (Querfurth & LaFerla, 2010). Por outro lado, vias intracelulares comuns a diferentes condições neuropatológicas têm sido descritas (Moreno et al., 2013; Lu et al., 2014). A identificação de mecanismos compartilhados por diferentes condições é profundamente desejável, na medida em

que oferece um potencial de intervenções terapêuticas mais amplas do ponto de vista clínico, contemplando um conjunto mais abrangente de pacientes com condições diversas.

Outra constatação, emblemática da nossa vigente incompreensão a cerca destes mecanismos, diz respeito à resiliência que alguns indivíduos apresentam ao carregar volumes expressivos de neuropatologia do tipo Alzheimer em seus cérebros, sem apresentar sintomas cognitivos relevantes (Kawas et al., 2015). A existência destes indivíduos incita a busca por fatores adicionais que permitam estabelecer a ligação fisiopatológica entre a emergência do fenótipo clínico e os achados patológicos clássicos da DA, as placas senis e seu conteúdo proteico amiloide e os emaranhados neurofibrilares, formados por proteína Tau hiperfosforilada. Perez-Nievas e colegas (2013) estudaram os correlatos patológicos deste tipo de resiliência, comparando indivíduos clinicamente demenciados com outros cognitivamente saudáveis no momento da sua morte, ambos com quantidade similar de patologia do tipo Alzheimer em seus cérebros. Estes pesquisadores descobriram que as células gliais dos sujeitos sintomáticos apresentavam marcadores robustos de atividade inflamatória.

Na verdade, há tempo se reconhece o papel da ativação inflamatória tecidual nas adjacências onde se identificam os marcadores neuropatológicos clássicos de doenças neurodegenerativas (Cagnin et al., 2011; Uchihara et al., 1997). Inicialmente, esta atividade inflamatória foi considerada eminentemente reativa, e eventualmente protetiva ao depurar o acúmulo proteico anormal que caracteriza estas doenças (Shie & Woltjer, 2007). No entanto, evidências mais recentes, advindas de modelos animais de doenças neurodegenerativas que afetam o cérebro humano, apontam

claramente que o estímulo inflamatório exterior ao Sistema Nervoso Central (SNC), induzido em experimentos animais pela infusão de endotoxina proveniente de bactérias gram negativas (LPS), é capaz de agravar déficits cognitivos prévios, e inclusive acelerar o processo neuropatológico *per se* (Cunningham et al., 2009; Frank-Cannon et al., 2008). Embora não se saiba precisamente qual a efetiva inter-relação entre mediadores sistêmicos e os fenômenos inflamatórios próprios do tecido cerebral, sabe-se hoje que há intensa comunicação entre citocinas, leucócitos circulantes e o SNC. Fenômeno que se processa através da barreira hematoencefálica, mediante intensa comunicação entre neurônios, células da glia e as células endoteliais, cuja face luminal encontra-se em permanente contato com o conteúdo vascular (Lampron et al., 2013).

Estudos observacionais em coortes de humanos idosos reforçam o argumento acima. Há tempos se documentou que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais se associou a um menor risco de adoecimento por demência nos indivíduos expostos a esta classe de medicações (Stewart et al., 1997; Zandi et al., 2002). Em contrapartida, um ensaio clínico isolado com esta classe de drogas não corroborou esta tese (Martin, et al. 2008), embora caiba ressaltar que estes trabalhos foram conduzidos em indivíduos com demência bem estabelecida, em fase avançada do processo fisiopatológico que caracteriza a doença de Alzheimer, à luz do entendimento atual sobre este tema (Karran & Hardy, 2014; Querfurth & Laferla et al. 2010).

Mais recentemente, Tate e colaboradores (2014) observaram um aumento na incidência de demência no período que seguiu à ocorrência de infecção sistêmica, como pneumonia, em uma coorte de idosos sem comprometimento cognitivo na linha de base, que foram seguidos por seis anos em média. Adicionalmente, Fong e

colaboradores (2009) demonstraram que a ocorrência de *delirium*, normalmente relacionado com atividade inflamatória da micróglia (Munster et al., 2011), e tipicamente desencadeado por quadros infecciosos, determinou uma aceleração na trajetória de declínio cognitivo observada nos indivíduos com DA.

Além disso, estudos de associação genômica ampla (GWAS) em pacientes com DA de início tardio implicam a participação etiopatogênica de diversos genes relacionados à resposta imune (Karch & Goate, 2015). Mais recentemente, grandes grupos independentes apontaram a associação entre o gene do receptor de disparo expresso nas células mieloides 2 (*TREM2*) e o risco de DA de início tardio, com um tamanho de efeito estatístico similar ao do gene da Apolipoproteína E (*APOE*), até então o único fator de risco genético reconhecido para esta condição (Guerreiros et al., 2013; Jonsson et al., 2013). Interessantemente, o gene do *TREM2* também tem sido relacionado a outras condições degenerativas do encéfalo, como a demência frontotemporal, a doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica (Rayaprolu et al., 2013; Cady et al., 2014). Cabe ressaltar, entretanto, que o genótipo associado a estas condições é habitualmente raro e sua contribuição para a elevada prevalência de DA não deve ser superestimada. Todavia, sob o ponto de vista fisiopatológico estes achados corroboram o envolvimento da modulação da micróglia cerebral, oriunda da linhagem monocitária, na patogênese da DA e possivelmente de outras condições neurodegenerativas (Villegas-Llerena et al., 2015).

Noções felizmente superadas sobre o papel isolante da barreira hematoencefálica ainda são capazes, todavia, de fomentar o questionamento sobre a aplicabilidade da investigação de fatores circulantes e sua influência no fenótipo tecidual do SNC, e, por conseguinte, no fenótipo clínico do indivíduo investigado.

Entretanto, de maneira simples e elegante, modelos de parabiose em roedores, onde uma cobaia jovem e uma envelhecida compartilham a mesma circulação, têm demonstrado que quimiocinas envolvidas em processos inflamatórios, em níveis mais elevados no organismo envelhecido, são capazes de influenciar prejudicialmente o desempenho cognitivo e a capacidade de neurogênese do parceiro jovem (Villeda et al., 2013). Adicionalmente, o mesmo paradigma experimental demonstrou que moléculas circulantes de potencial trófico (GDF11), em níveis mais elevados no organismo jovem, foram capazes de restaurar o trofismo do nicho microvascular de células tronco neurais, recuperando índices de neurogênese na cobaia envelhecida (Katsimpardi et al., 2014). Esses resultados, em somatório aos argumentos anteriormente elencados, sugerem fortemente que o equilíbrio entre fatores circulantes, tróficos e inflamatórios, pode contribuir de maneira significativa para o fenômeno da deterioração cognitiva associada ao envelhecimento.

1.1 Fator de Necrose Tumoral - alfa

O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina de estrutura polipeptídica que cumpre um papel central na resposta imune. É majoritariamente produzido em células da linhagem monocitária, da qual advêm os macrófagos e a micróglia, residente no SNC. Constitui uma citocina potente, cuja sinalização se situa nas etapas iniciais da indução da resposta imune, contribuindo para o desencadeamento tanto de mecanismos associados à imunidade inata, com alto potencial de dano tecidual, como da resposta imune adaptativa, coordenando a ativação e diferenciação de linfócitos tipo T (Hehlgans & Pfeffer, 2005). Suas ações são exercidas mediante receptores de

superfície que estão presentes em diversas linhagens celulares do organismo, e podem ser de dois tipos: Tipo 1 (55 kilodaltons) e Tipo 2 (75 kilodaltons). A mesma cascata de ativação que culmina com a elevação dos níveis de TNF- α induz, através de mecanismos proteolíticos de membrana (Willians et al. 1996), à liberação de frações solúveis do seus receptores, que cumprem neste contexto as seguintes funções: a) evitar ativação inflamatória exagerada em ocasiões de liberação maciça de TNF- α , como em quadros sépticos graves, regulando a intensidade da resposta inflamatória, na medida em que competem com sua ligação pelos receptores mantidos na superfícies celulares; b) preservar a molécula de TNF- α contra os mecanismos proteolíticos que a degradam, permitindo uma extensão da duração e dos tecidos alvos de atuação desta citocina (Diez-Ruiz et al., 1995). De um modo geral, ambos os receptores podem ser encontrados em uma mesma célula, todavia, o receptor do Tipo 1 tem uma representação mais abrangente, sendo encontrado em diversos tipos celulares, e o receptor do Tipo 2 é preferencialmente identificado em células de origem mieloide, também sendo fortemente expresso em linfócitos dos tipos T e B, quando estimulados. Do ponto de vista analítico os receptores solúveis representam melhor a atividade da via de sinalização do TNF- α por serem mais estáveis na circulação, ao não padecerem da rápida depuração sofrida pelo seu ligante. A presença ampla, em linhagens celulares diversificadas, dos receptores do Tipo 1 sugerem que a sinalização mediada por este receptor tenha maior relação com os processos de ativação inflamatória subclínica que se associam a diversos aspectos do envelhecimento (*inflammaging*; Michaud et al., 2013; Baylis et al., 2014).

Diversos são os estudos que têm demonstrado uma associação entre a ativação da via de sinalização do TNF- α e desempenho cognitivo em condições clínicas

associadas ao envelhecimento, ou medidas de volume cerebral através de morfometria por ressonância magnética (RM). Em amostras clinicamente selecionadas de pacientes ambulatoriais, níveis mais elevados de TNF- α foram encontrados em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), condição clínica em que o indivíduo ainda preserva sua autonomia para a realização das suas atividades da vida diária, a despeito da presença de déficit cognitivo objetivamente documentado, e considerada de transição entre normalidade e a demência propriamente dita (Bermejo et al., 2008). Além disso, Diniz e colaboradores (2010) demonstraram que níveis mais elevados da fração solúvel do receptor do tipo 1 (sTNFR1) foram preditivos de conversão para demência na DA em uma amostra ambulatorial de pacientes com CCL. Ampliando o espectro de condições em que esta associação é observada, Rocha e colaboradores (2014) apontaram que níveis mais elevados de sTNFR1 se associaram ao desempenho cognitivo de pacientes com doença de Parkinson. Ainda, a partir de amostragem mais abrangente, Jefferson e colaboradores (2007) demonstraram, em um estudo de base comunitária, uma associação entre volumes cerebrais reduzidos e níveis mais altos de TNF- α no subconjunto de participantes idosos. No entanto, o desempenho cognitivo não foi relatado neste estudo.

1.2 Fator neurotrófico derivado do cérebro

Ainda de acordo com a tese que postula o desequilíbrio entre os mediadores inflamatórios e neurotróficos na fisiopatologia do comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento, Weinstein e colaboradores (2014) identificaram

associação entre níveis mais elevados do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) com uma incidência mais baixa de demência em uma amostra comunitária de idosos, ao longo de um segmento de 10 anos. No entanto, apesar da evidência convincente sobre o importante papel desta neurotrofina na regulação da morfologia e fisiologia neuronal (Yoshii & Constantine-Paton, 2010), a evidência apoiando a associação entre as medidas periféricas de BDNF e desfechos cognitivos ainda é conflituosa (Diniz & Teixeira, 2011; Nettiksimmons et al., 2014). Alguns pesquisadores têm relatado níveis reduzidos de BDNF em amostras ambulatoriais clinicamente selecionadas de pacientes com comprometimento cognitivo (Forlenza et al., 2015); entretanto, níveis aumentados também foram documentados em amostras semelhantes (Faria et al., 2014).

Cabe ressaltar ainda o grande volume de evidência reportando níveis periféricos reduzidos desta neurotrofina em pacientes com depressão (Sen et al., 2008; Polyakova et al., 2015) e o reconhecido papel do BDNF no SNC em mediar a plasticidade neuronal induzida pelo tratamento farmacológico antidepressivo (Björkholm & Monteggia, 2015). Estas evidências advindas de estudos de bancada, em adição à robusta associação epidemiológica entre o transtorno depressivo e a demência (Steffens et al., 1997; Ownby et al., 2006; Brommelhoff et al., 2009), sinalizam a potencial contribuição deste neurotrofina para o comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento.

1.3 Cortisol

Os glicocorticoides, representados no organismo humano pelo cortisol, são responsáveis por orquestrar um amplo repertório de respostas (metabólica, imune, cardiovascular, comportamental, entre outras) com o objetivo de preservar o equilíbrio homeostático do organismo exposto a uma condição de estresse, seja ele de natureza psicogênica ou sistêmica. Tem sua liberação a partir das glândulas suprarrenais, mediante o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). A posição central do hipotálamo em monitorar diversos aspectos da homeostase corporal, além de receber aferências provenientes de estruturas cerebrais responsáveis por processar estímulos aversivos ou ameaçadores a partir do meio externo, situa estrategicamente esta estrutura na gênese desta resposta neuroendócrina. A secreção do cortisol é pulsátil, respeitando um ritmo circadiano, no qual o pico plasmático é observado no período matinal. Períodos transitórios de estresse ocasionam elevações também passageiras nos níveis deste hormônio. Este padrão episódico de liberação é fundamental para mediar os efeitos deste esteroide na transcrição celular (Uchoa et al., 2014).

São numerosos os elementos que associam a hiperatividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e o transtorno depressivo (Stetler & Miller, 2011). À semelhança do que fora discutido a respeito dos níveis BDNF e sua relação com este transtorno afetivo, há uma íntima associação epidemiológica entre este e a demência. Além disso, evidências contundentes provenientes de estudos *in vitro* e em modelos animais apontam para os efeitos deletérios de elevações sustentadas nos níveis de glicocorticoides na capacidade de neurogênese no hipocampo (Kim et al.,

2004; Anacker et al., 2013). Todavia, estudos clínicos que investigaram a interface entre dosagens deste hormônio e desfechos cognitivos são poucos, e apresentam resultados conflitantes (Hoogendijk et al., 2006; Gil-Bea et al. 2010; Souza-Talarico et al., 2010). Fatores como o fluido corporal analisado (saliva, sangue, líquido cefalorraquidiano), momento da coleta do material biológico e o estadiamento dos sujeitos com comprometimento cognitivo investigados parecem ser determinantes desta inconsistência.

Cabe ressaltar também que níveis suprafisiológicos de glicocorticoides exercem potentes efeitos imunossupressores, eventualmente atenuando os mecanismos inflamatórios aqui propostos como protagonistas dos processos relacionados ao envelhecimento cerebral patológico e suas repercussões clínicas. Não obstante, evidências recentes sugerem que estresse também provoca elevações de mediadores inflamatórios no SNC contribuindo para a ativação e proliferação da micróglia (Frank et al., 2007; Blandino et al., 2009), agente central da resposta imune inata neste tecido. Além disso, estudos em animais sugerem que citocinas pró-inflamatórias também são capazes de exacerbar a atividade do eixo HPA (Engström et al., 2008; Matswaki et al., 2014), o que evidencia a alta complexidade destas inter-relações e reforça a oportunidade que esta via de investigação oferece.

Apesar do intenso interesse de pesquisa entre o cortisol e estruturas cerebrais – um breve exercício de busca na base de dados MEDLINE, demonstra que o volume de citações que associam no título as palavras, cortisol x hipocampo, é quase vinte vezes maior do que a busca por cortisol x envelhecimento – são poucos os estudos que investigam a relação entre cortisol e envelhecimento em sentido amplo (Baylis et al., 2013), especialmente aqueles de base populacional. Em geral, apenas aspectos

circunscritos são investigados (Otte et al., 2005). Interessantemente, Lucertini e colaboradores (2015) identificaram em idosos saudáveis convenientemente selecionados, que a capacidade cardiorrespiratória foi preditiva de níveis basais mais baixos de cortisol. Este achado sugere a perspectiva do cortisol ser um marcador inespecífico da aptidão física do indivíduo idoso.

Em estudo derivado da mesma coorte aqui investigada, Lara e colaboradores (2013) reportaram a partir de uma subamostra de participantes com disponibilidade de genotipagem da *APOE*, que os níveis de cortisol sérico encontravam-se elevados em indivíduos com comprometimento cognitivo. Todavia, nesta iniciativa não se investigou a associação destes níveis com indicadores mais abrangentes da saúde psíquica e clínica dos participantes.

1.4 Mediadores inflamatórios e condições clínicas associadas

O desafio de modelar os fatores preditores de desempenho e/ou declínio cognitivo associado ao envelhecimento é enorme (DeCarlo et al., 2014). Diversos estudos populacionais que incluíram seguimento longitudinal dedicaram-se a investigar esta questão. Todavia, dada a complexidade logística de recolher em um cenário populacional todo o vasto repertório de informações relevantes para este contexto, a maior parte dos estudos limita-se a enfatizar apenas a investigação de aspectos mais circunscritos da associação entre envelhecimento e declínio cognitivo. Até o momento diversos fatores independentes foram identificados: neuropsicológicos (Cherbuin et al., 2010), mediadores inflamatórios (Schram et al., 2007), neurotrofinas (Weinstein et al., 2014), perfil hormonal (Booth et al., 2013a),

multimorbidades (Fabbri et al., 2016), fatores genéticos (*APOEε4*) (Schiepers et al., 2012), transtornos neuropsiquiátricos (Pink et al., 2015), função renal (Khatri et al., 2009), desempenho cardiovascular (Nyberg et al., 2014). Não obstante, estudos que integraram de maneira cuidadosa vários destes elementos ainda são excepcionais (Booth et al., 2013b; Mirza et al., 2016).

Dentre os aspectos elencados acima, é curioso salientar que ainda pouco se explorou a relação entre mediadores inflamatórios variados em estudos realizados em cenários populacionais (Economos et al., 2013; Ravaglia et al., 2007; Roberts et al., 2009). Além disso, a maior parte destes estudos não explorou a documentada associação entre diversos mediadores inflamatórios e doenças clínicas, como já realizado em estudos populacionais que elegeram desfechos clínicos ou funcionais em seus desenhos (Lu et al., 2013; Legrand et al., 2014).

O volume de evidências que associa maiores níveis de mediadores inflamatórios circulantes e comorbidades clínicas é crescente (Duncan et al., 2003; Dahlén et al., 2014; Garcia-Rio et al., 2010 ; Marti et al., 2014; Lee et al., 2015). Mais recentemente, o fragmento N-terminal do pro-hormônio do peptídeo natriurético cerebral do tipo B (NT-proBNP), um marcador sensível de doença cardiovascular sintomática e subclínica (Mahadavan et al., 2014; Park et al., 2014), tem sido associado ao declínio cognitivo associado ao envelhecimento em estudos de base populacional (Tynkynnen et al., 2015; Mirza et al., 2016). De maneira semelhante, recentemente também tem se documentado a influência de reduções de taxa de filtração glomerular e declínio de desempenho cognitivo em idosos da comunidade (Lee et al., 2015). De especial interesse para a proposta de estudo delineada aqui, Carlsson e colaboradores (2016) demonstraram em uma coorte

comunitária de idosos suecos que níveis elevados dos receptores solúveis (tipos 1 e 2) do TNF- α se associaram de maneira independente tanto à piora da função renal, quanto à ocorrência de desfechos cardiovasculares relevantes em um seguimento longitudinal médio de 7,4 anos. Estes achados anunciam a necessidade de considerar a possibilidade de condições clínicas como intermediadoras da associação entre mediadores inflamatórios e o desempenho cognitivo associado ao envelhecimento.

1.5 Racional do estudo

Até o momento, o repertório de evidências clínicas que sustenta o racional teórico exposto deriva, sobretudo, de amostras reduzidas e selecionadas de pacientes ambulatoriais. A validação destes resultados requer sua replicação a partir de amostras maiores e mais consistentes com a realidade clínica observada fora de serviços de referência terciários. Neste contexto, investigações de base populacional fornecem uma excelente oportunidade de validação da tese proposta.

Os estudos com amostras comunitárias que avaliaram os fatores associados ao comprometimento cognitivo e demência nos países em desenvolvimentos ainda são escassos. É importante reconhecer que características sociodemográficas, clínicas e genéticas, eventualmente específicas de nosso contexto latino-americano podem revelar achados originais. Há uma literatura crescente que aborda aspectos epidemiológicos relacionados ao diagnóstico, prevalência e incidência de comprometimento cognitivo e demência em nosso meio (Nitrini et al., 2009 ; César et al. 2016). Todavia, iniciativas de pesquisa que englobaram a investigação de múltiplos fatores associados a estas condições, a saber, clínicos, neuropsiquiátricos,

laboratorias, genéticos, neuroimagem, entre outros, e que contemplaram uma abordagem translacional são inéditos neste contexto.

Dentro deste escopo, investigamos a potencial associação entre níveis séricos de cortisol, BDNF, TNF- α e a frações solúveis de seus receptores, sTNFR1 e sTNFR2, e a categorização diagnóstica quanto ao desempenho cognitivo, em uma amostra comunitária de brasileiros muito idosos avaliados transversalmente. Verificamos também se os níveis sérios destas substâncias, dosados em uma única ocasião na linha de base, estiveram associados com o declínio de desempenho em variáveis de avaliação cognitiva e funcional obtidas no ano seguinte, na subamostra de indivíduos sem demência na linha de base.

Para estas análises considerou-se a potencial influência desempenhada pela presença de transtornos depressivos, tendo em vista o vasto volume de evidências associando estas condições com os níveis circulantes de BDNF e cortisol, e a associação destes transtornos neuropsiquiátricos com o declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Considerou-se também para estas análises o registro de comorbidades clínicas, em especial das cardiovasculares, e a função renal dos participantes na linha de base.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar a associação entre os níveis de cortisol, BDNF e biomarcadores inflamatórios relacionados ao TNF- α , e desfechos clínicos relacionados ao desempenho cognitivo e funcional de uma amostra comunitária de brasileiros muito idosos, avaliados transversalmente e após um ano de seguimento, considerando influências sociodemográficas, clínicas e neuropsiquiátricas nas associações encontradas.

2.2 Específicos

2.2.1 Comparar transversalmente os níveis séricos de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, BDNF e cortisol, entre três grupos de pacientes categorizados conforme seu desempenho cognitivo e funcional na linha de base de avaliação: a) grupo sem comprometimento cognitivo (SCC); b) grupo comprometimento cognitivo não demência (CCND); c) grupo dos indivíduos com demência.

2.2.2 Comparar transversalmente os níveis séricos de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, BDNF e cortisol entre dois grupos categorizados quanto à presença ou não de transtorno depressivo na linha de base de avaliação, na subpopulação considerada sem demência naquele momento.

2.2.3 Explorar a associação entre os níveis séricos de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, BDNF e cortisol, mensurados na linha de base, e condições clínicas reconhecidamente relacionadas ao comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento e demência.

2.2.4 Investigar a associação entre os níveis séricos de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, BDNF e cortisol, mensurados na linha de base, e o declínio de desempenho funcional após um ano, auferido pelo Questionário de Atividades Funcionais, em três grupos de participantes categorizados conforme seu desempenho cognitivo e funcional na avaliação transversal: a) grupo sem demência (SCC +CCND); b) grupo SCC em separado; c) grupo CCND em separado.

2.2.5 Investigar a associação entre os níveis séricos de TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, BDNF e cortisol, mensurados na linha de base, e o declínio de desempenho cognitivo após um ano, auferido pelo somatório dos escores normalizados referentes a três testes de avaliação cognitiva, em três grupos de participantes categorizados conforme seu desempenho cognitivo e funcional na avaliação transversal: a) grupo sem demência (SCC +CCND); b) grupo SCC em separado; c) grupo CCND em separado.

3. MÉTODOS

3.1 População

Os participantes foram recrutados a partir do Estudo Pietà, uma pesquisa de base comunitária sobre envelhecimento cerebral, realizada em Caeté, Minas Gerais (Caramelli et al., 2011). Resumidamente, na transição de ano entre 2007/2008 o estudo convidou a participar todos os moradores da cidade com idade de 75 anos ou mais, completos até o dia 01/10/2007 (inclusive). Aqueles que concordaram assinaram termo de livre consentimento informado, conforme aprovação pelo Comitê de Ética da UFMG (CAAE 0126.0.203.000-07).

Segundo o IBGE (2007) havia 1251 indivíduos com esta faixa etária no município de Caeté. Destes, 639 (51,1%) consentiram em participar e incluíam sujeitos residentes nas áreas urbana e rural do município, residindo na comunidade ou em instituições locais de longa permanência, as quais foram todas visitadas. O único critério de exclusão empregado foi a ausência de consentimento por parte do participante ou de seu responsável legal.

No ano seguinte, todos os participantes considerados livres de demência na linha de base (n = 463) foram convidados a serem submetidos ao mesmo protocolo de avaliações realizado no ano anterior. Nesta segunda etapa, 186 participantes concordaram em participar. A decisão quanto a avaliar somente os participantes sem demência no ano seguinte representou, sobretudo, uma estratégia de adequação logística à segunda bateria de avaliações médicas, sendo, portanto alheia ao objeto de interesse deste trabalho.

3.2 Avaliações médicas

Nas rodadas de avaliações médicas os participantes foram submetidos a um protocolo amplo (Anexo B), que incluiu a investigação de diversos domínios de interesse: registro da história de comorbidades clínicas, exame clínico estruturado, avaliação funcional para atividades da vida diária, tanto instrumentais quanto básicas, avaliação neuropsiquiátrica, exame neurológico estruturado e avaliação cognitiva de rastreio.

3.2.1 Avaliação de comorbidades clínicas

Os participantes foram submetidos a uma entrevista estruturada que registrava: as comorbidades clínicas reportadas pelo participante ou por informante substituto, a prescrição vigente utilizada por ele, seu histórico de internações e suas respectivas causas, além de cirurgias pregressas. Foi realizado também exame clínico estruturado com maior ênfase em alterações cardiovasculares, que incluía a medida do índice tornozelo-braço através do uso de *doppler* vascular portátil.

Déficits visuais e auditivos foram documentados e suas respectivas gravidades foram subjetivamente estimadas e registradas, de maneira a subsidiar a interpretação de desempenho nos testes cognitivos e avaliações funcionais empregadas.

3.2.2 Avaliação neurológica, neuropsiquiátrica e funcional.

Foi realizado um exame neurológico sistematizado, com ênfase em aspectos motores, e que incorporava a seção motora da escala unificada de classificação da doença Parkinson (UPDRSm).

Para a investigação de transtornos psiquiátricos foi utilizada a entrevista psiquiátrica estruturada M.I.N.I. (Amorim, 2000) e a Escala de Depressão Geriátrica (*GDS*) (Almeida & Almeida., 1999).

A avaliação funcional consistiu da aplicação, conforme a disponibilidade de informante com convívio regular com o participante, do Questionário de Atividades Funcionais (QAF) (Pfeffer et al., 1982), que investiga atividades instrumentais da vida diária, e uma avaliação funcional básica/instrumental através de uma versão traduzida pelos pesquisadores da *Functional Assessment Scale for Alzheimer's disease* (FAST) (Reisberg et al., 1988), que investiga de maneira sintética, através de marcos funcionais, todo o espectro de independência funcional do participante, desde as atividades mais elementares como alimentar-se sozinho, até atividades funcionais mais sofisticadas, detalhadas pelo QAF.

3.2.3 Avaliação cognitiva de rastreio

A avaliação cognitiva foi composta por testes breves de rastreio (Nitrini et al., 1994), consistindo do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), do teste de fluência verbal semântica para a categoria animais, e do Teste de Memória de Figuras, de onde foram analisados em separado o desempenho no somatório das três tarefas

iniciais de evocação, consideradas aqui como, aprendizado, e a tarefa de recordação tardia.

3.3 Avaliação neuropsicológica

Os indivíduos supostamente afetados por comprometimento cognitivo e um subgrupo dos sujeitos preliminarmente considerados cognitivamente saudáveis foram ainda submetidos à avaliação neuropsicológica abrangente com os seguintes instrumentos: Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey, teste de nomeação e de praxias do protocolo CERAD (Consórcio para Estabelecer um Registro para a doença de Alzheimer), teste de fluência verbal fonêmica para as letras F, A e S, a Bateria de Avaliação Frontal, e a Escala Mattis de Avaliação de Demência (Caramelli et al., 2011).

3.4 Procedimentos diagnósticos

3.4.1 Diagnósticos clínicos

As presenças de tabagismo (vigente ou pregresso), hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM-2), pneumopatia crônica, hepatopatia crônica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, câncer e doenças reumatológicas, foram caracterizadas conforme as respostas oferecidas pelos participantes ou seus respectivos substitutos (familiares) à entrevista médica, em associação ao registro de prescrição medicamentosa em uso, ao histórico de

internações e de suas respectivas causas, e ao histórico de cirurgias pregressas, que constam no questionário estruturado de avaliação médica.

A presença de doença renal crônica em estágio moderado ou grave foi definida por uma taxa de filtração glomerular menor que $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ estimada pela fórmula proposta pelo *Chronic Kidney Disease – Epidemiological Collaboration* (CKD-EPI) (Levey et al., 2009; Matsushita et al. 2012). Neste caso considerou-se para este cálculo que todos os participantes eram afrodescendentes. A presença de doença arterial periférica foi definida por um ITB $< 0,9$.

3.4.2 Diagnósticos cognitivo/funcionais

As performances dos participantes nos testes breves de rastreio cognitivo foram julgadas de acordo com quatro níveis de escolaridade: analfabetos, 1 a 3 anos, 4 a 7 anos e acima de 7 anos de educação formal, conforme estudos nacionais anteriores que utilizaram estes mesmos testes em populações de baixa escolaridade (Caramelli et al., 2007a; Takada et al., 2006). Uma referência de corte no MEEM foi fixada ao nível do percentil 25 referente ao levantamento epidemiológico de demência na comunidade, previamente realizado em Catanduva (Herrera et al., 2002), de acordo com o desempenho de linha de base dos participantes que permaneceram livres de demência em um seguimento de três anos (Caramelli et al., 2007b). Para o MEEM, utilizaram-se os respectivos pontos de corte: 18, 21, 24 e 26. Para o teste de fluência verbal semântica (animais) os pontos de corte, para os mesmos estratos de escolaridade, foram respectivamente, 9, 12, 12 e 13 (Caramelli et al., 2007a). Para o teste de memória de figuras utilizou-se um ponto de corte de 6 pontos na etapa de

recordação tardia, independentemente do nível educacional (Takada et al., 2006). Um corte de 5 pontos no QAF foi definido como um nível significativo de comprometimento funcional (Teng et al., 2010).

Apesar de valores de referência em testes ou avaliações específicas terem sido utilizados para julgar o desempenho dos participantes, as formulações diagnósticas não foram limitadas por parâmetros de corte. A presença de comprometimento cognitivo e funcional foi estabelecida em reuniões entre os pesquisadores envolvidos na coleta dos dados, mediante consenso, que contemplava o melhor conjunto de informações clínicas disponíveis, incluindo os instrumentos aplicados, escolaridade, ocupação anterior, déficits visuais ou auditivos, e outras informações relevantes. O diagnóstico de demência foi baseado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição [DSM-IV] (APA, 1994). Indivíduos considerados com comprometimento cognitivo, mas sem prejuízo significativo de funcionalidade, compuseram o grupo CCND, os indivíduos sem qualquer evidência de comprometimento cognitivo ou funcional compuseram o grupo SCC.

O conceito CCND foi escolhido como construto diagnóstico para as análises subsequentes, tendo em vista o cenário populacional onde os dados foram recolhidos. Neste contexto são incluídos indivíduos com comprometimento cognitivo de vida toda, ou com comprometimento cognitivo de natureza multifatorial, não degenerativa: déficit sensorial, déficit intelectual, transtornos psiquiátricos, uso de psicofármacos, doenças neurológicas não progressivas, entre outros, característicos deste cenário de investigação. Adicionalmente, havia inúmeros indivíduos que apresentavam comprometimento cognitivo objetivo na avaliação, porém sem queixas correspondentes, sejam pessoais ou de familiares próximos. Por este motivo, optou-

se pelo conceito de CCND em oposição ao conceito de CCL, que exige a presença de queixa de alteração cognitiva ou – alternativamente – a constatação de declínio objetivo em exame clínico ao longo do tempo.

3.4.3 Diagnósticos psiquiátricos

Através da M.I.N.I (Amorim, 2000) foram investigados e diagnosticados, conforme os critérios do DSM-IV (APA, 1994), os seguintes transtornos psiquiátricos: episódio depressivo maior atual, distímia, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), sintomas psicóticos atuais ou de vida toda.

3.5 Avaliação laboratorial

Dos 639 participantes, um subgrupo de 356 indivíduos forneceu amostras de sangue para análises de rotina, e a dosagem dos biomarcadores pertinentes a este estudo, incluindo níveis de séricos de cortisol, BDNF, TNF- α e seus dois tipos de receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2). Após as análises clínicas, 309 amostras de sangue ainda se encontravam apropriadas para a extração de DNA. Dentre os indivíduos que proveram amostras de sangue, 146 participantes foram reavaliados no ano subsequente.

3.5.1 Análises sorológicas

Amostras de sangue foram coletadas no período da manhã após uma noite de jejum mínimo de 8 horas. As concentrações de cortisol sérico foram determinadas por quimiluminescência utilizando o kit de *DPC Bayer*[®], em conformidade com o protocolo sugerido pelo fabricante e analisadas no equipamento *Advia Centaur*[®], dando origem a concentrações expressas em µg/dl. Os níveis séricos de BDNF, de TNF- α , sTNF-R1, e sTNF-R2 foram mensurados de acordo com os procedimentos fornecidos pelo fabricante, utilizando kits ELISA (*R & D Systems*, Minneapolis, MN, EUA). Todas as amostras foram realizadas em duplicata, dando origem a concentrações expressas em pg/ml. Os limites de detecção foram 0.1pg/ml de TNF- α , 10 pg/ml para ambos os receptores solúveis, e 5 pg/ml para o BDNF.

3.5.2 Genotipagem da *APOE*

O carreamento do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* constitui a principal condição genética associada à DA, que por sua vez constitui a causa mais comum de demência. Mais recentemente, a presença deste alelo também foi associada ao comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento em idosos da comunidade sem demência (Schiepers et al., 2012).

Para a genotipagem da *APOE*, o DNA genômico foi extraído a partir de amostras de sangue coletadas em EDTA, e em seguida foi submetido ao processo de amplificação mediante reação em cadeia da polimerase (*PCR*). Posteriormente o material genético foi submetido à clivagem pela enzima de restrição *HhaI*, que

produz padrões de fragmentos de tamanhos (pares de bases) distintos para cada um dos alelos da *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), que podem ser facilmente identificados através de eletroforese em gel de poliacrilamida, conforme descrito por Hixson e Vernier (1990).

3.6 Exame de neuroimagem

No ano subsequente (2009) à primeira fase de avaliações médicas, uma sub-amostra da população investigada foi convenientemente convidada - dada a necessidade de deslocamento entre municípios – através de contato telefônico, a comparecer à cidade de Belo Horizonte para realização de exames de ressonância magnética (RM) do encéfalo, através de um protocolo de aquisição de imagens previamente padronizado (Resende et al., 2016). A perspectiva de deslocamento limitou o perfil de participantes que se submeteram a esta fase do estudo, de modo que foram preferencialmente selecionados para o convite aqueles sem incapacidades relevantes, como os SCC e os indivíduos com CCND, bem como aqueles com demência de menor gravidade. Ao todo, 170 participantes compareceram para a aquisição das imagens.

Dentre os parâmetros avaliados utilizou-se para as análises pertinentes a este estudo a escala visual para quantificação das hiperintensidade de substância branca proposta por Fazekas e colaboradores (1987), que avalia a extensão destas anormalidades, atribuindo de 0 a 3 pontos, em duas topografias, a saber, a região periventricular e a substância branca profunda, compondo um escore de 0 a 6 onde maiores valores correspondem a alterações mais extensas. Sabe-se que estas

hiperintensidades, especialmente as de topografia profunda, correspondem a lesões de natureza isquêmica.

3.7 Análises estatísticas

3.7.1 Convenção para a análise do desempenho cognitivo:

Somente os testes de rastreio foram utilizados para avaliação de desempenho cognitivo, uma vez que estavam disponíveis para a quase totalidade dos participantes. Os escores brutos nos testes de rastreio foram normalizados em escores-Z, a partir do padrão de desempenho dos indivíduos controles provenientes da mesma população (Machado et al., 2009), estratificados de acordo com os quatro níveis de instrução formal considerados neste estudo (analfabetos, 1-3, 4-7, > 7 anos). O Z-escore é calculado para cada teste através da seguinte metodologia: para cada faixa de escolaridade (4 alternativas) tem-se uma média de desempenho (MD) da população de controles e seu respectivo desvio-padrão (DP). Obtém-se o Z-escore através da fórmula: $[(\text{desempenho observado no teste} - \text{MD}) \div \text{DP}]$.

Esta estratégia permitiu o cálculo de um Escore Cognitivo Global (ECG), obtido a partir do somatório dos escores-Z referentes a cada um dos testes utilizados: MEEM, teste de fluência verbal para a categoria animais e as tarefas de aprendizado e de evocação tardia do Teste de Memória de Figuras.

/

3.7.2 Convenção para a análise das comorbidades clínicas ou psiquiátricas:

Algumas categorias diagnósticas, a saber, HAS, DM-2, tabagismo, TFG < 60ml/min e transtorno depressivo (episódio depressivo maior e distímia agrupados), foram selecionadas para análise em separado das suas eventuais associações com os desfechos clínicos escolhidos.

A eventual influência da multimorbidade no comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento foi investigada através do Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) (Charlson et al., 1987) (Anexo C). Trata-se de um índice ponderado, que pontua consecutivamente diversas condições clínicas preditoras de mortalidade, atribuindo peso a algumas delas conforme suas respectivas gravidades. Foi originalmente concebido para estratificar a mortalidade em seguimento longitudinal de coortes de pacientes clínicos, mas recentemente documentou-se sua associação com declínio cognitivo de curto prazo em pacientes com DA (Aubert et al., 2015). Além da aplicabilidade ao contexto em investigação, o ICC foi escolhido pela viabilidade de ser calculado retrospectivamente, a partir dos dados coletados mediante o questionário estruturado de avaliação médica. Cabe ressaltar que nas análises referentes à avaliação transversal, por constituir desfecho, a presença de demência em nenhum momento foi utilizada para pontuação no ICC.

Além do transtorno depressivo categoricamente determinado conforme critérios do DSM-IV, a intensidade de sintomas depressivos mensurados pela GDS também foi utilizada como variável ordinal nas análises estatísticas empregadas.

3.7.3 Convenção para a análise das dosagens dos biomarcadores:

Optou-se pela exclusão das análises referentes aos níveis de TNF- α , visto que 51% das amostras apresentaram níveis indetectáveis deste mediador.

3.7.4 Desfechos primários:

3.7.4.1 Avaliação transversal

O desfecho primário avaliado na linha base foi a representado pela categoria cognitiva à qual o participante foi classificado, a saber: SCC, CCND, demência. Como desdobramento do desfecho primário, considerou-se também o grupo dos indivíduos com comprometimento cognitivo (CCND + demência).

3.7.4.2 Avaliação longitudinal

Na reavaliação clínica do ano subsequente, os participantes foram categorizados como declinantes ou não declinantes, de acordo com a diferença nominal obtida pela subtração entre o desempenho auferido em 2009 e aquele obtido em 2008. A escolha por trabalhar com o desfecho, declínio, se faz pela maior incidência deste em relação à conversão para uma categoria de pior *status* cognitivo, a saber, SCC para CCND, ou CCND para demência, considerando o curto espaço de tempo entre as avaliações.

3.7.3.2.1 Declínio cognitivo: valores menores do que zero foram considerados declínio cognitivo quando avaliado o desempenho no ECG.

3.7.3.2.2 Declínio funcional: valores maiores do que zero foram considerados declínio funcional quando avaliados os escores no QAF.

3.7.5 Desfechos secundários:

3.7.5.1 Avaliação transversal:

Na avaliação transversal, foram avaliadas ainda as associações entre os biomarcadores investigados e a presença de transtorno depressivo (episódio depressivo maior e distímia agrupados).

3.7.5.2 Avaliação longitudinal:

Como forma de privilegiar a especificidade na identificação de declínio clinicamente robusto foram estabelecidos pontos de corte específicos tanto para o domínio cognitivo quanto funcional.

3.7.4.2.1 Declínio cognitivo: Declínio maior que 50% no ECG. Aqui cabe ressaltar, como exemplo, que um participante que se situava em torno de -1,0 DP em relação ao seu desempenho no ECG na linha de base, caso configurasse declínio de 50% na avaliação longitudinal, situar-se-ia à -1,5 DP no ano seguinte. A utilização do Z-escore (no qual o DP de cada teste compõe o denominador desta razão) suaviza a magnitude de declínios absolutos observados nos escores brutos dos testes. Vale lembrar, ainda, que somente foram reavaliados participantes sem demência na linha de base, que habitualmente possuem valores de ECG que orbitam ao redor do zero.

3.7.4.2.1 Declínio funcional: Declínio no QAF, e escores em 2009 maiores do que 2 pontos.

3.7.6 Estratégia de análise e testes utilizados:

As análises estatísticas foram inteiramente realizadas mediante a utilização da ferramenta *MedCalc Statistical Software* Version 14.8.1 (2014).

A caracterização da amostra ao longo das múltiplas etapas de avaliação comporá a primeira sessão de análises. Estas características serão expressas em medianas e intervalo interquartilico (IIQ) para as variáveis contínuas — conforme análise de distribuição de dados descrita a seguir — e em frequências na descrição das variáveis categóricas. Comparações entre participantes que se submeteram *versus* os que não se submeteram às diferentes etapas do estudo foram realizadas através do teste de Mann-Whitney e do teste do qui-quadrado, conforme a característica ordinal/binária da variável em estudo.

A inspeção criteriosa da distribuição gráfica das variáveis contínuas e o teste de Shapiro-Wilk foram utilizados para a avaliação da normalidade dos dados. De acordo com esta análise observou-se que as principais variáveis de interesse, notadamente, as dosagens dos biomarcadores, idade e escolaridade apresentavam distribuição não-paramétrica.

Tendo em vista a ausência de critérios de exclusão neste estudo de natureza comunitária e os inúmeros confundidores capazes de influenciar as dosagens dos biomarcadores dosados, a investigação de quaisquer associações entre estas dosagens e outras variáveis foi precedida da exclusão de *outliers* através do procedimento *Generalized Extreme Studentized Deviate (ESD) Test*, bicaudal.

Uso relatado de medicações anti-inflamatória (5% dos indivíduos com amostra de sangue) não se associou com os níveis de sTNFR (tipo 1: $p=0,7$; tipo 2: $p=0,9$), de modo que esta variável não foi incluída nas análises do estudo.

Antes das análises dos desfechos selecionados, realizou-se uma investigação exploratória quanto à associação entre as dosagens dos biomarcadores investigados e outros analitos laboratoriais aferidos nas mesmas amostras de sangue, mediante o cálculo dos coeficientes de correlação de Spearman. Ainda neste escopo, investigou-se também a associação entre os referidos biomarcadores e condições clínicas anunciadas na literatura como potencialmente associadas aos mesmos, considerando-as variáveis dependentes em modelos univariados de regressão logística que empregavam cada um dos biomarcadores como covariáveis.

A seguir, procedeu-se a análise dos desfechos prevalentes à avaliação transversal, inicialmente para o desfecho primário escolhido, e a seguir para os desfechos secundários, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis (KW) na comparação dentre os três grupos com diferentes categorias cognitivas (demência, CCND e SCC), e o teste *post-hoc* de Conover para a comparação entre pares de grupos quando a análise via KW revelou-se estatisticamente significativa. Na comparação primária entre pares de grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney (MW). As variáveis categóricas foram analisadas com o teste do qui-quadrado. Por fim, na análise transversal procedeu-se à avaliação de modelos de regressão logística multivariados, elencando como desfechos a presença de demência ou comprometimento cognitivo *sensu lato* (CCND + demência).

Nas análises longitudinais, utilizou-se o mesmo repertório de testes acima descritos, comparando-se as características na linha de base entre os grupos de

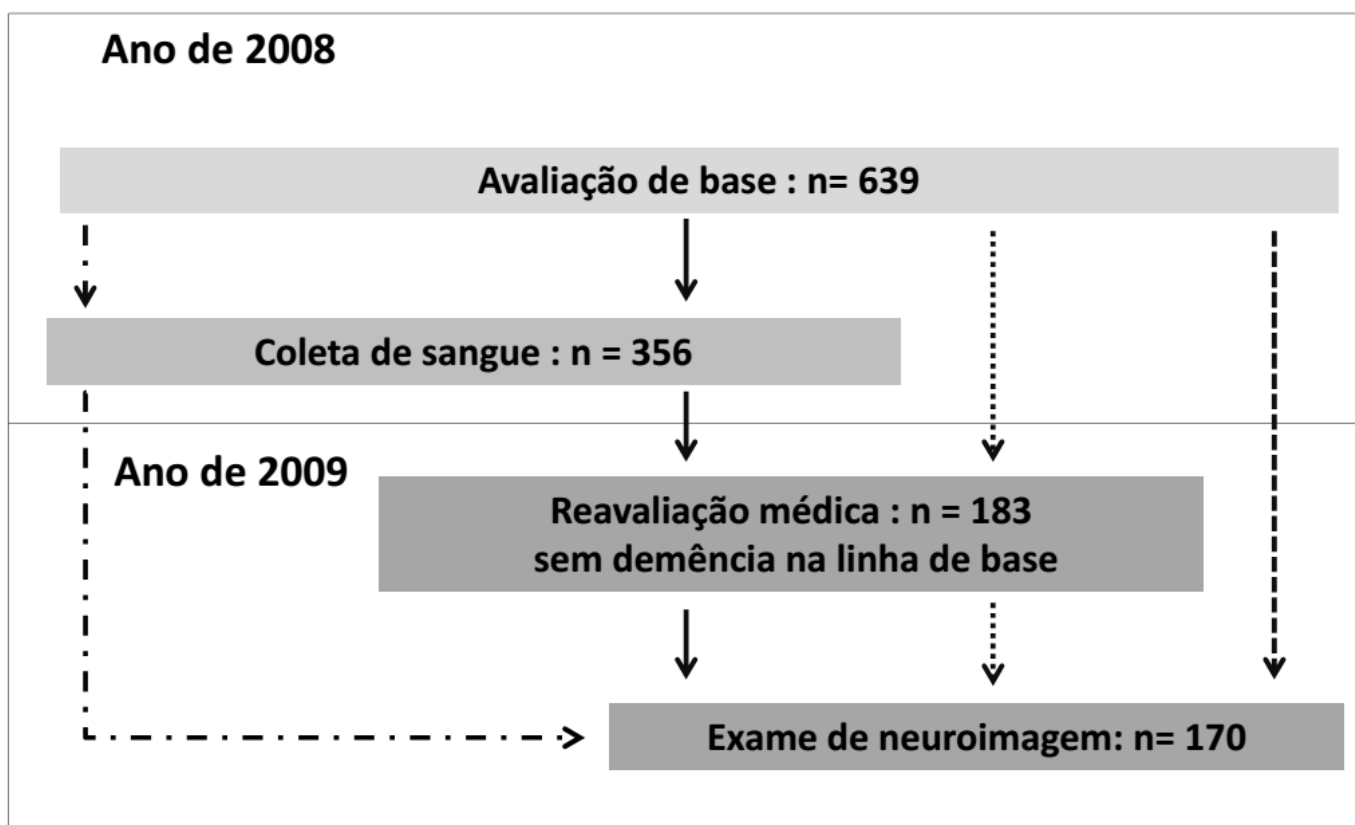
participantes que apresentaram *versus* os que não apresentaram declínio de desempenho no ano subsequente, seja de natureza cognitiva (ECG) ou funcional (QAF). Admitindo-se a possibilidade de que indivíduos considerados SCC e CCND na linha de base estivessem em trajetórias de desempenho cognitivo distintas desde aquela ocasião, realizou-se o mesmo repertório de comparações nestas sub-amostras de participantes. Finalizando, elaboraram-se modelos de regressão logística multivariados investigando os desfechos longitudinais, cognitivo e funcional, considerando-se tanto o declínio nominal quanto o declínio clinicamente robusto descrito em sessão acima.

Todas as análises foram realizadas também em separado para cada um dos gêneros, cujas particularidades serão salientadas no texto a seguir, não sendo expressas em tabelas.

4. RESULTADOS

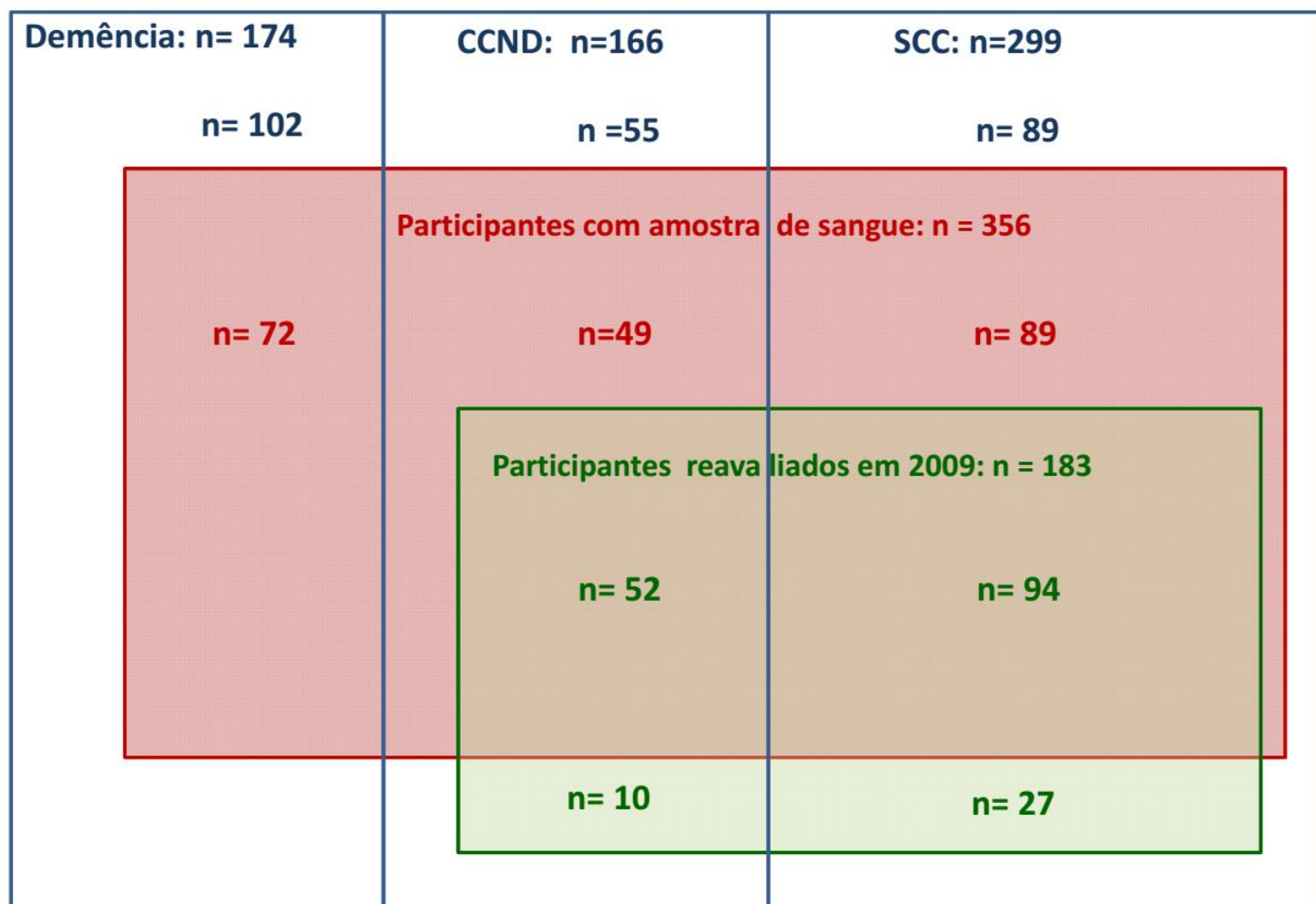
Inicialmente apresentamos através da Figura 1, o fluxograma de avaliações e o quantitativo de participantes em cada uma delas, que são objeto de análise no presente trabalho.

Figura 1 – Fluxograma de participantes ao longo dos dois anos de coleta de dados do Estudo Pietà.



Uma vez que nem todos os participantes foram submetidos a todo o conjunto de avaliações em análise, a Figura 2 apresenta um diagrama de Venn explicitando o quantitativo de participantes, em cada uma das categorias cognitivas empregadas, e que foram submetidos, ou não, aos diversos conjuntos de avaliações realizadas.

Figura 2 – Diagrama de Venn exibindo o quantitativo de participantes nos diversos conjuntos de categorias e avaliações em análise (neuroimagem não representada).



4.1 Caracterização da amostra

A Tabela 1 expõe as principais características demográficas e clínicas da amostra avaliada, trazendo um comparativo entre o grupo de participantes que proveu amostra de sangue e os demais. Dos 639 participantes, 36% eram homens, apresentavam uma mediana de idade de 80 anos (IQ=7) e mediana de 2 anos de escolaridade (IQ=4). Em relação aos diagnósticos, 299 (46,8%) indivíduos foram categorizados como SCC, 166 (26,0%) como CCND e 174 (27,2%) apresentavam demência. A apuração quanto à presença de transtornos psiquiátricos apontou uma prevalência de 2,3% de sintomas psicóticos; destes, 86% apresentavam sintomas vigentes e os restantes tinham registro de síndrome psicótica de vida toda. Documentou-se também prevalência de 3,3% de transtorno de ansiedade generalizada, 11,3% de episódio depressivo maior atual e 7% de distímia. Cabe ressaltar, entretanto, que dentre os participantes que apresentavam demência, aqueles em estágios mais avançados desta condição não foram submetidos à entrevista psiquiátrica estruturada. Carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* representavam 31,1% da amostra em que esta análise foi possível (n=309).

Os participantes com disponibilidade de amostra de sangue eram estatisticamente mais jovens que os demais com medianas de idade de 79 anos (IQ=6) vs. 81 anos (IQ=9) ($p = 0,00018$) respectivamente. Além disso, observou-se uma maior prevalência de indivíduos com demência no grupo sem amostra de sangue (37,1% vs. 19,4%, $p < 0,0001$), e uma maior participação de indivíduos em estágio avançado da demência neste último subgrupo (46,1% vs. 20,8%, $p = 0,0003$), o que é compatível com a dificuldade em se ausentar do domicílio neste perfil de pacientes.

A distribuição dos transtornos psiquiátricos investigados não se apresentou estatisticamente distinta entre os grupos, embora no grupo com disponibilidade de amostra de sangue observou-se um aumento numérico na frequência de transtornos depressivos ou TAG, e uma redução na frequência de participantes com sintomas psicóticos. Cabe ressaltar que estes sintomas, seja de vida toda ou atuais, foram mais frequentemente observados no grupo dos indivíduos com demência (5,1% vs. 1,3%; $p=0,03$).

Tabela 1 - Comparativo entre participantes que proveram amostra de sangue e os demais.

	Coorte completa	Grupo com provisão de sangue	Grupo sem provisão de sangue	Valor-p
N	639	356	283	
Sexo (masculino/feminino)	230/409	137/219	93/190	0,14 ^x
Idade, anos - mediana (IQ)	80 (7)	79 (6)	81 (9)	0,0018^x
Escolaridade anos - mediana (IQ)	2 (4)	3 (4)	2 (4)	0,78 ^x
Categoria cognitiva, n (%)				
SCC	299 (46,8)	184 (51,7)	115 (40,6)	<0,0001^e
CCND	166 (26)	103 (28,9)	63 (22,3)	
Demência	174 (27,2)	72 (19,4)	102 (37,1)	
Estadiamento, n (%)[#]				0,0003^e
Leve	78 (44,8)	43 (59,7)	35 (34,3)	
Moderada	23 (13,2)	14 (19,4)	9 (8,7)	
Grave	62 (35,6)	15 (20,8)	47 (46,1)	
Não classificada	11 (6,3)	0	11 (10,8)	
Transtorno psiquiátrico, n (%)				
S. psicóticos atuais/passados	15 (2,3%)	6 (1,7%)	9 (3,2%)	0,3 ^e
Ansiedade generalizada	21 (3,3%)	15 (4,2%)	6 (2,1%)	0,23 ^e
Transtornos depressivos	103 (16,1%)	66 (18,5%)	37 (13,1%)	0,19 ^e
Episódio depressivo maior atual	72 (11,3%)	44 (12,4%)	28 (9,9%)	0,45 ^e
Distímia	45 (7%)	30 (8,4%)	15 (5,3%)	0,19 ^e
RM disponível, n	170	137	33	<0,0001^e
Escore de Fazekas, mediana (IQ), n=170	3 (3)	3 (3)	3 (3)	0,9 ^x
Carreadores do alelo ε4(%), n=309	nd	96 (31,1)	nd	

SCC: sem comprometimento cognitivo; CCND: comprometimento cognitivo não demência, nd: não disponível; RM: ressonância magnética; IQ: amplitude interquartil; #: Functional Assessment Staging; ^x Teste de Mann-Whitney; ^e Teste do qui-quadrado

A Tabela 2 apresenta um comparativo entre os indivíduos sem demência, que foram reavaliados no ano seguinte e aqueles que não foram submetidos a este procedimento. Novamente, verificou-se que a idade dos participantes reavaliados era estatisticamente mais baixa do que os demais (78 anos - IQ:6 vs. 81 anos - IQ:8; $p=0,004$), e sua escolaridade também (2 anos - IQ:4 vs. 3 anos - IQ:3; $p=0,0004$). Cabe ressaltar que a proporção de indivíduos SCC na linha de base foi numericamente muito similar dentre os reavaliados (65,1%) e os não reavaliados (63,1%). Uma proporção significativamente maior de participantes reavaliados no ano seguinte foi submetido ao exame de neuroimagem ($p<0,001$), e estes apresentavam maior vulto de lesões de substância branca conforme os escores de Fazekas (3 pontos - IQ=3 vs. 2 pontos - IQ=2; $p=0,02$) do que os participantes com RM disponível mas sem reavaliação clínica de seguimento.

Tabela 2 - Comparativo entre participantes sem demência reavaliados e não reavaliados.

	Avaliação de base apenas	Ambas avaliações	Valor-p
N	282	186	
Sexo (masculino/feminino)	110/172	70/116	0,84 ^o
Idade, anos - mediana (IQ)	81 (8)	78 (6)	0,004^y
Escolaridade anos - mediana (IQ)	2 (4)	3 (3)	0,0004^y
Categoria cognitiva (%)			
SCC	63,1%	65,1%	0,58 ^o
CCND	36,9%	34,9%	
Transtorno psiquiátrico, n(%) *			
Psicose atual/passada [#]	1,4%	1,0%	0,9 ^o
Ansiedade generalizada	4,3%	3,8%	0,99 ^o
Transtorno afetivo	18,4%	16,6%	0,77 ^o
Episódio depressivo maior atual	11,3%	12,4%	0,8 ^o
Distímia	8,5%	7%	0,71 ^o
RM disponível	13,1%	61,3%	<0,001^o
Escore de Fazekas	2 (2)	3 (3)	0,02^y
Carreadores do alelo ε4 da APOE (%)	28%	40%	0,2 ^o

SCC: sem comprometimento cognitivo; CCND: comprometimento cognitivo não demência ; RM: ressonância magnética ; IQ: amplitude interquartil * excluídos pacientes sem demência ; ^y Teste de Mann-Whitney ; ^o Teste do qui-quadrado

4.2 Análise transversal

4.2.1 Análises exploratórias entre biomarcadores, outros analitos e condições clínicas.

A Tabela 3 apresenta um painel de coeficientes de correlação de Spearman entre os biomarcadores investigados e diversos outros exames laboratoriais de rotina. Expõe também, em sua última linha, os coeficientes de correlação entre os biomarcadores e os valores de IMC dos participantes. O achado mais saliente da tabela diz respeito ao sTNFR1, que demonstrou o maior número de correlações estatisticamente significativas. Foi para esta molécula também que as correlações mais intensas foram identificadas: com a contagem global de leucócitos ($\rho=0,325$), os níveis de creatinina ($\rho=0,478$) e o com próprio sTNFR2 ($\rho=0,415$).

As demais correlações estatisticamente significativas foram de intensidade leve e podem ser resumidas, por biomarcador, a seguir.

Níveis mais elevados de cortisol se correlacionaram positivamente com níveis de sTNFR1, contagem global de leucócitos e de segmentados, níveis de creatinina e de glicemia em jejum. Em contrapartida, maiores níveis de cortisol se correlacionaram com menores índices de massa corporal.

Os níveis de BDNF se correlacionaram positivamente com níveis de hemoglobina, albumina, triglicérides, contagem global de leucócitos e sTNFR2. Cabe destacar a correlação positiva entre os níveis de BDNF e a contagem de plaquetas ($\rho=0,239$; $p < 0,0001$).

Ambos os receptores solúveis de TNF se correlacionaram negativamente com níveis de colesterol, total, ou frações HDL e LDL.

Maiores níveis de sTNFR1 se correlacionaram com menores valores de albumina e contagem de linfócitos. Em contrapartida, correlacionaram-se com maiores níveis de leucócitos segmentados.

Assim como para o sTNFR1, o receptor solúvel do tipo 2 também se correlacionou, em menor intensidade, com os níveis de contagem global de leucócitos e com níveis de creatinina.

Tabela 3 - Painel de coeficientes de correlação de Spearman (rho) entre os biomarcadores investigados, os demais exames laboratoriais e o IMC.

	Cortisol		BDNF		sTNFR1		sTNFR2	
	rho	valor-p	Rho	valor-p	rho	valor-p	rho	valor-p
BDNF	-0,03	ns						
sTNFR1	0,204	0,001	0,086	ns				
sTNFR2	-0,046	ns	0,27	<0,0001	0,415	<0,0001		
Hemoglobina	0,025	ns	0,148	0,006	-0,036	Ns	0,011	ns
Global de leucócitos	0,14	0,0083	0,208	0,0001	0,325	<0,001	0,16	0,0029
Segmentados	0,139	0,0089	-0,005	ns	0,201	0,0002	0,047	ns
Linfócitos	-0,125	ns	0,0033	ns	-0,217	<0,0001	-0,083	ns
Monócitos	-0,086	ns	-0,096	ns	-0,076	Ns	0,009	ns
Plaquetas	0,03	ns	0,239	<0,0001	0,03	ns	-0,03	ns
Albumina	-0,043	ns	0,199	0,002	-0,196	0,0002	-0,023	ns
Globulina	0,075	ns	0,068	ns	0,08	Ns	0,082	ns
Creatinina	0,252	<0,0001	-0,076	ns	0,478	<0,0001	0,217	<0,0001
Glicemia	0,187	0,0004	0,071	ns	0,066	Ns	-0,015	ns
Triglicérides	-0,031	ns	0,159	0,0032	0,100	Ns	0,067	ns
Colesterol total	0,025	ns	0,148	0,006	-0,199	0,0002	-0,145	0,0071
- LDL	0,026	ns	0,126	ns	-0,206	0,0001	-0,161	0,0030
- HDL	-0,021	ns	-0,016	ns	-0,214	0,0001	-0,172	0,0013
IMC	-0,226	0,0001	0,007	ns	0,011	Ns	0,051	ns

BDNF: Fator Neurotrófico derivado do Cérebro ; sTNFR: receptor solúvel do TNF- α ;IMC: índice de massa corporal

A Tabela 4 apresenta as associações, exploradas através da análise de regressão logística univariada, entre diversas condições clínicas (desfechos) e os biomarcadores investigados (covariáveis). A presença de HAS, tabagismo ou de transtorno depressivo não se associou a nenhum dos biomarcadores investigados. De maneira semelhante, os níveis de BDNF não se associaram a nenhuma condição clínica envolvida nestas análises.

Níveis mais elevados de ambos os receptores solúveis do TNF- α se associaram com a presença de doença renal crônica, definida por uma TFG < 60ml/min, especialmente o receptor de tipo 1 ($\beta_0 = -5,37$; $\beta_1 = 0,011 \pm 0,001$; $p < 0,0001$).

O cortisol constituiu o biomarcador com o maior número de associações. Níveis mais elevados deste hormônio se vincularam com: a presença de diabetes ($\beta_0 = -2,85$; $\beta_1 = 0,089 \pm 0,029$; $p = 0,0021$), IMC reduzido (< 23) ($\beta_0 = -2,35$; $\beta_1 = 0,108 \pm 0,029$; $p = 0,0002$), a doença renal crônica ($\beta_0 = -3,42$; $\beta_1 = 0,151 \pm 0,029$; $p < 0,0001$) e com a presença de comorbidades definidas conforme o ICC (>0) ($\beta_0 = -1,01$; $\beta_1 = 0,025 \pm 0,029$; $p = 0,0005$).

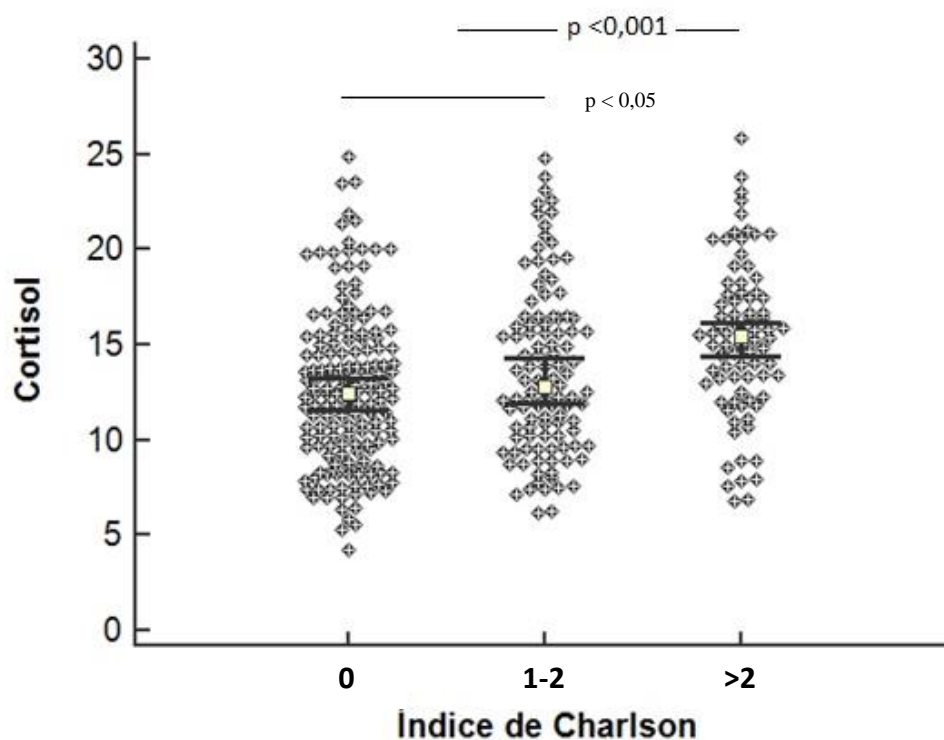
Tabela 4 - Panel de regressões logísticas associando os biomarcadores a condições clínicas analisadas como desfechos categoricamente determinados

	Cortisol				BDNF				sTNFR1				sTNFR2			
	$\beta 0$	$\beta 1$	dp	p	$\beta 0$	$\beta 1$	dp	p	$\beta 0$	$\beta 1$	dp	p	$\beta 0$	$\beta 1$	dp	p
Tabagismo (presente)	-0,99	0,012	0,025	0,64	-0,71	0	0	0,71	-0,87	0	0	0,99	-0,73	0	0	0,66
Diabetes (presente)	-2,85	0,089	0,029	0,0021	-1,02	0	0	0,32	-2,26	0	0	0,067	-1,51	0	0	0,9
HAS (presente)	0,7	0,029	0,027	0,27	1,26	0	0	0,72	0,54	0	0	0,124	0,97	0	0	0,69
IMC (<23)	-2,35	0,108	0,029	0,0002	-0,63	0	0	0,62	-0,76	0	0	0,74	-0,33	0	0	0,14
TFG < 60 ml/min/1,73m²	-3,42	0,151	0,029	<0,0001	-0,43	0	0	0,09	-5,37	0,011	0,001	<0,0001	-1,97	0,002	0	0,025
Índice de Charlson > 0	-1,01	0,085	0,024	0,0005	0,56	0	0	0,3	-0,08	0	0	0,45	0,54	0	0	0,16
T. depressivo (presente)	-1,1	-0,025	0,029	0,41	-0,48	-0,001	0	0,07	-0,40	-0,003	0,001	0,02	-0,67	-0,002	0,001	0,06

BDNF: Fator Neurotrófico derivado do Cérebro ; sTNFR: receptores solúveis do TNF- α ; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; TFG: taxa de filtração glomerular

A seguir foram analisadas associações entre os biomarcadores investigados, categorias convenientemente definidas através do ICC e o registro de internação hospitalar informado pelo participante, referente aos 12 meses anteriores à avaliação médica de base.

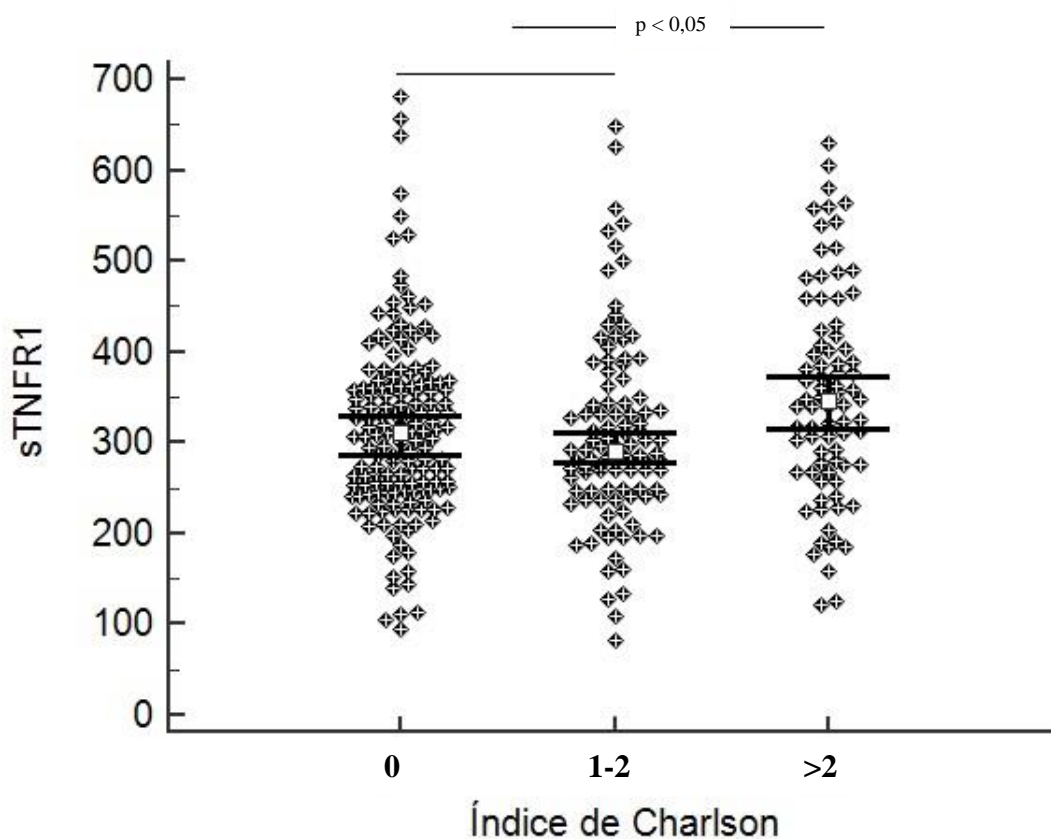
Figura 3 - Níveis de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) conforme categorias de Índice de comorbidade de Charlson.



A Figura 3 apresenta os níveis de cortisol sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) na população categorizada em três grupos, conforme o número e a gravidade das comorbidades identificadas pelo Índice de Charlson. O subgrupo sem comorbidades (mediana: 12,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ - IQ=5,72) e aquele com um conjunto intermediário de comorbidades (mediana: 12,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ - IQ=6,16) apresentou níveis de cortisol sérico

significativamente inferiores em comparação com o grupo com o maior conjunto de comorbidades (mediana: 15,41 $\mu\text{g/dl}$; $\text{IQ}=5$) (KW: $T=22,2$; $p=0,000014$).

Figura 4 - Níveis de sTNFR1 (pg/ml) conforme categorias de Índice de comorbidade de Charlson.



A Figura 4 apresenta os níveis de sTNFR1 (pg/ml) na população categorizada em três grupos, conforme o número e a gravidade das comorbidades identificadas pelo Índice de Charlson. À semelhança do observado na análise com cortisol sérico, o subgrupo sem comorbidades (mediana: 310,83 pg/ml; $\text{IQ}=115,69$) e aquele com um conjunto intermediário de comorbidades (mediana: 291,05 pg/ml; $\text{IQ}=104,52$) apresentou níveis de cortisol sérico significativamente inferiores em comparação

com o grupo com o maior conjunto de comorbidades (mediana: 345,39 pg/ml; IQ=148,95) (KW: T=8,83; p=0,012).

Análise similar utilizando-se os níveis de sTNFR2 não identificou diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos categorizados conforme seu conjunto de comorbidades identificadas pelo Índice de Charlson, respectivamente (310,58 pg/ml, IQ=153; 306,51 pg/ml, IQ=111; 298,46 pg/ml, IQ=105) (KW: T=1,0; p=0,6). De maneira semelhante, os níveis de BDNF também não foram estatisticamente distintos na comparação entre os subgrupos respectivamente divididos pelo Índice de Charlson (1453,52 pg/ml, IQ= 502 ; 1458,36 pg/ml, IQ=420 ; 1409,99 pg/ml, IQ=390) (KW:T=1,8; p=0,4).

Quando se avaliam os níveis de biomarcadores comparando-se os participantes que reportavam internação hospitalar no ano anterior à avaliação médica e aqueles isentos deste evento, observou-se que o grupo de participantes com este registro apresentavam níveis medianos mais elevados de cortisol (15,64 µg/dl – IQ=6,87 vs. 12,7 µg/dl - IQ=5,9; p=0,0006) e sTNFR1 (345,86 pg/ml – IQ=118 vs. 301,75 pg/ml - IQ=121; p=0,016), e níveis mais baixos de BDNF (1397,45 pg/ml – IQ=471 vs. 1464,62 pg/ml - IQ=446; p=0,024), conforme ilustrado pelas Figuras 5-7. Os níveis de sTNFR2 não se revelaram estatisticamente distintos entre os grupos com e sem ocorrência de internação hospitalar em 12 meses (314,37 pg/ml – IQ=93 vs. 306,37 pg/ml - IQ=127; p=0,75).

Figura 5 – Níveis de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica.

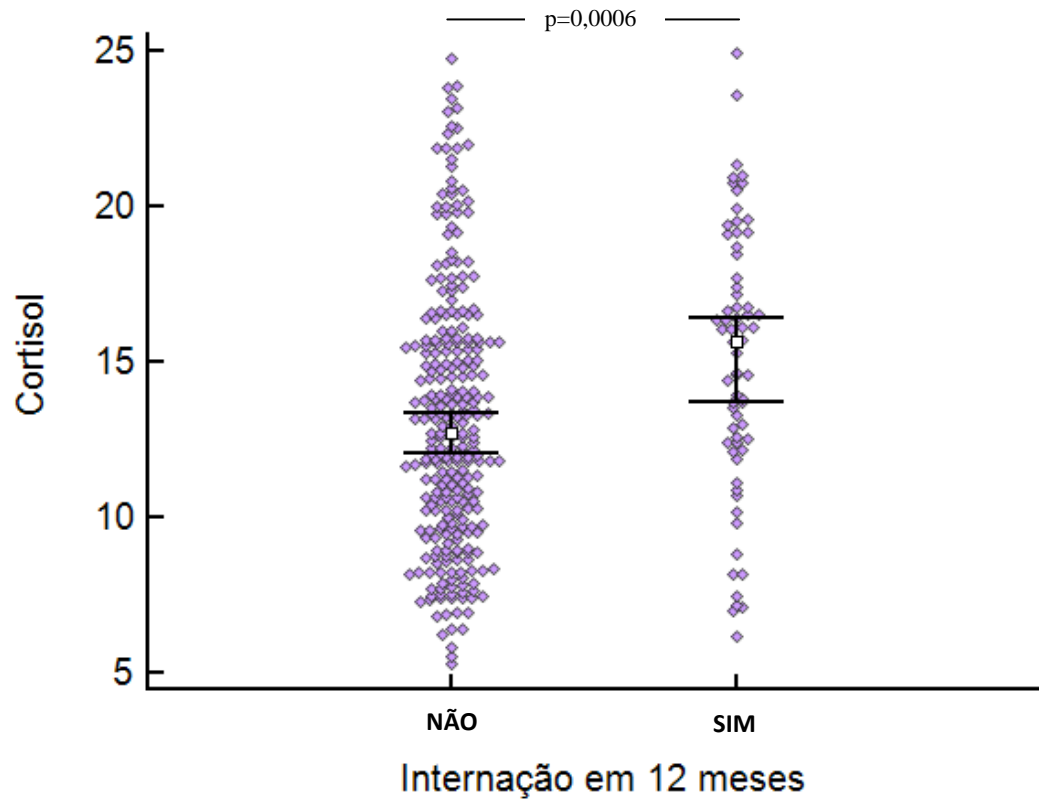


Figura 6 – Níveis de sTNFR1 (pg/ml) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica.

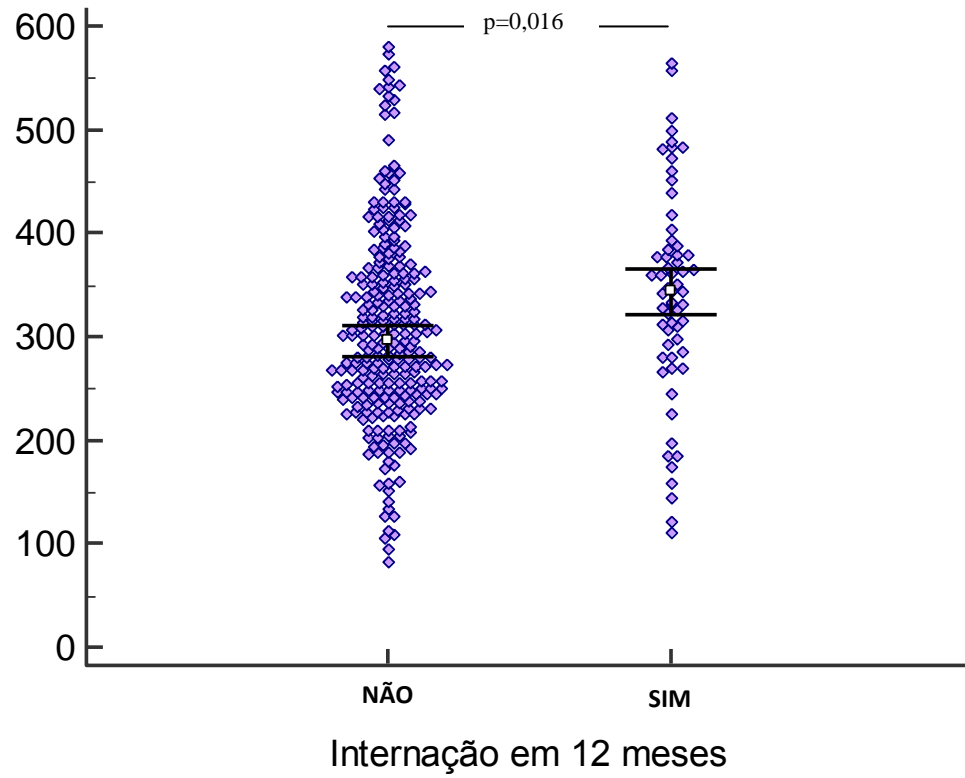
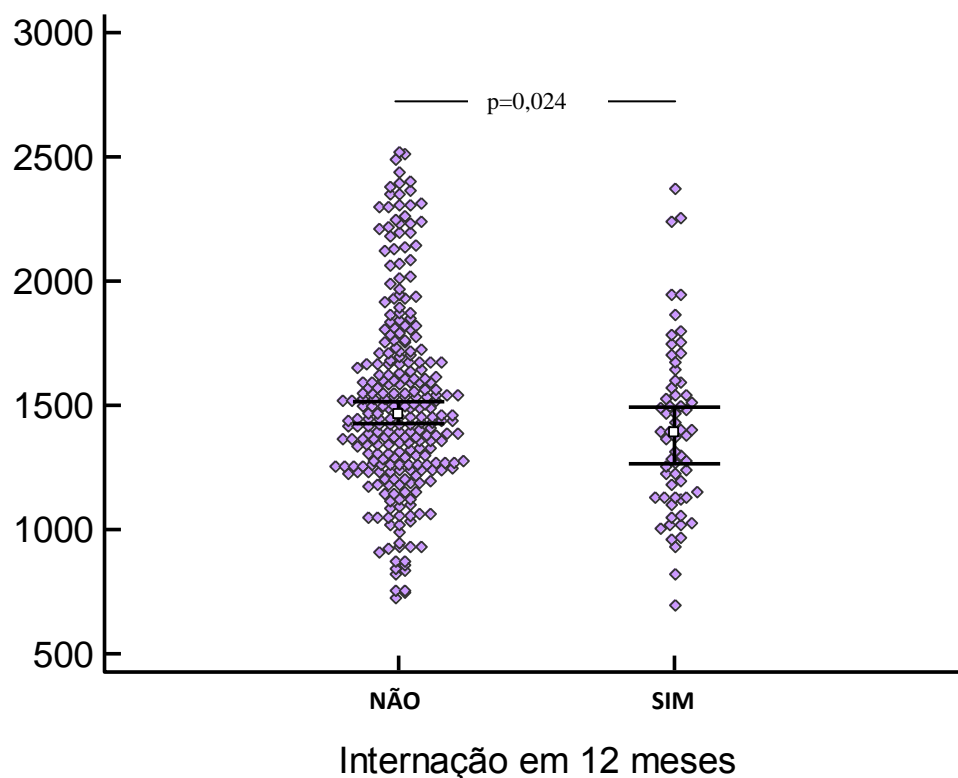


Figura 7 – Níveis de BDNF (pg/ml) conforme a presença de internação nos 12 meses antecedentes à avaliação médica.



Como forma de avaliar se as causas de internação poderiam estar associadas a condições diretamente relacionadas à demência, observou-se que dentre aqueles com disponibilidade de amostra de sangue, 76,8% das internações em 12 meses eram referentes a participantes sem demência (n=53), 16% a participantes com demência leve (n=11) e apenas 7,2% das internações (n=5) eram referentes a participantes com demência moderada a avançada. Na análise para toda a população investigada, identificou-se uma diferença contundente nas taxas de internação em 12 meses entre os grupos de diferentes categorias de desempenho cognitivo (SCC = 16,4%; CCND = 20,5%; demência = 29,8% - $X^2=11,86$; $p=0,0027$). Todavia, quando se investiga

somente a população submetida à análise de biomarcadores, as taxas de internação por categoria de desempenho cognitivo não se mostraram estatisticamente distintas entre os três grupos (SCC = 16,3%; CCND = 22,3%; demência = 23,1% - $X^2=2,54$; $p=0,28$).

4.2.2 Análises de desfechos primários:

A Tabela 5 apresenta um comparativo amplo entre os três grupos categorizados conforme seu desempenho funcional e cognitivo, em SCC, CCND ou demência, expondo características demográficas, frequência de transtornos psiquiátricos, desempenho nas avaliações cognitivas e no QAF, além do perfil laboratorial referente aos biomarcadores analisados.

Os diferentes grupos se mostraram estatisticamente distintos quanto às variáveis: sexo, idade e escolaridade. Observou-se um aumento progressivo na frequência de mulheres a partir do grupo SCC até o grupo dos participantes com demência (59,2% vs. 65,7% vs. 70,2%; $X^2=6,6$; $p=0,04$ e $p_{(tendência)}=0,01$). O mesmo fenômeno em escada foi observado para a comparação entre as idades (Kruskal-Wallis, $T=56,4$; $p<0,000001$). Em relação à escolaridade, os indivíduos do grupo com demência apresentavam nível de escolaridade estatisticamente mais baixo que os demais grupos (KW, $T=9,3$; $p=0,008$).

Observou-se um aumento progressivo na prevalência de sintomas psicóticos do grupo SCC ao grupo dos indivíduos com demência (1% vs. 1,8% vs. 5,1%; $X^2=9,3$; $p=0,01$ e $p_{(tendência)}=0,004$). Não se identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à presença de TAG, embora, numericamente este transtorno estivesse mais frequentemente diagnosticado no grupo SCC. A presença de transtorno depressivo ou distímia isoladamente foram mais frequentemente identificados no grupo CCND ($X^2=11,9$; $p=0,003$ e $X^2: 8,3$; $p=0,015$, respectivamente). Este grupo também apresentou uma maior prevalência de depressão maior vigente (15,1%), sem significância estatística, entretanto.

Tabela 5 - Comparativo entre grupos conforme seu desempenho cognitivo e funcional.

	SCC	CCND	Demência	Valor-p	Valor-p tendência
N	299	166	174		
Sexo (feminino)	59,2%	65,7%	70,7%	0,037e[‡]	0,01
Idade, anos - mediana (IQ)	79 (6)	80 (6)	83 (8)	<0,00001c[‡]	
Escolaridade anos - mediana (IQ)	3 (4)	2 (3)	2 (4)	0,008a[‡]	
Índice de Charlson: 0, (%)	22,2%	12,4%	13,9%		
Índice de Charlson: 1-2, (%)	19,7%	11,1%	9,5%	0,46 [°]	
Índice de Charlson: > 2, (%)	4,9%	2,5%	3,8%		
TFG, mediana (IQ)^a	78 (35,9)	73,5 (30,3)	69,5 (27,8)	0,0017a[‡]	
TFG > 60 ml/min/1,73m² (%)	42,9%	23,4%	11,6%	0,0011c[‡]	0,0011
IMC, mediana (IQ)	25,35 (5,72)	24,65 (5,94)	23,87 (7,09)	0,10 [‡]	
HAS (%)	35,6%	19,4%	18,4%	0,466 [°]	
DM-2 (%)	8,1%	4,1%	5,8%	0,378 [°]	
Tabagismo (%)	15,4%	7%	6,8%	0,269 [°]	
Transtornos psiquiátricos, n(%)					
S. psicóticos atuais/passados	1,0%	1,8%	5,1%	0,01a[°]	0,004
Ansiedade generalizada	4,3%	3,6%	1,2%	0,19 [°]	
Transtorno depressivo	14,0%	24,4%	12,0%	0,003d[°]	0,97
GDS, mediana (IQ)	2 (3)	3 (3)	4 (4,25)	<0,00001c[‡]	
QAF, mediana (IQ)	0(1)	0(2)	17(20)	<0,00001c[‡]	
MEEM, mediana (IQ)					
- Escore bruto	24 (5)	21 (7)	14 (7)	<0,00001c[‡]	
- Escore Z	-0,04 (0,61)	-1,32 (1,9)	-3,76 (3,1)	<0,00001c[‡]	
F. de animais, mediana (IQ)					
- Escore bruto	13 (4)	10 (4)	6 (3)	<0,00001c[‡]	
- Escore Z	-0,03 (0,06)	-0,97 (1,24)	-1,93 (1,26)	<0,00001c[‡]	
T. M. de Figuras, mediana (IQ)					
- Aprendizado - bruto	21 (4)	18 (6)	12,5 (8)	<0,00001c[‡]	
- Aprendizado - escore Z	-0,04 (1,13)	-1,28 (1,95)	-3,3 (3,07)	<0,00001c[‡]	
- Recordação tardia - bruto	8 (2)	6 (2)	3 (5)	<0,00001c[‡]	
- Recordação tardia - escore Z	0,2 (1,13)	-1,56 (1,85)	-2,81(3,1)	<0,00001c[‡]	
ECG	-0,1 (3,3)	-4,59 (4,7)	-10,31 (8,6)	<0,00001c[‡]	
RM disponível, n (%)	98 (32.8%)	53 (31.9%)	19 (10.9%)	<0,0001[°]	<0,0001
Escore de Fazekas, mediana (IQ)	3 (2)	3 (3)	5 (4)	0,07 [‡]	
Fazekas >4, (%)	24.5%	35.8%	52.6%	0,036e[°]	0,01
Carreadores do alelo ε4, n (%)	39 (25%)	27 (29,3%)	29 (49,2%)	0,003a[°]	0,001
Cortisol µg/dl, mediana (IQ)	12,23 (6,67)	13,72 (6,1)	14,64 (7,24)	0,0002b[‡]	
BDNF pg/ml, mediana (IQ)	1484,2 (507)	1441,4 (377)	1403,8 (386)	0,37 [‡]	
sTNFR1 pg/ml, mediana (IQ)	303,29 (110)	286,32 (124)	376,71 (145)	0,00007a[‡]	
sTNFR2, pg/ml, mediana (IQ)	313,67 (136)	287,85 (90)	335,25 (126)	0,003d[‡]	

QAF: questionário de atividade funcionais; MEEM: mini exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global; RM: ressonância magnética; GDS: *Geriatric Depression Scale*; TFG: taxa de filtração glomerular; IQ: amplitude interquartil; BDNF: Fator neurotrófico derivado do Cérebro; sTNFR: receptores solúveis do TNF- α ;

* Modificado pela exclusão de demência como variável de pontuação;

[‡] Teste de Kruskal-Wallis com Teste *post-hoc* de Conover ; [°] Teste do qui-quadrado ; :

a: Demência \neq dos demais; b: SCC \neq dos demais; c: SCC \neq CCND \neq Demência; d: CCND \neq dos demais; e: Demência \neq SCC

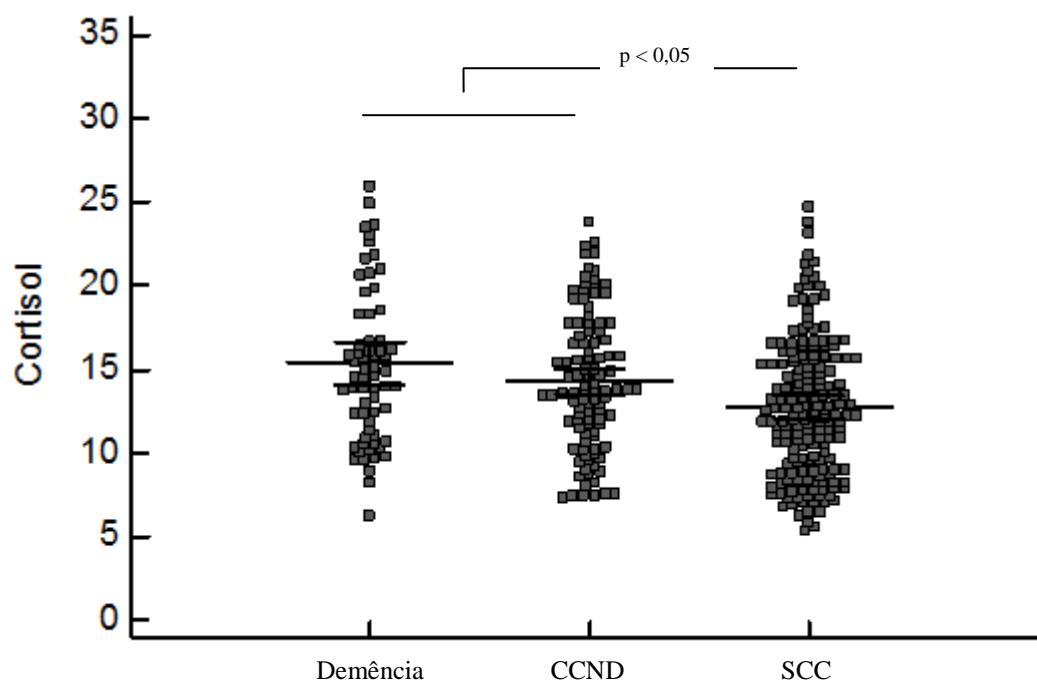
O perfil de resultados referentes às comparações sobre o desempenho na avaliação funcional e nos testes cognitivos é consistentemente padronizado. Observa-se que os indivíduos SCC apresentavam desempenho superior ao grupo CCND em todas as avaliações, e este mesmo fenômeno é verificado na comparação entre o grupo CCND e o dos indivíduos com demência. O resultado foi válido tanto para o desempenho em escores brutos quanto normalizados, reforçando a qualidade da caracterização da amostra.

A RM esteve disponível para uma fração maior de participantes dos grupos SCC e CCND ($X^2=31,9$; $p<0,00001$) e isso em parte se explica pelo fato da neuroimagem ter sido realizada no ano subsequente (2009), quando as reavaliações clínicas ocorreram exclusivamente para estes grupos. No subgrupo de participantes submetidos a este exame documentou-se uma tendência à significância estatística ($p=0,07$) em relação à comparação referente aos escores de Fazekas, que se apresentou numericamente mais elevada nos grupos de indivíduos com comprometimento cognitivo. Ainda sobre este aspecto, analisando-se a frequência de participantes com escores maiores do que 4, documenta-se um aumento progressivo na participação destes indivíduos a partir do grupo SCC até o grupo demência (24,5% vs. 35,8% vs. 52,6%; $X^2=6,2$; $p=0,036$ e $p_{(tendência)}=0,01$). Este mesmo fenômeno também foi observado para a frequência de carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* (25% vs. 29,3 vs. 49,2%; $X^2=$; $p=0,003$ e $p_{(tendência)}=0,001$).

Em relação aos níveis séricos dos biomarcadores investigados, não se identificou qualquer distinção entre os grupos com relação às dosagens de BDNF, mesmo nas análises em separado por gênero. O nível sérico mediano de cortisol apresentou-se mais elevado em ambos os grupos com comprometimento cognitivo

(CCND: 13,72 μ g/dl – IQ = 6,1; Demência: 14,64 μ g/dl – IQ = 7,24) em relação ao grupo SCC (12,23 μ g/dl – IQ = 6,67) (KW: T=16,7; p=0,0002). Este resultado encontra-se ilustrado pela Figura 8. Na análise em separado por sexo observou-se que este resultado era dirigido majoritariamente pelo comportamento dos níveis de cortisol nas mulheres (SCC: 11,36 μ g/dl – IQ = 5,63; CCND: 13,73 μ g/dl – IQ = 7,2; Demência: 15,08 μ g/dl – IQ = 8,41) (KW: T=23,6; p <0,00001).

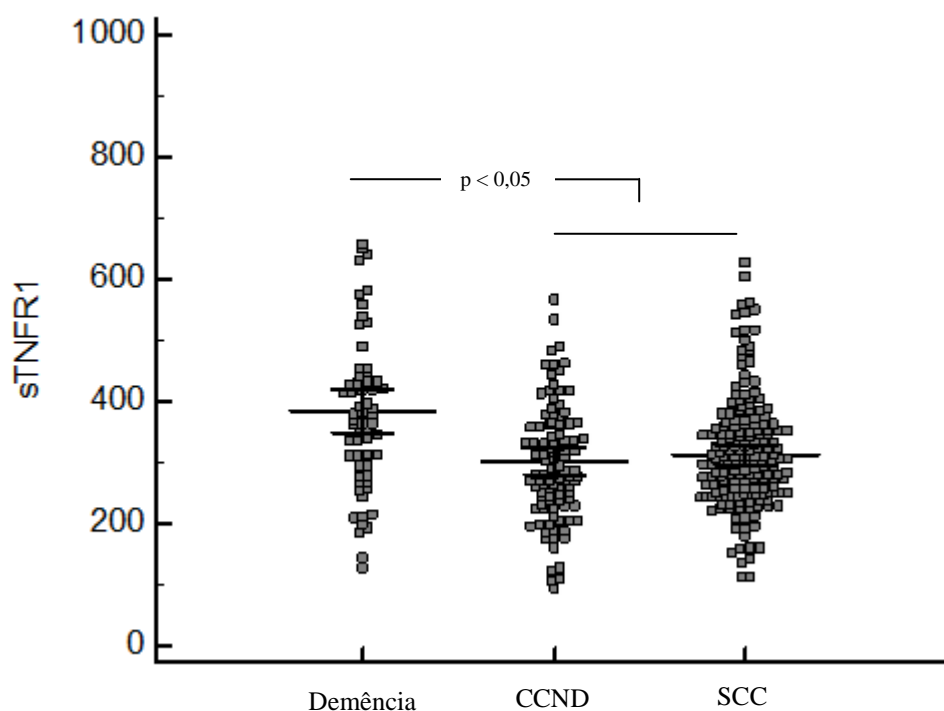
Figura 8- Níveis de cortisol (μ g/dl) conforme categoria cognitiva dos participantes.



Os níveis de sTNFR1 apresentaram-se mais elevados no grupo dos indivíduos com demência em comparação aos demais (SCC: 303,29 pg/ml – IQ = 110; CCND: 286,32 pg/ml – IQ = 124; Demência: 376,71 pg/ml – IQ = 145) (KW: T=19,26; p=0,00007). Este resultado encontra-se ilustrado pela Figura 9. Cabe ressaltar que o

mesmo padrão de achados foi observado nas análises em separado para homens ($p=0,05$) e mulheres ($p=0,005$).

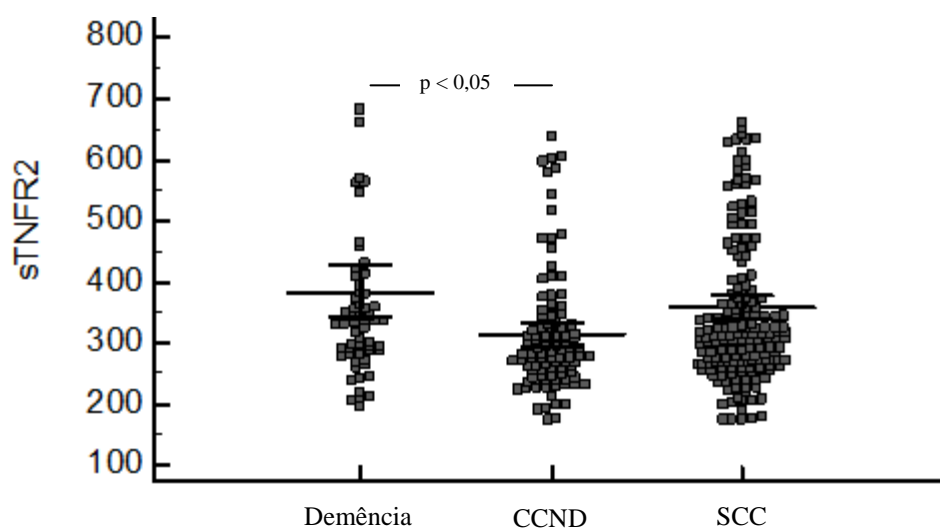
Figura 9 - Níveis de sTNFR1(pg/ml) conforme categoria cognitiva dos participantes.



Em relação aos níveis de sTNFR2 observa-se um panorama que se assemelha ao do receptor do tipo 1, sem a robustez estatística observada para aquele biomarcador. No grupo de indivíduos com demência observou-se níveis mais elevados deste receptor (335,25 pg/ml – IQ = 126), que alcançou uma significância estatística em relação ao grupo CCND (287,85 pg/ml – IQ = 90) sem, no entanto, distinguir-se estatisticamente do grupo SCC (313,67 pg/ml – IQ = 136) (KW: $T=11,85$; $p=0,003$). A análise em separado para os homens não revelou diferenças entre os grupos, observando-se que os resultados eram primariamente dirigidos pelo

comportamento dos níveis deste biomarcador no grupo das mulheres (KW: $T=10,48$; $p=0,005$). Os resultados para análise referente a ambos os sexos são ilustrados pela Figura 10.

Figura 10 - Níveis de sTNFR2 (pg/ml) conforme categoria cognitiva dos participantes.



4.2.3 Análise de desfechos secundários

A Tabela 6 apresenta um comparativo entre os indivíduos sem demência na linha de base que apresentavam ou não transtorno depressivo.

Tabela 6 - Comparativo entre indivíduos sem demência, conforme a presença de transtorno depressivo (episódio depressivo maior + distímia).

	Com transtorno depressivo	Sem transtorno depressivo	Valor-p
N	83	382	
Sexo (feminino), %	78,3%	57,9%	0,0008^o
Idade, anos, mediana (IQ)	79 (6)	79 (6)	0,39 ^y
Escolaridade, anos, mediana (IQ)	2 (3)	3 (3)	0,01^y
Episódio depressivo maior, n	55	---	---
Distímia, n	28	---	---
Ambos, n	9	---	---
CCND, n (%)	41 (49,4)	124 (32,5)	0,006^o
SCC, n (%)	42 (50,6)	257 (67,5)	
GDS, mediana (IQ)	8 (5)	2 (2)	<0,00001^y
QAF, mediana (IQ)	1 (4)	0 (1)	0,00002^y
MEEM, mediana (IQ)			
- Escore bruto	21 (6)	24 (6)	0,0002^y
- Escore Z	-1,32 (2,38)	-0,41 (1,82)	0,0002^y
Fluência de animais, mediana (IQ)			
- Escore bruto	10,5 (4)	12 (5)	0,006^y
- Escore Z	-0,55 (1,21)	-0,31 (1,52)	0,0001^y
T.Memória de Figuras, mediana (IQ)			
- Aprendizado - bruto	19 (4)	20 (5)	0,01^y
- Aprendizado – escore Z	-0,65 (2,16)	-0,24 (1,58)	0,017^y
- Recordação tardia –bruto	7 (2)	7 (2)	0,06 ^y
- Recordação tardia – escore Z	-0,47 (1,93)	-0,33 (1,45)	0,12 ^y
ECG, mediana (IQ)	-2,58 (5,5)	-1,03 (4,7)	0,001^y
RM disponível, n(%)	30	121	
Escore de Fazekas, mediana (IQ)	3 (3)	3 (3)	0,51 ^y
Fazekas >4, n (%)	9 (30)	34 (28,1)	0,98 ^o
Carreadores do alelo ε4, n (%),	14 (26,9)	52 (26,4)	0,9 ^y
Cortisol (µg/dl), mediana (IQ)	12,94 (7,28)	12,98 (5,59)	0,93 ^y
BDNF (pg/ml), mediana (IQ)	1412,51 (454)	1484,16 (463)	0,10 ^y
sTNFR1 (pg/ml), mediana (IQ)	294,46 (112)	302,19 (118)	0,09 ^y
sTNFR2 (pg/ml), mediana (IQ)	296,14 (70)	309,28 (121)	0,17 ^y

CCND: Comprometimento cognitivo não demência; SCC: sem comprometimento cognitivo; QAF: questionário de atividade funcionais ; MEEM: mini exame do estado mental ; ECG: escore cognitivo global ; RM: ressonância magnética ;GDS: *Geriatric Depression Scale*;

^y Teste de Mann-Whitney ; ^o Teste do qui-quadrado

O percentual de mulheres no grupo afetado foi significativamente maior (78,3% vs. 42,3%; $X^2 = 11,2$; $p=0,0008$). Não se identificaram diferenças estatísticas em relação à idade, mas o grupo com transtorno depressivo apresentava escolaridade mais baixa (2 anos - IQ =3 vs 3 anos - IQ= 3; $p=0,01$). Do ponto de vista da categorização cognitiva, indivíduos com CCND foram mais frequentemente observados (49,4% vs. 32,5%; $X^2=7,6$; $p=0,006$) no grupo dos participantes com transtorno depressivo. Em coerência com esta distribuição distinta, o grupo dos indivíduos com transtorno depressivo apresentava pior desempenho na avaliação funcional e nos testes cognitivos realizados, tanto nas análises utilizando escores brutos como os normalizados ($p<0,05$ para todos). Faz-se exceção ao desempenho na tarefa de recordação tardia do Teste de Memória de Figuras, onde não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Variáveis de neuroimagem ou genotipagem da *APOE* não se mostraram distintas entre os dois grupos.

Nenhum dos biomarcadores investigados distinguiu com significância estatística os grupos estudados, mesmo na análise em separado por sexo. Por fim, não se verificou também uma correlação entre os níveis de cortisol e a intensidade de sintomas depressivos medida pela GDS ($n=280$, $\rho=0,082$; $p=0,17$).

4.2.4 Análises multivariadas

A Tabela 7 apresenta as análises de regressão logística multivariada para as associações identificadas entre os níveis de cortisol, sTNFR1 e sTNFR2 na comparação entre grupos de diferentes categorias cognitivas. Foram utilizados os desfechos identificados na avaliação transversal: demência ou comprometimento cognitivo (CCND + demência). Com base na inspeção da Tabela 5, que descreve as associações entre inúmeras variáveis e a categorização dos grupos quanto ao seu desempenho cognitivo, as análises foram realizadas utilizando-se três modelos de ajuste: (1º) idade, sexo e escolaridade, (2º) *status* de carreador do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e outros biomarcadores, (3º) níveis de TFG, IMC e sintomatologia depressiva aferida pela GDS.

Observou-se que níveis mais elevados de sTNFR1 se associaram ao diagnóstico de demência na linha de base, mesmo no modelo com múltiplos ajustes (OR = 1,0044; IC 95%:1,002-1,007), onde idade (OR=1,074; IC 95%:1,005-1,148) e a presença do alelo $\epsilon 4$ (OR=2,436; IC 95%:1,236-4,798) permaneceram como variáveis independentemente associadas a este desfecho. Cabe ressaltar que nestas análises a associação entre os níveis de sTNFR2 e demência não se sobressaiu estatisticamente nos modelos com múltiplos ajustes.

De modo semelhante, níveis mais elevados de cortisol se associaram à presença de comprometimento cognitivo na avaliação transversal em modelos ajustados para as múltiplas variáveis descritas (OR=1,084; IC 95%:1,024-1,147). No modelo 3, sobressaíram ainda associações independentes entre este desfecho e a idade (OR=1,085; IC 95%:1,026-1,148), a presença do alelo $\epsilon 4$ (OR=1,865; IC 95%:1,084-

3,207) e intensidade de sintomatologia depressiva aferida pela GDS (OR=1,16; IC 95% 1,068-1,268).

Tabela 7 Análise de regressão logística multivariada para os desfechos comprometimento cognitivo (CCND + demência) e demência na avaliação transversal

a) Demência prevalente

	OR (IC 95%)			
	Modelo sem ajuste	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
sTNFR1	1,005 (1,003-1,008)	1,0045 (1,002-1,007)	1,0046 (1,002-1,007)	1,0044(1,002-1,007)
Idade		1,086 (1,025-1,150)	1,091 (1,020 - 1,158)	1,074 (1,005 - 1,148)
Escolaridade		0,908 (0,807-1,022)	0,905 (0,797- 1,027)	0,905 (0,797- 1,027)
Sexo masculino		0,967 (0,532-1,759)	0,866 (0,448 - 1,677)	0,868 (0,449 - 1,680)
APOEε4			2,430 (1,274 - 4,636)	2,436 (1,236-4,798)
sTNFR2			1,0007 (0,998 - 1,003)	1,0007 (0,998 - 1,003)
TFG				0,997 (0,978-1,016)
GDS				1,094 (0,979-1,222)
IMC				1,043 (0,967-1,124)

b) Comprometimento cognitivo prevalente

	OR (IC 95%)			
	Modelo sem ajuste	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Cortisol	1,096 (1,045-1,150)	1,087 (1,035-1,140)	1,098 (1,039-1,160)	1,084 (1,024-1,147)
Idade		1,079 (1,028-1,132)	1,090 (1,033-1,151)	1,085 (1,026-1,148)
Escolaridade		1,025 (0,949-1,107)	1,016 (0,935-1,103)	1,017 (0,937-1,105)
Sexo masculino		0,728 (0,463-1,145)	0,769 (0,463-1,278)	0,771 (0,464-1,281)
APOEε4			1,988 (1,180-3,349)	1,865 (1,084-3,207)
sTNFR1			1,0006 (0,998-1,003)	0,999 (0,997-1,0027)
sTNFR2			0,998 (0,997-1,0004)	0,998 (0,997-1,0005)
TFG				0,993 (0,978-1,008)
GDS				1,160 (1,068-1,268)
IMC				0,993 (1,997-1,002)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; sTNFR: receptores solúveis do fator de necrose tumoral alpha ; APOε4: presença do alelo ε4 da apolipoproteína E ; TFG: taxa de filtração glomerular ; GDS: *Geriatric Depression Scale*; IMC: *índice de massa corporal*
Para as variáveis categóricas foram definidos o gênero feminino e a ausência do alelo ε4 como referência de comparação

4.2.5 Análise complementar da associação entre o cortisol e comprometimento cognitivo prevalente.

Como forma de explorar a associação indicada em modelo multivariado entre os níveis de cortisol e o *status* de comprometimento cognitivo, calculou-se os coeficientes de correlação de Spearman entre os níveis séricos deste hormônio e o desempenho normalizado nos cinco testes utilizados como medidas de desempenho cognitivo, tanto nos grupos CCND e demência em separado, quanto no conjunto agrupado de todos os participantes considerados afetados por este comprometimento.

A Tabela 8 expõe estes resultados, apontando que nos grupos em separado nenhuma correlação apresentou-se significativa. No conjunto agrupado dos indivíduos com CCND e demência houve correlações estatisticamente significativas para as análises referentes a ambas as fases do teste de memória de figuras (aprendizado e evocação tardia). Todavia, dada a multiplicidade de correlações, a correção por Bonferroni torna este resultado não significativo.

Tabela 8 Coeficientes de correlação de Spearman (ρ) entre níveis de cortisol e desempenho normalizado nos testes cognitivos

Testes (normalizados)	CCND		Demência		Todos com Comp. Cognitivo	
	ρ	P	ρ	p	ρ	p
MEEM	-0,008	0,94	-0,166	0,19	-0,078	0,32
Fluência de animais	-0,075	0,45	-0,055	0,69	-0,041	0,61
Teste de Memória de Figuras						
Aprendizado	-0,180	0,072	-0,202	0,13	-0,187	0,018
Evocação tardia	-0,166	0,10	-0,134	0,33	-0,166	0,038
ECG	-0,147	0,14	-0,073	0,57	-0,125	0,11

CCND: Comprometimentocognitivo não demência; MEEM: Mini-exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global

Adicionalmente, em modelo de regressão linear múltipla a associação entre o cortisol e o desempenho na tarefa de aprendizado não permaneceu com significância estatística quando os níveis de IMC e TFG são incorporados ao modelo de regressão [Coeficiente= 0,276; R^2 -ajustado = 0,054 (Cortisol: $\beta_1 = -0,07$, $p=0,11$; IMC: $\beta_2=0,01$, $p=0,7$; TFG: $\beta_3=0,02$, $p=0,02$)].

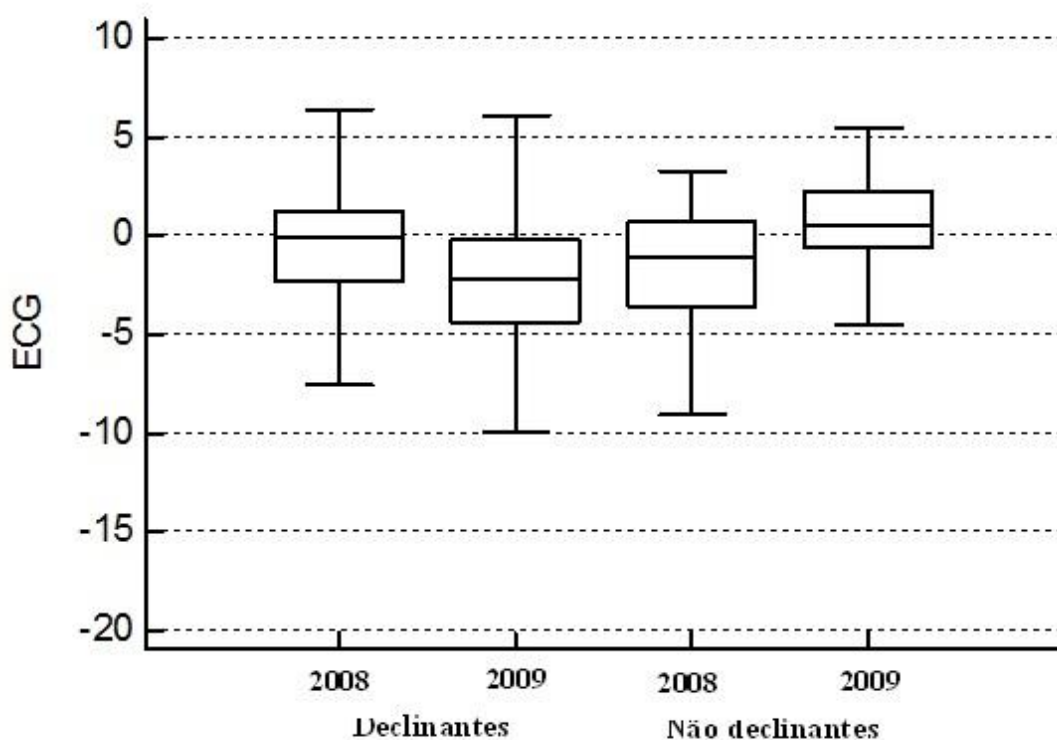
Além disso, em análise de regressão logística multivariada complementar, utilizando as bases do modelo 3 exposto na Tabela 7b, investigamos os fatores associados à categorização CCND em contraposição ao grupo SCC. Somente variáveis que se associaram ao desfecho estudado, com significância definida por $p < 0,2$, em análise univariada foram incorporadas no modelo final. Nesta análise apenas a sintomatologia depressiva obtida pela GDS (OR:1,130; IC:1,033-1,237; H&L, $p=0,73$) associou-se independentemente com esta condição cognitiva, perdendo-se a significância estatística para os achados relativos aos níveis de cortisol (OR:1,065; IC:0,999-1,135). Em seguida, uma vez que os níveis medianos (3 pontos; $IIQ=3$) dos escores na GDS para o grupo categorizado como CCND situavam-se abaixo do ponto de corte proposto para o diagnóstico de síndrome depressiva mediante a utilização desta escala (Almeida & Almeida, 1999), procedeu-se à mesma regressão logística, empregando como variável, em substituição aos escores da GDS, o diagnóstico categoricamente determinado (DSM-IV) para estes transtorno. Interessantemente, a significância estatística da associação se perdeu (OR:1,765; IC:0,926-3,38).

4.3 Análise longitudinal após um ano

Em relação aos desfechos primários escolhidos, no ano subsequente, 97 participantes apresentaram declínio nominal no ECG, enquanto que 65 indivíduos alcançaram o declínio funcional auferido pelo QAF. Destes, 34 indivíduos apresentaram ambos os desfechos.

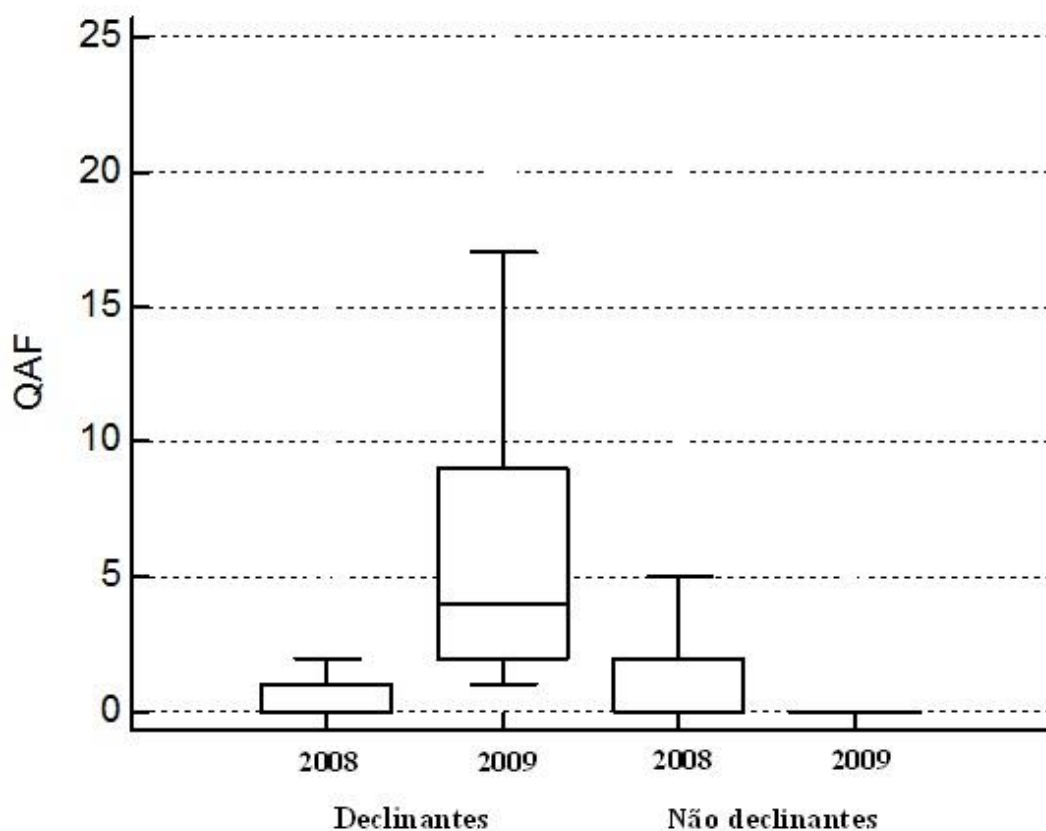
As Figuras 11 e 12 representam o desempenho dos participantes divididos em grupos, declinantes vs. não declinantes, dispondo os resultados referentes à linha de base (2008) e ano subsequente (2009), no ECG e no QAF.

Figura 11 – Desempenho dos participantes no ECG em ambas avaliações (2008 e 2009), categorizados como declinantes e não declinantes.



Conforme esperado, considerando a separação categórica entre os grupos em relação ao desempenho cognitivo global, tanto o grupo dos declinantes (mediana 2008 = -0,67 - IQ=4,66; mediana 2009=-2,27 - IQ= 4,81) quanto dos não declinantes (mediana 2008 =-0,99 - IQ=4,15; mediana 2009= 0,58 - IQ=3) apresentaram escores no ECG obtidos no ano subsequente, significativamente distintos em relação ao ano anterior (Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$ para ambos), obviamente, em direções opostas.

Figura 12 – Desempenho dos participantes no QAF em ambas avaliações (2008 e 2009), categorizados como declinantes e não declinantes.



De modo semelhante, em relação ao desempenho funcional, tanto o grupo dos declinantes (mediana 2008 =0 - IQ=1; mediana 2009= 4 - IQ=7) quanto dos não declinantes (mediana 2008 =0 - IQ=2; mediana 2009= 0 - IQ=0) apresentaram escores no QAF, obtidos no ano subsequente, significativamente distintos em relação ao ano anterior (Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$ para ambos).

Cabe ressaltar, que o declínio mediano no ECG (-1,45 - IQ=2,63) ajustado para os números de testes que compõem este escore ($\div 4$) representa um declínio de significância clínica menor ($> -1,0$ dp), enquanto que um declínio mediano de 2,5 (IQ=4) pontos no QAF constitui uma marca clinicamente relevante.

A seguir, nas Tabelas 8 e 9 serão apresentados painéis comparativos entre os participantes que apresentaram declínio funcional e cognitivo, respectivamente, na avaliação de seguimento, comparando-os com os não declinantes, quanto a suas características demográficas, clínicas e laboratoriais. Em cada uma das tabelas, identifica-se também o mesmo painel de comparações conforme a categoria cognitiva assinalada na linha bases (SCC ou CCND), uma vez que estes subgrupos poderiam representar indivíduos em trajetórias distintas de declínio de desempenho.

4.3.1 Declínio funcional

A Tabela 8 expõe o comparativo entre as características de base dos participantes considerados declinantes ou não conforme seu desempenho funcional no ano seguinte, auferido pelo QAF. De maneira geral observa-se o seguinte panorama de resultados: o grupo dos declinantes funcionais apresenta maiores medianas de idade, pior desempenho nos testes de avaliação cognitiva basal, e são representados por uma maior participação de indivíduos categorizados como CCND (50% vs. 28,4%; $p=0,01$) na linha de base à análise que englobou todos os indivíduos reavaliados. A variável sexo não se associou ao declínio funcional no seguimento em nenhum dos conjuntos de participantes. No panorama geral, a escolaridade também não se mostrou relevante para o desfecho analisado aqui. Nem a intensidade dos sintomas depressivos, nem a presença de transtorno depressivo categoricamente determinado, nem quaisquer variáveis referentes às comorbidades clínicas ou fatores de risco cardiovascular se associaram ao declínio funcional neste intervalo de tempo. Tampouco, o *status* de carreador do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, medidas de hiperintensidade de substância branca (Fazekas), ou dosagens de biomarcadores se apresentaram estatisticamente distintos entre os grupos declinantes *versus* não declinantes.

A diferença etária estatisticamente significativa pode ser observada na análise referente a todo o grupo de indivíduos reavaliados (80 anos – IQ=6 vs. 78 anos – IQ=6; $p=0,01$) e no grupo dos indivíduos considerados SCC na linha de base (80 anos – IQ=6 vs. 77,5 anos – IQ=5; $p=0,03$). Nos indivíduos categorizados como CCND, embora houvesse diferença nominal entre as idades medianas (81 anos –

IQ=8,5 vs. 80 anos – IQ=7; $p=0,29$) este resultado não alcançou significância estatística.

Na análise que considera todo o conjunto de participantes reavaliados documentou-se de maneira generalizada um pior desempenho cognitivo na linha de base no grupo dos indivíduos declinantes, utilizando-se tanto os escores brutos quanto os normalizados ($p<0,05$ para todos). No conjunto dos indivíduos já com comprometimento cognitivo na linha de base (CCND) não houve distinção entre o desempenho cognitivo naquela ocasião quando comparados os indivíduos declinantes e os não declinantes. Adicionalmente, no conjunto de indivíduos considerados SCC na linha de base observou-se menores escores brutos de desempenho no MEEM ($p=0,045$), no teste de fluência verbal ($p=0,009$) e na tarefa de aprendizado do Teste de Memória de Figuras (0,014) no grupo dos declinantes. Contudo, a comparação com os escores normalizados destes testes não confirmou estas associações. Cabe ressaltar que nesse subconjunto de participantes houve distinção estatística entre as medianas de escolaridade dos grupos categorizados conforme seu declínio funcional no ano subsequente, observando-se menores níveis de escolaridade nos declinantes (2 anos – IQ=4 vs. 3,5 anos - IQ=3; $p=0,49$).

As medianas de IMC documentadas na linha de base nos grupos de participantes que apresentaram declínio funcional no ano seguinte foram nominalmente menores em todos os conjuntos de indivíduos analisados. Todavia, esta distinção alcançou significância estatística apenas no conjunto categorizado como SCC na avaliação basal (24,69 – IQ =5,75 vs. 26,2 – IQ=4,27; $p =0,045$). De maneira semelhante, as medidas de TFG estiveram nominalmente mais baixas nos grupos dos participantes declinantes considerando-se o conjunto de todos os

reavaliados, e o daqueles considerados CCND na linha de base. Todavia, não se verificou significância estatística para este achado, documentando-se apenas uma tendência ($p=0,08$) no conjunto CCND.

Tabela 8 – Comparativo na linha de base entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho funcional (Q.A.F) em um ano.

	Todos reavaliados			CCND			SCC		
	Declinantes	Não declinantes	valor-p	Declinantes	Não declinantes	valor-p	Declinantes	Não declinantes	valor-p
N	64	95	--	32	27	--	32	68	---
Sexo (masc/fem) °	20/44	36/59	0,49	7/25	11/16	0,2	13/19	25/43	0,88
Idade, anos, mediana (IQ) [§]	80 (6)	78(6)	0,007	81 (8,5)	80(7)	0,29	80 (6)	77,5 (5)	0,03
Escol. anos, mediana (IQ) [§]	3 (4)	3(1)	0,28	4(3)	3(3)	0,6	2 (4)	3,5 (3)	0,049
Índice de Charlson 0, % °	18,9%	25,2		25,4%	22%		15%	27%	
Índice de Charlson 1-2, % °	18,2%	28,3	0,77	23,7%	20,3%	0,96	15%	33%	0,62
Índice de Charlson > 2, % °	3,1%	6,3		5,1%	3,4%		2%	8%	
TFG, mediana (IQ) [§]	77,19 (25,90)	83,58 (25,33)	0,11	75,68 (28,25)	88,29 (26,84)	0,08	80,23 (26,55)	80,56 (24,82)	0,57
TFG < 60 ml/min/1,73m ² , % °	20%	11,1%	0,25	24,1%	9,5%	0,34	15,4%	11,8%	0,93
IMC, mediana (IQ) [§]	24,69 (5,90)	25,99 (4,50)	0,17	24,87 (5,50)	25,48 (6,70)	0,53	24,69 (5,8)	26,20 (4,30)	0,045
HAS, % °	73,4%	75,8%	0,88	65,6%	66,7%	0,85	81,2%	79,4%	0,96
DM-2, % °	12,5%	13,7%	0,98	9,4%	11,1%	0,83	15,6%	14,7%	0,86
Tabagismo, % °	30,6%	28,3%	0,89	15,6%	22,2%	0,75	46,7%	30,8%	0,2
Transtorno depressivo, % °	20,3%	14,7%	0,48	25%	22,2%	0,95	15,6%	11,8%	0,83
GDS, mediana (IQ) [§]	3 (4)	2 (3)	0,28	4 (4)	3 (3)	0,15	2 (2)	2 (3)	0,4
CCND, % °	50%	28,4%	0,01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
SCC, % °	50%	71,6%		-----	-----	-----	-----	-----	-----
QAF, mediana (IQ) [§]	0 (1)	0 (2)	0,30	0 (2,5)	0 (2)	0,46	0(0)	0(1)	0,17

TFG: taxa de filtração glomerular ; IMC: índice de massa corporal ; CCND: comprometimento cognitivo não demência ; SCC: sem comprometimento cognitivo ; DP: desvio padrão ; IQ: amplitude interquartil; GDS: escala de de pressão geriátrica QAF: questionário de atividade funcionais; MEEM: mini exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global; RM: ressonância magnética; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM-2: diabetes mellitus tipo 2; [§] Teste de Mann-Whitney ; ° Teste do qui-quadrado

Tabela 8 continuação – Comparativo na linha de base entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho funcional (Q.A.F) em um ano.

	Todos reavaliados			CCND			SCC		
	Declinantes	Não declinantes	valor-p	Declinantes	Não declinantes	valor-p	Declinantes	Não declinantes	valor-p
MEEM, mediana (IQ)^Y									
- Escore bruto	23 (5)	25 (6)	0,004	22 (6)	23 (6)	0,32	24 (5)	25 (5)	0,045
- Z escore	-0,47 (2,45)	0,05 (1,80)	0,01	-1,1 (2,25)	-0,43 (2,25)	0,16	0,05 (1,61)	0,41 (1,44)	0,3
F. de animais, mediana (IQ)^Y									
- Escore bruto	11 (5)	13 (5)	0,001	10 (4)	11 (3)	0,59	12 (6)	14,5 (5)	0,009
- Z escore	-0,47 (1,31)	-0,03 (1,51)	0,02	-0,97 (1,42)	-0,9 (1,26)	0,48	-0,21 (1,08)	0,28 (1,30)	0,19
T. M. de Figuras, mediana (IQ)^Y									
- Aprendizado - bruto	19 (6,5)	21 (4)	0,001	17,5 (5,5)	18 (5)	0,48	21 (4,5)	22 (3)	0,014
- Aprendizado – Z escore	-0,59 (2,56)	-0,17 (1,71)	0,02	-1,47 (1,78)	-1,13 (1,48)	0,21	0,1 (1,47)	0,1 (1,12)	0,29
- Evocação tardia – bruto	7 (2)	7 (1)	0,013	6 (3,5)	6 (2)	0,75	7 (2)	8 (2)	0,06
- Evocação tardia – Z escore	-0,47 (2,01)	-0,31 (1,27)	0,018	-1,67 (2,63)	-0,94 (1,42)	0,36	-0,31 (1,66)	0,20 (1,33)	0,19
ECG, mediana (IQ)^Y	-1,96 (6,53)	-0,14 (3,66)	0,0008	-5,74 (7,04)	-2,51 (4,05)	0,18	-0,23 (3,63)	0,66 (3,17)	0,10
RM disponível	41	56	---	23	15	---	18	41	---
Esc. de Fazekas, mediana (IQ)^Y	4 (3)	3 (3)	0,19	5 (4)	3 (3)	0,23	3,5 (1)	3 (3)	0,9
Fazekas >4, %^o	41,5%	30,4%	0,36	56,5%	26,7%	0,14	22,2%	31,7%	0,67
Carr. do alelo ε4, %^o	30%	32,8%	0,91	24%	36,8%	0,55	36%	31%	0,88
Cortisol µg/dl, mediana (IQ)^Y	13,33 (7,4)	12,56 (6,3)	0,29	14,87 (6)	12,49 (5,1)	0,07	10,97 (7,5)	12,64 (6,4)	0,46
BDNF pg/ml, mediana (IQ)^Y	1494,52 (450)	1502,98 (406)	0,92	1499,49 (365)	1488,37 (306)	0,70	1474,08 (532)	1507,90 (429)	0,82
sTNFR1 pg/ml, mediana (IQ)^Y	302,42 (94)	295,47 (98)	0,50	302,89 (132)	287,34 (90)	0,58	310,62 (72)	295,47 (104)	0,70
sTNFR2 pg/ml, mediana (IQ)^Y	278,11 (67)	285,12 (74)	0,28	274,69 (69)	269,61 (70)	0,83	285,19 (70)	306,6 (80)	0,49

TFG: taxa de filtração glomerular ; IMC: índice de massa corporal ; CCND: comprometimento cognitivo não demência ; SCC: sem comprometimento cognitivo ; DP: desvio padrão ; IQ: amplitude interquartil; GDS: escala de de pressão geriátrica QAF: questionário de atividade funcionais; MEEM: mini exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global; RM: ressonância magnética; BDNF: Fator Neurotrófico derivado do Cérebro; sTNFR: receptores solúveis do TNF- α ; ^Y Teste de Mann-Whitney ; ^o Teste do qui-quadrado

4.3.1.1 Análise multivariada do declínio funcional

Embora as análises pareadas entre os grupos declinantes *versus* não declinantes em diferentes conjuntos de participantes não sinalizassem uma associação entre o declínio funcional e as dosagens de biomarcadores na linha de base, tanto cortisol quanto o sTNFR1, foram testados em análise de regressão logística univariada, utilizando-se tanto o declínio nominal no QAF quanto um declínio qualificado por um QAF maior do que 2 pontos no ano seguinte. Em nenhum destes cenários os níveis séricos destas moléculas na linha de base se associaram aos desfechos investigados. Ainda nas análises univariadas observou-se que idade (OR=1,108 – IC:1,024-1,199; H&L, p=0,73), os níveis de TFG (OR=0,979 – IC:0,959-0,999; H&L, p=0,82) e a categorização CCND (OR=2,518 – IC:1,299-4,885) na linha de base, estiveram associados ao declínio nominal nos escores do QAF realizado no ano subsequente.

A Tabela 9 apresenta duas análises de regressão logística multivariada em que o declínio funcional foi definido como desfecho de duas maneiras distintas. Na primeira análise, utilizou-se como variável dependente o declínio nominal no QAF e na segunda, um declínio qualificado por uma pontuação no QAF maior do que 2 pontos em 2009.

Na primeira análise, o modelo 3, ajustado para sexo, idade, escolaridade, categorização diagnóstica cognitiva na linha de base, *status* de carreador do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, IMC e TFG, apontou a associação independente apenas uma associação protetora entre o sexo masculino (OR=0,357 IC: 0,143-0,892) e o declínio nominal no QAF em 2009 (Hosmer-Lemeshow (H & L); p=0,16).

Quando se analisa o desfecho clinicamente mais robusto (análise b), a mesma proposta de ajuste (modelo 3) aponta apenas a categorização CCND na linha de base (OR= 3,167; IC 95%:1,188-8,445) como variável independentemente associada a este desfecho em um modelo relativamente bem ajustado (H & L: p =0,68).

Tabela 9 – Análises de regressão logística referente ao declínio funcional após um ano.

a) Declínio nominal no QAF				
	OR (IC 95%)			
	Análise univariada	Modelo 1 <i>H&L p=0,16</i>	Modelo 2 <i>H&L p=0,37</i>	Modelo 3 H&L p=0,12
Cortisol	1,026 (0,944-1,116)	-----	-----	-----
STNR1	1,002 (0,997-1,007)	-----	-----	-----
Idade		1,113 (1,026-1,207)	1,091 (1,003-1,186)	1,093 (0,979-1,220)
Escolaridade		0,974 (0,876-1,082)	0,964 (0,866-1,073)	1,052 (0,931-1,189)
Sexo masculino		0,672 (0,332-1,361)	0,748 (0,359-1,557)	0,357 (0,143-0,892)
GDS			1,017 (0,907-1,140)	1,058 (0,934-1,197)
CCND			2,115 (1,046-4,276)	2,047 (0,886-4,729)
TFG				0,982 (0,957-1,007)
IMC				0,981 (0,900-1,070)

b) Declínio no QAF com escore > 2 em 2009				
	OR (IC 95%)			
	Análise univariada	Modelo 1 <i>H&L p =0,30</i>	Modelo 2 <i>H&L p =0,88</i>	Modelo 3 <i>H&L p =0,68</i>
Cortisol	1,038 (0,942-1,145)	-----	-----	-----
STNR1	1,004 (0,999-1,010)	-----	-----	-----
Idade		1,140 (1,043-1,245)	1,110 (1,011-1,218)	1,081 (0,963-1,214)
Escolaridade		0,947 (0,825-1,088)	0,929 (0,807-1,069)	1,020 (0,882-1,178)
Sexo masculino		0,882 (0,385-2,023)	1,198 (0,490-2,931)	0,641 (0,216-1,901)
GDS			1,097 (0,963-1,250)	1,106 (0,961-1,273)
CCND			3,220 (1,391-7,450)	3,167 (1,188-8,445)
TFG				0,977 (0,949-1,006))
IMC				Não incluído

QAF: questionário de atividades funcionais; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; H & L: Teste de Hosmer e Lemeshow; CCND: Comprometimento cognitivo não demência; SCC: Sem comprometimento cognitivo; APOE: apolipoproteína E; TFG: taxa de filtração glomerular; IMC: índice de massa corporal

4.3.2 Declínio cognitivo

A Tabela 10 expõe o comparativo entre as características de base dos participantes considerados declinantes ou não, conforme seu desempenho cognitivo no ano seguinte, de acordo com a medida do ECG. À semelhança do que se observou na análise do declínio funcional houve uma ausência predominante de associações entre as variáveis investigadas e o desfecho cognitivo longitudinal. Como panorama geral observou-se nos declinantes maiores medianas de idade, sutis associações entre variáveis clínicas (HAS e tabagismo), maior gravidade de lesões de substância branca, melhor desempenho cognitivo global e níveis séricos mais elevados de sTNFR2 na linha de base. Demais variáveis sociodemográficas, clínicas, intensidade da sintomatologia depressiva, diagnóstico de transtorno depressivo, caracterização genética e demais biomarcadores não se associaram significativamente ao desfecho.

Tanto na análise que englobava todo o conjunto de reavaliados (79, IQ=5,5 vs. 77; IQ=6; $p=0,07$), quanto na que avaliou o conjunto dos participantes considerados SCC na linha de base (79, IQ=5 vs. 76,5; IQ=5; $p=0,005$) documentou-se maiores medianas de idade no grupo dos declinantes, com significância estatística. No conjunto categorizado com CCND este padrão de distinção não foi observado.

Em relação às associações entre comorbidades clínicas e fatores de risco cardiovasculares, observou-se associação de significância estatística marginal ($p=0,05$) entre a ocorrência de declínio e a presença de HAS no conjunto dos participantes considerados SCC na linha de base, e uma tendência à significância para esta mesma associação no conjunto de todos os reavaliados ($p=0,08$). De maneira semelhante, verificou-se significância marginal quando analisada a presença

de tabagismo e a ocorrência de declínio cognitivo no conjunto de todos os reavaliados ($p=0,05$) e uma tendência à significância estatística quando analisado o conjunto dos considerados SCC na linha de base ($p=0,06$). Observou-se padrão de maiores valores de TFG nos grupos dos não declinantes em quaisquer dos conjuntos avaliados, porém, em nenhum dos cenários esta distinção alcançou significância estatística. De modo similar, embora nitidamente maior nos grupos dos declinantes, a fração de participantes com TFG menores que 60ml/min não se revelou estatisticamente distinta entre os grupos separados pelo desfecho em análise.

No conjunto global dos reavaliados, a proporção entre as categorias de diagnóstico cognitivo (CCND vs. SCC) não atingiu significância na comparação entre os declinantes *versus* não declinantes. Em relação ao desempenho nos testes cognitivos observou-se um fenômeno curioso, que sugere um efeito solo na avaliação de declínio em curto prazo. O grupo dos declinantes apresentava melhor desempenho normalizado no MEEM ($p=0,009$) e no ECG na linha de base ($p=0,028$). Este fenômeno foi observado predominantemente no conjunto global dos reavaliados e nos categorizados com CCND nestes três testes. Na análise de subconjuntos, verificou-se maiores escores brutos ($p=0,011$) e normalizados ($p=0,006$) no MEEM dentre os participantes apresentaram declínio cognitivo em um ano e foram considerados CCND na linha de base. No conjunto dos indivíduos considerados SCC na linha de base, o grupo dos declinantes apresentava maiores valores para o ECG ($0,006$) naquela ocasião.

Os níveis medianos nos escores de Fazekas e o percentual daqueles participantes com pontuações maiores do que 4 estiveram nitidamente mais elevados nos grupos dos declinantes em todos os conjuntos analisados. Todavia, a

significância estatística referente a estes achados somente foi alcançada na análise que englobou todos os indivíduos reavaliados e que, naturalmente, possuíam também a disponibilidade do exame de imagem (Escore de Fazekas: 4 - IQ=3 vs. 3 - IQ =2; $p=0,03$) e (Escore de Fazekas > 4 pontos: 43,6% vs. 19,6%; $p= 0,015$).

Quanto aos biomarcadores investigados, os níveis séricos de cortisol, BDNF e sTNFR1 não se associaram com o desfecho estudado em nenhum dos conjuntos de participantes. Ressalvo a significância estatística marginal ($p=0,051$) observada para a associação entre níveis mais baixos do cortisol — direção divergente dos achados sinalizados na avaliação transversal — no grupo dos indivíduos declinantes do conjunto de participantes considerados SCC na linha de base (11,04 $\mu\text{g/dl}$ - IQ=5,5 vs. 13,64 $\mu\text{g/dl}$ - IQ=5,2). Por outro lado, documentou-se na linha de base níveis mais elevados de sTNFR2 entre os declinantes, tanto na análise que engloba todo o conjunto dos reavaliados (292,21 pg/ml - IQ=93 vs. 270,01 pg/ml - IQ=66 ; $p=0,027$), quanto no conjunto de indivíduos considerados SCC na avaliação basal (313,99 pg/ml - IQ=98 vs. 282,65 pg/ml - IQ=61; $p=0,007$).

Tabela 10 - Comparativo entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho cognitivo global (E.C.G.) em um ano.

	Todos reavaliados			CCND			SCC		
	Declinantes	Não declinantes	Valor-p	Declinantes	Não declinantes	Valor-p	Declinantes	Não declinantes	Valor-p
N	96	73		33	26		61	50	
Sexo (masc/fem) ^o	37/59	27/46	0,96	11/22	7/19	0,80	26/35	20/30	0,93
Idade, anos, mediana (IQ) ^y	79 (5,5)	77 (6)	0,007	79 (7)	80 (7)	0,59	79 (5)	76,5 (5)	0,005
Escol. anos, mediana (IQ) ^y	4 (3)	3 (2)	0,98	4 (3)	3 (4)	0,54	3 (3)	3 (2)	0,63
Índice de Charlson 0, % ^o	26%	17,8%		31%	13,8%		23,4%	19,8%	
Índice de Charlson 1-2, % ^o	26,6%	19,5%	0,38	25,9%	19%	0,25	27%	19,8%	0,75
Índice de Charlson > 2, % ^o	4,1%	5,9%		3,4%	6,9%		4,5%	5,4%	
TFG, mediana (IQ) ^y	78,62 (25)	83,68 (24)	0,13	73,04 (22,80)	85,88 (24,90)	0,16	79,33 (25,29)	81,50 (24,97)	0,45
TFG < 60 ml/min/1,73m ² , % ^o	16,4%	9,5%	0,35	17,9%	5%	0,38	15,6%	11,6%	0,82
IMC, mediana (IQ) ^y	25,26 (5,0)	25,36 (5,7)	0,61	24,72 (5,23)	25,75 (7,35)	0,57	25,71(5,08)	25,36 (4,2)	0,87
HAS, % ^o	81,2%	68,5%	0,08	71,4%	65,2%	0,84	86,92%	70%	0,05
DM-2, % ^o	10,4%	17,8%	0,25	8,6%	17,4%	0,55	11,5%	18%	0,48
Tabagismo % ^o	34,7%	19,7%	0,05	22,9%	13%	0,55	41,7%	22,9%	0,06
Transtorno depressivo, % ^o	16,3%	16,2%	0,85	28,6%	21,7%	0,78	9,8%	12%	0,95
GDS, mediana (IQ) ^y	3 (4)	2 (3)	0,29	4 (3,75)	4 (3)	0,66	2 (2,25)	2 (2)	0,33
CCND, % ^o	60,3%	55%	0,6	-----	-----	---	-----	-----	---
SCC, % ^o	39,7%	45%		-----	-----	---	-----	-----	---
QAF, mediana (IQ) ^y	0 (1)	0 (1)	0,25	0 (2)	0 (2)	0,83	0 (1)	0 (0)	0,16

TFG: taxa de filtração glomerular ; IMC: índice de massa corporal ; CCND: comprometimento cognitivo não demência ; SCC: sem comprometimento cognitivo ; DP: desvio padrão ; IQ: amplitude interquartil GDS: escala de de pressão geriátrica; QAF: questionário de atividade funcionais; MEEM: mini exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global; RM: ressonância magnética; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM-2: diabetes mellitus tipo 2; ^y Teste de Mann-Whitney ; ^o Teste do qui-quadrado

Tabela 10 continuação - Comparativo entre declinantes vs. não declinantes quanto ao desempenho cognitivo global (E.C.G.) em um ano.

	Todos reavaliados			CCND			SCC		
	Declinantes	Não declinantes	Valor-p	Declinantes	Não declinantes	Valor-p	Declinantes	Não declinantes	Valor-p
MEEM, mediana (IQ)^y									
- Escore bruto	25 (5)	24 (4)	0,09	24 (4,5)	21 (8)	0,011	25 (4)	25 (5)	0,48
- Z escore	-0,05 (1,66)	-0,33 (1,95)	0,009	-0,43 (1,82)	-1,86 (2,24)	0,006	0,41 (1,33)	0,05 (1,28)	0,07
F. de animais, mediana (IQ)^y									
- Escore bruto	13 (6)	12 (6)	0,27	11 (5)	9 (4)	0,32	14 (4)	14 (4)	0,31
- Z escore	-0,31 (1,42)	-0,21 (1,11)	0,28	-0,89 (1,07)	-0,97 (0,93)	0,21	0,28 (1,5)	-0,03 (0,97)	0,26
T. M. Figuras, mediana (IQ)^y									
- Aprendizado - bruto	21 (4)	21 (4)	0,21	18 (7)	18 (3,5)	0,77	22 (3)	22 (3)	0,09
- Aprendizado – Z escore	-0,1 (1,54)	-0,24 (1,65)	0,22	-1,1 (1,59)	-1,13 (2,08)	0,70	0,39 (1,2)	0,07 (1,03)	0,08
- Evocação tardia –bruto	7,5 (3)	7 (2)	0,34	6 (3)	6 (2)	0,98	8 (2)	8 (1)	0,15
- Evocação tardia – Z escore	-0,31 (1,40)	-0,33 (1,25)	0,6	-1,13 (2,02)	-0,94 (2,07)	0,88	0,2 (1,34)	-0,31 (0,78)	0,16
ECG, mediana (IQ)^y	-0,02 (4,50)	-0,93 (3,65)	0,028	-2,5 (4,8)	-4,5 (4,95)	0,07	0,98 (2,79)	-0,14 (2,58)	0,006
RM disponível	41	70		18	19		23	51	
Esc. de Fazekas, mediana (IQ)^y	4 (3)	3 (2)	0,03	5 (4)	3 (3)	0,11	4(3)	3(2)	0,21
Fazekas >4, %^o	43,6%	19,6%	0,015	54,5%	26,7%	0,18	36,4%	16,7%	0,11
Carr. do alelo ε4, %^o	33,3%	25,9%	0,49	28%	35,3%	0,87	36,6%	21,6%	0,23
Cortisol µg/dl, mediana (IQ)^y	12,42 (5,80)	13,83 (6,60)	0,21	13,6 (5,3)	14,74 (7,8)	0,77	11,04(5,5)	13,72(5,2)	0,051
BDNF pg/ml, mediana (IQ)^y	1473,31 (436)	1498,67 (428)	0,93	1472,87 (270)	1592,09 (428)	0,4	1490,99(499)	1449,99(333)	0,23
sTNFR1 pg/ml, mediana (IQ)^y	301,83 (105)	290,21 (99)	0,88	297,82 (121)	274,67 (85)	0,23	302,11(83)	317,48(105)	0,21
sTNFR2 pg/ml, mediana (IQ)^y	292,21 (93)	270,01 (66)	0,027	272,13 (75)	269,68 (45)	0,71	313,99(98)	282,65(61)	0,007

TFG: taxa de filtração glomerular ; IMC: índice de massa corporal ; CCND: comprometimento cognitivo não demência ; SCC: sem comprometimento cognitivo ; DP: desvio padrão ; IQ: distância interquartil; GDS: escala de de pressão geriátrica; QAF: questionário de atividade funcionais; MEEM: mini exame do estado mental; ECG: escore cognitivo global; RM: ressonância magnética; BDNF: Fator Neurotrófico derivado do Cérebro; sTNFR: receptores solúveis do TNF- α ; ^y Teste de Mann-Whitney ; ^o Teste do qui-quadrado

4.3.2.1 Análise multivariada do declínio cognitivo

Conforme previsto, não havendo sequer uma tendência à distinção estatística entre declinantes *versus* não declinantes quanto aos níveis de cortisol e sTNFR1 na linha de base, estas moléculas não se associaram a este desfecho na análise de regressão logística univariada (dado não exposto) e, portanto, estas variáveis não foram incluídas nos modelos de regressão multivariada.

Nas análises univariadas verificou-se que os níveis de sTNFR2 (OR=1,007; IC:1,0012 - 1,0126), a idade (OR=1,088; IC:1,003 - 1,181), a presença de tabagismo (pregresso ou vigente) (OR=2,167; IC:1,054 - 4,458) e um escore maior que 4 na escala de Fazekas (OR=3,174; IC:1,326 - 7,598) se associaram ao desfecho declínio cognitivo nominal em um ano. Quando considerado o desfecho definido por um declínio maior ou igual a 50% em relação ao ano anterior, observaram-se as seguintes variáveis associadas: níveis de sTNFR2 (OR=1,007; IC:1,0012 - 1,012), idade (OR=1,108; IC:1,022 - 1,201) e tabagismo (vigente ou pregresso) (OR=2,2; IC:1,095-4,419). Neste cenário, a associação da intensidade grave de lesões de substância branca, medida pela escala de Fazekas, não alcançou significância (OR=2,1; IC:0,883-4,996).

Nas análises multivariadas expostas na Tabela 11 os níveis de sTNFR2 se mantiveram independentemente associados ao desfecho, declínio nominal no ECG em um ano, nos modelos ajustados para as características sociodemográficas (modelo1), e para as variáveis clínicas (modelo 2). No modelo 3, que incorpora o carregamento do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e o escore na escala de Fazekas (>4), a significância estatística da associação não permaneceu, observando-se uma

associação significativa apenas para a variável idade (OR=1,219; IC:1,021-1,457; H&L, p=0,7).. Quando analisado o desfecho definido pelo declínio maior ou igual a 50% no ECG do ano seguinte observou-se um fenômeno semelhante na situação dos níveis de sTNFR2, que se configurou variável independentemente associada ao desfecho apenas no modelo ajustado para as características sociodemográficas (modelo1), e apenas a idade manteve-se associada ao desfecho no modelo 3 (OR=1,379; IC:1,133-1,678 ; H&L, p=0,27).

Tabela 11 - Análises de regressão logística referente ao declínio cognitivo no ano seguinte.

a) Declínio nominal no ECG				
	OR (IC 95%)			
	Modelo s/ ajuste H&L, p=0,99	Modelo 1 H&L, p=0,65	Modelo 2 H&L, p=0,45	Modelo 3 H&L, p=0,7
sTNFR2	1,007 (1,001-1,012)	1,007 (1,001-1,013)	1,0065 (1,0006-1,0124)	1,008 (0,999-1,016)
Idade		1,087 (0,985-1,199)	1,083 (0,974-1,204)	1,219 (1,021-1,457)
Escolaridade		1,066 (0,947-1,199)	1,079 (0,954-1,222)	1,157 (0,947-1,414)
Sexo masculino		0,806 (0,372-1,747)	0,548 (0,224-1,342)	0,497 (0,137-1,810)
TFG			0,990 (0,965-1,017)	1,012 (0,973-1,052)
HAS			0,762 (0,301-1,928)	0,696 (0,197-2,457)
Tabagismo			2,468 (0,950-6,410)	3,591 (0,927-13,921)
APOe4				1,445 (0,424-4,920)
Escore de Fazekas > 4				2,335 (0,659-8,275)

b) Declínio de mais de 50% no ECG				
	OR (IC 95%)			
	Modelo s/ ajuste H&L, p =0,14	Modelo 1 H&L, p =0,25	Modelo 2 H&L, p =0,07	Modelo 3 H&L, p =0,27
sTNFR2	1,007 (1,001-1,012)	1,006 (1,0004-1,012)	1,0055 (0,999-1,011)	1,0049 (0,997-1,013)
Idade		1,092 (0,989-1,205)	1,088 (0,982-1,206)	1,379 (1,133-1,678)
Escolaridade		1,091 (0,970-1,227)	1,109 (0,982-1,255)	1,094 (0,911-1,315)
Sexo masculino		1,478 (0,665-3,283)	1,336 (0,551-3,235)	0,860 (0,233-3,183)
TFG			1,0005 (0,976-1,026)	1,009 (0,969-1,052)
HAS			0,612 (0,221-1,698)	0,892 (0,222-3,590)
Tabagismo			1,499 (0,598-3,773)	2,392 (0,604-9,477)
APOe4				3,464 (0,917-13,089)
Escore de Fazekas > 4				0,832 (0,214-3,239)

ECG: escore cognitivo global ; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; H & L: Teste de Hosmer e Lemeshow; HAS: hipertensão arterial sistêmica ; APOE: apolipoproteína E; TFG: taxa de filtração glomerular;|

5. DISCUSSÃO

Nesta amostra de base comunitária, representada por brasileiros muito idosos com baixa escolaridade, encontraram-se associações entre alguns dos biomarcadores e os desfechos clínicos investigados. Observou-se que níveis séricos de cortisol estiveram mais elevados nos participantes categorizados como CCND ou demência na linha de base. Adicionalmente, verificou-se que os níveis de receptores solúveis do TNF- α apresentavam-se mais elevados no grupo categorizado como demência na avaliação transversal. Todavia, nas análises longitudinais, em modelos de regressão logística ajustados para múltiplas variáveis, nenhum dos biomarcadores se associou aos desfechos investigados. Neste contexto, cabe ressaltar a flagrante ausência de associações entre os níveis de BDNF e os diversos desfechos, cognitivos ou neuropsiquiátricos, transversais ou longitudinais analisados.

De um modo geral, uma visão macroanalítica dos resultados aponta para uma impossibilidade de implicarmos os biomarcadores investigados na fisiopatogenia do comprometimento cognitivo e funcional associado ao envelhecimento, pelo menos a partir do cenário avaliado neste trabalho. As variáveis clínicas utilizadas nas análises multivariadas também não se associaram aos desfechos investigados, mas modularam as associações destes com os biomarcadores, tornando-as menos consistentes, especialmente as observadas para o cortisol. Embora não constituísse um objetivo primário desta tese investigar condições clínicas determinantes dos desfechos eleitos, as análises exploratórias apontaram possíveis associações entre dois biomarcadores em especial, o cortisol e o sTNFR1, e variáveis clínicas

importantes. Verificamos associações entre níveis mais elevados destas duas moléculas com a ocorrência de internação hospitalar nos 12 meses que antecederam a avaliação médica do estudo, e com a carga de comorbidades dos participantes, medida pelo ICC. Estes achados sugerem que ambos biomarcadores poderiam, na verdade, constituírem indicadores inespecíficos de condições de saúde global, potencialmente influenciadoras de comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento; o que, entretanto, não fomos capazes de capturar através do desenho proposto pelo Estudo Pietà e das análises empregadas no presente trabalho.

Papel do cortisol

Há intenso conjunto de evidências que apontam a influência deletéria de níveis suprafisiológicos de cortisol, endógenos ou exógenos, no desempenho cognitivo e na gênese de transtornos neuropsiquiátricos em humanos (Brunner et al., 2006 ; Pivonello et al., 2015). O interesse da comunidade científica pela associação entre dosagens fisiológicas de cortisol e desempenho cognitivo no envelhecimento foi fortemente influenciado pelos estudos de Lupien e colaboradores na década de 1990. Estes autores demonstraram, em um pequeno subgrupo de participantes idosos saudáveis, uma correlação entre níveis de cortisol sérico em elevação progressiva ao longo de múltiplas coletas anuais de sangue, com pior desempenho em testes de memória episódica e menores volumes hipocampais à RM (Lupien et al., 1994, 1996, 1998). Naquela ocasião postulou-se que o aumento anual nos níveis de cortisol constituiria a condição fisiopatológica responsável pelas alterações neuropsicológicas e de volumetria hipocampal observadas. De fato há um amplo corpo de literatura

defendendo este ponto de vista (Swaab et al., 2005; Miller & O’Callaghan, 2005; Lupien et al., 2007), que se alicerça a partir das seguintes premissas: (1) a pujante evidência advinda de estudos não clínicos associando níveis mais elevados de cortisol com prejuízo de neurogênese no hipocampo (Kim et al., 2004; Anacker et al., 2013), estrutura indispensável para os mecanismos cerebrais que suportam o bom funcionamento da memória episódica; (2) a sedutora perspectiva de predizer um desfecho clínico tão precioso no envelhecimento, como é o funcionamento da memória episódica, através de exame laboratorial de baixo custo e fácil acessibilidade como a dosagem de cortisol; (3) o pensamento lógico que encadeia, o fenômeno do envelhecimento individual, com perdas, estresse, cortisol e adoecimento cerebral (Bao et al., 2008).

Evidências recentes, entretanto, apontam que não são as perdas *per se* — experiência comum ao longo do envelhecimento cronológico — que determinam uma percepção negativa a respeito desta fase da vida, mas, provavelmente, concepções construídas de forma estereotipada e consolidadas ao longo da formação dos indivíduos nas suas primeiras décadas de experiência existencial (Levy et al., 2015). Ainda que evidências recentes corroborem a hipótese de que estes estereótipos negativos possam, mediante o estresse que produzem, se associar a marcadores biológicos reconhecidamente relacionados ao envelhecimento, como maiores níveis de proteína C reativa (Levy & Bavishi, 2016), encurtamento de telômeros (Pietrzak et al., 2016), maior taxa de atrofia hipocampal e maior deposição de amiloide cerebral (Levy et al., 2016), não se verificou ainda que esta possível associação seja mediada pelo cortisol.

O maior estudo populacional disponível (Estudo de Rotterdam) que investigou a associação entre cortisol sérico matinal e cognição não identificou achados positivos (Schrijvers et al., 2011). No trabalho aqui reportado, embora níveis mais altos de cortisol tenham sido evidenciados nos grupos de indivíduos categorizados como apresentando comprometimento cognitivo (CCND e demência), de maneira independente inclusive de idade e da presença do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* (Lara et al., 2013), as dosagens deste hormônio não se associaram com o declínio cognitivo de curto prazo e não se correlacionaram, em análise corrigida para múltiplas comparações (Bonferroni), com quaisquer medidas de desempenho cognitivo utilizadas neste estudo, em consonância com os resultados do estudo de Rotterdam. Além disso, em análise específica para o grupo CCND em comparação aos considerados SCC, as análises de regressão logística ajustadas para os níveis de TFG e IMC não confirmaram a associação deste hormônio com a condição cognitiva deste conjunto de participantes.

Outra constatação importante a partir dos resultados obtidos diz respeito à ausência de associações entre os níveis de cortisol e as variáveis clínicas que representam condições de transtorno mental dos participantes, como o diagnóstico de depressão maior, transtorno depressivo *lato sensu* (incluindo distímia) ou a intensidade de sintomas depressivos obtida pela GDS. Embora se reconheça que estes desfechos não constituam medidas de estresse crônico, a sintomatologia depressiva é frequentemente apontada na literatura como potencialmente associada a esta condição (Keller et al., 2007) e modelos animais de estresse leve crônico corroboram esta tese (Willner, 2005). Entretanto, há que se reconhecer que os modelos experimentais que documentam as associações entre a exposição ao

estresse, elevações dos níveis de cortisol e emergência de comportamento depressivo (Zhang et al., 2016), não conseguem recapitular com propriedade a complexidade destes fenômenos em humanos vivendo na comunidade. São inúmeros os fatores críticos e múltiplas as janelas de oportunidade de influência que podem modificar essa associação ao longo da vida de um indivíduo (Heim & Binder, 2012), o que torna o exercício de modelar este fenômeno em estudos epidemiológicos uma tarefa praticamente inexpugnável.

Recentemente, Zannas e colaboradores (2015), ao analisarem como indicador substituto do envelhecimento cronológico os índices de metilação de DNA em sítios de Citosina-fosfato-Guanosina (CpGs) de células sanguíneas (relógio epigenético), conseguiram documentar em uma coorte comunitária de afro-americanos, associações entre este biomarcador e medidas de estresse crônico experimentado no âmbito pessoal dos participantes, especialmente na metade mais velha da coorte. Neste trabalho, observou-se também que uma fração expressiva destes sítios de metilação (24%) encontrava-se em genes responsáveis pela produção de elementos associados ao receptor de glicocorticoides. Além disso, documentou-se à prova com infusão de dexametasona — em amostra independente de participantes — que 31,2% dos sítios estudados eram alvos de metilação, e 81,7% dos genes vizinhos ao conjunto global dos sítios de metilação apresentavam indução de transcrição pela dexametasona. Criticamente, cabe ressaltar ainda que neste mesmo estudo medidas de estresse recente não se associaram aos padrões de metilação documentados, reforçando a tese de que as associações entre estresse, cortisol e envelhecimento não são apropriadamente investigadas por medidas clínicas e laboratoriais transversais ou em desenhos longitudinais de curto prazo.

Adicionalmente, evidências recentes sugerem que medidas isoladas em um único momento do cortisol podem não refletir com acurácia a disfunção do eixo HPA que melhor se associa ao desempenho cognitivo de indivíduos idosos. Estudos prospectivos de base comunitária que avaliaram múltiplas dosagens diárias de cortisol demonstraram resumidamente: (1) ou ausência de associações entre os níveis de cortisol e cognição (Singh-Manoux et al., 2014); (2) ou um padrão de associação entre níveis matinais mais baixos e noturnos mais elevados deste hormônio em indivíduos com pior desempenho cognitivo (Gerritsen et al., 2011; Stawski et al., 2011). Em consonância com estes achados, Johar e colaboradores (2014), além de replicarem este fenômeno para a associação do cortisol e desempenho cognitivo, demonstraram também este mesmo padrão de disfunção no HPA com medidas objetivas de fragilidade — conceito que almeja capturar as alterações fenotípicas e deletérias associadas ao envelhecimento cronológico — em uma coorte numerosa de alemães idosos provenientes da comunidade. Apesar do resultado eloquente, o sentido destas associações não pode ser precisamente inferido a partir do desenho destes estudos, na medida em que a disfunção do HPA poderia representar uma consequência, e não a causa do comprometimento cognitivo/envelhecimento cerebral em investigação.

Papel do BDNF

Há muitas evidências reportadas na literatura onde se investigaram as associações entre níveis de BDNF e transtornos neuropsiquiátricos (Armeanu et al., 2016; Fernandes et al 2015a; Fernandes et al. 2015b), e em especial, os transtornos

depressivos (Molendjik et al., 2014). O conjunto de achados explorando interrelações entre este biomarcador e desfechos cognitivos é marcadamente mais modesto (Diniz e Teixeira, 2011; Faria et al., 2014; Forlenza et al., 2015). No presente trabalho não conseguimos identificar, em nenhum dos cenários de análise utilizados, associações relevantes entre os níveis de BDNF e os desfechos cognitivos avaliados.

Embora amostras selecionadas de pacientes tenham identificado níveis distintos de BDNF em grupos categorizados conforme seu desempenho cognitivo, este corpo de evidência é frágil na medida em que diferentes grupos reportaram, ora níveis elevados, ora reduzidos de BDNF em participantes com comprometimento cognitivo ou demência (Diniz e Teixeira, 2011). Esta fragilidade fica bem representada na meta-análise realizada por Kim e colaboradores (2016). Neste trabalho, embora os autores tenham se comprometido em valorizar achados positivos a partir de análises de subgrupos, fica explícito um panorama de alta heterogeneidade nos resultados e achados marcadamente não significativos nas comparações entre os grandes grupos de pacientes: saudáveis, CCL e DA. Por fim, à semelhança do estudo aqui reportado, Ziegenhorn e colaboradores (2007) também não identificaram associações entre os níveis de BDNF e o diagnóstico de demência em uma amostra comunitária de alemães muito idosos (> 70 anos).

A associação entre os níveis de BDNF e transtorno depressivo se sustentam por um volume expressivo de publicações. Alguns autores associados a estes trabalhos já advogaram que a deficiência neurotrófica causada pelos níveis reduzidos deste biomarcador constituiria um dos pilares fisiopatogênicos do episódio depressivo (Duman & Monteggia, 2006). Embora múltiplas meta-análises tenham reportado associação entre níveis periféricos reduzidos de BDNF e o diagnóstico de

transtorno depressivo (Brunoni et al., 2008; Sen et al., 2008; Bocchio-Chiavetto et al., 2010), uma avaliação mais crítica e abrangente desta evidência a partir de meta-análise recente demonstra heterogeneidades intensas subjazendo estes resultados ($i^2 > 80\%$), e aponta os estudos com amostras mais numerosas e com datas de publicação mais recentes reportando associações ainda pouco consistentes (Molendijk et al., 2014), em concordância com os achados aqui discutidos. Ainda nessa meta-análise fica claro que a grande maioria dos estudos que investigaram esta interface recrutaram adultos de meia idade deprimidos e apenas uma pequena minoria avaliou pacientes idosos. Na verdade, o estudo de Ziegenhorn e colaboradores (2007), citado também acima, constitui a única iniciativa de base comunitária que avaliou uma amostra numerosa de indivíduos muito idosos e não identificou nenhuma associação entre o diagnóstico de transtorno depressivo e os níveis de BDNF em uma população de idosos alemães com mais de 70 anos. Neste estudo documentou-se também uma ausência de associações desta condição com os níveis de outra neurotrofina, o *Nerve Growth Fator* (NGF).

Diversas outras condições neuropsiquiátricas têm sido associadas a alterações nos níveis de BDNF (Armeanu et al., 2016; Fernandes et al 2015a; Fernandes et al. 2015b; Nuernberg et al., 2016), desnudando a falta de especificidade deste biomarcador no que se refere ao transtorno depressivo unipolar. Ademais, em amostra bastante representativa, Molendijk e colaboradores (2011) falharam em confirmar associações entre esta neurotrofina e características clínicas do episódio depressivo, como intensidade, recorrência e ideação suicida. Complementando, apesar de limitações importantes, o mesmo grupo de pesquisadores documentaram reduções nos níveis de BDNF em medições separadas por intervalos de dois anos,

em indivíduos cronicamente deprimidos mas também naqueles em remissão; em contraposição aos não deprimidos e também em contraposição aos com incidência de depressão longo do período de seguimento (Bus et al., 2015). A persistência de reduções dos níveis de BDNF na remissão, e a ausência de elevação nos incidentes apontam de maneira contundente para um entendimento diverso daquele que propõe o um papel fisiopatogênico para o BDNF no transtorno depressivo. Na verdade, parece mais razoável propor que eventuais reduções dos níveis periféricos de BDNF representem manifestações periféricas desta condição.

Recentemente, Chacón-Fernandez e colaboradores (2016) demonstraram que o maior bolsão de BDNF circulante fica estocado nos megacariócitos. Desta forma, são inúmeras as variáveis capazes de modificar os níveis circulantes de BDNF através da regulação da produção e degranulação das plaquetas (Serrat-Millàs, 2016). É curioso ressaltar, entretanto, que a imensa maioria dos estudos negligenciaram estas covariáveis, e isto inclui publicações recentes e influentes sobre o tema, (Molendijk et al., 2014; Nuernberg et al., 2016). Torna-se imperativo que futuros estudos que avaliem as associações desta neurotrofina com transtornos neuropsiquiátricos ou com comprometimento cognitivo controlem seus achados em relação a este importante confundidor. No estudo Pietà, nós também não nos preparamos para tratar esta questão do ponto de vista analítico.

Conforme reportado na literatura, também identificamos a associação entre os níveis de BDNF e contagem de plaquetas ($\rho = 0,239$; $p < 0,0001$). Além disso, um conjunto recente de dados, resumidos por meta-análise (Szuhany et al., 2015), sugerem que níveis de atividade física influenciam de maneira crítica os níveis de BDNF séricos. Curiosamente, também observamos correlações modestas e positivas

entre os níveis de BDNF com os de albumina e hemoglobina dos participantes, o que corrobora uma especulação sugerindo que esta molécula possa representar um marcador mais abrangente da saúde física dos indivíduos, eventualmente se associando a desfechos cognitivos de longo prazo por esta razão. Esta possibilidade mereceria uma investigação em futuros estudos sobre o tema. De todo modo, os achados provenientes desta população de origem comunitária parecem demonstrar que num cenário de prática clínica trivial, o BDNF não constitui um biomarcador relevante da presença de transtorno depressivo ou comprometimento cognitivo em idosos.

Papel dos receptores solúveis do TNF- α

Infelizmente 51% das dosagens séricas de TNF- α mostraram-se abaixo dos níveis de detecção do ensaio laboratorial, insinuando a possibilidade de erro na fase pré-analítica, e inviabilizando o uso desta informação. Por outro lado, há um estabelecido reconhecimento sobre as propriedades analíticas dos receptores solúveis em refletir de maneira mais acurada a liberação pregressa e recente do TNF- α no âmbito sistêmico, visto que a clivagem dos receptores de membrana que liberam na circulação suas frações solúveis ocorre mediante o mesmo contexto de eventos que caracterizam a liberação daquela citocina (Aderka et al., 1992; Diez-Ruiz et al., 1995).

Nas análises realizadas para a avaliação transversal identificamos maiores níveis séricos de sTFNR1 nos participantes com demência em comparação aos demais grupos, e esta associação permaneceu significativa nas análises multivariadas

em modelo de regressão logística ajustado para idade, escolaridade, sexo, presença do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, níveis de sTNFR2, de TFG e intensidade de sintomas depressivos medidos pela GDS. Estes achados corroborariam a hipótese do mecanismo pró-inflamatório associado ao comprometimento cognitivo e funcional frequentemente observados durante envelhecimento dos indivíduos e também se alinham com resultados obtidos em amostras selecionadas de pacientes com DA (Diniz et al. 2010b; Faria et al., 2014).

No entanto, em se assumindo a hipótese acima, as análises empregadas deveriam ter sido capazes de identificar evidência de ativação da via de sinalização do TNF- α em algum dos seguintes grupos de participantes: (1) no grupo CCND, considerado estágio de transição entre a normalidade de desempenho cognitivo e a demência propriamente dita, conforme achados reportados previamente para amostras pequenas de participantes com CCL por Diniz e colaboradores (2010b) e Bermejo e colaboradores (2008); (2) no subgrupo de participantes que evoluíram com comprometimento cognitivo e/ou funcional na avaliação longitudinal. Lamentavelmente, estes achados não foram identificados. Apesar da identificação de níveis séricos mais elevados de sTNFR2 na linha de base para os participantes que apresentaram declínio cognitivo na avaliação longitudinal, esta associação não permaneceu significativa nas análises de regressão logística ajustadas para múltiplas covariáveis. Além disso, o declínio funcional propriamente dito, que constitui o correlato genuíno do processo que culmina com as incapacidades que caracterizam a demência, não se associou em nenhum cenário com as dosagens dos receptores solúveis do sTNFR. O achado de menores valores de sTNFR2 no grupo dos indivíduos com CCND na avaliação transversal não pode ser bem explicado pelo

racional que motivou a investigação exposta aqui, nem encontra respaldo para uma discussão esclarecedora a partir de dados da literatura.

Desta forma, uma leitura mais apropriada para os achados nos participantes com demência, sugere que os biomarcadores da ativação da via de sinalização do TNF- α provavelmente refletem periféricamente o contexto mais abrangente, clínico (comorbidades, polifarmácia) e funcional (mobilidade, sarcopenia, fragilidade), que caracteriza a síndrome demencial. Reforça esta hipótese nossos achados que evidenciaram maiores níveis de sTNFR1 nos seguintes contextos: (1) nos participantes com ICC maior que 2 pontos; (2) nos indivíduos que apresentaram histórico de internação hospitalar nos 12 meses que antecederam a avaliação de base. Sobre este último aspecto, cabe ressaltar que internações diretamente associadas à demência — corriqueiras nas fases avançadas desta síndrome — não parecem justificar este achado, visto que 76,8% do conjunto de participantes que reportavam internação não apresentavam demência e 16,0% deste conjunto apresentavam demência em estágio leve. Ademais, no subconjunto de participantes com internação prévia (12 meses) positiva e que dispunham de análise sérica de biomarcadores, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de grupos categorizados conforme seu desempenho cognitivo na linha de base (SCC, CCND e demência). A perspectiva de esmiuçar as associações entre os biomarcadores investigados aqui e condições clínicas variadas ainda merece prosseguimento mediante outra estratégia de análise, o que enseja um futuro trabalho dentro do Estudo Pietà.

Neste contexto, ainda é relevante mencionar os achados de Chode e colaboradores que identificaram maiores níveis de sTNFR1 e sTNFR2 em idosos

diabéticos da comunidade em associação com maiores escores em medidas de fragilidade (Chode et al., 2016). Similarmente, a partir de um estudo comunitário com amostra imponente e com alta prevalência de fatores de risco para adoecimento cardiovascular (n=1960), os níveis de receptores solúveis do TNF- α se associaram a medidas de velocidade de marcha e de mobilidade, em análises multivariadas controladas para diversas covariáveis (Windham et al., 2016). De maneira ainda mais relevante para a interpretação dos dados aqui discutidos, e corroborando a hipótese de que os níveis mais elevados de sTNFRs no grupo dos participantes com demência refletiriam consequências periféricas desta condição cognitiva, Windham e colaboradores (2016) identificaram que as associações entre a ativação da via de sinalização do TNF- α e as medidas de mobilidade eram independentes da volumetria de alterações de substância branca à ressonância magnética.

Ao contrário do exposto para o BDNF, o volume de evidências em mais de uma década de investigação associando níveis mais elevados de receptores solúveis do TNF- α e o transtorno depressivo unipolar é marcadamente modesto e derivado de amostras pequenas e selecionadas de paciente ambulatoriais (Grassi-Oliveira et al., 2009; Diniz et al., 2010a), inviabilizando comparações com os achados negativos reportados aqui. De maneira emblemática da provável ausência de contribuição do TNF- α para a patogênese do episódio depressivo — ressaltando-se, claro, o cenário de investigação absolutamente diverso — não se observou em pacientes com hepatite C tratados com interferon a associação entre os níveis de sTNFR1 e a incidência de transtorno depressivo, complicação corriqueira ao longo deste tipo de tratamento (Fabregas et al., 2016). Ainda em alinhamento com esta tese, Brunoni e colaboradores não identificaram associações entre variações nos níveis dos

receptores solúveis desta citocina e a resposta à terapêutica antidepressiva (Brunoni et al., 2015).

Cabe ressaltar, que nenhuma investigação que tenha reportado associações entre os níveis de sTNFRs e desfechos clínicos semelhantes aos investigados aqui se aventurou a discutir de maneira discriminativa os papéis dos receptores do tipo 1 ou 2 em mediar estes achados — a despeito dos contundentes indícios que sinalizam papéis diferentes para ambos (Dopp et al., 1997; Faustman & Davis, 2013). Em geral, estes estudos costumam fazer uma apologia genérica quanto ao papel pró-inflamatório desta citocina nos contextos estudados (Diniz et al., 2010a; Diniz et al., 2010b; Barbosa et al., 2011; Guimarães et al., 2013; Rocha et al., 2014 ; Faria et al., 2014 ; Zhang et al., 2013). Criticamente, é ainda menos compreendido se os níveis circulantes destas citocinas inflamatórias exercem influências equivalentes à liberação no SNC destes mediadores, de onde advém, especialmente a partir de estudos *in vitro*, a maior robustez de evidência associando fenômenos inflamatórios tissulares e neurodegeneração (Wang et al., 2015; Ledo et al., 2016). Esta carência de literatura limita consideravelmente uma discussão bem fundamentada sobre os aspectos neuroimunológicos e translacionais que o este trabalho visou explorar.

Iniciativas que investigaram os mediadores da sinalização do TNF- α tanto na periferia quanto no SNC de amostras clínicas ainda são muito escassas, pelas óbvias dificuldades metodológicas que estes estudos ensejam. Felizmente, no presente ano Hoseth e colaboradores (2017) divulgaram elegante investigação — que o futuro deve considerar seminal neste campo de pesquisa — em que se endereçou este tipo de questionamento. A partir de uma amostra numerosa de participantes noruegueses com diagnóstico de esquizofrenia (SZ), transtorno afetivo bipolar (TAB) e de

indivíduos saudáveis, estes autores avaliaram de maneira minuciosa em nível periférico e central a sinalização do TNF- α — cabe ressaltar que as análises periféricas e centrais (*post mortem*) foram conduzidas em amostras independentes. Foram investigados os níveis circulantes da citocina propriamente dita, de seus receptores solúveis e os níveis de ADAM-17, metaloproteinase envolvida no processo de clivagem dos receptores transmembrana do TNF- α que dão origem às frações solúveis dos mesmos. Além disso, investigou-se a expressão gênica destas moléculas, tanto no sangue quanto em amostras corticais (*post mortem*) da região pré-frontal dorsolateral dos participantes. Em que pese a limitação ensejada pelas amostras independentes utilizadas para a análise periférica e central, estes autores não identificaram aumento da expressão gênica cerebral dos mediadores da sinalização do TNF- α . Naturalmente, este achado não inviabiliza a possibilidade de outros mediadores inflamatórios apresentarem sua expressão gênica aumentada em nível central, tampouco descarta a perspectiva de outras regiões cerebrais apresentarem aumento da expressão gênica relacionada à sinalização do TNF- α . Todavia, a leitura preliminar destes dados incita uma interpretação que minimiza a relevância desta sinalização inflamatória na patogenia dos transtornos investigados.

Por fim, é importante salientar que ainda são mal compreendidos os mecanismos que regulam a clivagem e liberação das frações solúveis dos receptores transmembrana do tipo 1 e 2 do TNF- α , fatores que poderiam influenciar de maneira crítica os resultados que exploram dosagens destes biomarcadores. Evidência recente, a partir de estudos *in vitro* com células musculares lisas provenientes de grandes vasos, sugere que o influxo de cálcio intracelular e os níveis de vitamina D são determinantes para este processo, pelo menos no que se refere ao receptor do tipo

1 (Yang et al., 2015). Reforçando estes argumentos, Hoseth e colaboradores (2017), conforme estudo descrito no parágrafo anterior, não foram capazes de confirmar, mediante análises de expressão gênica nos leucócitos circulantes, que os receptores solúveis do TNF- α — em níveis mais elevados em sua coorte de pacientes com transtorno mental grave — provinham desta população celular. Ademais, apesar de elevações nos níveis circulantes destes mediadores tanto nos pacientes com SZ quanto TAB, a expressão gênica de ADAM-17 nos leucócitos dos participantes era significativamente distinta entre os grupos (TAB > SZ = controles), sugerindo que mecanismos especificamente relacionados à clivagem transmembrana dos receptores do TNF- α poderiam mediar as alterações nos níveis circulantes das frações solúveis, enfraquecendo uma leitura simplista que advoga um papel pró-inflamatório para estes achados. Desta forma, sem um maior conhecimento quanto aos fatores que regulam estes mecanismos e o controle analítico destas variáveis, associações eventualmente identificadas entre desfechos clínicos e os sTNFRs precisarão ser julgadas com devidas ressalvas.

Papel das outras variáveis investigadas

As análises transversais multivariadas apontaram apenas a idade e o status de carreador do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* como variáveis associadas à prevalência de demência. A associação entre os níveis do sTNFR1 e a demência prevalente foi discutida em sessão anterior. Embora a idade seja reconhecida com o principal fator de risco não modificável para demência (Kukull & Ganguli, 2000), a associação encontrada entre o diagnóstico de demência e o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* — classicamente

relacionado ao risco de DA (Corder et al., 1993) — merece um breve destaque. Nenhum estudo brasileiro de base comunitária avaliou com metodologia diagnóstica semelhante à reportada aqui as associações entre a condição sindrômica de demência e o *status* de carregamento do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*. Ademais, seria razoável supor, *a priori*, que em uma amostra de brasileiros muito idosos — com alta prevalência de alterações de substância branca à ressonância magnética indicativas de doença cerebrovascular (Resende et al., 2016) e numa faixa etária em que o declínio cognitivo costuma ter bases neuropatológicas multifatoriais (Kawas et al., 2015) — a associação entre o genótipo da *APOE* representasse um fator menos determinante da ocorrência de demência neste cenário. Corroborando este achado, que aponta o envolvimento deste genótipo com comprometimento cognitivo e demência de prováveis etiologias mistas, Yu e colaboradores (2014) demonstraram a partir de uma coorte comunitária numerosa de norte-americanos muito idosos que proveram seus cérebros para análise *post mortem*, que declínio de desempenho cognitivo documentado em vida, quando mediado pelo genótipo da *APOE*, encontrava-se associado independentemente a múltiplos achados neuropatológicos de natureza neurodegenerativa (placas amiloides, emaranhados neurofibrilares em diferentes topografias e corpos de Levy), mesmo em análises controladas para a presença de lesões cerebrovasculares. A associação documentada aqui reforça o entendimento que lidamos, de fato, nesta coorte, com mecanismos de declínio cognitivo associado ao envelhecimento de provável natureza neurodegenerativa, que o racional desta tese visou explorar.

O principal determinante do declínio funcional — que sinaliza de maneira mais específica a evolução para a condição de demência — nos modelos ajustados

para múltiplas covariáveis foi a presença de comprometimento cognitivo na linha de base, atestada por uma categorização CCND após as reuniões diagnósticas de consenso. Esse resultado não é original, visto que faz quase 20 anos desde que foi proposto o conceito de CCL como entidade de transição entre a normalidade de desempenho cognitivo e a síndrome demencial propriamente dita (Petersen et al., 1999). Estes achados reforçam também a qualidade da caracterização da amostra estudada e a estratégia clínica utilizada para o diagnóstico cognitivo dos participantes, validando a relevância clínica do conceito, CCND, a despeito de toda a heterogeneidade que ele abarca. Além disso, a independência robusta da associação entre esta categoria diagnóstica e o declínio funcional sugere que em um cenário de prática clínica corriqueira, a despeito de quaisquer comorbidades relevantes observadas nos indivíduos avaliados, a identificação de comprometimento cognitivo mediante testes simples de rastreio deve ser valorizada como fator de risco para a incidência de prejuízo funcional, mesmo no curto prazo.

Ser homem se insinuou como variável protetora de declínio, estando significativamente associada nas análises para o declínio nominal de desempenho no QAF, mas sem significância na análise que considerou um desfecho qualificado por um QAF maior que 2 pontos em 2009. Similarmente, em estudo populacional prospectivo norte-americano observou-se uma maior prevalência de CCL em homens (Petersen et al., 2010), e uma maior incidência desta condição para este sexo (Roberts et al., 2012). Estes autores e um editorial associado (Rockwood et al., 2012) sugerem a possibilidade de uma maior resiliência do sexo masculino em converter-se deste estado de comprometimento cognitivo para a demência, cujos mecanismos ainda permanecem incompreendidos.

Assumindo-se que o maior determinante para o declínio funcional de curto prazo nos indivíduos sem demência foi a presença de comprometimento cognitivo na linha de base, passemos à discussão dos fatores associados a esta condição nas análises transversais. A única variável associada a esta condição na linha de base foi a sintomatologia depressiva mensurada pela GDS. No entanto, é importante ressaltar que os níveis medianos (IIQ) dos escores da GDS no grupo com CCND situavam-se abaixo do ponto de corte proposto para o diagnóstico de síndrome depressiva através da utilização deste instrumento (Almeida & Almeida, 1999). Além disso, a mesma análise de regressão logística utilizando o diagnóstico categórico de transtorno depressivo não identificou a associação estatisticamente significativa entre esta condição com o *status*, CCND, na linha de base. Recentemente, resultado semelhante associando CCL com sintomatologia depressiva leve foi reportado em uma coorte comunitária de Nova York com seguimento longitudinal mais prolongado (Sundermann et al., 2017). Este achado corrobora a hipótese que propõe que sintomas depressivos leves — tidos como insuficientes para produzir disfunção cognitiva relevante — representam, assim como o comprometimento cognitivo em testes de rastreio, uma sintomatologia decorrente do envelhecimento cerebral patológico, constituindo sintomatologia prodrômica do quadro demencial (Karlsson et al., 2015). As interações entre o funcionamento cognitivo dos participantes e a sintomatologia depressiva apresentada nesta coorte atualmente são objeto de investigação em outra linha de trabalho do Estudo Pietà (Dias et al., submetido) e não serão esmiuçadas aqui.

Nas análises que investigaram o declínio cognitivo de curto prazo, apesar de a variável idade ter representado a única com uma associação independente com este

desfecho, cabe ressaltar a amplitude dos intervalos de confiança para as associações com os seguintes fatores: o *status* de carreador do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, a presença de alterações intensas de substância branca definidas por um escore de Fazekas maior que 4 pontos e o tabagismo vigente ou pregresso. Os expressivos valores máximos destes intervalos sinalizam uma possível contribuição destas variáveis para o declínio cognitivo em um ano. É possível que a significância estatística esteja comprometida pelo volume diminuído de participantes nesta análise, visto que o universo de investigação fica comprometido pelas perdas progressivas de indivíduos quando se considera todas as avaliações incluídas: clínica em dois momentos, sorológicas, genotipagem e neuroimagem. Estes achados, caso significativos estariam claramente em acordo com a literatura sobre o comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento (Corley et al., 2012; Schiepers et al., 2012; Kuriyama et al., 2013).

6. LIMITAÇÕES

Devemos reconhecer, entretanto, uma série de limitações associadas ao trabalho: (1) a reavaliação de participantes em uma única oportunidade após um curto período de tempo compromete a sensibilidade do método utilizado para identificar associações entre as características de base investigadas e os desfechos clínicos escolhidos; (2) a dosagem em um único momento dos biomarcadores limita inferências quanto à eventual causalidade existente para as associações encontradas nas análises longitudinais; (3) houve perdas significativas de participantes nas múltiplas etapas avaliativas do estudo, o que compromete o poder estatístico destas análises, especialmente aquelas que combinam dados clínicos em dois tempos, os dados laboratoriais e de neuroimagem; (4) a construção do índice de ICC foi realizada retrospectivamente a partir do conjunto de dados clínicos e laboratoriais disponíveis; esta estratégia contempla a possibilidade de sub-identificação de comorbidades na amostra estudada; (5) não utilizamos uma medida formal de fragilidade, o que nos permitiria dialogar melhor com iniciativas de pesquisa recentes que reportaram associações entre os biomarcadores avaliados aqui e este desfecho clínico; (6) as análises não foram ajustadas para o uso de diversas medicações potencialmente influenciadoras das dosagens realizadas.

7. CONCLUSÕES

Na avaliação transversal os níveis de sTNFR1 e sTNFR2 se mostraram distintos dentre os grupos categorizados conforme seu desempenho cognitivo, apresentando-se mais elevados nos participantes com demência. Os níveis de cortisol apresentaram-se mais elevados nos participantes com comprometimento cognitivo, a saber, grupo CCND e demência. O BDNF não se associou a este desfecho transversal.

Não observamos associações entre os biomarcadores investigados e o diagnóstico de transtorno depressivo na avaliação transversal.

Há correlações relevantes entre as moléculas investigadas e outros parâmetros laboratoriais indicativos da saúde clínica dos participantes, especialmente para o cortisol e o sTNFR1. Estes achados são corroborados pela observação de que participantes com registro de internação nos 12 meses anteriores à avaliação de base, ou que apresentavam maiores escores no ICC também registravam maiores níveis destes dois biomarcadores.

Nas análises de regressão logística multivariada, nenhum dos biomarcadores se associou aos desfechos longitudinais investigados, seja o declínio cognitivo ou funcional em um ano.

Anexo A – Termo de livre consentimento esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Estudo Pietà: Investigação epidemiológica sobre envelhecimento cerebral bem sucedido em Caeté (MG)

Unidade: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Endereço:

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 – Sala 4070
CEP: 30.130-100
Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG)
Telefone: (31) 3248 - 9746

LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO

O Senhor ou a Senhora está sendo convidado a participar de uma pesquisa em que pretendemos avaliar alguns aspectos do funcionamento cerebral e da saúde mental de pessoas com idade igual ou maior que 75 anos que vivem em Caeté (MG).

O principal objetivo deste estudo é tentar identificar possíveis fatores que de alguma forma protejam o cérebro de problemas ou doenças neurológicas e psiquiátricas comuns após os 60 anos, como perda de memória, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e depressão. Estas doenças afetam a qualidade de vida das pessoas e queremos saber se existem maneiras de diminuir o risco de aparecerem na terceira idade.

Explicaremos a seguir os principais pontos relacionados à sua participação, no caso de concordar em fazer parte estudo.

1. Primeiramente serão feitas várias perguntas a seu respeito por um entrevistador treinado. Ele lhe fará perguntas sobre sua saúde, medicamentos, alimentação, sobre sua participação em grupos de terceira idade, se faz alguma atividade física, se costuma ler e escrever com frequência, se fuma ou se fumou no passado e sobre o uso de bebida alcoólica.
2. Em outra data marcaremos um novo encontro, quando será examinado por um médico. Serão feitos também alguns testes de memória e perguntas para avaliar se está deprimido(a) ou se apresenta algum outro problema psiquiátrico. Perguntaremos a um familiar como o(a) senhor(a) está desempenhando suas atividades do dia-a-dia em casa. Esta avaliação terá duração de cerca de uma hora.
3. Dependendo do resultado desta avaliação, poderá ser necessário realizar outros testes de memória e de outras funções mentais. Isto será feito por uma psicóloga especializada e terá duração de cerca de uma hora e meia. Caso o(a) senhor(a) precise fazer esta avaliação complementar, mas se sinta cansado(a), poderemos agendar para outra data.

4. Finalmente, se forem identificados problemas de memória ou do funcionamento mental, indicaremos a realização de exames de sangue e de uma tomografia computadorizada do cérebro, com o objetivo de detectar problemas clínicos ou neurológicos que possam estar causando o problema.
5. Uma amostra do sangue colhido para os exames laboratoriais também será utilizada para a realização de um estudo genético. Pesquisaremos um gene responsável pela produção de uma substância chamada apolipoproteína E. As pessoas podem ter três tipos diferentes deste gene e um deles (o tipo e4) é mais comum em casos de doença de Alzheimer.
6. Todos os resultados dos exames e testes realizados serão informados ao senhor ou à senhora assim que disponíveis.

Não prevemos riscos para sua participação em função da natureza do estudo, a não ser um mínimo desconforto relacionado à coleta de sangue, caso seja realizada.

Caso concorde em participar, asseguramos que todas as informações serão guardadas de forma sigilosa, em um banco de dados de acesso exclusivo aos pesquisadores envolvidos. Todas as informações que venham a ser utilizadas em estudos ou pesquisas não terão qualquer identificação (nome) do participante.

BENEFÍCIOS

O(a) senhor(a) não receberá dinheiro ou outro bem material para participar deste estudo.

DIREITOS LEGAIS

A condição acima "Benefícios" não limita os seus direitos legais.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Conforme a Legislação Brasileira, os seus dados somente poderão ser obtidos pelo senhor(a), pelo seu médico e pela equipe do estudo.

O(A) senhor(a) será identificado através de suas iniciais e de um número para garantir a confidencialidade dos seus dados.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas relacionadas ao estudo, contacte o pesquisador responsável pelo estudo (Dr. Paulo Caramelli) no seguinte telefone: (31) 3248-9746.

Para responder questões relacionadas a essa pesquisa, seus direitos como indivíduo participante e aspectos éticos da pesquisa o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG**, Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901, tel: (31) 3499-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima descritas.

Eu tive tempo suficiente para considerar minha decisão, oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas questões foram respondidas.

Entendo que posso modificar minha decisão quanto à autorização de uso de meus dados a qualquer momento, devendo avisar ao pesquisador imediatamente da minha decisão.

Recebi uma via assinada deste Termo de Consentimento.

Nome do participante

Assinatura

Data

Caso o participante não tenha condições de compreender as informações contidas acima e estiver acompanhado de um representante legalmente aceito, o representante deverá assinar este Termo de Consentimento autorizando a participação no estudo. Se uma testemunha for necessária para leitura do Termo de Consentimento, esta também deverá assinar ao mesmo.

Nome do Representante Legal

Assinatura do Representante Legal

Data

Assinatura da Testemunha

Data

ACORDO DO INVESTIGADOR

Declaro que todas as informações necessárias para participação foram esclarecidas ao paciente. O estudo será conduzido conforme diretrizes e legislação vigente para condução de pesquisa clínica no Brasil.

Nome do investigador que aplicou o termo

Assinatura do investigador que aplicou o termo

Data

Anexo B – Questionário de avaliação médica do Projeto Pietà

ESTUDO PIETÀ
Estudo epidemiológico sobre envelhecimento cerebral bem sucedido em Caeté (N)
FASE II – AVALIAÇÃO CLÍNICA

Examinadores: _____

Data do exame: ____/____/____ Hora do início: _____ Hora do término: _____

IDENTIFICAÇÃO

Registro _____

1) Nome: _____

2) Endereço completo: _____

2a) Telefone de contato (fixo e celular): _____

3) Sexo: (1) Feminino (2) Masculino

4a) Data de nascimento: ____/____/____

4b) Idade: _____ anos (completos)

5a) Naturalidade: _____

5b) Nacionalidade: _____

6) Escolaridade: _____ anos completos

7a) Profissão: _____ 7b) Aposentado: (1) Sim* (2) Não

*7c) Em caso afirmativo, aposentado há _____ anos

8) Estado civil

(1) Solteira(o)

(2) Casada(o)

(3) União estável ou vive com companheira(o)

(4) Viúva(o)

(5) Separada(o), desquitada(o) ou divorciada(o)

(88) Não sabe

(99) Não respondeu

9) Informante: (1) a(o) própria(o) idosa(o)

(2) outro informante (especificar nome/parentesco: _____)

() conhece a(o) idosa(o) há 10 anos ou mais (____ horas/semana de convívio)

() conhece a(o) idosa(o) há menos de 10 anos (____ horas/semana de convívio)

10) Cuidador principal (se houver): (1) Cônjuge

(2) Filho/Neto

(3) Cuidador formal

(4) Outros (especificar: _____)

(5) Sem cuidador fixo

(77) Não se aplica

(88) Não sabe

(99) Não respondeu

12). Quantas vezes a(o) Sra.(Sr.) foi a consultas médicas nos últimos 12 meses?

- (0) Nenhuma vez (4) Quatro vezes
 (1) Uma vez (5) Cinco vezes ou mais
 (2) Duas vezes (88) Não sabe
 (3) Três vezes (99) Não respondeu

Uso de medicamentos:

13) A(O) Sra./Sr. está tomando algum remédio regularmente?

- (0) Não (1) Sim (88) Não sabe (99) Não respondeu

Em caso afirmativo, medicamentos utilizados (checar as caixas, vidros, cartelas):

- 13a- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13b- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13c- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13d- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13e- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13f- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13g- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13h- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13i- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13j- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13k- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13l- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13m- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13n- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)
 13o- _____ a Tempo _____ b Dose _____ c Receita (0) (1) (88)

- ✓ Tempo: (1) há menos de 1 ano (2) entre 1 e 5 anos
 (3) entre 5 e 10 anos (4) entre 10 e 20 anos (5) há mais de 20 anos
 (6) Uso ocasional (88) Não sabe
- ✓ Dose: anotar dose de cada unidade (cápsula/comprimido) de medicamento e posologia
- ✓ Receita: (1) uso mediante receita médica (0) sem receita (88) Não sabe/não respondeu

Hospitalizações:

14) Esteve internado nos últimos 12 meses?

- (0) Não (passa para a questão 15) (1) Sim (passa para as questões 14a-d) (88) Não sabe
 (99) Não respondeu

Caso tenha respondido SIM na questão 14:

14a) Número de internações nos últimos 12 meses: _____

14b) Esteve internado nos últimos 6 meses?

- (0) Não (1) Sim (88) Não sabe (99) Não respondeu

14c) Número de internações nos últimos 6 meses: _____

14d) Em caso de internação(ões) nos últimos 12 meses, especificar a causa (se necessário, marcar mais de uma resposta e anotar o(s) diagnóstico(s)):⁴

- (1) Cardíaca:
- (2) Vascular periférica:
- (3) Câncer, tumores:
- (4) Respiratória:
- (5) Infecciosa:
- (6) Músculo-esquelética:
- (7) Queda
- (8) Cerebrovascular:
- (9) Neuropsiquiátricas:
- (10) Metabólicas:
- (11) Queda
- (12) Síncope sem diagnóstico definido
- (13) Outras ou mais de uma (especificar: _____)
- (88) Não sabe
- (99) Não respondeu

15) Cirurgias prévias

- (0) Não (1) Sim (88) Não sabe (99) Não respondeu

Caso tenha respondido SIM na questão 15, anotar cirurgia(s) prévia(s) com data(s) aproximada(s):

15a- _____ 15d- _____

15b- _____ 15e- _____

15c- _____ 15f- _____

EXAME FÍSICO

16.1. Peso: _____ 16.2. Peso estimado: _____ 16.3. Altura: _____ 16.4. Altura estimada: _____

17.1. PA (deitado): _____ x _____ mmHg (MSE)

17.2. FC: _____ bpm

18. Ausculta cardíaca: (1) ritmo regular (2) ritmo irregular

18.1. Sopro cardíaco: (0) ausente (1) presente

19. Ausculta de vasos cervicais: Sopro carotídeo (0) Não (1) Sim*

*19.1. Em caso afirmativo: (1) direita (2) esquerda (3) bilateral

20. Índice tornozelo-braço

Avalie as pernas

1. Palpe para verificar o pulso pedioso e tibial posterior.
2. Verifique o índice Tornozelo-Braço (ITB) se houver equipamento disponível. Para verificação do ITB:
 - a. Coloque o paciente em posição supina.
 - b. Verifique a pressão sistólica no braço.
 - c. Coloque o manguito de pressão na parte inferior da perna acima do tornozelo.
 - d. Aplique gel acústico no local de pulso do pé. Segure a sonda do Doppler tocando a pele levemente nesse ponto. Recomenda-se segurar a sonda em um ângulo de 45 graus.
 - e. Infle o manguito de 20 a 30 mm Hg acima da pressão sistólica braquial.

- f. Desinfe o manguito enquanto monitora o retorno do sinal de pulso. O ponto de retorno do ruído arterial é registrado como a pressão sanguínea sistólica do tornozelo.
- g. Divida a pressão sistólica do tornozelo pela pressão sistólica braquial.

20. Resultado (assinalar item correspondente):

1. >1,2 possível calcificação arterial; observada com a diabetes mellitus. O ITB deve ser cuidadosamente interrompido em pessoas com diabetes.
2. 1 – 1.2: Fluxo sanguíneo arterial periférico normal.
3. 0.8 – 1.0: Doença arterial oclusiva periférica leve.
4. 0.5 – 0.8: Doença arterial oclusiva periférica moderada. Pode estar associada à claudicação intermitente. A capacidade de cicatrização de feridas é geralmente mantida.
5. <0.5: Doença arterial oclusiva periférica grave. A cicatrização é improvável a menos que a re-vascularização possa ser realizada.

EXAME NEUROLÓGICO

21. Força muscular: 0- Normal 1-Alterada, descreva: _____

22. Tônus: 0- Normal 1-Alterado, descreva: _____

23. Movimentos involuntários: 0-Ausentes 1-Presentes, descreva: _____

24. Reflexos profundos: 0- Normais 1-Alterados, descreva: _____
(estilo-radial, bicipital, patelar)

25. Distúrbios da motricidade ocular extrínseca (**H**): 0-Ausentes 1-Presentes,descreva: _____

26. Disfagia: 0-Ausente 1-Presente, descreva (sólidos, líquidos): _____

27. Controle esfinteriano: 0- Normal 1-Alterado: _____

ATENÇÃO: ANOTE SE HOVER DISTÚRBO VISUAL OU AUDITIVO OU OUTRO QUE PREJUDICA A AVALIAÇÃO E QUAL INTENSIDADE DO DISTÚRBO (1 A 4 CRUZES)

28. Distúrbio visual: (0) ausente (1) presente: _____

29. Distúrbio auditivo: (0) ausente (1) presente: _____

30 A 43. Exame motor da escala UPDRS (Parte III)**30. Fala (meses do ano; fala espontânea)**

- 0 = Normal
- 1 = Diminuição da expressão, dicção e/ou volume
- 2 = Monótona, moderadamente afetada, mas inteligível
- 3 = Bastante afetada, com dificuldade de compreensão
- 4 = Ininteligível

31. Expressão Facial

- 0 = Normal.
- 1 = Hipomímia mínima. Face em máscara.
- 2 = Diminuição leve, mas definitivamente anormal da expressão facial
- 3 = Hipomímia moderada; lábios entreabertos parte do tempo
- 4 = Fácies congelada com perda grave ou completa perda de expressão facial, lábios entreabertos em aproximadamente 1 cm ou mais

32. Tremor de repouso (cabeça, extremidades superior e inferior)

- 0 = Ausente
- 1 = Tremor leve e infreqüente
- 2 = Moderado em amplitude e persistente, ou moderado em amplitude e intermitente
- 3 = Moderado em amplitude e presente a maior parte do tempo
- 4 = Grave em amplitude e presente a maior parte do tempo

33. Tremor de ação ou postural

- 0 = Ausente
- 1 = Leve, presente com ação
- 2 = Moderado na amplitude, presente com ação
- 3 = Moderado na amplitude, tanto postural quanto com a ação
- 4 = Grave em amplitude, interfere com alimentação

34. Rigidez (Julgado a partir de movimentos passivos nas grandes articulações, estando o paciente assentado e relaxado).

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Leve a moderada
- 3 = Importante, no entanto realizada toda a amplitude do movimento
- 4 = Grave, amplitude do movimento vencida com muita dificuldade

35. Bater de dedos (Paciente bate o polegar com indicador em rápida sucessão)

- 0 = Normal
- 1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude
- 2 = Moderadamente prejudicado; fadiga precoce
- 3 = Gravemente prejudicado; hesitação freqüente na iniciação do movimento
- 4 = Mal pode realizar a tarefa

36. Abrir e fechar as mãos

- 0 = Normal
- 1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude
- 2 = Moderadamente prejudicado; fadiga precoce.
- 3 = Gravemente prejudicado; hesitação freqüente na iniciação do movimento
- 4 = Mal pode realizar a tarefa

37. Pronação-supinação (mãos)

- 0 = Normal
- 1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude
- 2 = Moderadamente prejudicado; fadiga precoce
- 3 = Gravemente prejudicado; hesitação freqüente na iniciação do movimento
- 4 = Mal pode realizar a tarefa

38. Agilidade das pernas (ao menos 10 cm do chão)

- 0 = Normal
- 1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude
- 2 = Moderadamente prejudicado; fadiga precoce
- 3 = Gravemente prejudicado; hesitação freqüente na iniciação do movimento
- 4 = Mal pode realizar a tarefa

39. Levantar da cadeira (com os braços cruzados sobre o peito)

- 0 = Normal
- 1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa
- 2 = Levanta-se com maior dificuldade
- 3 = Tendência a cair para trás e tenta mais de uma vez, mas pode levantar sem ajuda
- 4 = Incapaz de se levantar sem ajuda

40. Postura

- 0 = Normal
- 1 = Não totalmente ereto, poderia ser normal para um idoso
- 2 = Moderadamente curvo, definitivamente anormal; pode estar levemente inclinado para o lado.
- 3 = Gravemente curvo, com alguma cifose; pode estar moderadamente inclinado para o lado
- 4 = Flexão marcada para a frente, com anormalidade extrema da postura.

41. Marcha

- 0 = Normal
- 1 = Anda lentamente, pode haver passos curtos, mas não há festinação ou propulsão
- 2 = Anda com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma ajuda; pode haver passos curtos, festinação ou propulsão
- 3 = Grave prejuízo na marcha, requer ajuda
- 4 = Incapaz de andar, mesmo com ajuda

42. Estabilidade Postural (Paciente de pé e ereto, com os pés levemente afastados. Examinador exerce um empuxo para trás a partir dos ombros do paciente).

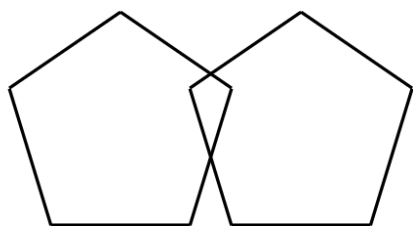
- 0 = Normal
- 1 = Retropulsão, mas recupera sem assistência
- 2 = Ausência de resposta postural; poderia cair se não amparado pelo examinador
- 3 = Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente
- 4 = Instável para ficar de pé sem auxílio

43. Bradicinesia e Hipocinesia Corporal

- 0 = Nenhuma
- 1 = Lentidão mínima, poderia ser normal para algumas pessoas; possivelmente reduzido em amplitude
- 2 = Leve grau de lentidão e pobreza de movimentos, o qual é definitivamente anormal
- 3 = Lentidão moderada, pobreza e pequena amplitude de movimentos
- 4 = Lentidão importante

44. MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM

Orientação temporal	/5	Evocação	/3
• dia da semana	/1	Linguagem	
• dia do mês	/1	nomear relógio e caneta	/2
• mês	/1	repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá."	/1
• ano	/1	comando verbal: "Pegue este papel com sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão."	/3
• hora aproximada	/1		
Orientação espacial	/5		
• local específico (apartamento ou setor)	/1	ler e obedecer: "Feche os olhos".	/1
• instituição (hosp., clínica)	/1	escrever uma frase (abaixo)	/1
• bairro ou rua próxima	/1	copiar desenho (abaixo)	/1
• cidade	/1	44a) Pontuação total (30):	/30
• estado	/1		
Memória imediata	/3		
vaso, carro, tijolo	/3	Solettrar a palavra MUNDO de trás para frente: —, —, —, —, —	/5
Atenção e cálculo	/5	44b) Pontuação total (35)	/35
100 - 7 sucessivos: 93 - 86 - 79 - 72 - 65			



Frase:

45. BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO (utilizar folha de respostas na página 11)**Nomeação**

Mostre a folha contendo as 10 figuras e pergunte: “que figuras são estas? (se necessário apontar)”

45.1. Escore: ____

Obs: Corrigir eventuais erros de nomeação para a evocação posterior.

Memória Incidental

Esconda as figuras e pergunte: “que figuras eu acabei de lhe mostrar?”

45.2. Escore (número de acertos): ____

Memória Imediata

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar esta figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes.)

45.3. Escore (número de acertos): ____

Aprendizado

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar esta figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes.)

45.4. Escore (número de acertos): ____

Teste de Fluência Verbal

“Você deve falar todos os nomes de animais de que se lembrar, o mais rápido possível. Qualquer bicho vale: insetos, aves, peixes, bichos de quatro patas. Quanto mais você falar, melhor. Pode começar”. (Considere “boi e vaca” como dois animais, mas “gato e gata” como um só. Se disser passarinho, cobra, lagarto” conte como três animais; se disser “passarinho, canário e peixe”, conte como dois. Ou seja: a classe vale como nome se não houver outros nomes da mesma classe). Anote os animais falados a cada 15 segundos (relógios indicadores).

45.5. Escore (número de animais lembrados em 1 minuto): _____

⌚ _____

⌚ _____

⌚ _____

⌚ _____

45.6. Desenho do relógio

Dê uma folha de papel em branco e diga: “desenhe um círculo bem grande, como se fosse o mostrador de um relógio e coloque todos os números. Em seguida, coloque os ponteiros marcando 2 horas e 45 minutos.” (utilizar o verso da página 11 para o desenho; se necessário desenhar o círculo para o indivíduo).

Avaliação 10-6: relógio e número estão corretos.

10	hora certa
9	leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)
8	distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)
7	ponteiros completamente errados
6	uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

Avaliação 5-1: desenhos do relógio e dos números incorretos.

5	números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio
4	números faltando ou situados fora dos limites do relógio
3	números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros
2	alguma evidência de ter entendido as instruções mas com vaga semelhança com um relógio
1	não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Obs: Se não for capaz de desenhar o relógio, perguntar presidente, governador e prefeito (atuais e anteriores) – anotar resultado atrás desta folha.

Memória tardia (5 minutos)

“Que figuras eu lhe mostrei há 5 minutos?” Se necessário, reforce, dizendo “figuras desenhadas numa folha de papel plastificada”.

45.7. Escore: _____ (45.7.1. Intrusões: _____)

Reconhecimento

Mostre a folha contendo as 20 figuras e diga: “aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas; quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.”

45.8. Escore (corretas - intrusões): _____ (45.8.1. Intrusões: _____)

46. Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (com informante). Escore (0 a 30): _____

0 = normal / ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = faz com dificuldade/ ou nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = necessita de ajuda

3 = não é capaz

Obs: avaliar o desempenho em função do funcionamento cognitivo

	0	1	2	3
1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?				
2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho (a)?				
3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?				
4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?				
5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com atualidades, acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?				
6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir programa de rádio, televisão, um jornal ou uma revista?				
7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?				
8) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?				
9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?				
10) Ele (Ela) pode ser deixado (a) sozinho (a) de forma segura?				

Folha de respostas – Teste de memória de figuras

	Nomeação	Mem. incidental	Mem. imediata	Aprendizado	M5	Reconhecimento
Sapato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avião	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Balde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tartaruga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Livro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Árvore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Corretas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Intrusões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Obs: Utilizar o verso desta página para o desenho do relógio.

47. Escala Geriátrica de Depressão (GDS-15)

Para cada questão, escolha a opção que mais se assemelha ao que o(a) senhor(a) está sentindo.

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| a. Você está basicamente satisfeito com sua vida?..... | Sim | NÃO |
| b. Você se aborrece com freqüência?..... | SIM | Não |
| c. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?..... | SIM | Não |
| d. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?..... | SIM | Não |
| e. Você sente que sua situação não tem saída?..... | SIM | Não |
| f. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? | SIM | Não |
| g. Você acha que sua situação é sem esperanças?..... | SIM | Não |
| h. Você acha maravilhoso estar vivo?..... | Sim | NÃO |
| i. Você sente que sua vida está vazia?..... | SIM | Não |
| j. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?..... | SIM | Não |
| k. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?..... | SIM | Não |
| l. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? | SIM | Não |
| m. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?..... | Sim | NÃO |
| n. Você se sente cheio de energia?..... | Sim | NÃO |
| o. Você se sente feliz a maior parte do tempo?..... | Sim | NÃO |

47. Escore (número de respostas em negrito): _____

48. Functional Assessment Staging in Alzheimer's Disease (FAST)

Estágio 1. Sem dificuldades objetivas ou subjetivas

Estágio 2. Queixas subjetivas de esquecimento de objetos e dificuldade de encontrar palavras. Sem déficit objetivo documentado.

Estágio 3. DÉFICIT COGNITIVO PRESENTE COM AUTONOMIA PRESERVADA.

Equivalente ao Comprometimento Cognitivo Leve.

Dificuldades no trabalho perceptíveis pelos colegas, dificuldades em viagens a locais pouco familiares e redução da capacidade organizacional.

Estágio 4. DEPENDÊNCIA PARA ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA

Equivalente à DA leve

Dificuldades com tarefas corriqueiras mais complexas, como preparar um jantar, lidar com finanças, fazer compras.

Estágio 5. DEPENDÊNCIA INCIPIENTE PARA ATIVIDADES BÁSICAS DE VIDA

Equivalente à DA moderada

Dificuldades para escolher roupa adequada para a estação do ano ou ocasião

Estágio 6. DEPENDÊNCIA EVIDENTE PARA ATIVIDADES BÁSICAS DE VIDA

Equivalente à DA moderadamente avançada

6 a : Dificuldade para vestir-se adequadamente

6 b: Dificuldade para temperar a água do chuveiro

6 c: Uso inadequado do banheiro (esquece de apertar a descarga, não realiza higiene local ou não dispensa papéis corretamente)

6 d: Incontinência urinária

6 e: Incontinência fecal

Estágio 7. DEPENDÊNCIA COMPLETA PARA AVDs BÁSICAS, AFASIA EVIDENTE

Equivalente à DA avançada

7 a: Discurso limitado a meia dúzia de palavras

7 b: Discurso limitado a palavra única

7 c: Incapacidade de deambular sem ajuda

7 d: Incapacidade de manter-se assentado

7 e: Incapacidade de sorrir apropriadamente.

7 f: Incapacidade de sustentar a cabeça.

48. Estágio (FAST): _____

49. Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

SETA SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	
Seguir para B				
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg. para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")	NÃO SIM * EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→ NÃO	SIM	10
b	Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM ?		NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE		

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA ABAIXO

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

SETA SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
<i>a</i>	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
<i>b</i>	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?			
	A6a OU A6b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
<i>b</i>	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?	NÃO	SIM	15
<i>c</i>	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
<i>d</i>	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
<i>e</i>	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18
<i>f</i>	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO SIM

**EPISÓDIO
DEPRESSIVO MAIOR
com Características
Melancólicas
ATUAL**

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

16

SETA SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

NÃO EXPLORAR ESTE MÓDULO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20
		Seguir para J		
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	NÃO	→ SIM	21
B3	Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23
c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25
e	Tem dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?	NÃO	SIM	26
f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27
HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM B3?		→ NÃO	SIM	
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28

B4 É COTADA SIM?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL	

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

SETA SIGNIFICA : ir diretamente ao(s) quadro(s) diagnóstico(s), assinalar não em cada um e passar AO MÓDULO seguinte

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ? (Não considerar períodos que ocorrem apenas sob o efeito de drogas ou álcool)	NÃO SIM	1
	Se O(A) ENTREVISTADO(A) não compreende o significado de “eufórico” ou “cheio de energia”, explicar da seguinte maneira: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO SIM	2
b	Se D1a = SIM: Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?		
D2 a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? Você ou outras pessoas achou /acharam que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ? (Não considerar os períodos que ocorrem apenas sob o efeito de drogas ou álcool)	NÃO SIM	3
b	Se D2a = SIM: Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO SIM	4
	D1a OU D2a SÃO COTADAS “SIM” ?	→ NÃO SIM	
D3	Se D1b ou D2b = “SIM”: explorar o episódio atual Se D1b E D2b = “NÃO” : explorar o episódio mais grave		
	Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável :		
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...)?	NÃO	11

**HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3
ou 4 se D1a = "NÃO" (episódio passado) ou D1b = "NÃO" (episódio
atual) ?**

→
NÃO SIM

D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana E lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais
OU você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?
Cotar SIM, se SIM num CASO ou no outro

NÃO

12

D4 É COTADA "NÃO" ?

Se SIM, Especificar se o episódio é Atual ou Passado

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D4 É COTADA "SIM" ?

Se SIM, Especificar se o episódio é Atual ou Passado

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

SETA SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

J1	Nos últimos 12 meses , em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...), num período de três horas ?	→ NÃO	SIM	1
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	-----	---

J2 Nos últimos 12 meses:

a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	2
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? COTAR " SIM ", SE RESPOSTA " SIM " NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	4
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	5
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	6
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO	SIM	7
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	8

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?

NÃO	→ SIM
DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL	

J3 Durante os últimos 12 meses:

a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR " SIM " SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM	9
b	Por várias vezes esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	10
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	11
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS 1 RESPOSTA "SIM" EM J3 ?

NÃO	SIM
ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL	

L. SÍNDROME PSICÓTICA

20

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

				BIZARRO	
	Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.				
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	SIM	1
	b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?		SIM	2
				^L6a	
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO	SIM	SIM	3
	b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?		SIM	4
				^L6a	
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO		SIM	5
	b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?		SIM	6
				^L6a	
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO		SIM	7
	b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?		SIM	8
				^L6a	
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR " SIM " APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRÍACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA , DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	SIM	9
	b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?		SIM	10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR " SIM " "BIZARRO" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO	SIM	SIM	11
	b	SE SIM : Ouvia essas coisas/ vozes no último mês?		SIM	12
				^L8a	
L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR " SIM " SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO	SIM		13
	b	SE SIM : Teve essas visões no último mês?			14

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

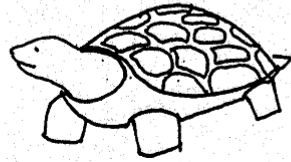
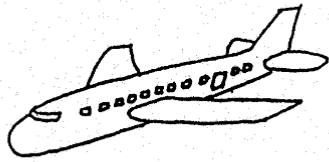
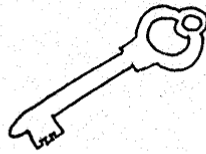
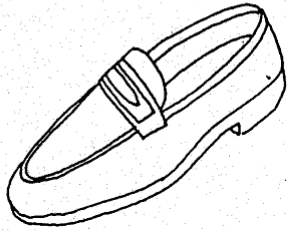
SETA SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

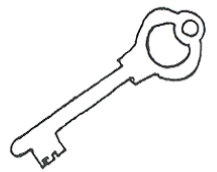
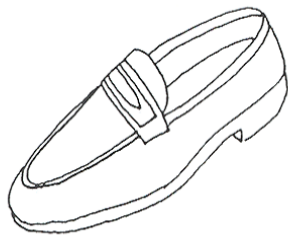
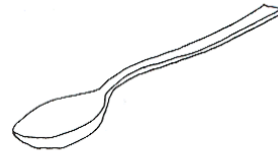
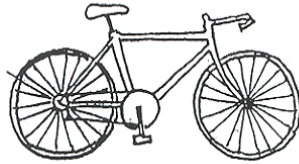
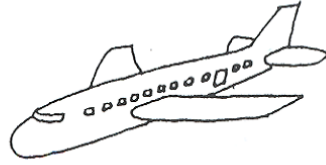
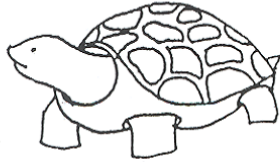
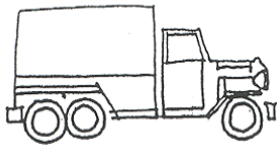
O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1				
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2				
		A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR EX, MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC]..	→ NÃO	SIM	3				
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4				
		DE O3 A O3f COTAR “ NÃO ” SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE							
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:							
	a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4				
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5				
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6				
	d	Tinha dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ?	NÃO	SIM	7				
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8				
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9				
		HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL	
NÃO	SIM								
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL									

49. M.I.N.I – Diagnósticos psiquiátricos

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS (0=Não e 1 = Sim)	DSM-IV	CID-10
49A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	___	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	___	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
49A' EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	___	296.20-296.26 Single	F32.x
			296.30-296.36 Recurrent	F33.x
49B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	___	300.4	F34.1
	Passado	___	300.4	F34.1
49J DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	___	303.9	F10.2x
	(Últimos 12 meses)	___	305.00	F10.1
49L SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira	___		
	Atual	___		
49L' TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	___	296.24	F32.3/F33.3
49O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	___	300.02	F41.1

FECHE OS OLHOS





M.I.N.I. - INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista, deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo “L” que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a), de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAIÚSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário ao longo da exploração dos sintomas, e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parênteses) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “NÃO” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Anexo C – Índice de Comorbidades de Charlson

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

8. REFERÊNCIAS

1. Aderka D, Engelman H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-9.
2. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:421-426.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106-15.
5. Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, et al. Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:872-83.
6. Armeanu R, Mokkonen M, Crespi B. Meta-analysis of BDNF levels in autism *Cell Mol Neurobiol* 2016 [Epub ahead of print]
7. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut C, de Decker R. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:543-7.
8. Bao AM, Meyen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008;57:531-53.
9. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor 1 in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:139-43.
10. Baylis D, Ntani G, Edwards G, et al. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2014;95:54-63.

11. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, et al. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002;114:103-1.
12. Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedi J, et al. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett* 2008;117:198-202.
13. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 2015;102:72-9
14. Blandino P Jr, Barnum CG, Solomon LG, Larish Y, Lankow BS, Deak T. Gene expression changes in the hypothalamus provide evidence for regionally-selected changes in IL-1 and microglial markers after acute stress. *Brain Behav Immun* 2009;23:958-68.
15. Booth T, Deary I, Starr JM. Thyroid stimulating hormone, free thyroxine, and cognitive ability in old age: The Lothian Birth Cohort Study 1936. *Psychoneuroendocrinology* 2013a;38:597-601.
16. Booth T, Starr JM, Deary I. Modeling multisystem biological risk in later life: allostatic load in the Lothian Birth Cohort 1936. *Am J Hum Biol* 2013b;25:538-43.
17. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol* 2013;74:478-89.
18. Boxer AL, Lang AE, Grossman M, et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:676-85.
19. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or a prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging* 2009;24:373-84.
20. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:434-7.
21. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies of major depression and BDNF levels implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1169-80.

22. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Sampaio-Junior B, et al. Plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 after tDCS and sertraline treatment in major depression: results from the SELECT-TDCS trial. *J Affective Disord* 2015;185:209-13.
23. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry* 2015;20:602-8.
24. Cady J, Koval ED, Benitez BA, et al. TRE2 variant p.R47H a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2014;71:449-53.
25. Cagnin A., Brooks, D.J., Kennedy, A.M., Gunn, R.N., Myers, R., Turkheimer, F.E., Jones, T., and Banati, R.B. (2001). In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358, 461–467.
26. Caramelli P, Barbosa MT, Sakurai E., et al. The Pietà Study: Epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté(MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:579-84.
27. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007a;21:65-7.
28. Caramelli P, Herrera Jr E, Nitrini R. Education-adjusted normative values for the mini-mental state examination (MMSE) in a large elderly cohort. *Dementia & Neuropsychologia* 2007b; 1(Suppl 2):18.
29. César KG, Brucki SM, Takada LT, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016;30:264-71.
30. Carlsson AC, Östgren CJ, Nystrom FH, et al. Association of soluble tumor necrosis factors 1 and 2 with nephropathy, cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:40.
31. Chacón-Fernández P, Säuberli K, Colzani M, Moreau T, Ghevaert C, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor in megacariocytes. *J Biol Chem* 2016;291:9872-81.

32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
33. Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Neuropsychological predictors of transition from healthy cognitive aging to mild cognitive impairment: The PATH through life study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:723-33.
34. Chode S, Malmstron TK, Miller DK, Morley JE. Frailty, diabetes and mortality in middle-aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2016;20:854-59.
35. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
36. Corley J, Gow AJ, Starr JM, Deary IJ. Smoking, childhood IQ, and cognitive function in old age. *J Psychosom Res* 2012;73:132-8.
37. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative diseases. *Biol Psychiatry* 2009;65:304-12.
38. DeCarlo CA, Tuokko HA, Willians D, Dixon RA, MacDonald SA. BioAge: toward a multi-determined mechanistic account of cognitive aging. *Aging Res Rev* 2014;18:95-105.
39. Dhalén EM, Tengblad A, Länne T, et al. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2014;40:76-81.
40. Dias FL, Teixeira AL, Guimarães HC, et al. Cognitive performance of community-dwelling oldest-old individuals with major depression: the Pietà study.[submitted]
41. Diez-Ruiz A, Tilz JP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995;54:1-8.
42. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular Med* 2011;13:217-22.

43. Dopp JM, Mackenzie-Graham A, Otero GC, Merrill JE. Differential expression, cytokine modulation and specific functions of type-1 and type-2 tumor necrosis factor receptors in rat glia. *J Neuroimmunol* 1997;75:104-12.
44. Duncan BB, Schmidt MI, Pancow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities studie. *Diabetes* 2003;53:1799-805.
45. Economos A, Wright CB, Moon YP, et al. Interleukin-6 plasma concentrations associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology* 2013;40:253-9.
46. Engström L, Rósen K, Angel A, et al. Systemic immune challenge activates an intrinsic regulated local inflammatory circuit in the adrenal gland. *Endocrinology* 2008;149:1436-50.
47. Fabbri E, An Y, Zoli M, et al. Association between accelerated multimorbidity and age-related cognitive decline in older Baltimore longitudinal study of aging participants without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:965-72.
48. Fabregas BC, Vieira EL, Moura AS, et al. A follow-up study of 50 chronic hepatitis C patients: adiponectin as a resilient biomarker for major depression. *Neuroimmunomodulation* 2016;23:88-97.
49. Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease *J Psychiatr Res* 2014;53:166-72.
50. Faustman DL, Davis M. TNF receptor 2 and disease: autoimmunity and regenerative medicine. *Front Immunol* 2013;4:478.
51. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AHR Am J Roentgenol* 1987;149:351-6.
52. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-9.
53. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med* 2015;13:289.

54. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics:meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2015;20:1108-19.
55. Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1570-75.
56. Forlenza OV, Miranda AS, Guimar I, et al. Decreased neurotrophic support is associated with cognitive decline in non-demented subjects. *J Alzheimers Dis* 2015;46:423-9.
57. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 2007;21:47-59.
58. Frank-Cannon TC, Tran T, Rhun KA, et al. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation related nigral degeneration. *J Neurosci* 2008;28:10825-34.
59. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res* 2010;11:63.
60. Gerritsen L, Comijs HC, Deeg DJ, Penninx BW, Geerlings MI. Salivary cortisol, APOE- ϵ 4 allele and cognitive decline in a prospective study of older persons. *Neurobiol Aging* 2011;32:1615-25.
61. Gil-Bea FJ, Aisa B, Salomon A, et al. HPA axis dysregulation associated to apolipoprotein E4 genotype in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:829-38.
62. Grassi-Oliveira R, Brietzke E, Pezzi JC, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Increased soluble tumor necrosis factor- α receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:202-8.
63. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:117-27.
64. Guimarães HC, Caramelli P, Fialho PP, França EP, Afonso MP, Teixeira AL. Serum levels of soluble TNF- α receptors but not BDNF are associated with

apathy symptoms in mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol* 2013;7:298-303.

65. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005;115:1-20.
66. Herrera, JE, Caramelli P, Silveira AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Associ Disord* 2002;16:103-8.
67. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990;31:545-8.
68. Hoogendijk WJ, Meynen G, Endert E, Hofman MA, Swaab DF. Increased cerebrospinal fluid cortisol level in Alzheimer's disease is not related to depression. *Neurobiol Aging* 2006;27:780.e1-780.e2.
69. Hoseth EZ, Ueland T, Dieset I, et al. A study of TNF pathway activation of schizophrenia and bipolar disorder in plasma and brain tissue. *Schizophr Bull* 2017 [Epub ahead of print]
70. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2010.
71. Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, et al. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2007;68:1032-8.
72. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, et al. Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E464-8.
73. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:107-16.
74. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015;77:43-51.

75. Karlsson IK, Bennet AM, Ploner A, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 genotype and the temporal relationship between depression and dementia. *Neurobiol Aging* 2015;36:1751-56.
76. Karran E, Hardy J. Anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease – Are we on the right road? *N Engl J Med* 2014;370:377-8.
77. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 2014;344:630-4.
78. Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old. *Neurology* 2015;85:535-42.
79. Keller MC, Neale MC, Kender KS. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatr* 2007;164:1521-9.
80. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2427-32.
81. Kim JB, Ju JY, Kim JH, et al. Dexamethasone inhibits proliferation of hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *Brain Res* 2004;1027:1-10.
82. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *NeurolClin* 2000;18:923-50.
83. Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, et al. Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance image (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:55-60.
84. Lampron A, Elali A, Rivest S. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and its environment. *Neuron* 2013; 78:214-32.
85. Lara VP, Caramelli P, Teixeira AL, et al. High cortisol levels are associated with cognitive impairment no-dementia (CIND) and dementia. *Clin Chim Acta* 2013;423:18-22.

86. Ledo JH, Azevedo EP, Beckman D, et al. Cross-talk between innate immunity and serotonin signaling underlies depressive-like behavior induced by Alzheimer's amyloid- β oligomers in mice. *J Neurosci* 2016;36:12106-16.
87. Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, et al. Associations of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015;16:77.
88. Lee S, Shimada H, Park H, et al. The association between kidney function and cognitive decline in community-dwelling, elderly Japanese people. *J Am Med Dir Associ* 2015;16:349.e1-5.
89. Legrand D, Vaes B, Matheï C, et al. Muscle strength and physical performance as predictors of mortality, hospitalization and disability in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1030-8.
90. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
91. Levy BR, Bavishi A. Survival advantage mechanism: inflammation as a mediator of positive self-perceptions of aging on longevity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016 [Epub ahead of print].
92. Lu T, Aron L, Zullo J, et al. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. *Nature* 2014;507:448-54.
93. Lu Y, Feng L, Feng L, Nyup MS, Yap KB, Nq TP. Systemic inflammation depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. *Respir Res* 2013;14:53.
94. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meany MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994;14:2893-903.
95. Lupien S, Lecours AR, Schwartz Z, et al. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996;17:95-105.
96. Lupien SJ, de Leon M, Santi S, et al. Cortisol levels during aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.

97. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones in human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007;65:209-37.
98. Machado TH, Guimarães HC, Barbosa MT, et al. Cognitive descriptive analysis of control subjects in an epidemiologic study: The Pietà Study. *Dementia & Neuropsychol* 2009;3(suppl.1):17.
99. Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz JD. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr Opin Cardiol* 2014;29:160-6.
100. Marti CN, Khan H, Mann DL, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors and heart failure risk in older adults. Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Circ Heart Fail* 2014;7:5-11.
101. Martin BK, Szekely C, Brandt J, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008;65:896-905.
102. Matsushita K, Mahmoodi B, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and MDRD Study equation for estimation of glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-51
103. Matswaki T, Eskilsson A, Kugelberg U, Jönsson JI, Blomqvist A. Interleukin 1- β induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis is dependent on interleukin-1 receptor on non-hematopoietic cells. *Brain Behav Immun* 2014;40:166-73.
104. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:877-82.
105. Miller DB, O'Callaghan JP. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res Rev* 2005;4:123-40.
106. Mirza SS, de Bruijn RF, Koudstaal PJ, et al. The N-terminal pro B-type natriuretic peptide, and risk of dementia and cognitive decline: a 10-year follow-up study in the general population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:356-62.

107. Moreno JA, Halliday M, Molloy C, et al. Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. *Sci Transl Med* 2013;5:206ra138.
108. Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, Rooij SE. Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study. *Rejuvenation Res* 2011;14:615-22.
109. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Harris T, et al. The associations between serum brain-derived neurotrophic factor, potential confounders and cognitive decline: a longitudinal study. *PLoS One* 2014;9:e91339.
110. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-65.
111. Nitrini R, Bottino CM, Albala C et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009;21:622-30.
112. Nuernberg GL, Aguiar B, Bristot G, Fleck MP, Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients. *Transl Psychiatry* 2016;6:e985.
113. Nyberg J, Åberg MA, Schiöler L, et al. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain* 2014;137:1514-23.
114. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Lowenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
115. Park M, Vittinghoff E, Shlipak M, Mishra R, Whooley M, Bansai N. Associations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with kidney function decline in persons without clinical heart failure in the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2014;168:931-9.
116. Peres-Nievas BG, Stein TD, Tai HD, et al. Dissecting phenotype traits linked to human resilience to Alzheimer's pathology. *Brain* 2013;136:2510-26.
117. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.

118. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology* 2010;75:889-97.
119. Pietrzak RH, Zhu Y, Slade MD, et al. Association between negative age stereotypes and accelerated cellular aging: evidence of two cohorts of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:e228-30.
120. Pink A, Stokin GB, Bartley MM, et al. Neuropsychiatric symptoms, APO ϵ 4 and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology* 2015;84:935-43.
121. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci* 2015;9:129.
122. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-9.
123. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Shoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker of successful treatment of mood disorders: a systematic and quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;174:432-40.
124. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
125. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, et al. TREM2 in neurodegeneration: evidence for association of p.R47H variant in frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2013;8:19.
126. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging* 2007;28:1810-20.
127. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:653-9.
128. Resende EP, Costa-Silva L, Carmona KC, et al. Ischemic cerebrovascular burden evaluated by magnetic resonance imaging in an elderly Brazilian community: The Pietà study. *eNeurologicalSci* 2016;5:30-4.

129. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2009;5:398-405.
130. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012;78:342-51.
131. Rocha NP, Teixeira AL, Scalzo PL, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:527-31.
132. Rockwood K. Is the development of late-life cognitive impairment more dynamic than sexy? *Neurology* 2012;78:300-1.
133. Schiepers OJ, Harris SE, Gow AJ, et al. APOε4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Mol Psychiatry* 2012;17:315-24.
134. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:708-16.
135. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatr* 2008;64:527-32.
136. Serrat-Millàs M. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor due to platelet activation? *World J Psychiatry* 2016;6:84-101.
137. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini international neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
138. Shie FS, Woltjer RL. Manipulation of microglial activation as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease. *Curr Med Chem* 2007;14:2865-71.
139. Souza-Talarico JN, Chaves EC, Lupien S, Nitrini R, Caramelli P. Relationship between cortisol levels and memory performance may be modulated by the presence or absence of cognitive impairment: evidence from healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease subjects. *J Alzheimers Dis* 2010;19:839-48.

140. Stawski RS, Almeida DM, Lachman ME, Tun PA, Rosnick CB, Seeman T. Associations between cognitive function and naturally occurring daily cortisol during middle adulthood: timing is everything. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011;66B(Suppl 1): i71-81.
141. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatr* 1997;41:851-6.
142. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73:114-23.
143. Stewart WF, Cawas C, Corrada MM, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626-32
144. Sundermann EE, Katz M, Lipton RB. Sex differences in the relationship between depressive symptoms and risk of mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:13-21.
145. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005;4:141-94.
146. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatric Res* 2015;60:56-64.
147. Tate JA, Snitz BE, Alvarez KA, et al. . Infection hospitalization increases risk of dementia in the elderly. *Crit Care Med* 2014;42:1037-46.
148. Takada LT, Caramelli P, Fichman HC, et al. Comparison of two tests of delayed recall for the diagnosis of dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:35-40.
149. Teng E, Becker BW, Woo E, et al. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Associ Disord* 2010;24:348-53.
150. Tynkkynen J, Laatikainen T, Solamaa V, et al. Nt-proBNP and the risk of dementia: a prospective cohort study with 14 years of follow-up. *J Alzheimers Dis* 2015;44:1007-13.

151. Uchihara T, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K. Activated microglial cells are colocalized with perivascular deposits of amyloid-beta protein in Alzheimer's disease brain. *Stroke* 1997;28:1948–50.
152. Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, et al. Novel aspects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and glucocorticoids actions. *J Neuroendocrinol* 2014;26:557-72.
153. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011;477:90-4.
154. Villegas-Llerena C, Philips A, Garcia-Reitboeck P, Hardy J, Pocock JM. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2015;36:74-81.
155. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as a therapeutic target. *Transl Neurodegener* 2015;4:19.
156. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol* 2014;71:55-61.
157. Willians LM, Gibbons DL, Gearing A, et al. Paradoxical effects of a synthetic metalloproteinase inhibitors that blocks both p55 and p75 TNF receptor shedding and TNF alpha processing in RA synovial membrane cell cultures. *J Clin Invest* 1996;97:2833-41.
158. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 2005;52:90-110.
159. Windhan BG, Wilkening SR, Lrette ST, et al. Associations between inflammation and physical function in African Americans and European Americans with prevalent cardiovascular risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1448-55.
160. Yang WS, Kim HW, Lee JM, Han NJ, Lee MJ, Park SK. 1,25-dihydroxyvitamin D3 causes ADAM10-dependent ectodomain shedding of tumor necrosis factor receptor 1 in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 2015;87:533-42.

161. Yoshii A, Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. *Dev Neurobiol* 2010;70:304-22.
162. Yu L, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA, Bennett DA. Dientangling the effects of age and APOE on neuropathology and late life cognitive decline. *Neurobiol Aging* 2014;35:819-26.
163. Xu H, Sjögren P, Ärnlov J, et al. A proinflammatory diet is associated with systemic inflammation and reduced kidney function in elderly adults. *J Nutr* 2015;145:729-35.
164. Zannas AS, Janine A, Carrillo-Roa, et al. Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome Biol* 2015;16:266.
165. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, et al. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: The Cache County Study. *Neurology* 2002;59:880-6.
166. Zhang J, Jia J, Qin W, Wang S. Combination of plasma tumor receptor factor receptors signaling proteins, beta-amyloid and apolipoprotein E for the detection of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2013; 541:99-104.
167. Zhang ZY, Mao Y, Feng XL, et al. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male rhesus monkeys. *Behav Brain Res* 2016;306:154-9.