

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG**  
**Instituto de Ciências Biológicas – ICB**  
**Programa de Pós-Graduação em Neurociências**

Marcos Leandro Pereira

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DA QUEIXA DE MEMÓRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA  
À SAÚDE: estudo descritivo e longitudinal**

Belo Horizonte  
2023

Marcos Leandro Pereira

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DA QUEIXA DE MEMÓRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA  
À SAÚDE: estudo descritivo e longitudinal**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda

Belo Horizonte  
2023

043

Pereira, Marcos Leandro.

Avaliação cognitiva da queixa de memória na atenção primária à saúde: estudo descritivo e longitudinal [manuscrito] / Marcos Leandro Pereira. – 2023.

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

Orientador: Leonardo Cruz de Souza. Coorientador: Luís Felipe José Ravic de Miranda.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Disfunção Cognitiva. 3. Demência. 4. Transtornos da Memória. 5. Atenção Primária à Saúde. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

### **ATA DE DEFESA DE TESE DO ALUNO**

#### **MARCOS LEANDRO PEREIRA**

Realizou-se, no dia 11 de dezembro de 2023, às 14:00 horas, Sala da Congregação ICB da Universidade Federal de Minas Gerais, a 104ª defesa de tese, intitulada *Avaliação cognitiva da queixa de memória na atenção primária: estudo descritivo e longitudinal*, apresentada por MARCOS LEANDRO PEREIRA, número de registro 2019709931, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Leonardo Cruz de Souza – Orientador (UFMG), Prof. Luís Felipe José Ravic de Miranda - Coorientador (UFMG), Profa. Elisa de Paula Franca Resende (FCMMG), Prof. Rodrigo Ribeiro dos Santos (UFMG), Prof. João Vinicius Salgado (UFMG), Profa. Thais Bento Lima da Silva (EACH-USP).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2023.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof. Luis Felipe José Ravic de Miranda (Doutor)

Profa. Elisa de Paula Franca Resende (Doutora)

Prof. Rodrigo Ribeiro dos Santos (Doutor)

Prof. João Vinicius Salgado (Doutor)

Profª. Thais Bento Lima da Silva ( Doutora )



Documento assinado eletronicamente por **Thais Bento Lima da Silva, Usuária Externa**, em 11/12/2023, às 23:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elisa de Paula Franca Resende, Usuário Externo**, em 12/12/2023, às 22:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2023, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Ribeiro dos Santos, Membro de comissão**, em 14/12/2023, às 15:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Felipe Jose Ravic de Miranda, Professor do Magistério Superior**, em 15/12/2023, às 10:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Vinicius Salgado, Professor do Magistério Superior**, em 17/12/2023, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2870229** e o código CRC **E9B5D00E**.

# *Dedicatória*

À minha família, por ser refúgio, sustento e amor!

Aos pacientes, que se permitiram ser objetos de estudo e se fizeram ciência, neurociência.

# Agradecimentos

A **Deus**, eu agradeço todos os dias pelo dom da vida, da ciência e da sabedoria, e a Ele entrego todos os meus passos, pois é certo que fé e razão andam juntas e contribuem para o crescimento da humanidade. Senhor, sem ti, sou simplesmente nada! Obrigado por me socorrer em todos os instantes e por ouvir minhas súplicas diárias. *“Este é o dia que o Senhor fez para nós, alegrem-nos e Nele e exultemos!” (Sl 117)*

Aos meus pais, **Belchior** e **Terezinha**, muito obrigado por serem tão presentes em todos os momentos da minha vida! Obrigado por vibrarem comigo cada conquista! Os primeiros passos, as primeiras palavras, os primeiros diplomas, os primeiros títulos, este doutorado! Estas conquistas são nossas e acreditem, vocês cumpriram a missão de vocês aqui na terra, como pais! Obrigado pelo amor incondicional e pelo cuidado constante! Meu amor e minha eterna gratidão.

A minha irmã, **Dada**, eu agradeço por cuidar de mim desde sempre! Por ser confidente, apoio e sustento nos momentos mais difíceis. Por me ensinar a acreditar em mim e nas minhas capacidades! Por ser exemplo de garra, luta, dedicação, organização e comprometimento. Por pegar em minha mão e me ensinar os primeiros traçados do alfabeto e confiar, sempre, que eu poderia ir muito além dos meus sonhos... Você sonhou comigo... Você viveu comigo... O meu mais profundo e sincero amor!

Ao meu irmão, **Manim**, e à cunã, **Mary**, que compartilharam comigo momentos de muita alegria e entusiasmo pela pesquisa e pela ciência e, certamente, contribuíram para que eu me tornasse um profissional melhor, um pesquisador melhor! Obrigado por serem quem são e ocuparem o lugar que ocupam! Amo vocês!

A **Tia Nen**, mesmo não entendendo o significado de um doutoramento, pra ela isso pouco importa, o que importa mesmo, são os sorrisos, os abraços, os beijos, os causos, o papai iele e

o parapé. Deus sabe bem em quais corações colocar a ingenuidade eterna das crianças e o amor afável dos avós. Obrigado por me acolher sempre! Amo-a muito!

A minha noiva, **Vannessa**, que durante este percurso de construção foi calma em meio às minhas tempestades; consolo diante dos meus sofrimentos; alegria nas minhas tristezas e força durante o meu cansaço. Eu agradeço por me mostrar o tamanho da minha capacidade e do meu sucesso diariamente... Obrigado por acreditar em mim e me fazer o homem mais feliz desse mundo! Você foi essencial neste percurso! Te amo infinitamente! Obrigado por compartilhar comigo a sua família, que agora se torna, também, minha família!

A dona **Hélida**, eu agradeço por cuidar de mim, das minhas coisas e das minhas crianças, Hanna e Bingo! Este momento foi mais leve, pois com menos preocupações eu consegui me dedicar mais às minhas produções.

Ao meu orientador, **Léo**, um amigo que contribuiu incansavelmente para a conclusão deste doutorado com preciosas discussões, produções e correções. Obrigado por valorizar meu trabalho e minhas competências e me incentivar em todos os momentos de conversa e de aprendizado. Obrigado por me ensinar além da pesquisa!

Ao meu coorientador, **Ravic**, meu agradecimento pelas contribuições técnico-científicas, discussões e colaborações nos artigos e nesta tese. Obrigado por me lembrar, mesmo que inconscientemente, a simplicidade de Deus. Que Ele o abençoe!

Aos amigos, professores e pesquisadores, **Paulo Caramelli** e **Maira Tonidandel**, que contribuíram para o desenho deste estudo e para a produção dos artigos. Obrigado por serem, para mim, fontes de inspiração nos estudos da neurologia cognitiva em idosos.

Aos membros do **Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento** do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo acolhimento, durante a fase de cumprimento dos créditos curriculares, por me permitir participar dos atendimentos e discussões e, conseqüentemente, lapidar habilidades no atendimento ao paciente portador de doenças da cognição e do comportamento. Muito obrigado a cada um pela contribuição!



Ao meu amigo, Ms. **Thiago Henrique Ferreira Vasconcelos**, pelo apoio psicológico nos últimos dias, foi muito importante para mim. A troca de experiências foi primordial para construção deste estudo e das relações nele envolvidas. Obrigado!

Ao **Fernando Pereira** pelas contribuições estatísticas a este trabalho. Obrigado!

À **Coordenação** e a **Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG** pelas discussões, sugestões e colaborações. Obrigado por sempre responderem ao meu chamado quando se fez necessário.

Aos meus **Amigos**, que rezaram por mim e torceram em todos os momentos! Que sentiram a minha ausência e celebraram comigo as minhas conquistas, vocês foram mola propulsora neste processo. Que nossas alegrias sejam constantes e nossos brindes infinitos!

Aos meus afilhados, **Augusto, Beatrice, Cairon, Felipe, Fernando, Henrique, Lucas, Matheus, Melina, Pyetro e Theo**, agradeço por me permitirem ser modelo de superação e competência. Que este doutoramento mostre a vocês que não há limites, quando se deseja ir além dos seus sonhos.

Ao Instituto Khronus, **Cristiane, Gabriela, Igor, Jaqueline, Paula, PH e Vannessa**, que compartilharam comigo este momento e idealizaram grandes projetos, tornando concretos, os sonhos, que um dia sonhamos juntos. Obrigado por serem alicerce diante de tanta luta!

Às **Equipes 07, 21 e 29** da USF Padre Eustáquio, por terem contribuído constantemente para a construção deste trabalho e pela corresponsabilização do cuidado da nossa comunidade. O nosso trabalho faz a diferença na saúde das pessoas, principalmente, naqueles portadores de doenças neuropsiquiátricas.

À **Cristina, Damaris, Darlene, Gabriela, Helta, Inácia, Mônica, Regina, Sônia e Stael**, por compartilharem comigo nossos dias de trabalho, na busca dos pacientes com queixa de perda de memória, juntos formamos uma equipe sensacional! Obrigado por se doarem diariamente para a realização deste estudo. Obrigado por segurarem as pontas nas minhas ausências e fazerem o melhor para os nossos pacientes.

Aos meus **pacientes**, que foram objeto de estudo e se permitiram investigar, que a simplicidade e a riqueza de cada gesto sejam sempre retribuídas pela bondade de Deus. Que o rastreamento precoce aqui executado e o tratamento realizado possa contribuir para uma velhice com melhor qualidade de vida.

Aos meus alunos, amigos e agora colegas de profissão, **Elvis, João Pedro, Júlia Tolentino e Rafael**, muito obrigado pelas viagens, coletas de dados, produções científicas, discussões, conversas aleatórias. Agradeço por terem sido mais que alunos e terem proporcionado boas risadas e descontrações nos nossos momentos de amizade. Vocês são demais!

Aos meus alunos **Amanda Kárem, Beatriz Emanuele, Douglas Ribeiro, Eduarda Canedo, Emilayne Nicácio, Felipe Alves, João Pedro, Juliana Neiva, Maria Clara, Matheus Vendramini, Sara Claudino e Vinícius Delboni**, por contribuírem com seu precioso tempo na exequibilidade dos testes neuropsicológicos nos diferentes cenários de prática, muito obrigado!

Ao **Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM**, por sempre acreditar numa educação que transforma e por incentivar seus profissionais na busca constante pelo aprimoramento profissional.

À **Prefeitura Municipal de Patos de Minas**, em especial, à **Secretaria Municipal de Saúde** pela parceria e, principalmente, por acreditar que o fortalecimento da rede de saúde se sustenta pelos princípios da atenção básica.

A **todos** que contribuíram para esta pesquisa, que Deus os abençoe e retribua grandiosamente. Muito obrigado!

*“A vantagem de ter péssima memória é divertir-se muitas vezes  
com as mesmas coisas boas como se fosse a primeira vez.”*

*Friedrich Nietzsche  
Humano, Demasiado Humano, 1878.*

## Resumo

As queixas de memória (QM) são frequentes em idosos. É fundamental caracterizá-las do ponto de vista clínico, cognitivo e psiquiátrico, bem como investigar fatores prognósticos associados à conversão para demência. Este doutorado é constituído por dois estudos. O primeiro (Estudo 1) visa a investigar o desfecho funcional de indivíduos com queixas de memória e explorar os fatores de risco associados aos declínios cognitivo e funcional. O segundo estudo objetiva investigar a relação entre QM e sintomas de depressão. Os dados do Estudo 1 foram coletados entre 2016 e 2020 (seguimento médio =  $44,5 \pm 6,8$  meses) na atenção primária à saúde de Patos de Minas. Os participantes foram avaliados por meio de testes cognitivos, Inventário Neuropsiquiátrico e Questionário de Atividades Funcionais. A amostra inicial (2016) foi composta por 91 participantes, classificados em Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS n=15), Comprometimento Cognitivo Leve (CCL, n=45) ou Demência (n=31). Durante o seguimento, oito indivíduos morreram e 26 não foram localizados. Cinquenta e sete participantes foram submetidos à reavaliação clínica. Dos 15 indivíduos com DCS (sete não localizados, 46,7%), quatro (26,7%) evoluíram para CCL e quatro (26,7%) permaneceram estáveis. Dos 45 indivíduos com CCL (onze não localizados, 24,4%), dois (4,4%) morreram, seis (13,4%) evoluíram para demência, doze (26,7%) regrediram para DCS e quatorze (31,1%) permaneceram estáveis. Dos 31 indivíduos com demência (oito não localizados, 25,8%), seis (19,4%) morreram, dois (6,5%) regrediram para DCS, sete (22,6%) regrediram para CCL e oito permaneceram estáveis (25,8%). A melhora clínica deveu-se ao tratamento de causas reversíveis, como hipotireoidismo, hipovitaminose B12 e transtornos de humor e ansiedade. A amostra do Estudo 2 foi constituída por 246 indivíduos, deste 77,2% eram mulheres, com idade média de 67,2 anos ( $\pm 9,29$ ) e escolaridade média de 7,39 anos ( $\pm 5,17$ ). Os participantes foram separados em dois grupos: com depressão e sem depressão, segundo a pontuação na GDS (Geriatric Depression Scale). Houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos (depressão vs sem depressão) nas variáveis Questionário de Queixas de Memória (MAC-Q,  $p=0,001$ ), Mini Exame do Estado Mental (MEEM,  $p=0,006$ ), Memória Tardia do teste de figuras ( $p=0,030$ ), Fluência Verbal Semântica (animais) ( $p<0,001$ ), Teste do Desenho do Relógio ( $p=0,018$ ), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA,  $p=0,011$ ), Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI,  $p<0,001$ ) e Questionário de Atividades Funcionais (QAF,  $p<0,001$ ), sendo o pior desempenho cognitivo em indivíduos com depressão. O modelo de regressão multinomial revelou que ter notas mais altas na GDS (OR 0,61; IC 95% 0,49 – 0,75;  $p<0,001$ ), idades mais elevadas (OR 0,90; IC 95% 0,84 – 0,97;  $p=0,007$ ), hipotireoidismo (OR 20,15; IC 95% 1-92 – 211,00;  $p=0,012$ ) e tabagismo (OR 9,34; IC 95% 2,93 – 2,97;  $p<0,001$ ) são variáveis associadas ao declínio cognitivo/ demência. Ainda, percebeu-se que a depressão está associada ao sexo feminino (OR 0,44; IC 95% 0,20-0,94;  $p=0,034$ ) e à ansiedade (OR 37,91; IC 95% 12,31 – 116,76;  $p<0,001$ , enquanto normalidade cognitiva se associou à ausência de depressão (OR 14,20; IC 95% 4,26 – 47,29,  $p<0,001$ ). Os resultados do Estudo 1 reforçam a necessidade de rastreamento e tratamento adequados das causas reversíveis de declínio cognitivo na atenção primária. No Estudo 2, a idade e a escolaridade foram variáveis associadas a demência. Depressão associou-se a déficits cognitivos e a declínio funcional, reforçando crescente literatura acerca de relevância da depressão como fator de impacto no desempenho cognitivo-funcional de idosos.

Palavras-chave: disfunção cognitiva; demência; transtorno de memória; atenção primária à saúde.

## Abstract

Memory complaints (MQ) are common in the elderly. It is essential to characterize them from a clinical, cognitive and psychiatric point of view, as well as investigate prognostic factors associated with conversion to dementia. This doctorate consists of two studies. The first (Study 1) aims to investigate the functional outcome of individuals with memory complaints and explore the risk factors associated with cognitive and functional declines. The second study aims to investigate the relationship between QM and symptoms of depression. Data from Study 1 were collected between 2016 and 2020 (average follow-up =  $44.5 \pm 6.8$  months) in primary health care in Patos de Minas. Participants were assessed using cognitive tests, Neuropsychiatric Inventory and Functional Activities Questionnaire. The initial sample (2016) consisted of 91 participants, classified as Subjective Cognitive Decline (DCS n=15), Mild Cognitive Impairment (MCI, n=45) or Dementia (n=31). During follow-up, eight individuals died and 26 were not located. Fifty-seven participants underwent clinical reassessment. Of the 15 individuals with DCS (seven not localized, 46.7%), four (26.7%) progressed to MCI and four (26.7%) remained stable. Of the 45 individuals with MCI (eleven not localized, 24.4%), two (4.4%) died, six (13.4%) progressed to dementia, twelve (26.7%) regressed to DCS and fourteen (31.1%) remained stable. Of the 31 individuals with dementia (eight not localized, 25.8%), six (19.4%) died, two (6.5%) regressed to DCS, seven (22.6%) regressed to MCI, and eight remained stable (25.8%). The clinical improvement was due to the treatment of reversible causes, such as hypothyroidism, hypovitaminosis B12 and mood and anxiety disorders. The Study 2 sample consisted of 246 individuals, 77.2% of whom were women, with an average age of 67.2 years ( $\pm 9.29$ ) and average education of 7.39 years ( $\pm 5.17$ ). Participants were separated into two groups: with depression and without depression, according to their GDS (Geriatric Depression Scale) score. There was a statistically significant difference for the variables There was a statistically significant difference between the subgroups (depression vs without depression) in the variables Memory Complaints Questionnaire (MAC-Q,  $p=0.001$ ), Mini Mental State Examination (MMSE,  $p=0.006$ ), Delayed Memory of the figure test ( $p=0.030$ ), Semantic Verbal Fluency (animals) ( $p<0.001$ ), Clock Drawing Test ( $p=0.018$ ), Montreal Cognitive Assessment (MoCA,  $p=0.011$ ), Geriatric Anxiety Inventory (GAI,  $p<0.001$ ) and Functional Activities Questionnaire (FAQ,  $p<0.001$ ), with the worst cognitive performance in individuals with depression. The Study 2 sample consisted of 246 individuals, of which 77.2% were women, with an average age of 67.2 years ( $\pm 9.29$ ) and average education of 7.39 years ( $\pm 5.17$ ). Participants were separated into two groups: with depression and without depression, according to their GDS (Geriatric Depression Scale) score. The multinomial regression model revealed that having higher grades on the GDS (OR 0.61; 95% CI 0.49 – 0.75;  $p<0.001$ ), older ages (OR 0.90; 95% CI 0.84 – 0.97;  $p=0.007$ ), hypothyroidism (OR 20.15; 95% CI 1.92 – 211.00;  $p=0.012$ ) and smoking (OR 9.34; 95% CI 2.93 – 29.7;  $p<0.001$ ) are variables associated with cognitive decline/dementia. Furthermore, it was noticed that depression is associated with the female sex (OR 0.44; 95% CI 0.20-0.94;  $p=0.034$ ) and anxiety (OR 37.91; 95% CI 12.31 – 116.76;  $p<0.001$ ), while cognitive normality was associated with the absence of depression (OR 14.20; 95% CI 4.26 – 47.29,  $p<0.001$ ). The results of Study 1 reinforce the need for adequate screening and treatment of reversible causes of cognitive decline in primary care. In Study 2, age and education were variables associated with dementia. Depression was associated with cognitive deficits and functional decline, reinforcing the growing literature on the relevance of depression as an impact factor on the cognitive-functional performance of elderly people.

Keywords: cognitive decline; dementia; memory disorders; primary health care.

## Lista de Ilustrações

<b>FIGURA 01</b> – Subtipos de CCL.....	31
<b>FIGURE 02</b> – Flowchart of the study .....	50

## Lista de Tabelas

### ESTUDO 1

<b>TABLE 01</b> - Sociodemographic data of the population (n = 57) .....	61
<b>TABLE 02</b> - Clinical comorbidities, medication and lifestyle habits.....	62
<b>TABLE 03</b> - Neuropsychological data for the final sample of the population (N = 57 participants) .....	63
<b>TABLE 04</b> – Progression of cognitive decline.....	64

### ESTUDO 2

<b>TABLE 01.</b> Demographic and Clinical data (medications and comorbidities) for the study population (mean ± standard deviation) .....	86
<b>TABLE 02.</b> Neuropsychological data (mean ± standard deviation) for clinical groups .....	87
<b>TABLE 03.</b> Diagnostic classification for clinical groups .....	88
<b>TABLE 04.</b> Correlations between neuropsychological tests .....	89
<b>TABLE 05.</b> Multinomial logistic regression model for the depression outcome. .....	90

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ACE-R	–	Revised Addenbrooke Cognitive Examination
AD	–	Alzheimer’s disease
AVD	–	Atividades de Vida Diária
CCL	–	Comprometimento cognitivo leve
DA	–	Doença de Alzheimer
DCL	–	Demência por corpos de Lewy
DCS	–	Declínio Cognitivo Subjetivo
DFT	–	Demência Frontotemporal
DCNT	–	Doenças crônicas não transmissíveis
ESF	–	Estratégia de Saúde da Família
FAQ	–	Functional Activity Questionnaire
GAI	–	Geriatric Anxiety Inventory
GDS	–	Geriatric Depression Scale
IADL	–	Instrumental Activities of Daily Living
LCR	–	Líquido cefalorraquidiano
MAC-Q	–	Memory Loss Questionnaire
MCI	–	Mild Cognitive Impairment
MEEM	–	Mini exame do Estado Mental
MG	–	Minas Gerais
MMSE	–	Mini-Mental State Examinatio
MoCA	–	Montreal Cognitive Assessment
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
ONU	–	Organização das Nações Unidas
PET	–	Positron Emission Tomography



PiB	–	Pittsburgh Binding Compound
QAF	–	Questionário de Atividades Funcionais
QM	–	Queixas de memória
RAS	–	Rede de Atenção à Saúde
REM	–	Rapid Eye Movement
RNM	–	Ressonância Nuclear Magnética
ROC	–	Receiver Operating Characteristics
SCD	–	Subjective Cognitive Decline
SM	–	Salário Mínimo
SPECT	–	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	–	Statistical Package for Social Sciences
SUS	–	Sistema Único de Saúde
TC	–	Tomografia computadorizada
UBS	–	Unidade básica de saúde

## Sumário

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>22</b>
1.1.	
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
i) Objetivo Geral .....	25
ii) Objetivos Específicos.....	25
<b>CAPÍTULO 01</b>	
<b>ENVELHECIMENTO E DECLÍNIO COGNITIVO .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL .....</b>	<b>26</b>
<b>1.2 ENVELHECIMENTO E DECLÍNIO COGNITIVO .....</b>	<b>28</b>
<b>1.2.1 Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS).....</b>	<b>30</b>
<b>1.2.2 Comprometimento Cognitivo Leve.....</b>	<b>32</b>
1.2.2.1 CCL amnésico .....	34
1.2.2.2 CCL não amnésico .....	35
1.2.2.3 CCL multidomínios .....	35
<b>1.2.3 Demência .....</b>	<b>35</b>
1.2.3.1 Doença de Alzheimer .....	37
1.2.3.2 Demência Vascular.....	39
1.2.3.3 Demência com Corpos de Lewy.....	40
1.2.3.4 Demência frontotemporal.....	41
<b>CAPÍTULO 02.....</b>	<b>42</b>
<b>ESTUDO 01 - MEMORY COMPLAINT IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY: A FOUR-YEAR LONGITUDINAL STUDY IN A LOW-EDUCATION COHORT.....</b>	<b>42</b>
<b>BACKGROUND.....</b>	<b>48</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>50</b>
<i>Statistical analyses .....</i>	<i>51</i>
<b>RESULTS.....</b>	<b>51</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>56</b>
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>57</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>58</b>

<b>CAPÍTULO 03.....</b>	<b>66</b>
<i>ESTUDO 02</i>	
<b>DEPRESSION IS ASSOCIATED WITH POOR COGNITIVE PERFORMANCE IN INDIVIDUALS AT THE PRIMARY HEALTH CARE IN BRAZIL</b>	
.....	<b>66</b>
<b>3.1 BACKGROUND.....</b>	<b>70</b>
<b>3.2 METHODS.....</b>	<b>71</b>
<b>3.2.1 Statistical Analysis.....</b>	<b>73</b>
<b>3.3 RESULTS.....</b>	<b>73</b>
<b>3.4 DISCUSSION.....</b>	<b>74</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>78</b>
<b>DISCUSSÃO GERAL DA TESE.....</b>	<b>91</b>
Limitações dos Estudos.....	<b>92</b>
<b>CONCLUSÃO GERAL.....</b>	<b>95</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO 01 – Memory complaints at primary care in a middle-income country.....</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO 02 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO 03 – Protocolo de Avaliação Cognitiva.....</b>	<b>128</b>

## INTRODUÇÃO

As queixas de perda de memória são frequentemente observadas na atenção primária à saúde, sobretudo entre pacientes idosos, que correspondem a aproximadamente de 16 a 20% da população adscrita em cada equipe da Estratégia de Saúde da Família (BRASIL, 2014). Estas queixas nem sempre aparecem espontaneamente como motivo principal da consulta; na maioria das vezes, aparecem durante a realização de uma boa anamnese. Sabe-se, portanto, que pacientes que apresentam queixas subjetivas de perda de memória, de forma espontânea, apresentam piores desempenhos cognitivos, quando comparados àqueles deliberadamente inquiridos em consulta médica (DELRIEU et al., 2016; PEREIRA et al., 2021).

Muitas condições clínicas estão relacionadas à perda de memória, sejam elas de base clínica, como hipotireoidismo, diabetes mellitus e hipovitaminoses, ou de causa psiquiátrica, principalmente relacionadas aos transtornos de humor (depressão e transtorno afetivo bipolar), de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, síndrome do pânico, transtorno do estresse pós-traumático) ou transtornos dissociativos (JATOI et al., 2020; ORTEGA et al., 2022). Merecem destaque as doenças neurodegenerativas, como as demências (Doença de Alzheimer, demências Frontotemporal, Vascular, Corpos de Lewy e Mistas), além de outras causas neurológicas (esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson e esclerose múltipla) (KAPASI; DECARLI; SCHNEIDER, 2017; HUANG et al., 2023).

Frequentemente vemos queixas subjetivas de perda de memória em adultos mais velhos, e estas estão mais relacionadas a mudanças nos padrões emocionais do que ao desempenho da memória em testes formais (BORELLI et al., 2021). Contudo, alguns estudos (ZHOU; MA; WANG, 2021; CASTEL; CASCÓN-PEREIRA; BOADA, 2021) têm apontado que indivíduos que exibem sintomas depressivos apresentam pior desempenho cognitivo em testes neuropsicológicos e tendem a evoluir para comprometimento cognitivo leve ou demência (CASTEL; CASCÓN-PEREIRA; BOADA, 2021). Por outro lado, a queixa de memória pode ser, por si só, um pródromo de CCL ou de demência de origem neurodegenerativa (SMID et al., 2022).

Com o envelhecimento da população e o número cada vez maior de idosos, percebeu-se uma mudança no cenário epidemiológico, dando visibilidade às as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas as doenças neurodegenerativas, ganhando proporção entre os inúmeros centros de pesquisas mundiais. Entretanto, poucos são os estudos realizados nas

unidades básicas de saúde, cenários onde a medicina baseada em evidências prima por rastreamento populacional de diversas condições clínicas. Mais especificamente, são raros os estudos realizados em países de baixa e média renda, como o Brasil e a América Latina (PARRA et., 2018; PARRA et al., 2021).

No Brasil, a atenção primária à saúde é composta, principalmente, pelas unidades de saúde da família (USF), que abrigam as equipes da Estratégia de Saúde da Família (ESF), responsáveis por territórios e populações pré-definidas (GIOVANELLA; FRANCO; ALMEIDA, 2020). Tais unidades, por sua vez, são consideradas as portas do serviço de saúde, pois facilitam e garantem o acesso da população à saúde e regulam o itinerário terapêutico do paciente na rede de atenção à saúde (RAS). Desse modo, cumpre ressaltar que este é o local ideal para a identificação dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS): universalidade, integralidade e equidade.

Pautada no cuidado integral à saúde, percebe-se que os níveis primários de atenção à saúde são responsáveis pela promoção de saúde, redução de risco, detecção precoce, rastreamento de diversas doenças, tratamento e reabilitação (GIOVANELLA; FRANCO; ALMEIDA, 2020; ÖZÇELIK, 2021). Partindo desta perspectiva, a investigação do declínio cognitivo na atenção primária à saúde é que permite a compreensão do *continuum* sindrômico da Doença de Alzheimer, por meio de ferramentas utilizadas para avaliação formal da população-alvo (SCHILLING et al., 2022). Esta investigação possibilita a identificação precoce de indivíduos nas fases pré-demenciais, o que permite a programação da vida futura junto aos seus familiares e aos seus cuidadores (SCHILLING et al., 2022).

Outra característica da atenção primária à saúde é a possibilidade do acompanhamento longitudinal dos usuários, pois vínculos são criados entre estes e as equipes de saúde, admitindo que cada estágio das demências seja identificado e intervenções sejam realizadas. O declínio cognitivo subjetivo, o comprometimento cognitivo leve e as demências têm características distintas, que exigem habilidades e competências para uma investigação efetiva, cujo principal objetivo é minimizar o impacto sobre a capacidade funcional do indivíduo e sua qualidade de vida.

Diante de todo este contexto, é que surge a proposta desta tese de doutorado, que tem como foco a avaliação da queixa perda de memória na atenção primária à saúde. Esta tese foi projetada em duas esferas. A primeira parte (Estudo 1) procura descrever os desfechos cognitivo e funcional dos indivíduos avaliados inicialmente entre 2015 e 2016, após o acompanhamento longitudinal de 4 anos, avaliando desfecho cognitivo-funcional de acordo com o *continuum* sindrômico da demência. Os dados transversais desse estudo foram objeto de estudo prévio (a

saber, o mestrado deste doutorando) e foram publicados em um artigo intitulado “Memory complaints at primary care in a middle-income country: clinical and neuropsychological characterization”, na *Dementia & Neuropsychologia*, em 2021(ANEXO 01).

A segunda parte desta tese (Estudo 2) analisa dados transversais de uma coorte ampliada de indivíduos avaliados na atenção primária em Patos de Minas, interior de Minas Gerais, estendendo os instrumentos para rastreamento na atenção primária. O Estudo 2 tem como objetivo analisar a influência de sintomas de depressão no perfil cognitivo-funcional de pacientes com queixa de perda de memória.

Assim, esta tese foi organizada de forma a apresentar: **Justificativa e Objetivos:** destaca a importância da efetivação deste estudo e quais as potenciais contribuições dele para os campos científico, social e profissional, bem como aponta o que se propõe este estudo; **Capítulo 01** – apresenta uma fundamentação teórica acerca de assuntos pertinentes a este estudo, como os aspectos epidemiológicos do envelhecimento da população e o declínio cognitivo, trazendo conceitos e definições do continuum sindrômico (DCS, CCL e demência), assim como os estudos longitudinais para progressão de demência; **Capítulo 02** – Apresenta o manuscrito (em inglês) do Estudo 1; **Capítulo 03** – apresenta o Estudo 2 (manuscrito em inglês), que descreve correlatos cognitivos nos transtornos depressivos unipolares na atenção primária à saúde e, finalmente, **a Discussão Geral e as Conclusões finais**, elencando os principais pontos deste estudo e as perspectivas para pesquisas futuras.

## JUSTIFICATIVA

As queixas de problemas de memória são frequentemente observadas na população idosa, podendo indicar ansiedade, depressão ou, até mesmo, declínio cognitivo (LIMA-SILVA; YASSUDA, 2009; TETSUKA, 2021); além disso, constituem relatos frequentes entre a população adulta no momento das consultas médicas na atenção primária à saúde (PEREIRA et al., 2021; WASEF; LAKSONO; KAPOOR, 2021). Hong e Lee (2017) apontaram que a perda de memória autorreferida é um baixo preditor de diagnóstico de demência porque não corresponde ao comprometimento funcional objetivo e na maioria das vezes reflete o humor do indivíduo e não o declínio cognitivo subjacente. Entretanto, estudos recentes têm apontado que indivíduos com declínio cognitivo subjetivo têm um risco aumentado de patologia de doença de Alzheimer subjacente (CHENG; CHEN; CHIU, 2017; JESTER et al., 2022; CHAPMAN et al., 2023).

Cabe ressaltar que os participantes que relatam a perda de memória frequentemente associam sua causa ao cansaço, à fadiga, ao estresse, e a outras condições neuropsiquiátricas, como ansiedade e depressão (EDWARDS et al., 2023). Porém, poucos indivíduos mencionam associação com causas orgânicas como hipertensão arterial sistêmica (MUELA et al., 2017; SHIELDS et al., 2023), diabetes mellitus (ORTÍZ et al., 2022), hipotireoidismo (KHALEGHZADEH-AHANGAR; TALEBI; MOHSENI-MOGHADDAMD, 2022), dentre outras.

Alguns estudos têm sido realizados como objetivo de averiguar a associação entre declínio cognitivo subjetivo (DCS) e os diagnósticos de comprometimento cognitivo leve (CCL) ou de demência, assim como os inúmeros fatores relacionados a condição clínica, como, o histórico patológico pregresso, o nível de escolaridade, a prática de atividade física e o uso crônico de medicações (PAULO; YASSUDA, 2009; SILVA et al., 2014; CÉSAR et al., 2016; MUELA et al., 2017).

Hoje, sabidamente se reconhece o *continuum* sindrômico das demências, por meio de evidências de estudos longitudinais. Compreende-se que o CCL é um estágio prodromico da doença de Alzheimer (DUBOIS et al., 2016; SCHILLING et al., 2021; PARRA et al., 2022; FORNO et al., 2023). Pacientes que apresentam CCL apresentam risco aumentado para progredirem para DA ao longo do tempo (CHENG; CHEN; CHIU, 2017), assim como idosos com cognição normal ou DCS têm risco aumentado de desenvolvimento subsequente para CCL (CHEN et al., 2016). Sobretudo, é importante afirmar que pacientes que trazem queixas cognitivas como causa da consulta têm demonstrado piores desfechos durante a avaliação

clínica (CHEN et al., 2016; PEREIRA et al., 2021). Por isso, torna-se crucial a avaliação cognitiva prévia para a identificação do estágio cognitivo em que o indivíduo se encontra e quais as possibilidades de intervenção, seja farmacológica ou não (CHENG; CHEN; CHIU, 2017).

Muitas pesquisas ainda apresentam limitações metodológicas de acordo com a precisão do teste diagnóstico utilizado. Estudos de coorte longitudinal robustos e metodologicamente sólidos com acompanhamento longo ( $\geq 5$  anos), são necessários para demonstrar resultados consistentes (SMAILAGIC et al., 2018). Estudos adicionais com amostra representativa podem ser úteis para elucidar o papel de diferentes fatores médicos e demográficos em cada estágio na progressão para DA, e também para outras demências não Alzheimer (MITOLO et al., 2018).

Embora tenham estudos relacionados as perdas de memória em ambulatórios de Neurologia e de Geriatria, os estudos de perda de memória em diferentes grupos populacionais na atenção primária são escassos. Também está claro que existem diversas ferramentas neuropsicológicas disponíveis para rastrear queixas de perda de memória na comunidade, mas poucos estudos utilizaram testes neuropsicológicos para rastrear perda de memória na atenção primária à saúde, particularmente em países em desenvolvimento como o Brasil. (GROBER et al., 2017; GROBER et al., 2016; EICHLER et al., 2015).

Os resultados do estudo de De Simone et al. (2019) realizado com 80 participantes encaminhados da Fundação Santa Lúcia de Roma, Itália, sugeriram que os testes neuropsicológicos de memória podem representar uma ferramenta confiável para estimar o risco de progressão para DA. Fatores de personalidade e estilo de vida podem fornecer informações para reconhecer pessoas com DCS que podem desenvolver um declínio cognitivo objetivo (BESSI et al., 2018). Pontuações neuropsicológicas por si só podem fornecer boa precisão para previsão de conversão de CCL para demência a longo prazo (MINHAS et al., 2018; PARRA et al., 2022; FORNO et al., 2023; QUARANTA et al., 2023).

Sabe-se que a atenção primária é a porta de entrada do indivíduo na RAS, e que esta é caracterizada por acolher o indivíduo e cuidar integralmente das suas demandas. É neste contexto que se realiza o rastreio de diferentes condições clínicas que afetam o ser humano ao longo da sua vida, mas que são negligenciadas em termos de rastreio devido às filas de espera para consultas, exames laboratoriais e imagiológicos. Na grande maioria dos casos, a avaliação por um especialista em cuidados secundários está numa fase avançada (ELSEY et al., 2015; ROSENBLOOM et al., 2016; PORSTEINSSON et al., 2021).

Estudos recentes têm demonstrado, de modo contundente, que há diversos fatores modificáveis que, se prevenidos, reduzem o risco de demência (LIVINGSTON et al., 2017;



LIVINGSTON et al., 2020; SUEMOTO et al., 2023). Considera-se que fatores modificáveis e/ou tratáveis, como tabagismo, depressão, inatividade física, hipoacusia e hipertensão arterial, são responsáveis por cerca 40% do risco de se desenvolver demência (LIVINGSTON et al., 2020). Sublinhe-se que o risco de demência associado a esses fatores é ainda maior (48%) na população brasileira (SUEMOTO et al., 2023), com nítida diferença regional, sendo o risco de 49% nas regiões mais ricas do país e de 54% nas localidades com piores índices sócio-econômicos. Em suma, esses dados reforçam a enorme relevância da atenção básica à saúde na prevenção das demências, por meio do diagnóstico e do adequado tratamento dos fatores de risco modificáveis.

Portanto, este é certamente um tema importante, especialmente com pesquisas recentes sobre declínio cognitivo subjetivo (DCS) (MUNRO et al., 2023). Evidências coletadas nos últimos anos sugerem que a DCS pode ser um estágio inicial da DA (REISBERG et al., 2020; WASEF et al., 2021; MUNRO et al., 2023), antes do CCL, particularmente em indivíduos com DCS que são positivos para biomarcadores de DA. Portanto, compreender o perfil demográfico e clínico do DCS é fundamental, uma vez que esta população será alvo de futuras intervenções para prevenir a DA e outras demências.

Partindo deste pressuposto, este estudo deseja rastrear as queixas de perda de memória nos seus aspectos clínicos, neuropsicológicos e funcionais dos indivíduos atendidos nas UBS na atenção primária e avaliar os desfechos clínicos da avaliação longitudinal dos últimos quatro anos, assim como apresentar os correlatos cognitivos em indivíduos portadores de ansiedade e/ou depressão.

## **OBJETIVOS**

### **i) Objetivo Geral**

Caracterizar a queixa de memória (QM) na atenção primária à saúde e investigar fatores prognósticos a ela associados.

### **ii) Objetivos Específicos**

- 1) Investigar os fatores prognósticos associados aos desfechos cognitivo e funcional de pacientes com QM, em um seguimento longitudinal de 4 anos (Estudo 1).
- 2) Analisar os impactos cognitivo e funcional de sintomas de depressão em pacientes com QM (Estudo 2).

## **CAPÍTULO 01**

### **ENVELHECIMENTO E DECLÍNIO COGNITIVO**

#### **1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL**

Devido ao aumento gradual da expectativa de vida da população em muitos países do mundo, a proporção de pessoas com mais de 65 anos de idade aumentou significativamente (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). Este fenômeno leva a alterações no aspecto socioeconômico e no perfil de saúde pública devido ao aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas (GBD, 2022).

O envelhecimento da população no século XX foi uma mudança sociodemográfica importante e os seus impactos políticos, econômicos e sociais afetaram institucionalmente tanto os países desenvolvidos como os países em desenvolvimento. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a política de saúde pública enfrenta inúmeros desafios na prevenção de doenças, promoção da saúde e reabilitação para manter a independência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes idosos, especialmente aqueles em idade avançada (MILADINOV, 2021).

Assim como a população mundial, a população do Brasil está envelhecendo. Para a Organização das Nações Unidas (ONU), no relatório técnico de 2022 “Previsão da População Mundial” organizado pelo Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, a população global com 65 anos ou mais em 2022 era de 771 milhões, 3 vezes mais do que em 1980 (258 milhões). A população idosa está projetada para atingir 994 milhões em 2030 e 1,6 bilhão em 2050. Logo, prevê-se que a proporção de pessoas com 65 anos ou mais aumente globalmente entre 2022 e 2050. No nível mundial em 2022, cerca de 10% das pessoas têm 65 anos ou mais; espera-se que o número de idosos no mundo atinja quase 12% em 2030 e 16% em 2050 (GBD, 2022; JACKSON et al., 2023; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

No Brasil, o número de pessoas com mais de 60 anos aumentou de 3 milhões em 1960 para 7 milhões em 1975, para 15 milhões em 2002 e para 28 milhões (28.481.501 pessoas) em 2017, um aumento de 600% em 50 anos. Estima-se que em 2060 tal número alcançará 73,4 milhões, correspondendo a 30% da população brasileira (UN, 2017; TRAVASSOS et al., 2020).

Na primeira década deste século, a população idosa do Brasil aumentou em média 387 mil pessoas por ano (TRAVASSOS et al., 2020). No século XXI, o maior desafio serão os serviços de saúde pública, uma vez que o crescimento populacional exigirá crescentes procedimentos de diagnóstico e tratamento para doenças crônicas não transmissíveis (principalmente doenças cardiovasculares e neurodegenerativas) e maiores exigências nos serviços de reabilitação de saúde física e mental (DURGANTE et al., 2020; MATTKE et al., 2022).

A transição demográfica é atribuída ao aumento da idade da população, à redução da taxa de fertilidade e à redução da mortalidade em todas as idades (ONU, 2022). Além disso, o aumento da qualidade de vida e a melhoria das condições de vida no Brasil aumentaram a expectativa de vida do país (ANDRADE et al., 2021).

Simultaneamente à mudança demográfica, também ocorreu uma transição epidemiológica, esta transição aumentou a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCNT foram responsáveis por cerca de 70% das mortes ocorridas no mundo em 2019 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). No Brasil, as DCNT são potencialmente graves, tendo causado 41,8% do total de mortes que ocorreram precocemente, ou seja, entre os 30 e os 69 anos de idade (BRASIL, 2023).

Estima-se que menos de 10% da população com 65 anos ou mais não terá nenhuma forma de doença crônica, enquanto pelo menos 10% terá mais de cinco comorbidades crônicas associadas. (OLIVEIRA et al., 2016; MALTA et al., 2020). Muitos idosos apresentam perdas sensoriais devido ao envelhecimento, principalmente nos campos visual e auditivo, mais de 30% dos idosos apresentam algum grau de deficiência cognitiva (WONGRAKPANICH et al., 2016; RONG et al., 2020; KOSTIC; KWAK; KIM, 2023). Com o envelhecimento populacional, os indivíduos mais velhos terão menos autonomia nas atividades instrumentais de vida diária em comparação com os mais jovens. A demência, especialmente a DA, é um grande exemplo do problema associado ao atual cenário de saúde, devido à sua forte associação com a idade, logo tem crescido exponencialmente. A progressão da doença resulta numa grave perda de capacidade funcional devido a deficiências cognitivas, seguida de isolamento social, problemas familiares e perda de autonomia cívica (GBD, 2022; ROHR et al., 2022).

## 1.2 ENVELHECIMENTO E DECLÍNIO COGNITIVO

O processo de envelhecimento é caracterizado por transformações orgânicas que ocorrem ao longo do ciclo de vida. Antes de discutir as mudanças estruturais que ocorrem com o envelhecimento cognitivo, é importante compreender a diferença entre os dois. A senescência é o processo natural do envelhecimento que permite conviver com as limitações impostas pelos anos e ainda estar ativo até fases tardias da vida; isso é chamado de envelhecimento fisiológico, é a soma total de alterações orgânicas, funcionais e psicológicas (MCHUGH; GIL, 2018). Porém, em uma parcela significativa dos idosos, o envelhecimento é desencadeado patologicamente, o indivíduo sofre os efeitos negativos das doenças, perde sua capacidade para uma vida saudável e ativa, o que é chamado de senilidade (MULLINS et al., 2021).

É neste período que ocorrem inúmeras alterações nos diversos sistemas do corpo humano, que tornam o idoso mais suscetível a doenças e mais vulnerável. Entre as alterações mais notáveis e óbvias, ocorrem mudanças significativas na estrutura e função do cérebro (SENGOKU, 2012). Pesquisas clássicas e recentes buscam descrever o funcionamento da memória durante o processo de envelhecimento. No envelhecimento fisiológico observa-se um quadro de disfunção pré-frontal que se caracteriza por uma leve perda das funções executivas, esta condição está associada a uma perda significativa de memória de trabalho (SPANO et al., 2020). Como tal, os idosos têm mais dificuldade em compreender novas informações. (CADAR; USHER; DAVELAAR, 2018; SUZIN et al., 2019). Na verdade, no processo típico de envelhecimento cerebral, observa-se perda de funções executivas, manifestada por lentidão no processamento de informações, menor capacidade de atenção e menor flexibilidade cognitiva, todos exemplos de sintomas típicos (SPANO et al., 2020; HECKNER et al., 2021). Esta disfunção executiva é reconhecida no envelhecimento saudável, mas não tem impacto significativo nas capacidades do paciente. Funções como memória semântica e construção visual são consideradas tipicamente mantidas no processo típico de envelhecimento (BACIU et al., 2021). Ainda considerado como envelhecimento bem-sucedido, está documentado que a memória episódica pode ser mantida (ROCHA; CHARIGLIONE, 2020). Este conjunto de alterações cognitivas associadas ao envelhecimento normal é referido como déficit de "inteligência fluida" (velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, etc.), mas está preservada a "inteligência cristalizada" (memórias semânticas e episódicas, capacidade para abstração e conceituação, etc.) (SABA; BLANCHET, 2020).

Durante o envelhecimento típico, o peso e o volume do cérebro diminuem (BLINKOUSKAYA; WEICKENMEIER, 2021). O volume do cérebro é reduzido em aproximadamente 10%, acompanhado pelo aumento compensatório do sistema ventricular e das cisternas cerebrais. As áreas mais afetadas do cérebro são o hipocampo e os lobos frontais. (BLINKOUSKAYA; WEICKENMEIER, 2021; LANGELLA et al., 2021). A redução progressiva do volume cerebral, principalmente aquelas associadas a atrofia do hipocampo, se associa à transição da cognição normal para o CCL e depois para a DA (ZHU et al., 2023).

Durante o envelhecimento patológico, a nível celular, ocorrem alterações estruturais nos neurônios, essas alterações incluem a morte dos neurônios, retração dos neurônios e expansão de seus dendritos, perda de contatos sinápticos e reorganização e reatividade astrocítica, que é, em parte, responsável pela perda de suporte tecidual, processo comum em diversas doenças neurológicas, incluindo DA, Doença de Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (LEE; KIM, 2022). Especificamente, essas alterações causam emaranhados neurofibrilares (no espaço intraneuronal), bem como a deposição de proteínas amilóides (no espaço externo, como resultado de placas senis). Emaranhados neurofibrilares são comuns no hipocampo, amígdala e córtex entorrinal (LLAMAS-RODRÍGUEZ et al., 2022; FERRER, 2023).

A investigação de alterações patológicas no amplo espectro que abrange o envelhecimento saudável até a demência ganhou novos insights com a introdução de biomarcadores. Os marcadores da DA facilitam a inferência de um processo patológico que se baseia na detecção *in vivo* de marcadores associados à amiloidose e à neurodegeneração (LEUZY et al., 2021; HANSSON et al., 2021). Os marcadores primários líquóricos da DA são proteína Tau total, hiperfosforiladas e beta-amilóides, bem como os de neuroimagem molecular, tanto marcadores de depósito amiloide (Pittsburgh Binding Compound [PiB] e outros). Esses marcadores estão associados aos achados patológicos (placas senis e emaranhados neurofibrilares) associados à DA, o que possibilita a identificação de processos até então desconhecidos que estão associados à fisiopatologia da DA (LEUZY et al., 2021; HANSSON et al., 2021). Esses indicadores facilitam a detecção precoce, antes da demência (HERUKKA et al., 2017; FRISONI et al., 2017; JACK et al., 2018; PLASCENCIA-VILLA; PERRY, 2022).

No entanto, os dados de grandes estudos com participantes cognitivamente normais sugerem que estes marcadores estão presentes em indivíduos sem doenças cerebrais. Por exemplo, num projeto de pesquisa desenvolvido pela equipe da Clínica Mayo, observou-se que 56% dos indivíduos com 65 anos tiveram uma reação negativa a três marcadores de DA (PET amiloide, PET tau e atrofia do hipocampo na ressonância magnética), na idade faixa de 80 anos, apenas 14% dos indivíduos saudáveis possuíam esse mesmo perfil benéfico (JACK et al., 2017).

Por outro lado, aos 65 anos, apenas 1% da população típica apresentava os três marcadores e, aos 80 anos, 22% dos participantes apresentavam esse mesmo padrão de mudança. Esses dados, que devem ser destacados, foram obtidos de indivíduos que não apresentavam problemas cognitivos e indicam que as alterações fisiopatológicas típicas presentes em pacientes com DA sintomática podem ser encontradas em indivíduos normais, conforme documentado anteriormente em outras pesquisas (JACK et al., 2014; TOLEDO et al., 2015). Não se sabe por que um subconjunto de indivíduos com os mesmos sintomas terá problemas cognitivos e um subconjunto diferente não. Talvez existam fatores neurobiológicos que influenciam a expressão fisiopatológica da doença. Novas investigações, incluindo o acompanhamento longitudinal desses indivíduos, com a verificação do seu desfecho neurológico, são necessárias para elucidar o significado prático desses achados.

Indivíduos com diversas doenças neurológicas podem apresentar níveis variados de alterações em uma ou diversas funções cognitivas, incluindo memória, atenção, linguagem, funções executivas, visuopercepção, entre outras. A avaliação das funções neuropsicológicas deve considerar os seguintes aspectos: dentro das contingências, uma investigação sistemática de todas as funções cognitivas que podem ser medidas (SHAIK et al., 2016).

Os sintomas iniciais podem ser discretos, leves e intermitentes caracterizando um simples estágio de declínio cognitivo subjetivo e evoluir gradativamente, alcançando o comprometimento cognitivo leve até às diferentes fases da demência, quando há a interferência nas atividades instrumentais de vida diária e na autonomia do indivíduo (SCHILLING et al., 2022).

### **1.2.1 Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS)**

Recentemente, um esforço significativo de investigação tem sido dedicado à investigação clínica das alterações cognitivas associadas ao envelhecimento. O crescente conhecimento da DA e de outras doenças neurodegenerativas levou a um aumento na compreensão destas doenças, particularmente da DA. Como resultado, a partir de 1984, a DA foi definida com base na presença de demência (MCKHANN et al., 1984), a partir da década de 1990, reconheceu-se que a doença apresentava sintomas pré-demência, o que levou ao conceito de CCL (abaixo). Na perspectiva da identificação precoce dos sintomas associados à DA, foi recentemente proposto o conceito de DCS.

O DCS é caracterizado por uma percepção pessoal de diminuição do desempenho cognitivo que não é observada durante testes psicológicos formais ajustados para sexo, idade e

escolaridade, comparado a um estado cognitivo previamente normal, não relacionado a um evento agudo (JESSEN et al., 2014, 2020; HOWARD, 2020; PIKE et al., 2022; SMID et al., 2022; MUNRO et al., 2023). Porém, a literatura oferece diversas definições, portanto essa diversidade conceitual dificulta a comparação dos estudos. Essa ideia de conceituação de variáveis foi parcialmente resolvida com a proposta de critérios diagnósticos em 2014 (JESSEN et al., 2014). A definição de DCS é derivada do relato do próprio paciente, bem como de um informante, que pode ser um familiar ou cuidador. Um histórico médico abrangente é importante para a compreensão da queixa (MOLINUEVO et al., 2017).

Recentemente, um grupo de trabalho da Academia Brasileira de Neurologia estabeleceu, pela primeira vez, definições e condutas operacionais para avaliação e diagnóstico do DCS na população brasileira. Este grupo propõe a realização de uma anamnese estruturada, acompanhada de um rastreio cognitivo, identificando o auto relato de declínio cognitivo com testes de rastreio cognitivo normais, excluindo deste diagnóstico aqueles que apresentarem um transtorno psiquiátrico maior ou diagnóstico de CCL ou demência (SMID et al., 2022). Entretanto, não fazem menção a utilização de um teste de percepção subjetiva de declínio cognitivo ou realização de exames laboratoriais para diagnósticos diferenciais.

O DCS é predominantemente alto na população geral (25-50%) e é mais comum em pessoas com mais de 65 anos de idade (BRUCKI; NITRINI, 2009; FRITSCH et al., 2014; SINGH-MANOUX et al., 2014; BERNARDES et al., 2017; JIANG et al., 2020). O DCS reflete a percepção do indivíduo antes da identificação de alterações cognitivas por meio de testes cognitivos, representando o período crítico do estágio cognitivamente intacto (JIANG et al., 2020). Num estudo alemão, Jessen et al. (2020) acompanharam 2.415 indivíduos sem problemas cognitivos com 75 anos ou mais para um estudo de acompanhamento de 1,5 anos (a primeira análise) e 3 anos (a segunda análise). No primeiro estudo, o DCS foi inversamente proporcional ao risco de conversão para demência, a maioria causada pela DA (74,3%). No segundo estudo, o DCS e o CCL também foram associados a uma maior probabilidade de desenvolver demência.

Na verdade, estudos epidemiológicos revelaram que o DCS é uma condição pré-demência. (BUCKLEY et al., 2016; STUDART-NETO; NITRINI, 2016; SMID et al., 2022), existindo um risco aumentado de conversão para CCL e demência, sendo considerado um fator de risco para distúrbios cognitivos objetivos (WANG et al., 2021). Por exemplo, o estudo epidemiológico de Tremembé (Brasil) que acompanhou 385 indivíduos (211 cognitivamente normais e 174 com DCS) por um período de 5 anos, verificou que no grupo de indivíduos cognitivamente normais, 47,7% se mantiveram nesta classificação, enquanto 5,6% evoluíram



para CCL e 8,4% para demência, enquanto aqueles indivíduos que pertenciam ao grupo de DCS, 53,7% permaneceram com este diagnóstico, 12,9% evoluíram para CCL e 4,6% progrediram para demência (CÉSAR-FREITAS et al., 2023).

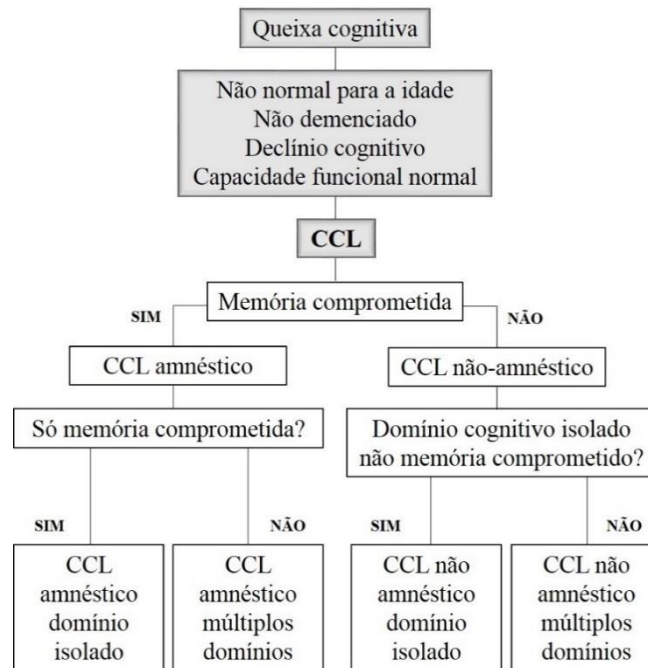
Estudos envolvendo biomarcadores de DA desvendaram que indivíduos com DCS apresentam maior percentual de alterações sugestivas de DA que pessoas com cognição normal (JACK et al., 2017). Por exemplo, no estudo multicêntrico europeu DESCRIPA, a assinatura biológica da DA (aumento da proteína tau no LCR e redução da amiloide na DA) foi observada em 52% dos participantes (VISSER et al., 2009). É crucial reconhecer que indivíduos com DCS e que apresentam alterações no LCR típicas da DA terão uma evolução negativa do ponto de vista cognitivo-funcional, ao contrário daqueles sem alterações no LCR (VAN HARTEN et al., 2013), da mesma forma que indivíduos com DCS e coloração positiva para amiloide em neuroimagem molecular (BUCKLEY et al., 2016; JACK et al., 2017). Esses achados facilitam a consideração do DCS como um estágio pré-clínico, naqueles indivíduos com alterações nos biomarcadores da doença (JESSEN et al., 2020). A probabilidade de DCS ser causado por DA aumenta se a queixa for apoiada por um informante, se o indivíduo possuir o alelo  $\epsilon 4$  do gene da apolipoproteína E, se o início dos sintomas tiver ocorrido nos últimos 5 anos, se o início tiver ocorrido após o idade de 60 anos, entre outras coisas (JESSEN et al., 2014). Como resultado, o DCS pode servir como o primeiro sinal sintomático de DA (HOWARD, 2020).

### **1.2.2 Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)**

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é um termo usado para descrever indivíduos que possuem uma deficiência cognitiva (que não é necessariamente exclusiva de uma função cognitiva específica), mas que ainda possuem uma capacidade intacta de autonomia (PETERSEN, 2011; SMID et al., 2022). Como resultado, o CCL serviria como um estágio de transição entre a cognição normal e a demência. Esta é uma ideia que se solidificou em meados da década de 90, principalmente através dos esforços de Ron Petersen, da Clínica Mayo, em Rochester, Minnesota (EUA) (PETERSEN et al., 1999; PETERSEN et al., 2001).

Os critérios do CCL incluem os seguintes componentes: 1) queixa cognitiva (por exemplo, memória episódica), preferencialmente confirmada por um informante. 2) Uma demonstração de deficiência cognitiva em uma função cognitiva específica (por exemplo, memória episódica), com desempenhos abaixo da normalidade para idade e escolaridade. 3) A preservação de outras funções cognitivas, 4) A manutenção das atividades diárias, e 5) A

ausência de demência (PETERSEN, 2001, 2011; 2016, SMID et al., 2022). A Figura 01 mostra os subtipos de CCL.



**FIGURA 01**–Subtipos de CCL  
**FONTE:** Adaptado de SMID et al., 2022

Diversas investigações demonstraram que indivíduos com CCL apresentam maior probabilidade de desenvolver o demência na DA (MARTIN; VELAYUDHAN, 2020; BAI et al., 2022). A frequência de conversão é diferente em cada estudo. Em uma amostra da população gaúcha, a taxa anual de conversão para demência foi de 8,5% (GODINHO et al., 2012), valor semelhante aos 10% observados em estudos internacionais (MITCHELL; SHIRI-FESHKI, 2009). Estas taxas são normalmente mais elevadas em pesquisas realizadas em instituições terciárias do que em estudos populacionais. Num estudo longitudinal de 5 anos, Tang et al. (2021) apresentaram uma taxa de conversão de 42% de indivíduos com CCL para demência, enquanto Huang et al. (2020) demonstraram uma taxa de conversão de 26%. Essas investigações, no entanto, podem ser questionadas sob diferentes perspectivas, incluindo os critérios e testes cognitivos empregados, bem como a falta de confirmação biológica (marcadores liquoricos, por exemplo) e documentação patológica dos diagnósticos (SARAZIN et al., 2013).

No entanto, é fundamental reconhecer que o conceito de CCL é sindrômico e não se refere a um substrato patológico específico, podendo também resultar de causas não degenerativas, como depressão ou apneia do sono. Um estudo da América do Norte demonstrou a extrema diversidade de características patológicas no CCL (KAPASI et al., 2017). Num

estudo histopatológico de 271 casos de CCL, apenas 7,4% apresentavam apenas patologia do tipo DA, enquanto 21,6% apresentavam apenas lesões vasculares isoladas. Em estudo realizado em múltiplos centros da América do Norte, o diagnóstico de CCL esteve associado a diferentes diagnósticos patológicos, o diagnóstico isolado de DA foi encontrado em pequena parte dos indivíduos (ABNER et al., 2017).

Esses estudos demonstram que o conceito de CCL não deve ser considerado sinônimo de DA, mas sim uma condição que deve ser estudada. Com o advento dos biomarcadores da DA (ligantes amilóide e Tau na neuroimagem molecular, marcadores do LCR), propõe-se que a causa da DA só seja confirmada em indivíduos com CCL e que alterações nos biomarcadores da DA sejam observadas nesses indivíduos, o que seria considerada uma forma de DA pré-demência (DUBOIS et al., 2023), ou como resultado da DA (ALBERT et al., 2011). Na verdade, estudos patológicos demonstraram que, para um subconjunto específico de pacientes, o CCL se refere a DA pré-demência, uma vez que estes pacientes apresentam características histopatológicas da doença que são específicas deste distúrbio (ABNER et al., 2017; KAPASI et al., 2017; PARNETTI et al., 2019).

Os idosos que vivem com CCL têm um declínio leve, mas perceptível, em sua função cognitiva, embora não atendam aos critérios para o diagnóstico de demência. Muitas pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL) melhoram e a maioria não desenvolve demência (WANG; PAGE; ETHEERTON-BEER, 2021).

O CCL pode ser categorizado de acordo com o tipo de déficit cognitivo, dividido em CCL amnésico (comprometimento isolado da memória episódica) e CCL não amnésico (outra capacidade cognitiva é afetada) (CAFFÒ et al., 2022; SMID et al., 2022). Cada característica pode caracterizar o estágio prodrômico de diferentes síndromes demenciais (MCKHANN et al., 2011). Assim, o CCL amnésico representa o estágio prodrômico da DA, enquanto o CCL executivo-dominante corresponde ao estado pré-demência da demência frontotemporal e outras demências.

#### 1.2.2.1 CCL amnésico

No CCL amnésico, os pacientes frequentemente apresentam atrofia do hipocampo e têm uma taxa mais alta de progressão para o estágio de demência da DA (DUFF, 2021). O perfil neuropsicológico é caracterizado por déficits de memória episódica anterógrada (CHATZIKOSTOPOULOS et al., 2022). Além disso, não há presença de demência e nem

dificuldade na realização das atividades de vida diária (AVD), necessárias para o diagnóstico da CCL (SMID et al., 2022).

#### 1.2.2.2 CCL não amnésico

No CCL não amnésico, ocorrem alterações em outros domínios cognitivos que não a memória (PETERSEN, 2016). No CCL não amnésico do tipo linguístico, os pacientes podem apresentar risco aumentado de afasia progressiva primária. No CCL com alterações na função executiva e no comportamento, os pacientes podem evoluir para DFT (WARD; WALLACE; ROCKWOOD, 2021).

#### 1.2.2.3 CCL multidomínios

No CCL multidomínios, há déficits leves na memória episódica anterógrada, na memória de trabalho ou em outras habilidades cognitivas (MCKHANN et al., 2011). As taxas de pacientes “convertendo” para DA e demência vascular parecem ser altas (WARD; WALLACE; ROCKWOOD, 2021).

### 1.2.3 Demência

A demência é uma síndrome de comprometimento cognitivo que interfere no funcionamento diário e leva à perda de independência (SCHILLING et al., 2022). A maioria das demências tem início gradual e é progressiva, caracterizada pela perda de memória episódica ou de outras funções cognitivas. No entanto, nenhuma destas características por si só define um diagnóstico de demência. Algumas demências, como aquelas causadas por eventos agudos como acidente vascular cerebral, encefalite ou traumatismo cranioencefálico, têm início insidioso e podem permanecer estáveis por longos períodos de tempo (SCHELTENS et al., 2021). A DA é a principal causa de demência, sendo responsável por 50% a 70% dos casos de demência (SCHELTENS et al., 2021). A demência vascular é considerada a segunda causa mais comum, respondendo por 15% dos casos de demência (O'BRIEN; THOMAS, 2015). A demência com corpos de Lewy e a DFT são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de demência; outras causas menos comuns de demência incluem infecções e processos metabólicos (ACEWICZ et al., 2022). Um estudo de dados patológicos da população brasileira realizado pelo Banco de Cérebros da Universidade de São Paulo confirmou que a DA é o

principal diagnóstico patológico (50% dos casos), seguida pela demência vascular (35%) (SUEMOTO et al., 2017).

Existem poucos estudos epidemiológicos bem planejados e representativos sobre a prevalência da demência nos países em desenvolvimento. Estima-se que 46,8 milhões de pessoas em todo o mundo vivam com demência, com 4,6 milhões de novos casos de demência ocorrendo a cada ano (RUSSELL et al., 2021). O número de pessoas afetadas duplicará a cada 20 anos, atingindo 81,1 milhões de pessoas até 2040 (JACKSON et al., 2023; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023), duplicando em países de alta renda e triplicando em países de baixa e média renda (RUSSELL et al., 2021). A partir dos 65 anos, a prevalência de pessoas diagnosticadas com DA na verdade dobra a cada cinco anos adicionais (7% entre 65 e 74 anos, 53% entre 75 e 84 anos e 53% entre 85 e 85 anos) (RAMOS-CERQUEIRA et al., 2005; CUSTÓDIO et al., 2017).

No Brasil, a prevalência após os 64 anos é de aproximadamente 5% a 10%, e a taxa de incidência anual é de aproximadamente 1% a 2%, aumentando para 15% a 20% e 2% a 4%, respectivamente, após os 75 anos (RAMOS -CERQUEIRA et al., 2005; CÉSAR-FREITAS et al., 2021). Um estudo de 1998 na cidade de Catanduva, interior de São Paulo, estimou que 7,7 pessoas a cada 1.000 moradores desenvolveriam demência por ano após os 65 anos (OLFSON et al., 2021; SILVA et al., 2015).

A doença de Alzheimer e a demência constituem, portanto, um problema significativo de saúde pública, não apenas pelo grande número de pessoas afetadas, mas também pelos gastos necessários para cuidar desses pacientes (WANG; SONG; NIU, 2022). O custo global total da demência para a sociedade em 2009 foi estimado em 422 mil milhões de dólares, com base numa população afetada de 34,4 milhões, incluindo 142 mil milhões de dólares para cuidados informais (34%) (WIMO et al., 2010).

Alguns fatores são considerados importantes fatores de proteção contra o desenvolvimento da demência, como altos níveis de escolaridade, atividade intelectual produtiva, atividade física e fatores dietéticos, como a chamada "dieta do mediterrâneo" (LIVINGSTON et al., 2020; AYENIGBARA, 2022; ORTEGA et al., 2022). Na verdade, pesquisas recentes sugerem que uma dieta pobre em gordura saturada, combinada com um programa específico de atividade física e estimulação cognitiva, pode reduzir o risco de declínio cognitivo (WIMO et al., 2022). Os efeitos protetores da alta escolaridade e da atividade intelectual são modelados pela teoria da reserva cognitiva, que propõe que pessoas com níveis mais elevados de educação e mais "atividade cognitiva" ao longo da vida são mais resistentes a distúrbios neurológicos do que aquelas com níveis mais baixos de educação (HOTZ et al.,

2021; BUSS et al., 2023). É relevante mencionar que o efeito da escolaridade como proteção às demências provavelmente deve ser entendido em uma perspectiva de neurodesenvolvimento, visto que a privação educacional na infância aumenta o risco de ocorrência de demência décadas depois (LIVINGSTON et al., 2017; LIVINGSTON et al., 2020; SUEMOTO et al., 2023).

A etapa final no diagnóstico de demência ou síndrome amnésica é determinar a causa específica. Embora deva ser dada maior ênfase à descoberta de causas tratáveis, a identificação de causas intratáveis pode ser igualmente importante. A demência potencialmente reversível e condições relacionadas devem ser identificadas e tratadas (LASHKARIVAND; EIDE, 2022).

A existência de critérios clínicos específicos que caracterizam padrões específicos de comprometimento cognitivo e sua correlação com achados anatomopatológicos permite a diferenciação das síndromes demenciais em diferentes grupos, como DA, DFT, demência com corpos de Lewy, demência vascular, etc. (ARVANITAKIS; SHAH; BENNETT, 2019; SCHILLING et al., 2022).

O método diagnóstico da demência deve primeiro obter uma história clínica detalhada com base em relatos de pacientes e familiares, e avaliar não apenas o início e a progressão dos sintomas, mas também o grau de comprometimento funcional e interferência nas atividades de vida diária (WANG; SONG; NIU, 2022). Em seguida, durante a documentação médica, deve ser realizado um exame neurológico completo, que inclui avaliação dos domínios cognitivos e dos sintomas neuropsiquiátricos (SMID et al., 2022). Outras alterações neurológicas como tremor, alterações motoras e sensoriais e alterações reflexas devem ser consideradas na investigação, pois essas informações são muito úteis no diagnóstico diferencial desses distúrbios. Com base nessas informações, uma hipótese diagnóstica clínica pode ser proposta e, com o auxílio de testes diagnósticos complementares, pode ser feito um diagnóstico diferencial de diversas doenças neurodegenerativas e causas de declínio cognitivo potencialmente tratáveis (SCHILLING et al., 2022).

Na avaliação complementar é necessário excluir outros diagnósticos de diferentes causas de demência. Portanto, estão incluídos exames laboratoriais (bioquímica), exames de imagem (TC ou RM) e testes funcionais (SPECT, RM funcional ou PET) (OLDAN et al., 2021; WANG; SONG; NIU, 2022; SCHILLING et al., 2022).

### 1.2.3.1 Doença de Alzheimer

Aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de demência, a maioria das quais tem DA (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018; SCHELTENS et al., 2021;

FERRER, 2023). Devido ao grande número de pessoas que vivem com DA, este problema tornou-se uma grande preocupação de saúde pública em todo o mundo.

Os sintomas muitas vezes se desenvolvem de forma insidiosa e, nos estágios iniciais, o sintoma mais comum são os déficits de memória episódica anterógrada (SCHILLING et al., 2022). Normalmente, os pacientes relatam esquecimento e dificuldade em lembrar nomes, fatos, datas e eventos recentes de outras pessoas. À medida que a doença progride, ocorrem déficits em outras áreas cognitivas, como linguagem, praxias (por exemplo, dificuldade para se vestir), habilidades visuoespaciais e habilidades de tomada de decisão. Os défices ocorrem em graus variados e coincidem com dificuldades nas atividades profissionais e familiares. Essas dificuldades levam à perda de autonomia que define o estágio demencial da doença. Em estágios avançados, os pacientes podem desenvolver déficits motores como dificuldade para engolir e caminhar, o que aumenta a dependência do paciente de cuidados básicos diários. As manifestações neuropsiquiátricas também são comuns, sendo a apatia a principal manifestação psiquiátrica observada na doença. Também podem ocorrer sintomas depressivos e alucinações (FERRER, 2023).

Notavelmente, a DA é uma doença com ampla variabilidade fenotípica (WARREN et al., 2012; VILLAIN; DUBOIS, 2019), na qual 25% das pessoas não apresentam manifestações amnésicas típicas (MURRAY et al., 2011). As formas atípicas de DA incluem variantes do lobo frontal (ou disexecutivas), atrofia cortical posterior e afasia logopênica (POLSINELLI; APOSTOLOVA, 2022).

Alguns métodos para melhorar o diagnóstico da DA e permitir que o diagnóstico precoce continue a avançar, estão ganhando dimensão, particularmente no que se refere os biomarcadores e a neuroimagem (HANSSON, 2021; SCHILLING et al., 2022).

Nos estágios iniciais da DA, os sintomas são leves e raramente notados, e o diagnóstico clínico parece ser difícil. Os biomarcadores podem servir como indicadores para diagnóstico precoce ou como marcadores de alterações patológicas pré-clínicas. Os biomarcadores que podem ser usados para o diagnóstico de pré-demência da DA incluem: níveis de proteínas Tau totais e hiperfosforiladas, deposição de amiloide ou Tau na neuroimagem molecular (FRISONI et al., 2017; GONZALEZ-ORTIZ et al., 2023).

Os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) são valiosos no diagnóstico diferencial da DA; além disso, podem ajudar a identificar pacientes com manifestações atípicas da DA, como atrofia cortical posterior e afasia progressiva primária logopênica. A relação P-Tau/A $\beta$ 42 é uma ferramenta útil para diferenciar a DA da DFT, doença com processo patológico diferente da DA (HANSSON, 2021; SWIFT et al., 2021).

A ressonância magnética funcional e a PET com fluorodesoxiglicose também são técnicas de imagem estabelecidas para o diagnóstico da DA (OLDAN et al., 2021). Não há cura para a DA, e atualmente estão sendo testados tratamentos que interrompem a história natural da doença, como a imunoterapia antiamilóide (LOUREIRO et al., 2020; YADOLLAHIKHALES, 2023). Em um estudo publicado recentemente, o donanemabe atrasou significativamente a progressão clínica em participantes com tau baixa/intermediária com doença de Alzheimer precoce (SIMS et al., 2023). Aducanumabe e Lecanemabe foram recentemente aprovados para uso clínico nos Estados Unidos (YADOLLAHIKHALES, 2023).

### 1.2.3.2 Demência Vascular

Depois da DA, a demência vascular é a segunda causa mais comum. Estima-se que seja responsável por 15-20% dos casos de demência, incluindo 2% em pessoas com idades entre 65-70 anos e 20-40% em pessoas com mais de 80 anos. É mais comum em homens do que em mulheres (CHANG-WONG; CHANG-CHUI, 2022).

É tradicionalmente conhecida como demência multi-infarto, com base no conceito proposto por Hachinski em 1974. Reconhece-se que existem outras bases patológicas para a demência vascular, como a doença isquêmica subcortical de pequenos vasos (KALARIA, 2018; RAJEEV et al., 2023). Na verdade, a demência vascular é considerada um grupo heterogêneo de condições clínicas que podem ser divididas em quatro categorias clínicas anatômicas principais com base na localização e aparência histopatológica das lesões vasculares (RAJEEV et al., 2023). Portanto, a fisiopatologia é diversa e está relacionada a múltiplos fatores, como grandes lesões tromboembólicas, infartos lacunares e lesões únicas em locais estratégicos (tálamo, giro angular esquerdo, núcleo caudado), lesões extensas na substância branca, angiopatia amilóide e demência. AVC hemorrágico (PRAJJWAL et al., 2023; BARBOSA et al., 2022).

Embora exista uma relação bem estabelecida entre demência vascular e demência neurodegenerativa, os critérios diagnósticos e a relação entre patologia cerebrovascular e comprometimento cognitivo são controversos (DE REUCK et al., 2018).

A avaliação de comorbidades em pacientes idosos é fundamental para o diagnóstico de demência vascular, principalmente fatores relacionados ao processo aterosclerótico, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares, etc. Também é importante considerar as causas vasculares no curso de certas demências, principalmente nos casos de piora súbita dos sintomas cognitivos ou comportamentais (BARBOSA et al., 2022). A neuroimagem



por ressonância magnética é uma ferramenta essencial para investigação de casos (PRAJJWAL et al., 2023).

### 1.2.3.3 Demência com Corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL) é o segundo tipo mais comum de demência neurodegenerativa, sendo responsável por aproximadamente 10% a 15% dos casos (MCKEITH et al., 2017).

As principais manifestações clínicas da demência com corpos de Lewy são declínio cognitivo progressivo, alucinações visuais recorrentes, flutuações do estado cognitivo e sinais da doença de Parkinson (PARMERA et al., 2022). De acordo com os critérios diagnósticos recentemente propostos (MCKEITH et al., 2017), o distúrbio do sono REM agora faz parte dos principais critérios para esta doença, juntamente com a tríade clássica (déficits cognitivos flutuantes, alucinações e parkinsonismo) (PARMERA et al., 2022).

A DCL é caracterizada por uma associação de déficits cognitivos corticais e subcorticais, bem como comprometimento precoce da atenção e das funções executivas, muitas vezes mais grave do que o observado nos estágios iniciais da DA. Déficits significativos nas habilidades de construção visual também são característicos da DCL e aparecem no início do curso da doença (ao contrário da DA). Os déficits de memória episódica também estão presentes, embora não nos estágios iniciais da doença, mas em menor grau que os observados na DA (PRASAD et al., 2023).

Além dos déficits cognitivos, os pacientes podem desenvolver distúrbios do sono, alucinações visuais, aumento da sensibilidade aos antipsicóticos, episódios de síncope e manifestações neuropsiquiátricas como apatia e depressão (PARMERA et al., 2022; PRASAD et al., 2023). A síndrome de Capgras é caracterizada pela crença de que o cônjuge é um impostor, podendo ocorrer também ao longo do curso da doença, inclusive em seus estágios iniciais (PRASAD et al., 2023).

Os critérios diagnósticos clínicos para DCL propõem que o intervalo de tempo entre o início dos sintomas parkinsonianos e o início dos déficits cognitivos não deve exceder um ano (PARMERA et al., 2022).

Neurobiologicamente, acredita-se que seja devido ao acúmulo de agregados eosinofílicos de  $\alpha$ -sinucleína (os chamados corpos de Lewy) no córtex cerebral e nas regiões nigroestriatais (SIMON et al., 2021). O tratamento é com medicamentos anticolinesterásicos,

que apresentam efeitos sintomáticos (PARMERA et al., 2022). A resposta aos medicamentos inibidores da acetilcolinesterase costuma ser boa (MARUCCI et al., 2021).

#### 1.2.3.4 Demência frontotemporal

A demência frontotemporal (DFT) foi descrita pela primeira vez há mais de um século. Contudo, a última década assistiu a mudanças significativas no conceito desta demência, tornando-a cada vez mais reconhecida (ULUGUT; PIJENENBURG, 2023). Diferentes variantes clínicas foram definidas, sendo as mais comuns as variantes comportamentais (BOEVE et al., 2022), especialmente em indivíduos com menos de 65 anos (BANG et al., 2015).

Demência frontotemporal é um termo clínico usado para agrupar um grupo de distúrbios neurodegenerativos caracterizados por déficits progressivos de comportamento, funções executivas ou linguagem. Devido às características comportamentais proeminentes, a DFT é facilmente confundida com muitos transtornos psiquiátricos (DUCHARME et al., 2020). Diversas potenciais entidades neuropatológicas contribuem para o fenótipo clínico da demência frontotemporal, todas caracterizadas pela degeneração seletiva das regiões frontotemporais (BANG et al., 2015; BOEVE et al., 2022).

Os avanços nos fenótipos clínicos, na genética e nos biomarcadores permitiram uma melhor previsão da patologia molecular subjacente específica associada a diferentes manifestações da DFT. Os três principais subtipos clínicos de DFT ou distúrbios relacionados, com base em classificações anatômicas, genéticas e neuropatológicas, são: (1) DFT variante comportamental, (2) afasia progressiva primária variante semântica e (3) afasia progressiva primária do tipo variante agramática ou disfluente (ANTONIONI, 2023). Porém, essa classificação pode ser ampliada identificando-se outras manifestações (BOEVE et al., 2022), como as variantes temporais direitas (ULUGUT et al., 2020).

Os sintomas são diversos no que diz respeito às variações comportamentais. Além dos déficits cognitivos, principalmente no funcionamento executivo e na cognição social, os pacientes também podem apresentar desinibição, apatia, perda de empatia, mudanças na dieta (por exemplo, preferência por alimentos doces), comportamentos rituais (por exemplo, tiques vocais e comportamento de acumulação), além de prejuízos nas funções executivas e na cognição social (DE SOUZA, 2022). Os estudos de imagem são importantes para o diagnóstico da DFT e demonstram atrofia focal da área pré-rolândica (BOEVE et al., 2022). Não existe tratamento específico para esta doença (GAMBOGI et al., 2021).

## **CAPÍTULO 02**

### **ESTUDO 01**

#### **MEMORY COMPLAINT IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY: A FOUR-YEAR LONGITUDINAL STUDY IN A LOW-EDUCATION COHORT**

O Estudo 1 intitulado “*Memory complaint in a middle-income country: a four-year longitudinal study in a low-education cohort*”, está atualmente em revisão na Arquivos de Neuropsiquiatria e será apresentado em sua estrutura original.

**MEMORY COMPLAINT IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY: A FOUR-YEAR  
LONGITUDINAL STUDY IN A LOW-EDUCATION COHORT**

Marcos Leandro Pereira<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3726-8353>

Paulo Caramelli <sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4786-6990>

Vannessa Marinara de Sá<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4956-7214>

Paulo Henrique Martins Rocha<sup>2,4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8694-981X>

João Pedro Gomes de Oliveira<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1215-0423>

Rafael Pereira de Amorim<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3362-7665>

Elvis Vieira da Silva <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7581-9075>

Vinícius Slonsky Delboni <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2455-3753>

Maira Tonidandel Barbosa<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7520-3476>

Luís Felipe José Ravic de Miranda <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6513-1891>

Leonardo Cruz de Souza<sup>1,3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5027-9722>

<sup>1</sup> *Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.*

<sup>2</sup> *Instituto Khronus de Desenvolvimento Humano – IKDH/ Khronus Saúde e Educação Ltda, Patos de Minas, MG, Brasil*

<sup>3</sup> *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte, MG, Brazil.*

<sup>4</sup> *Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, Curso de Medicina, Patos de Minas, MG, Brasil*

\* Correspondence to: Leonardo Cruz de Souza; E-mail: [leocruzsouza@ufmg.br](mailto:leocruzsouza@ufmg.br)

Competing Interests: The authors declare no conflict of interest in the present paper.

**Support:** We are thankful to the Secretaria Municipal de Saúde de Patos de Minas and to UNIPAM (Centro Universitário de Patos de Minas) for supporting this study.

#### **Authors' contributions**

**Marcos Leandro Pereira:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft.

**Paulo Caramelli:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Resources, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

**Vannessa Marinara de Sá:** Data curation, Investigation, Resources

**Paulo Henrique Martins Rocha:** Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Investigation, Resources

**João Pedro Gomes de Oliveira:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Resources.

**Rafael Pereira de Amorim:** Conceptualization, Formal analysis, Funding acquisition, Resources.

**Elvis Vieira da Silva:** Conceptualization, Data curation, Funding acquisition, Investigation, Resources.

**Vinícius Slonski Delboni:** Conceptualization, Formal analysis, Funding acquisition, Resources.

**Maira Tonidandel Barbosa:** Formal analysis, Methodology, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

**Luís Felipe José Ravic de Miranda:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

**Leonardo Cruz de Souza:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Word count for the abstract: 250

Word count for the manuscript: 3189

Number of References: 44

Number of Figures: 01

Number of Tables: 04

**Keywords:** Cognitive decline. Primary health care. Dementia. Memory disorders.

## ABSTRACT

**Background:** Memory complaints are frequent in older adults, and are associated with higher risk of cognitive decline.

**Objectives:** To investigate the functional outcome of individuals with memory complaints followed at primary care.

**Methods:** Data were collected between 2016-2020 in primary health care in Brazil. Patients underwent the Brief Cognitive Screening Battery, and the Functional Activities Questionnaire.

**Results:** The initial sample (2016) comprised 91 individuals, classified into subjective cognitive decline (SCD, n=15), mild cognitive impairment (MCI, n=45) or dementia (n=31). During follow-up, eight individuals (8.8% of the initial sample) died and 26 (28.5% of the initial sample) were not found. Fifty-seven participants underwent clinical reassessment. Of 15 individuals with SCD (seven not found, 46.7%), four (26.7%) progressed to MCI, and four (26.7%) remained stable. Of 45 individuals with MCI (eleven not found, 24.4%), two (4.4%) died, six (13.4%) progressed to dementia, 12 (26.7%) regressed to SCD, and 14 (31.1%) remained stable. Of 31 individuals with dementia (eight not found, 25.8%), six (19.4%) died, two (6.5%) regressed to SCD, seven (22.6%) regressed to MCI, and eight remained stable (25.8%). Clinical improvement was due to the treatment of reversible causes, such as B12 hypovitaminosis and mood disorders. Older age, lower Mini-Mental State Examination and higher scores of memory complaint, but not the use of benzodiazepines and of proton pump inhibitors, were predictors of functional decline.

**Conclusions:** Despite their limits (short sample size, missing data), these results support that adequate screening, follow-up and treatment of reversible causes of dementia in primary care are essential.



## BACKGROUND

Cognitive decline is common in older adults and follows a syndromic *continuum*, ranging from the individual's subjective perception of change in a cognitive domain (memory, language, visuospatial expression, among others) to the most advanced stages of dementia (SILVA et al., 2016). This *continuum* comprises the concept of subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI).

SCD is a cause of memory complaints, and is defined as a self-perception of progressive cognitive decline, in comparison with the individual's preceding status, associated with normal performance on standardized neuropsychological tests (JESSEN et al., 2020). Epidemiological studies indicate that SCD may represent a pre-dementia stage of Alzheimer's disease (AD) (BUCKLEY et al., 2016; STUDART-NITRINI, 2016), with an increased risk of conversion to MCI and dementia, thus being considered a risk factor for objective cognitive disorders (HU et al., 2021). A meta-analysis has suggested that the annual progression rates of SCD to MCI and dementia are 7% and 2%, respectively (STUDART-NITRINI, 2016). A recent meta-analysis Pike et al., (2022) found that the mean prevalence of SCD in community-based studies was 46% and confirmed that patients with SCD have an increased risk of developing MCI and dementia. The higher the level of education, income and leisure activities, the lower the risk of conversion (ANGEVAARE et al., 2022). Interestingly, in this same series, 9.6% of SCD had functional decline, but did not meet criteria neither for MCI nor for dementia (ANGEVAARE et al., 2022). Taken together, these data show that older adults with normal cognition or with SCD are at increased risk of subsequent development for MCI or dementia (ZULIANI et al., 2021).

Individuals with MCI present cognitive complaints associated with abnormal neuropsychological exams and preserved independence for functional activities of daily life (ZHUANG et al., 2021). MCI may be considered as a prodromal stage of AD, as subjects with memory deficits and biological evidence of AD pathophysiology with CSF biomarkers or amyloid imaging are prompt to develop AD dementia during follow-up (BERTENS et al., 2019). Several other risk factors have been associated with possible progression from MCI to dementia such as older age, low education, previous history of stroke, cardiovascular risk factors (e.g., hypertension, diabetes), depression, *Apolipoprotein E* genotype, among others (ROBERTS; KNOPMAN, 2013; ZULIANI et al., 2021). The cognitive profile of MCI is also a risk factor, as individuals with amnesic MCI or multiple domain MCI have greater risk to convert to dementia (GIRALDO et al., 2021). In a Chinese study (QIN et al., 2019) with 245

individuals with MCI, 29.0% converted to dementia during the follow-up. In a recent longitudinal cohort (ANGEVAARE et al., 2022), 12.9% of MCI individuals progressed to dementia after two years. A meta-analysis demonstrated that the annual progression rate of MCI individuals to dementia was estimated at 12% (STUDART-NITRINI, 2016). In sum, MCI individuals are at increased risk of progressing to dementia over time (CHENG; CHEN; CHIU, 2017).

Few studies analysed the outcome of individuals with memory complaints at primary health care in low- and middle-income countries (STEPHAN et al., 2020). Most of the studies in the field were conducted in populations from high-income countries, with high educational level and better control of cardiovascular risk factors, which may influence the rate of cognitive decline and conversion to dementia. This is a critical issue, as most of the global population at-risk to dementia live in low- and middle-income countries (STEPHAN et al., 2020; EGGINK et al., 2019). Moreover, these countries are facing a marked increase of aged populations. It is therefore essential to investigate which risk factors are associated with cognitive and functional decline in this scenario.

In Brazil, primary health care is carried out by family health teams. Primary health care is a gateway to the public health service, facilitating and assuring the population's access to the health care network. Based on the principles of comprehensive health care, family health teams are responsible for health promotion, risk reduction, early detection, screening of preventable diseases, and also for treatment and rehabilitation (BEHERA, PRASAD, SHYAMBHAVEE, 2022). From this perspective, the primary health care is the ideal setting for detecting and preventing cognitive decline, and thus contributing to the development of strategies targeting on the prevention of dementia. This is of particular interest in Brazil, as recent data show that the potential of dementia prevention is higher in Brazil than in high-income countries (SUEMOTO et al., 2017; FETER; LEITE, 2021), thus highlighting the need of strict control of risk factors at the primary health care.

The present study aimed to investigate the cognitive/functional outcome of a population-based sample of older individuals with amnesic complaints in primary health care, in a medium-sized municipality in Brazil. Individuals were followed longitudinally over four years. We also aimed to investigate the potential factors associated with cognitive/functional decline in the sample.

## METHODS

This is a longitudinal and observational study, conducted at Patos de Minas, a medium-sized municipality located in Minas Gerais state, in south-eastern Brazil. It has an estimated population of 154,641 inhabitants and a human development index of 0.765 (2021).

In the first phase of this study (March to September, 2016) (PEREIRA et al., 2021), we consecutively collected clinical and cognitive data from individuals of both sexes, aged 50 years or older, who presented inquired or spontaneous memory complaints during a general practice consultation. Participants with previous established diagnosis of dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, epilepsy or stroke were not included. Subjects underwent standard laboratory tests and brain computerized tomography to investigate reversible causes of cognitive impairment, in line with current guidelines (NITRINI et al., 2005).

Participants answered a semi-structured questionnaire, describing sociodemographic and clinical information. The following neuropsychological tests were applied: Memory Loss Questionnaire - MAC-Q (MATTOS et al., 2003) (normal score: <25); Mini-Mental State Examination – MMSE (BRUCKI et al., 2003); Figure Memory Test from the Brief Cognitive Screening Battery (NITRINI et al., 2004); Semantic Verbal Fluency (animals/minute) (YASSUDA et al., 2017); Clock Drawing Test (SHULMAN et al., 2000); and the scale of Instrumental Activities of Daily Living – IADL (PFEFFER et al., 1982).

All participants underwent the Neuropsychiatric Inventory (CAMOZATTO et al., 2015) and a clinical interview with a general practitioner. *Patients with a consistent history of symptoms of depression and/or anxiety* persisting for 6 months or more were diagnosed with depression and/or anxiety, respectively (DSM-IV).

Based on clinical and neuropsychological data, participants were clinically re-classified into three main clinical categories: 1) SCD: MAC-Q  $\geq$  25, normal scores on neuropsychological tests and preserved functional capacity; 2) MCI: MAC-Q  $\geq$  25, abnormal score in the MMSE and/or in the semantic fluency test and alteration in another neuropsychological test (Figure Memory Test or Clock Drawing Test) and preserved functionality; 3) Dementia: MAC-Q  $\geq$  25, abnormal score in the MMSE and/or in the semantic fluency test and deficit in another neuropsychological test (Figure Memory Test or Clock Drawing Test) and altered IADL ( $>$  5). Of note, we adopted the same classification criteria from the first study (YASSUDA et al., 2017). For all tests, we considered the normative values for the Brazilian population, according to educational level (BRUCKI et al., 2003; YASSUDA et al., 2017).

This study was approved by the local Ethics Committee and all participants or their legal representants signed the informed consent after clarification, prior to the enrolment in the study.

### *Statistical analyses*

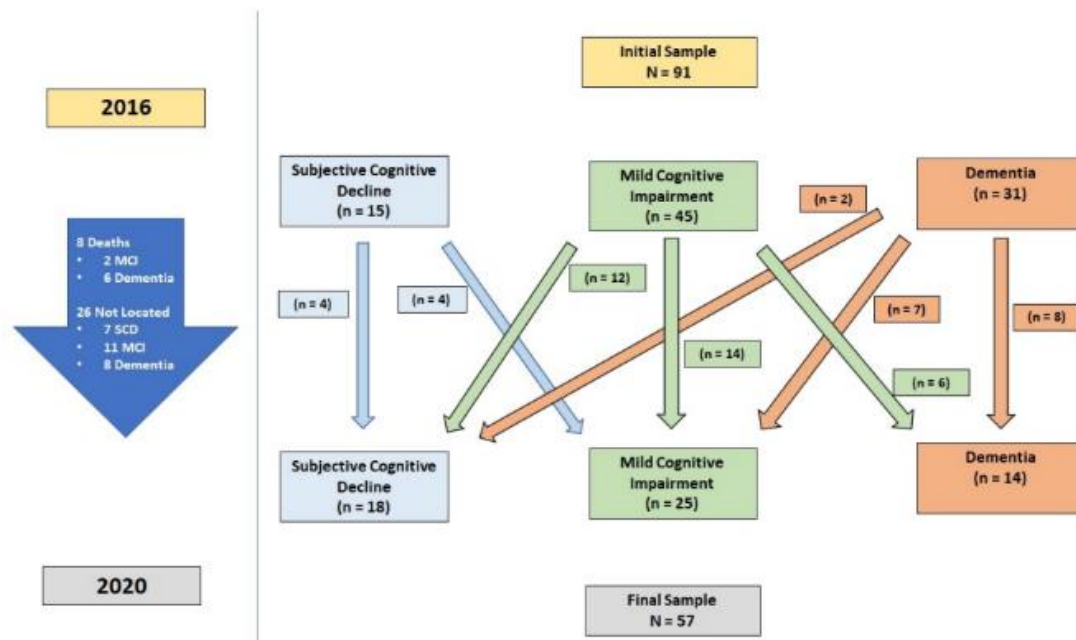
All statistical analyses were performed using the SPSS statistical package version 26®. The normality of the sample was verified with the Shapiro-Wilk test. When necessary, we used Mann-Whitney and Chi-square tests to compare continuous and categorical variables between independent groups, respectively.

We conducted a multivariate analysis with a multiple linear regression model to investigate the potential predictors of functional decline, considering the score on the instrumental activities of daily living (IADL) as a dependent variable. We included the following factors as independent variables: age, schooling and the baseline (2016) scores on the MMSE, MAC-Q, the Neuropsychiatric Inventory (total score), the delayed recall on the Figure Memory Test, Clock Drawing Test, and semantic fluency.

Finally, we also calculated the relative risk (odds ratio) of MCI and of dementia associated with the following factors: use of proton-pump inhibitors, use of benzodiazepines, diagnoses of arterial hypertension or diabetes.

## **RESULTS**

The initial sample (2016) consisted of 91 individuals (mean age  $67.6 \pm 9.8$ , years-old, 73.6% female; 51.7% with 1-4 years of schooling) (PEREIRA et al., 2017), which were classified according to their clinical status into SCD (n=15, 16.5%), MCI (n=45, 49.4%) or dementia (n=31, 34.1%). Here, we present detailed results from the second phase of the study, which was conducted between March and September, 2020. Participants from the previous study were invited to undergo a new clinical assessment, i.e., the population included in 2016 was re-evaluated after a mean follow-up of  $44.5 \pm 6.8$  months, using the same initial protocol. Of these, 26 individuals (28% of the initial sample; seven SCD, 11 MCI, and eight dementia) were not found and were not reassessed. Eight individuals (two MCI individuals and six with dementia) died during the follow-up (2016-2020). The mortality rates for individuals with MCI and dementia were 4.4% (1%/year) and 19% (4.8%/year), respectively. Finally, 57 participants underwent new clinical and cognitive assessments. Figure 1 presents the flowchart of the study.



**FIGURE 02** – Flowchart of the study

**Legend:** MCI: mild cognitive impairment; SCD: subjective cognitive decline

Table 01 presents the sociodemographic data of the sample. The mean age and schooling were of 71.1 ( $\pm$  9.4) years and 5.5 ( $\pm$  4.0) years of education, respectively. Women (80.7%) were the majority of the sample. Of note, reassessed patients (n=57) did not differ from patients who died or were lost during follow-up (n=34) in terms of age ( $p = 0.549$ ), schooling ( $p = 0.159$ ) sex distribution ( $p = 0.054$ ), MAC-Q ( $p = 0.465$ ) and MMSE ( $p = 0.77$ ).

Table 02 describes the comorbidities of the participants. Descriptive data regarding the neuropsychological tests are shown in Table 03.

In 2016, 15 individuals were classified as SCD, and eight of them were re-examined on follow-up (seven not found, 46.7%). After the reassessment of these individuals, 26.7% (n=4) remained as SCD and 26.7% (n=4) evolved to MCI.

Thirty-two out 45 individuals initially (2016) classified as MCI were assessed on the follow-up (eleven not found, 24.4%; two died, 4.4%). Twelve (26.7%) regressed to SCD (of these five had blood pressure high, two diabetes, four dyslipidaemia, five hypothyroidism, four anxiety and three depression). These individuals were treated after the initial clinical evaluation, in 2016, and then 31.1% (n=14) remained as MCI, while 13.3% (n=6) converted to dementia during the follow-up. The annual rate of conversion to dementia was 3%.

The initial dementia group (2016) was composed of 31 individuals and 17 of them were re-examined (eight not found, 25.8%; six died, 19.4%). Two individuals (6.4%) regressed to

SCD. Both individuals presented anxiety and depression; one of them also had decompensated hypothyroidism and hypovitaminosis B12. Seven individuals (22.6%) regressed to MCI. All of them had anxiety and depression; two of them had hypothyroidism and two of them had B12 hypovitaminosis. The comorbidities were diagnosed and treated after baseline assessment (2016). Eight individuals with dementia (25.8%) remained within this category. The data are shown in Table 04.

We conducted multiple linear regression to investigate the potential predictors of functional decline, considering the score on the IADL as a dependent variable. The model was statistically significant ( $R^2=0.58$ ,  $F(4, 52) = 18.21$ ,  $p < 0.0001$ ). The following factors were retained as predictors of functional decline: age ( $\beta = 0.35$ ,  $t = 3.66$ ;  $p < 0.001$ ; 0.152 – 1.475 95% CI), MAC-Q scores ( $\beta = 0.24$ ,  $t = 2.50$ ;  $p = 0.016$ ; 0.38 – 1.371 95% CI), MMSE scores ( $\beta = -0.32$ ,  $t = -2.83$ ;  $p = 0.007$ ; - 1.207 – 1.42 95% CI), and the initial score on the IADL ( $\beta = 0.22$ ,  $t = 2.01$ ;  $p = 0.049$ ; - 5.02 – 2.35 95% CI) (Please see Supplementary Table 01 for details).

We calculated the relative risk (odds ratio) of MCI or dementia associated with the use of medications (proton-pump inhibitors and benzodiazepines), and with the diagnosis of hypertension or diabetes. None of these factors was associated with higher risk of MCI or dementia in our cohort.

## DISCUSSION

Cognitive complaints are common in older adults and are a frequent cause of medical consultation at primary health care. The functional outcome of individuals with memory complaints is variable, as a subgroup of these individuals converts to dementia over time, while others remain stable or improve. The present study investigated the predictive factors associated with functional decline among individuals with memory complaints. This naturalistic longitudinal study found that older age, low MMSE scores and the severity of memory complaints are strong predictors of functional decline. We also identified that reversible causes of dementia are frequent, thus providing a window for treatment of patients, and improving their cognitive status. These are relevant results for clinical practice at primary health care, especially in low- and middle-income countries.

In our sample, 26.7% of SCD individuals converted to MCI, while 26.7% remained stable. There are three main groups of SCD: reversible SCD, stable SCD, and converters (JESSEN et al., 2020). The small sample size and the high number of SCD individuals not

found (46.7%) preclude a comparative analysis of risk factors specifically associated with functional decline among SCD individuals.

In the present study, 13.3% of MCI individuals converted to dementia during the follow-up, and the annual rate of conversion to dementia was 3%. The progression to dementia in people with MCI is variable, and it is estimated at 2%-17% per year (ROBERTS; KNOPMAN, 2013; MITCHELL et al., 2014; LAO et al., 2021; ZULIANI et al., 2021). While most studies reported higher annual rates of progression to dementia among MCI individuals, our results are similar to data from a recent north-American community-based study, which reported that 12.9% of MCI individuals progressed to dementia, while 29.6% remained stable during a follow-up of 2.4 years (ANGEVAARE et al., 2022).

Some methodological points should be considered when analysing the low conversion rate to dementia in our MCI sample. First, due to its naturalistic design, our study included MCI individuals due to reversible causes of cognitive decline, such as hypovitaminosis B12 and hypothyroidism (PEREIRA et al., 2021). Therefore, it is possible that individuals with MCI due to neurodegenerative causes are underrepresented in our sample. The lack of biomarkers of AD hampers the verification of the underlying biological processes in our sample. Another issue is the high proportion of individuals that could not be reassessed on the follow-up, in terms of clinical, cognitive and functional profile. Indeed, 28% of the initial sample was not found, including 11 individuals with MCI. It is possible that the inclusion of these individuals could affect the rate of conversion to dementia.

One of the most striking results of our study is the significant number of individuals who improved their cognitive and functional status during the follow-up period. Indeed, 12 individuals with MCI and nine with dementia (n=21, i.e., 23% of the baseline sample) had reversible causes of cognitive decline (hypothyroidism, B12 hypovitaminosis, anxiety, depression) and improved after appropriate medical treatment. Indeed, we have previously reported the high frequency of reversible causes of cognitive impairment in this population (PEREIRA et al., 2021), in line with other studies in the field (DJUKIC et al., 2015). For instance, a German study identified reversible causes of cognitive impairment in 31.1% individuals with dementia, being depressive pseudodementia and B12 hypovitaminosis the most frequent causes (DJUKIC et al., 2015). The present findings highlight the benefit of appropriate medical treatment of reversible causes of dementia (LISS et al., 2021), with a clear impact on the outcome of individuals with memory complaints. These results emphasize the need for the screening of non-degenerative causes of dementia. In this scenario, primary health care has an essential role in the diagnosis, treatment and prevention of dementia.

Interestingly, we did not find correlations between educational level and vascular risk factors and risk of cognitive or functional decline. Previous studies found that individuals with hypertension or diabetes (DJUKIC et al., 2015), and also those with low schooling, have higher risk to develop dementia (CÉSAR-FREITAS et al., 2023). The small sample size of our study may account for these unexpected results. Moreover, there is low dispersion of schooling in our population, thus rendering difficult to detect significant correlations with cognitive and functional impairment. More studies, with larger sample sizes with more heterogeneous educational level, are warranted to investigate the complex relations between education, vascular risk factors and functional decline among individuals with memory complaints in the primary health care system.

The use of benzodiazepines and of proton pump inhibitors was not associated with cognitive or functional decline in our cohort. While some papers have previously reported higher risk of dementia in individuals under treatment with benzodiazepines (GALLACHER et al., 2012; ZHONG et al., 2015) or proton pump inhibitors (HAENISCH et al., 2015; GOMM et al., 2016), others did not (GRAY et al., 2016; SONG et al., 2019). The association of these drugs with dementia risk remains a controversial issue and should be addressed in further studies.

We found that older age, lower MMSE and higher MAC-Q scores were predictors of cognitive and functional decline during the follow-up. Aging is a well-established risk factor for dementia. While some studies found that the severity of memory complaints was a predictor of dementia (SCHOFIELD et al., 1997; DARDENNE et al., 2017), others did not (PURSER; FILLENBAUM; WALLACE 2006; SILVA et al., 2014). Our data suggest that older individuals with memory complaints associated with abnormal MMSE scores are at increased risk of cognitive and functional decline, and should undergo careful follow-up for medical assistance.

This study has limitations, the main one being the small number of participants. The unbalanced proportion of women in our sample hinders analysing sex as a risk factor for cognitive decline. Another major issue is the high number of participants from the baseline that could not be contacted (28% of the initial sample), thus precluding their reassessment. This may be explained by the difficulties of conducting clinical research in low- and middle-income countries. We acknowledge that missing data represent a substantial inclusion bias in the follow-up, as individuals with worse outcome may have been underscored in total calculations. The exclusion of individuals with a previous diagnosis of dementia is also a bias, with possible selection of patients toward earlier phases of cognitive decline. Due to the absence of



biomarkers for AD, we could not describe individuals in terms of the underlying AD pathophysiological status, according to the AT (N) criteria (JACK et al., 2019). Moreover, neuroimaging with MRI was not available for our individuals, which hampers the analysis of different patterns of brain atrophy and of subcortical vascular lesions as potential predictive factors of cognitive and functional decline.

## **CONCLUSIONS**

Despite the aforementioned caveats, this study brings relevant findings in the context of the assistance of patients with memory complaints at primary health care in low- and middle-income countries, highlighting the importance of careful clinical assessment and follow-up of individuals, and treating reversible causes of cognitive decline, when present. More studies are warranted to investigate how the complex interactions among demographic, clinical, cognitive and neurobiological factors affect the functional outcome of patients with memory complaints.

## **Acknowledgements**

We are thankful to the Secretaria Municipal de Saúde de Patos de Minas and to UNIPAM (Centro Universitário de Patos de Minas) for supporting this study.

LCS and PC are supported by Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – *bolsa de produtividade em pesquisa*).

## REFERENCES

- Angevaere, M. J., Vonk, J. M. J., Bertola, L., Zahodne, L., Watson, C. W., Boehme, A., Schupf, N., Mayeux, R., Geerlings, M. I., & Manly, J. J. (2022). Predictors of Incident Mild Cognitive Impairment and Its Course in a Diverse Community-Based Population. *Neurology*, 98(1), e15–e26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013017>
- Behera, B. K., Prasad, R., & Shyambhavee (2022). Primary health-care goal and principles. *Healthcare Strategies and Planning for Social Inclusion and Development*, 221–239. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90446-9.00008-3>
- Bertens D, Vos S, Kehoe P, et al. Use of mild cognitive impairment and prodromal AD/MCI due to AD in clinical care: a European survey. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1):74. doi: 10.1186/s13195-019-0525-9 [published Online First: 20190822]
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):777-81. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014 [published Online First: 2003/11/05]
- Buckley RF, Maruff P, Ames D, et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2016;12(7):796-804. doi: 10.1016/j.jalz.2015.12.013 [published Online First: 20160204]
- Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, et al. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(1):41-5. doi: 10.1590/0004-282X20140177 [published Online First: 2015/01/22]
- Cesar-Freitas KG, Suemoto CK, Power MC, et al. Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembe Epidemiologic Study. *Alzheimers Dement* 2022;18(4):581-90. doi: 10.1002/alz.12423 [published Online First: 20210802]
- Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:491-98. doi: 10.2147/NDT.S123428 [published Online First: 20170216]
- Dardenne S, Delrieu J, Sourdet S, et al. Memory Complaints and Cognitive Decline: Data from the GUIDAGE Study1. *J Alzheimers Dis* 2017;60(4):1567-78. doi: 10.3233/JAD-170229
- Djukic M, Wedekind D, Franz A, et al. Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(5):429-38. doi: 10.1007/s00406-015-0583-3 [published Online First: 20150226]
- Eggink E, Moll van Charante EP, van Gool WA, et al. A Population Perspective on Prevention of Dementia. *J Clin Med* 2019;8(6) doi: 10.3390/jcm8060834 [published Online First: 20190612]

Feter, N., & Leite, J. S.. (2021). Is Brazil ready for the expected increase in dementia prevalence?. *Cadernos De Saúde Pública*, 37(6), e00056421. <https://doi.org/10.1590/0102-11X00056421>

Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012;66(10):869-73. doi: 10.1136/jech-2011-200314 [published Online First: 20111027]

Giraldo DL, Sijbers J, Romero E, et al. Quantification of cognitive impairment to characterize heterogeneity of patients at risk of developing Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement (Amst)* 2021;13(1):e12237. doi: 10.1002/dad2.12237 [published Online First: 20210914]

Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73(4):410-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791

Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90. doi: 10.1136/bmj.i90 [published Online First: 20160202]

Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(5):419-28. doi: 10.1007/s00406-014-0554-0 [published Online First: 20141024]

Hu C, Wang L, Zhao X, et al. Investigation of risk factors for the conversion of mild cognitive impairment to dementia. *Int J Neurosci* 2021;131(12):1173-80. doi: 10.1080/00207454.2020.1782905 [published Online First: 20200626]

Jack CR, Jr., Therneau TM, Weigand SD, et al. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurol* 2019 doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1971 [published Online First: 20190715]

Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020;19(3):271-78. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0 [published Online First: 20200117]

Lao Y, Hou L, Li J, et al. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose-response meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(5):1175-85. doi: 10.1007/s40520-020-01605-0 [published Online First: 20200601]

Liss JL, Seleri Assuncao S, Cummings J, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Intern Med* 2021;290(2):310-34. doi: 10.1111/joim.13244 [published Online First: 20210331]

Mattos P, Lino V, Rizo L, et al. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(4):920-4. doi: 10.1590/s0004-282x2003000600006 [published Online First: 20040106]

Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(6):439-51. doi: 10.1111/acps.12336 [published Online First: 20140913]

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, et al. [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3A):713-9. doi: 10.1590/s0004-282x2005000400033 [published Online First: 20050909]

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(4):634-8. doi: 10.1017/S1355617704104062 [published Online First: 2004/08/26]

Pereira, M. L., de Vasconcelos, T. H. F., de Oliveira, A. A. R., Campagnolo, S. B., Figueiredo, S. O., Guimarães, A. F. B. C., Barbosa, M. T., de Miranda, L. F. J. R., Caramelli, P., & de Souza, L. C. (2021). Memory complaints at primary care in a middle-income country: clinical and neuropsychological characterization. *Dementia & neuropsychologia*, 15(1), 88–97. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010009>

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37(3):323-9. doi: 10.1093/geronj/37.3.323

Pike KE, Cavuoto MG, Li L, et al. Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychol Rev* 2022;32(4):703-35. doi: 10.1007/s11065-021-09522-3 [published Online First: 20211108]

Purser JL, Fillenbaum GG, Wallace RB. Memory complaint is not necessary for diagnosis of mild cognitive impairment and does not predict 10-year trajectories of functional disability, word recall, or short portable mental status questionnaire limitations. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):335-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00589.x

Qin Y, Tian Y, Han H, et al. Risk classification for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in primary care. *Psychiatry Res* 2019;278:19-26. doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.027 [published Online First: 20190516]

Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 2013;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003

Schofield PW, Marder K, Dooneief G, et al. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1997;154(5):609-15. doi: 10.1176/ajp.154.5.609

Silva MR, Moser D, Pfluger M, et al. Self-reported and informant-reported memory functioning and awareness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr* 2016;30(2):103-12. doi: 10.1007/s40211-016-0185-y [published Online First: 20160613]

Silva D, Guerreiro M, Faria C, et al. Significance of subjective memory complaints in the clinical setting. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014;27(4):259-65. doi: 10.1177/0891988714532018 [published Online First: 20140424]

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(6):548-61. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u

Song YQ, Li Y, Zhang SL, et al. Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: An updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. *PLoS One* 2019;14(7):e0219213. doi: 10.1371/journal.pone.0219213 [published Online First: 20190702]

Stephan BCM, Pakpahan E, Siervo M, et al. Prediction of dementia risk in low-income and middle-income countries (the 10/66 Study): an independent external validation of existing models. *Lancet Glob Health* 2020;8(4):e524-e35. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30062-0

Stuart AN, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol* 2016;10(3):170-77. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1003002

Suemoto CK, Mukadam N, Brucki SMD, et al. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimers Dement* 2022 doi: 10.1002/alz.12820 [published Online First: 20221103]

Yassuda MS, da Silva HS, Lima-Silva TB, et al. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dement Neuropsychol* 2017;11(1):48-53. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-010008 [published Online First: 2017/12/08]

Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(5):e0127836. doi: 10.1371/journal.pone.0127836 [published Online First: 20150527]

Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol* 2021;268(5):1615-22. doi: 10.1007/s00415-019-09506-7 [published Online First: 20190814]

Zuliani G, Polastri M, Romagnoli T, et al. Clinical and demographic parameters predict the progression from mild cognitive impairment to dementia in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(7):1895-902. doi: 10.1007/s40520-020-01697-8 [published Online First: 20200912]

**TABLE 01** - Sociodemographic data of the population (n = 57)

		<b>Population (n = 57)</b>
<b>Sex (Male/Female)</b>		11/46
<b>Age (mean ± standard deviation)</b>		71.1 ± 9.4
<b>Schooling (years)</b>		5,49 ± 4,0
<b>Family income</b> (in Brazilian minimum wage)	<i>1 to 2</i>	42 (73.7%)
	<i>3 to 5</i>	12 (21.1%)
	<i>6 to 10</i>	3 (5.3%)
	<i>&gt; 10</i>	0 (0.0%)
<b>Civil status</b>	<i>Unmarried</i>	5 (8.8%)
	<i>Married</i>	29 (50.9%)
	<i>Widow</i>	4 (7.0%)
	<i>Divorced</i>	19 (33.4%)
<i>Tests</i>	<i>Score (mean ± standard deviation)</i>	<i>Frequency of altered results (n,%)</i>
<b>MAC-Q</b>	29.6 ± 4,0	49 (86%)
<b>MMSE</b>	23.0 ± 4.4	26 (45.6%)
<b>Figure Test (Recall 5')</b>	7.5 ± 1.9	16 (28.1%)
<b>Verbal Fluency (Animals)</b>	10.8 ± 4.1	29 (50.9%)
<b>Clock Drawing Test</b>	3.5 ± 1.5	22 (38.6%)
<b>FAQ</b>	4.9 ± 7.3	15 (26.3%)

**Legend:** FAQ: Functional Activity Questionnaire; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; MCI: mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental State Examination.

**TABLE 02** - Clinical comorbidities, medication and lifestyle habits

<b>VARIABLES</b>		<b>Total (n = 57)</b>	<b>%</b>
<b>CLINICAL COMORBIDITIES</b>	<i>Arterial Hypertension</i>	39	68.4
	<i>Diabetes Mellitus</i>	23	40.3
	<i>Dyslipidemia</i>	16	28.1
	<i>Hypothyroidism</i>	16	28.1
	<i>Anxiety</i>	21	36.8
	<i>Depression</i>	13	22.8
<b>DRUGS IN USE</b>	<i>Proton Pump Inhibitors</i>	12	21.1
	<i>Antidepressants</i>	23	40.4
	<i>Typical Antipsychotics</i>	2	3.5
	<i>Statin</i>	24	42.1
	<i>Benzodiazepines</i>	17	29.8
<b>LIFE HABITS</b>	<i>Alcohol Use</i>	7	12.3
	<i>Smokers</i>	5	8.8
	<i>Practice of Physical Activity</i>	18	31.6



**TABLE 03 - Neuropsychological data for the final sample of the population (N = 57 participants)**

	SCD		MCI		Dementia	
	Score (mean $\pm$ standard deviation)	Frequency of altered results (%)	Score (mean $\pm$ standard deviation)	Frequency of altered results (%)	Score (mean $\pm$ standard deviation)	Frequency of altered results (%)
<b>MAC-Q</b>	28.7 $\pm$ 3.6	16 (88.9%)	29.3 $\pm$ 4.2	21 (84%)	31.1 $\pm$ 4.2	12 (85.7%)
<b>MMSE</b>	26.2 $\pm$ 2.1	0 (0%)	22.6 $\pm$ 4.1	15 (60%)	19.6 $\pm$ 4.7	11 (78.6%)
<b>Figure Test (Recall 5')</b>	8.7 $\pm$ 1.1	0 (0%)	7.2 $\pm$ 1.6	9 (36%)	6.5 $\pm$ 2.6	7 (50%)
<b>Verbal Fluency (Animals)</b>	14.5 $\pm$ 3.3	0 (0%)	10.0 $\pm$ 3.1	17 (68%)	7.5 $\pm$ 3.0	12 (85.7%)
<b>Clock Drawing Test</b>	4.2 $\pm$ 1.1	0 (0%)	3.8 $\pm$ 1.4	8 (32%)	2.2 $\pm$ 1.5	11 (78.6%)
<b>FAQ</b>	0.7 $\pm$ 1.0	0 (0%)	2.0 $\pm$ 2.0	0 (0%)	15.6 $\pm$ 7.6	14 (100%)

**Legend:** FAQ: Functional Activity Questionnaire; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; MCI: mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental State Examination, SCD: Subjective cognitive decline.

**TABLE 04** – Progression of cognitive decline

<b>Baseline Category (2016)</b>	<b>Longitudinal (2020)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>SCD</b> <b>(n=15)</b>	SCD	4	26.7%
	MCI	4	26.7%
	Dementia	0	0%
	Death	0	0%
	Not located	7	46.7%
<b>MCI</b> <b>(n=45)</b>	SCD	12	26.7%
	MCI	14	31.1%
	Dementia	6	13.3%
	Death	2	4.4%
	Not located	11	24.4%
<b>Dementia</b> <b>(n=31)</b>	SCD	2	6.4%
	MCI	7	22.6%
	Dementia	8	25.8%
	Death	6	19.4%
	Not located	8	25.8%

**Legend:** MCI: mild cognitive impairment; SCD: subjective cognitive decline.

## **CAPÍTULO 03**

### ***ESTUDO 02***

#### **DEPRESSION IS ASSOCIATED WITH POOR COGNITIVE PERFORMANCE IN INDIVIDUALS AT THE PRIMARY HEALTH CARE IN BRAZIL**

O Estudo 2 intitulado “*Depression is associated with poor cognitive performance in individuals at the primary health care in Brazil*”, será apresentado integralmente a seguir. A submissão a periódico internacional indexado ocorrerá após a defesa da tese.

**DEPRESSION IS ASSOCIATED WITH POOR COGNITIVE PERFORMANCE IN  
INDIVIDUALS AT THE PRIMARY HEALTH CARE IN BRAZIL**

Marcos Leandro Pereira (1,2,3), Paulo Caramelli (1,4), Vannessa Marinara de Sá (2), Paulo Henrique Martins Rocha (2), João Pedro Gomes de Oliveira (3), Rafael Pereira de Amorim (3), Elvis Vieira da Silva (3), Vinícius Slonsky Delboni (3), Maira Tonidandel Barbosa (4),  
Luís Felipe José Ravic de Miranda (4), Leonardo Cruz de Souza (1,4)

<sup>1</sup> *Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.*

<sup>2</sup> *Instituto Khronus de Desenvolvimento Humano – IKDH/ Khronus Saúde e Educação Ltda., Patos de Minas, MG, Brasil*

<sup>3</sup> *Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, Curso de Medicina, Patos de Minas, MG, Brasil*

<sup>4</sup> *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte, MG, Brasil.*

\* Correspondence to:

Leonardo Cruz de Souza – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Avenida Professor Alfredo Balena, nº190/sl 243, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. CEP 30.130-100.

E-mail: [leocruzsouza@ufmg.br](mailto:leocruzsouza@ufmg.br)

Word count for the abstract: 347

Word count for the manuscript: 2681

Number of References: 75

Number of Figures: 00

Number of Tables: 05

**Keywords:** Dementia, Depression, Primary health care.

## ABSTRACT

**Background:** Depression is common among people with mild cognitive impairment (MCI) and dementia. A variety of domains, including episodic memory, executive functions and verbal fluency, are affected in older adults with depressive symptoms. There are few data on interactions between mood disorders and cognitive performance in populations in low- and middle-income countries.

**Objective:** To compare individuals with and without depression in terms of cognitive performance and functional classification (normal cognition, subjective cognitive decline [SCD], mild cognitive impairment [MCI] or dementia).

**Methods:** Data were collected between 2019 and 2020 in primary health care in Patos de Minas (Minas Gerais Estate, Brazil). Individuals underwent clinical assessment and were submitted to the Memory Loss Questionnaire (MAC-Q), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Revised Addenbrooke Cognitive Examination, ACE-R, the Figures Memory Test (FMT), Semantic Verbal Fluency (animals), Clock Drawing Test (CDT), Geriatric Anxiety Inventory and Functional Activities Questionnaire. Participants were separated into two subgroups (with depression and without depression) according to their scores on the Geriatric Depression Scale.

**Results:** We included 246 individuals (77.2% women, mean age  $67.2 \pm 9.29$  years, and means schooling of 7.39 years of education). Regarding clinical classification, 56 (22.8%) participants had normal cognition; 73 (29.7%), 90 (36.6%) and 27 (11%) we classed as SCD, MCI and dementia, respectively. The two subgroups (without depression and with depression) did not differ in demographic data. Compared to individuals without depression, patients with depression performed worse on the MAC-Q ( $p=0.001$ ), MMSE ( $p=0.006$ ), FMT Delayed Recall ( $p=0.030$ ), Semantic Verbal Fluency (animals) ( $p < 0.001$ ), CDT ( $p=0.018$ ), MoCA ( $p=0.011$ ), GAI ( $p<0.001$ ) and FAQ ( $p<0.001$ ). Higher scores in the GDS (OR 0.61; 95% CI 0.49 – 0.75;  $p < 0.001$ ), older ages (OR 0.90; 95% CI 0.84). – 0.97;  $p=0.007$ ), hypothyroidism (OR 20.15; 95% CI 1-92 – 211.00;  $p=0.012$ ) and smoking (OR 9.34; 95% CI 2.93 – 2.97);  $p<0.001$ ) were associated with cognitive decline/dementia.

**Conclusion:** Most of participants were in the dementia *continuum*, suggesting that cognitive disorders are underdiagnosed at primary health care. Individuals with depression showed worse cognitive performance and functionality, thus highlighting the need for appropriate diagnosis and treatment of mood disorders at primary health care.

## BACKGROUND

Depression is a risk factor for dementia, and depressive symptoms are common in preclinical Alzheimer's Disease (AD), representing a prodromal manifestation of the disease, suggesting a neurobiological association rather than just a psychological response (HUSSAIN et al., 2020; BRZENZINKA et al., 2020; BAEK; YONN, 2023). Neurobiological mechanisms may participate in the pathophysiology of both clinical conditions. Changes in monoamine content are common in both disorders and the modulation of the serotonergic system has been implicated in altering the production of beta-amyloid (A $\beta$ ) (MORGESE; TRABACE, 2019; JELLINGER, 2023). Furthermore, norepinephrine is considered crucially involved in compensatory mechanisms, leading to increased A $\beta$  degradation through several mechanisms, including modulation of microglia (MORGESE; TRABACE, 2019). From a clinical perspective, AD and depression share neuroimaging findings, such as medial temporal lobe (CHU et al., 2023) and hippocampal (SANTOS et al., 2018; ZHANG et al., 2021) atrophy. These findings can be identified along the Alzheimer's disease (AD) continuum from cognitively normal to dementia (MANK et al., 2022).

Depression is common in people with mild cognitive impairment (MCI) and dementia, with previous studies reporting frequencies of 32% to 37% in MCI (WONG; ISMAIL; GOODARZI, 2022; CONNORS et al., 2023) and up to 32 - 45% in dementia (CHAN et al., 2020; LEUNG et al., 2021). In our previous study conducted at the primary health care in Brazil, we found out that depression was present in 6.3% and 22.6% of individuals with dementia and MCI, respectively. Depression not only increases the risk of conversion from MCI to dementia but also causes significant impairment in the functionality and in the quality of life of the elderly individuals (CHAN et al., 2020; PINK et al., 2022).

Even in its mildest forms, depression is associated with cognitive deficits (CULPEPPER et al., 2017; ZACKOVÁ et al., 2021; INVERNIZZI et al., 2021). Patients with depression perform worse on cognitive tests compared to individuals without depression (PAN et al., 2019; SUDELL et al., 2023; SZYSKOWSKA; BALA, 2023). A variety of domains, including episodic memory (DOTSON; RESNICK; ZONDERMAN, 2008), perceptual speed (BIELAK et al., 2011), and verbal fluency (FREIHEIT et al., 2012) are affected in older individuals who present with depressive symptoms (JOHN et al., 2019). In addition to these symptoms, individuals with depression may present impairment in executive functions, attention, visual learning (ZACKOVÁ et al., 2021), and inhibitory control (GREGORY et al., 2020), in addition

to increased impairment of instrumental activities of daily living (ABDULRAHMAN et al., 2022). A prospective multinational cohort study on 69,066 participants with assessments of cognitive functions (immediate recall, delayed recall, verbal fluency) and depressive symptoms (EURO-D scale) carried out in 2-year intervals, showed that participants with depressive symptoms showed more pronounced cognitive decline during the follow-up (FORMÁNEK et al., 2020). Of note, it is increasingly recognized that depression is a modifiable risk factor for dementia (LIVINGSTON et al., 2020; SUEMOTO et al., 2023).

While there are increasing evidences linking dementia to depression, there is little data about the cognitive and functional impact of depression in populations from low- to middle-income countries, as most data refer to studies carried out in high-income countries (MUÑHOZ et al., 1995; THYRIAN et al., 2017; KOBAYASHI et al., 2021; KOBAYASHI et al., 2022; SUEMOTO et al., 2017, 2022; ALSEBAYEL et al., 2022). Preventing the onset of dementia is one of the global public health priorities: around 35% of dementia cases can be attributed to modifiable risk factors (ROLANDI et al., 2020). As a matter of fact, most of dementia cases occurs in low- and middle-income countries, where the potential for preventing modifiable risk factors is high (LIVINGSTON et al., 2020). Primary care health professionals must be aware of modifiable risk factors, such as systemic hypertension and depression, so they can develop early detection strategies for dementia prevention. Further research is recommended to identify other modifiable risk factors in the population and to promote intervention in primary care settings, such as health promotion and education actions (ALSEBAYEL et al., 2022; COON; GOMEZ-MORALES, 2023; DENING, 2023).

Populations from low-to-middle income countries have distinct socioeconomical profile from wealthy countries, with low educational level and limited access to health care facilities (PARRA et al., 2018; PARRA et al., 2023). These factors should be considered when planning and providing post-diagnosis support for these populations (ABDULLAH et al., 2022; MICHELET et al., 2020). Thus, this study aimed to analyze the cognitive performance and syndromic outcomes in patients with and without depression in primary health care in a middle-income municipality in the countryside of Brazil.

## **METHODS**

This is a cross-sectional and observational study, conducted between February 2019 to December 2020 at a Unit of Family Health, at Patos de Minas, Minas Gerais Estate, Brazil. The Ethics and Research Committee of the Federal University of Minas Gerais under number



3,421,146 approved this study. All participants signed informed consent prior to the enrolment in the study.

We consecutively included individuals aged 50 years-old or over, with spontaneous or inquired memory complaints. We did not include participants with a previous diagnosis of stroke, epilepsy, or another severe neurological disease.

Participants responded to a semi-structured questionnaire, describing sociodemographic and clinical aspects (comorbidities, medication use, alcohol use, smoking, or physical activity). Participants underwent neuropsychological, mood and functional assessments with the following instruments: the Memory Loss Questionnaire (MAC-Q) (MATTOS et al., 2003); Mini-Mental State Examination (MMSE) (BRUCKI et al. 2003); Montreal Cognitive Assessment, (MoCA) (SARMENTO et al., 2009); Revised Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R) (CARVALHO, 2009); Figure Memory Test (YASSUDA et al., 2017); Semantic Verbal Fluency Category Animals (YASSUDA et al., 2017); Clock Drawing Test (SHULMAN, 2000); Geriatric Depression Scale (GDS) (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999); Geriatric Anxiety Inventory (GAI) (MARTINY et al., 2011); Activities of Daily Living Scale (KATZ et al, 1970) and Instrumental Activities of Daily Living (PFEFFER et al., 1982). The cutoff scores for each test followed the norms for Brazilian population.

Based on clinical and neuropsychological data, participants were clinically classified into four main clinical categories, as described elsewhere (PEREIRA et al., 2021): Normal Cognition:  $MAC-Q \leq 25$ , no changes in neuropsychological tests and preserved functional capacity; Subjective cognitive decline (SCD):  $MAC-Q \geq 25$ , no change in neuropsychological tests and preserved functional capacity; Mild cognitive impairment (MCI):  $MAC-Q \geq 25$ , abnormal scores in the MMSE and/or the semantic fluency and in another test (Picture Test, ACE-R or Clock Drawing Test), with preserved functionality Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire  $\leq 5$ ); Dementia:  $MAC-Q \geq 25$ , abnormal scores in the MMSE and/or the semantic fluency, and in another neuropsychological test (Figures Test, ACE-R or Clock Drawing Test) and abnormal score on the questionnaire of Instrumental Activities of Daily Living ( $> 5$ ).

The sample was further divided into two subgroups according to the GDS score: *With depression*: individuals with a GDS score  $\geq 5$ ; *No depression*: individuals with a score  $< 5$ .

## Statistical Analysis

The normality of the sample was investigated with the Shapiro-Wilk test, after visual inspection of the histograms. The qualitative and quantitative descriptive variables were presented according to the normality of the data. For comparative analysis, Pearson's Chi-square test was used for all categorical variables, and the Mann-Whitney for numerical variables. For linear correlations, we used the Spearman correlation coefficient test, with Bonferroni correction ( $p < 0.003$ ). Finally, we conducted multinomial regression for categorical variables that presented  $p < 0.20$  in the analysis of association with the mood state classification outcome. All analyses were carried out using IBM SPSS Statistics® version 29.

## RESULTS

The sample consisted of 246 individuals, 190 (77.2%) women, with mean age of 67.2 years ( $\pm 9.29$ ) and mean schooling of 7.39 ( $\pm 5.17$ ) years of education. Table 1 presents demographical and clinical data for the study population. The most common comorbidity was systemic arterial hypertension (51.2% of participants). Of the participants, 56 (22.8%) had normal cognition; 73 (29.7%), 90 (36.6%) and 27 (11%) were classed as SCD, MCI and dementia, respectively.

The subgroups “with depression” and “without depression” did not differ on age, education and on other sociodemographic variables. Hypertension ( $p=0.002$ ), anxiety and previous depression ( $p < 0.001$ ), alcohol use ( $p=0.29$ ), physical activity ( $p < 0.001$ ), use of antidepressants ( $p=0.034$ ), and use of proton pump inhibitor ( $p < 0.001$ ) were more frequent in patients with depression than in non-depressed patients (Table 1). The regular practice of physical activity was more frequent among non-depressed patients than in depressed patients.

Compared to individuals without depression, patients with depression had worse scores on the MAC-Q ( $p=0.001$ ), MMSE ( $p=0.006$ ), Late recall from the figure memory test ( $p=0.030$ ), Semantic Verbal Fluency (animals) ( $p < 0.001$ ), Clock Drawing ( $p=0.018$ ), MoCA ( $p=0.011$ ), GAI ( $p < 0.001$ ) and QAF ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

There were statistically significant differences of syndromic classification (normal cognition, SCD, MCI and dementia) among subgroups (depressed vs non-depressed) [ $\chi^2(2) = 24.677$ ;  $p < 0.001$ ]. There was a higher frequency of individuals with normal cognition in the

group of non-depressed individuals, while the frequency of dementia was higher in the group of depressed individuals (Table 3).

We found significant correlations between the MAC-Q and IADL ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.298$ ), GDS ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.490$ ), GAI ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.396$ ), and semantic verbal fluency (animals) ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.298$ ) (Table 3). The score on the GDS significantly correlated with all variables, except with except age and delayed memory (Table 4).

A multinomial logistic regression analysis was performed to investigate the association between mood subgroup (without depression vs. with depression) and functional classification (Normal Cognition; SCD, MCI or Dementia). The multinomial regression model is described in Table 05.

Participants with normal cognition were 14.20 times more likely to belong to the group without depression when compared to the group of individuals with depression. Individuals with SCD were 10.70 times more likely to belong to the group without depression when compared to those with depression.

## **DISCUSSION**

The objective of this study was to describe the cognitive correlates of depression in a population from primary health care in Brazil, a middle-income country. We found that individuals with depression have worse cognitive performance than those without depression, and the frequency of dementia was higher in patients with depression.

Only a small proportion of participants (22.8%) had normal cognition. Most of the participants were classed in the AD *continuum*, being diagnosed either as SCD, MCI or dementia. The frequencies of SCD, MCI and dementia are in line with previous populational studies in Brazil (FERREIRA-FILHO et al., 2021; BORELLI et al., 2022; BERTOLA et al., 2023; CÉSAR-FREITAS et al., 2023). The prevalence of MCI is higher among individuals with low education (BOMFIM et al., 2021; FERREIRA-FILHO et al., 2021). In Brazil, the prevalence of mild cognitive impairment is 18.7% among the elderly, and both older age and low education are directly associated with increased cognitive impairment in this population. Furthermore, even without evidence of cognitive decline based on clinical history and examinations, individuals with low education may perform worse on cognitive tests (PADDICK et al., 2017; BOMFIM et al., 2021). These findings highlight that cognitive disorders are underdiagnosed in primary health care.

In our study, patients with depression had more comorbidities than non-depressed patients. The link between mood disorders and systemic diseases is complex. Patients with depression have higher incidence of hypertension, diabetes (FIORE et al., 2015; KOYAMA et al., 2023) and coronary heart disease (ZHANG et al., 2018). The association between mood disorders and medical conditions such as hypertension, alcohol abuse and diabetes should determine special care by the primary health team, as depression may impact clinical outcome, with higher morbidity and mortality (GATHRIGHT et al., 2017; ZHANG et al., 2018), and poor adherence to treatments.

Moreover, depression is also associated to cognitive impairment. When we categorized individuals into a syndromic classification of cognitive decline, we observed that individuals with depression have more cognitive and functional impairments than individuals without depression. Dementia and MCI were more common in individuals with depression. Evidence suggests that affective problems, such as depression and anxiety, increase the risk of late-onset dementia (JOHN et al., 2019), and the prevalence of depression in patients with dementia can reach up to 37% (CHAN et al., 2020).

Cognitive deficits are common in individuals suffering from depressive disorders. In clinical practice, it is mandatory to ask about the individual's subjective complaints, as well as assess cognitive abilities with standardized neuropsychological tests (SCHILLING et al., 2021).

Accordingly, cognitive performance was worse in the group of individuals with depression in all neuropsychological tests, mood and anxiety scales, and functional scales ( $p < 0.001$ ). These findings are in line with previous studies, showing that depressive symptoms are associated with cognitive impairment (DIAS et al., 2017; CAMACHO-CONDE; GALÁN-LÓPEZ, 2020; BOMFIM et al., 2021). Executive dysfunction is the most commonly reported deficit in patients with depression (DOTSON et al., 2020). Here we confirmed that patients with depression underperformed both on executive and memory tests, suggesting that executive functions are not the only cognitive domain affected in mood disorders.

In this study, we found significant negative correlations between the GDS and semantic verbal fluency (animals), attention and visual-executive subscores (MoCA), and verbal fluency (ACE-R). These correlations reflect the impact of depression in executive functions. We also noticed a negative correlation between GDS and the Memory subcategory of the ACE-R, which allows us to infer that depression directly affects both episodic memory and executive function. While executive dysfunction may impact memory performance in depressed elderly people, it is possible that the pathological involvement of Papez circuit may also account for episodic memory dysfunction in these patients. Accordingly, depression is associated to hippocampal

atrophy (SANTOS et al., 2018). Considering that pathological comorbidity with Alzheimer's disease is commonly observed in the elderly (SUEMOTO et al., 2017; KAPASI et al., 2017), it is possible that neurodegeneration processes may explain memory impairment and hippocampal atrophy in elderly subjects with depression. Unfortunately, we could not perform investigation with pathophysiological biomarkers of AD, in order to explore whether our patients had underlying Alzheimer pathology.

We found that individuals with depression had worse scores on the questionnaire of Instrumental Activities of Daily Living. Indeed, depressed patients may be more dysfunctional when compared to individuals without depression in instrumental activities of daily living (JANG et al., 2022). Besides cognitive deficits, classic symptoms of depression such as apathy, anhedonia, hypovolia, and hypopraxism may cause the loss of functionality in depressed individuals (GINSBERG et al., 2019; STEFFENS et al., 2022). Depression in the elderly is associated with impairment of instrumental activities (MICHELET et al., 2020; KUIPER et al., 2020).

Multivariate analysis showed that people aged 75 or over had a seven times higher risk of presenting cognitive complaints than people aged 50-64 (OR 7.64; 95% CI 1.17-49.72  $p=0.033$ ), and that illiteracy (OR=3.39; 95% CI 1.17-49.72  $p=0.004$ ) and depression (OR=2.36; 95% CI 1.10-5.05,  $p=0.027$ ) are variables associated with memory losses (HARSI; BENKSIM; CHERKAOUI, 2023).

Our study pointed out that modifiable risk factors such as hypertension, smoking and physical inactivity, are more frequent in individuals with depression. Moreover, we found that depression is associated to these conditions. These risk factors were also reported as potentially modifiable risk factors for dementia, in addition to nine other risk factors, capable of to reduce dementia by up to 40% (LIVINGSTON et al., 2020). In Brazil, the gateway to health services are family health units in primary care, where these risk factors can be detected and treated. Addressing cognitive decline is the responsibility of a multidisciplinary team in primary care (COSTA; SPINILENELE; OLIVEIRA, 2019; MICHELET et al., 2020; ) Considering that cognitive decline in primary care is "underdetected, underdiagnosed, underrevealed, undertreated and undermanaged" (PRINCE; KARAGIANNIDOU, 2016), dementia should be screened with clinical assessment, brief cognitive testing, basic laboratory tests, and structural neuroimaging as appropriate.

This study has some limitations. The first concerns the fact that modern neuroimaging and pathophysiological biomarkers (e.g., CSF Tau, P-Tau, and A $\beta$ 42) were not available.

Therefore, we opted for syndromic diagnosis to categorize cognitive groups. Furthermore, the patients were not subjected to a formal interview with a psychiatrist.

Despite these caveats, our study demonstrated the impact of depression on cognitive decline and provides useful data for the training of primary care professionals for the diagnosis and the clinical management of patients with cognitive decline, depression and their risk factors. More studies should be carried to explore the relationship between depression and the dementia *continuum* in primary health care in low-to middle-income countries.

## REFERENCES

- Abdullah, S., Critchfield, M., Maltby, J., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2022). Improving Diagnosis of Functional Cognitive Impairment in Younger Adults in Primary Care: Validation of Cognitive Screening Tools and the 4-Item Geriatric Depression Scale. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 86(4), 1797–1804. <https://doi.org/10.3233/JAD-215552>
- Abdulrahman, H., Richard, E., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., & van Dalen, J. W. (2022). Sex Differences in the Relation Between Subjective Memory Complaints, Impairments in Instrumental Activities of Daily Living, and Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 85(1), 283–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-215191>
- Almeida, Osvaldo P. e Almeida, Shirley A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 1999, v. 57, n. 2B [Acessado 22 Outubro 2023], pp. 421-426. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013>>. Epub 06 Dez 2000. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013>.
- Alsebayel, F. M., Alangari, A. M., Almubarak, F. H., & Alhamwy, R. (2022). Prevalence of Dementia and Its Associated Risk Factors Among Geriatric Patients Visiting Primary Healthcare Centers in Riyadh, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, 14(4), e24394. <https://doi.org/10.7759/cureus.24394>
- Baek, S. U., & Yoon, J. H. (2023). Depressive Symptomatology as a Predictor of Cognitive Impairment: Evidence from the Korean Longitudinal Study of Aging (KLOSA), 2006-2020. *Bio Hu*, X., Meiberth, D., Newport, B., & Jessen, F. (2015). Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*, 12(3), 266–277. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150302154914>
- Bertola, L., Suemoto, C. K., Aliberti, M. J. R., Gomes Gonçalves, N., Pinho, P. J. M. R., Castro-Costa, E., Lima-Costa, M. F., & Ferri, C. P. (2023). Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in a Large and Diverse Nationally Representative Sample: The ELSI-Brazil Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 78(6), 1060–1068. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad025>
- Bielak, A. A., Gerstorf, D., Kiely, K. M., Anstey, K. J., & Luszcz, M. (2011). Depressive symptoms predict decline in perceptual speed in older adulthood. *Psychology and aging*, 26(3), 576–583. <https://doi.org/10.1037/a0023313>
- Bomfim, A., Chagas, N., Leal, L. R., Pessoa, R., Ferreira, B., & Chagas, M. (2021). Cognitive performance of older adults with a low level of education with and without depression. *Dementia & neuropsychologia*, 15(1), 121–127. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010013>
- Borelli, W. V., Zimmer, E. R., Bieger, A., Coelho, B., Pascoal, T. A., Chaves, M. L. F., Amariglio, R., & Castilhos, R. M. (2022). Subjective cognitive decline in Brazil: Prevalence and association with dementia modifiable risk factors in a population-based study. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 14(1), e12368. <https://doi.org/10.1002/dad2.12368>

Brucki, Sonia M.D. et al. Sugestões para o USO do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2003, v. 61, n. 3B [Acessado 25 Agosto 2021], pp. 777-781. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>>. Epub 12 Nov 2003. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X20030005000>

Brzezińska, A., Bourke, J., Rivera-Hernández, R., Tsolaki, M., Woźniak, J., & Kaźmierski, J. (2020). Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *Current Alzheimer research*, 17(1), 16–28. <https://doi.org/10.2174/1567205017666200217104114>

Camacho-Conde, J. A., & Galán-López, J. M. (2020). Depression and Cognitive Impairment in Institutionalized Older Adults. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 49(1), 107–120. <https://doi.org/10.1159/000508626>

Carvalho, V. A. (2009) Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R): adaptação transcultural, dados normativos de idosos cognitivamente saudáveis e de aplicabilidade como instrumento de avaliação cognitiva breve para participantes com doença de Alzheimer. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina (neurologia). Universidade de São Paulo.

César-Freitas, K. G., Suemoto, C. K., Power, M. C., Brucki, S., & Nitrini, R. (2021). Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.12423. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12423>

Chan, J., Chan, T. K., Kwok, T., Wong, S., Lee, A., & Tsoi, K. (2020). Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Age and ageing*, 49(5), 738–747. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa063>

Chu, C., Pan, W., Ren, Y., Mao, P., Yang, C., Liu, C., & Tang, Y. L. (2023). Executive function deficits and medial temporal lobe atrophy in late-life depression and Alzheimer's disease: a comparative study. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1243894. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1243894>

Connors, M. H., Teixeira-Pinto, A., Ames, D., Woodward, M., & Brodaty, H. (2023). Apathy and depression in mild cognitive impairment: distinct longitudinal trajectories and clinical outcomes. *International psychogeriatrics*, 35(11), 633–642. <https://doi.org/10.1017/S1041610222001089>

Coon, D. W., & Gómez-Morales, A. (2023). Modifiable Risk Factors for Brain Health and Dementia and Opportunities for Intervention: A Brief Review. *Clinical gerontologist*, 46(2), 143–154. <https://doi.org/10.1080/07317115.2022.2114396>

Costa, G. D. D., Spineli, V. M. C. D., & Oliveira, M. A. C. (2019). Professional education on dementias in Primary Health Care: an integrative review. *Revista brasileira de enfermagem*, 72(4), 1086–1093. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0652>



Culpepper, L., Lam, R. W., & McIntyre, R. S. (2017). Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 1383–1394. <https://doi.org/10.4088/JCP.tk16043ah5c>

Dening K. H. (2023). Modifiable and non-modifiable risk factors for dementia: what primary care nurses need to know. *British journal of community nursing*, 28(9), 430–438. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2023.28.9.430>

Dias FLDC, Teixeira AL, Guimarães HC, Barbosa MT, Resende EPF, Beato RG, Carmona KC, Caramelli P. Accuracy of the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15) in a community-dwelling oldest-old sample: the Pietà Study. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017 Oct-Dec;39(4):276-279. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0046. PMID: 29267511.

Dotson, V. M., Resnick, S. M., & Zonderman, A. B. (2008). Differential association of concurrent, baseline, and average depressive symptoms with cognitive decline in older adults. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(4), 318–330. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181662a9c>

Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. (2020). Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, 30(4), 461–476. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09436-6>

Ferreira-Filho, S. F., Borelli, W. V., Sguario, R. M., Biscaia, G. F., Müller, V. S., Vicentini, G., Schilling, L. P., & Silveira, D. S. D. (2021). Prevalence of dementia and cognitive impairment with no dementia in a primary care setting in southern Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 79(7), 565–570. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0410>

Fiore, V., Marci, M., Poggi, A., Giagulli, V. A., Licchelli, B., Iacoviello, M., Guastamacchia, E., De Pergola, G., & Triggiani, V. (2015). The association between diabetes and depression: a very disabling condition. *Endocrine*, 48(1), 14–24. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0323-x>

Formánek, T., Csajbók, Z., Wolfová, K., Kučera, M., Tom, S., Aarsland, D., & Cermakova, P. (2020). Trajectories of depressive symptoms and associated patterns of cognitive decline. *Scientific reports*, 10(1), 20888. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77866-6>

Freiheit, E. A., Hogan, D. B., Eliasziw, M., Patten, S. B., Demchuk, A. M., Faris, P., Anderson, T., Galbraith, D., Parboosingh, J. S., Ghali, W. A., Knudtson, M., & Maxwell, C. J. (2012). A dynamic view of depressive symptoms and neurocognitive change among patients with coronary artery disease. *Archives of general psychiatry*, 69(3), 244–255. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1361>

Gathright, E. C., Goldstein, C. M., Josephson, R. A., & Hughes, J. W. (2017). Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 94, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.01.010>

Ginsberg, T. B., Powell, L., Emrani, S., Wasserman, V., Higgins, S., Chopra, A., Cavalieri, T. A., & Libon, D. J. (2019). Instrumental Activities of Daily Living, Neuropsychiatric Symptoms, and Neuropsychological Impairment in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 119(2), 96–101. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.015>

- Gregory, E., Torres, I. J., Ge, R., Blumberger, D. M., Downar, J. H., Daskalakis, Z. J., Lam, R. W., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*, 274, 593–601. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.101>
- Harsi, E. M. E., Benksim, A., & Cherkaoui, M. (2023). Cognitive complaints in older adults in primary care and associated factors. *Dementia & neuropsychologia*, 17, e20220096. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0096>
- Hussain, M., Kumar, P., Khan, S., Gordon, D. K., & Khan, S. (2020). Similarities Between Depression and Neurodegenerative Diseases: Pathophysiology, Challenges in Diagnosis and Treatment Options. *Cureus*, 12(11), e11613. <https://doi.org/10.7759/cureus.11613>
- Invernizzi, S., Simoes Loureiro, I., Kandana Arachchige, K. G., & Lefebvre, L. (2021). Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 50(5), 414–424. <https://doi.org/10.1159/000519453>
- Jang, S., Numbers, K., Lam, B. C. P., Sachdev, P. S., Brodaty, H., & Reppermund, S. (2022). Performance-Based vs Informant-Reported Instrumental Activities of Daily Living in Predicting Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 23(8), 1342–1347.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.09.020>
- Jellinger K. A. (2023). The heterogeneity of late-life depression and its pathobiology: a brain network dysfunction disorder. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 130(8), 1057–1076. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02648-z>
- John, A., Patel, U., Rusted, J., Richards, M., & Gaysina, D. (2019). Affective problems and decline in cognitive state in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 49(3), 353–365. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001137>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta neuropathologica*, 134(2), 171–186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1970). Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist*, 10(1), 20–30. [https://doi.org/10.1093/geront/10.1\\_part\\_1.2](https://doi.org/10.1093/geront/10.1_part_1.2)
- Kobayashi, L. C., Farrell, M. T., Langa, K. M., Mahlalela, N., Wagner, R. G., & Berkman, L. F. (2021). Incidence of Cognitive Impairment during Aging in Rural South Africa: Evidence from HAALSI, 2014 to 2019. *Neuroepidemiology*, 55(2), 100–108. <https://doi.org/10.1159/000513276>
- Kobayashi, L. C., Morris, E. P., Harling, G., Farrell, M. T., Kabeto, M. U., Wagner, R. G., & Berkman, L. F. (2022). Subjective social position and cognitive function in a longitudinal cohort of older, rural South African adults, 2014–2019. *Journal of epidemiology and community health*, 76(4), 385–390. <https://doi.org/10.1136/jech-2021-217059>

Koyama, A. K., Hora, I. A., Bullard, K. M., Benoit, S. R., Tang, S., & Cho, P. (2023). State-Specific Prevalence of Depression Among Adults With and Without Diabetes - United States, 2011-2019. *Preventing chronic disease*, 20, E70. <https://doi.org/10.5888/pcd20.220407>

Kuiper, J. S., Smidt, N., Zuidema, S. U., Comijs, H. C., Oude Voshaar, R. C., & Zuidersma, M. (2020). A longitudinal study of the impact of social network size and loneliness on cognitive performance in depressed older adults. *Aging & mental health*, 24(6), 889–897. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1571012>

Leung, D. K. Y., Chan, W. C., Spector, A., & Wong, G. H. Y. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(9), 1330–1344. <https://doi.org/10.1002/gps.5556>

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* (London, England), 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

Mank, A., Rijnhart, J. J. M., van Maurik, I. S., Jönsson, L., Handels, R., Bakker, E. D., Teunissen, C. E., van Berckel, B. N. M., van Harten, A. C., Berkhof, J., & van der Flier, W. M. (2022). A longitudinal study on quality of life along the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01075-8>

Martiny, Camila et al. Tradução e adaptação transcultural da versão brasileira do Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI). *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [online]. 2011, v. 38, n. 1 [Acessado 12 Outubro 2021], pp. 08-12. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832011000100003>>. Epub 14 Abr 2011. ISSN 1806-938X. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832011000100003>.

Mattos, P., Lino, V., Rizo, L., Alfano, A., Araújo, C., & Raggio, R. (2003). Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 61(4), 920–924. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000600006>

Michelet, M., Lund, A., Strand, B. H., Engedal, K., Selbaek, G., & Bergh, S. (2020). Characteristics of patients assessed for cognitive decline in primary healthcare, compared to patients assessed in specialist healthcare. *Scandinavian journal of primary health care*, 38(2), 107–116. <https://doi.org/10.1080/02813432.2020.1753334>

Morgese, M. G., & Trabace, L. (2019). Monoaminergic System Modulation in Depression and Alzheimer's Disease: A New Standpoint?. *Frontiers in pharmacology*, 10, 483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00483>

Muñoz, R. F., Ying, Y. W., Bernal, G., Pérez-Stable, E. J., Sorensen, J. L., Hargreaves, W. A., Miranda, J., & Miller, L. S. (1995). Prevention of depression with primary care patients: a randomized controlled trial. *American journal of community psychology*, 23(2), 199–222. <https://doi.org/10.1007/BF02506936>

- Paddick, S. M., Gray, W. K., McGuire, J., Richardson, J., Dotchin, C., & Walker, R. W. (2017). Cognitive screening tools for identification of dementia in illiterate and low-educated older adults, a systematic review and meta-analysis. *International psychogeriatrics*, 29(6), 897–929. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001976>
- Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Zuckerman, H., Rong, C., Mansur, R. B., Fus, D., Subramaniapillai, M., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2019). Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS spectrums*, 24(1), 22–29. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001207>
- Parra, M. A., Baez, S., Allegri, R., Nitri, R., Lopera, F., Slachevsky, A., Custodio, N., Lira, D., Piguet, O., Kumfor, F., Huepe, D., Cogram, P., Bak, T., Manes, F., & Ibanez, A. (2018). Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*, 90(5), 222–231. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004897>
- Parra, M. A., Orellana, P., Leon, T., Victoria, C. G., Henriquez, F., Gomez, R., Avalos, C., Damian, A., Slachevsky, A., Ibañez, A., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Yokoyama, J. S., Piña-Escudero, S. D., Cochran, J. N., Matallana, D. L., Acosta, D., Allegri, R., Arias-Suárez, B. P., Barra, B., ... Duran-Aniotz, C. (2023). Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(2), 721–735. <https://doi.org/10.1002/alz.12757>
- Pereira, M. L., de Vasconcelos, T. H. F., de Oliveira, A. A. R., Campagnolo, S. B., Figueiredo, S. O., Guimarães, A. F. B. C., Barbosa, M. T., de Miranda, L. F. J. R., Caramelli, P., & de Souza, L. C. (2021). Memory complaints at primary care in a middle-income country: clinical and neuropsychological characterization. *Dementia & neuropsychologia*, 15(1), 88–97. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010009>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Jr, Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323–329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Pink, A., Krell-Roesch, J., Syrjanen, J. A., Vassilaki, M., Lowe, V. J., Vemuri, P., Stokin, G. B., Christianson, T. J., Kremers, W. K., Jack, C. R., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2022). A longitudinal investigation of A $\beta$ , anxiety, depression, and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 18(10), 1824–1831. <https://doi.org/10.1002/alz.12504>
- Prince M, Karagiannidou M. The role of primary care in the dementia healthcare system. *World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future*, 2016. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2016.pdf>
- Rolandi, E., Zaccaria, D., Vaccaro, R., Abbondanza, S., Pettinato, L., Davin, A., & Guaita, A. (2020). Estimating the potential for dementia prevention through modifiable risk factors elimination in the real-world setting: a population-based study. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00661-y>
- Santos, M. A. O., Bezerra, L. S., Carvalho, A. R. M. R., & Brainer-Lima, A. M. (2018). Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance

imaging studies. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 40(4), 369–378. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130>

Sarmiento, A.L.R. (2009) A Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA) foi desenvolvida como um instrumento breve de rastreio para deficiência cognitiva leve. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo

Schilling, T. M., Bossert, M., Weisbrod, M., & Aschenbrenner, S. (2021). Kognitive Störungen bei Patienten mit Depression [Cognitive impairments in patients with depression]. *Der Nervenarzt*, 92(3), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01074-4>

Shulman K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *International journal of geriatric psychiatry*, 15(6), 548–561. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u)

Steffens, D. C., Fahed, M., Manning, K. J., & Wang, L. (2022). The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: a review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Translational psychiatry*, 12(1), 525. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02292-3>

Suddell, S., Mahedy, L., Skirrow, C., Penton-Voak, I. S., Munafò, M. R., & Wootton, R. E. (2023). Cognitive functioning in anxiety and depression: results from the ALSPAC cohort. *Royal Society open science*, 10(8), 221161. <https://doi.org/10.1098/rsos.221161>

Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E., Rodriguez, R. D., Leite, R. E., Soterio, L., Brucki, S. M., Spera, R. R., Cippiciani, T. M., Farfel, J. M., Chiavegatto Filho, A., Naslavsky, M. S., Zatz, M., Pasqualucci, C. A., Jacob-Filho, W., Nitrini, R., & Grinberg, L. T. (2017). Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS medicine*, 14(3), e1002267. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002267>

Suemoto, C. K., Mukadam, N., Brucki, S. M. D., Caramelli, P., Nitrini, R., Laks, J., Livingston, G., & Ferri, C. P. (2023). Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(5), 1849–1857. <https://doi.org/10.1002/alz.12820>

Szyszkowska, J., & Bala, A. (2023). The impact of depressive symptomology, rumination and objective memory performance on subjective cognitive complaints. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 190, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.05.351>

Thyrian, J. R., Hertel, J., Wucherer, D., Eichler, T., Michalowsky, B., Dreier-Wolfgramm, A., Zwingmann, I., Kilimann, I., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2017). Effectiveness and Safety of Dementia Care Management in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 74(10), 996–1004. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2124>

Wong, B., Ismail, Z., & Goodarzi, Z. (2022). Detecting depression in persons living with mild cognitive impairment: a systematic review. *International psychogeriatrics*, 34(5), 453–465. <https://doi.org/10.1017/S1041610222000175>

Yassuda, M. S., da Silva, H. S., Lima-Silva, T. B., Cachioni, M., Falcão, D., Lopes, A., Batistoni, S., & Neri, A. L. (2017). Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dementia & neuropsychologia*, 11(1), 48–53. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010008>

Zacková, L., Jáni, M., Brázdil, M., Nikolova, Y. S., & Marečková, K. (2021). Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *NeuroImage. Clinical*, 32, 102830. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102830>

Zhang, J., Liu, Y., Lan, K., Huang, X., He, Y., Yang, F., Li, J., Hu, Q., Xu, J., & Yu, H. (2021). Gray Matter Atrophy in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 627919. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.627919>

Zhang, Y., Chen, Y., & Ma, L. (2018). Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 47, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.022>

## Tables

**TABLE 1.** Demographic and Clinical data (medications and comorbidities) for the study population (mean  $\pm$  standard deviation)

<b>Variables</b>	<b>Total Sample (n = 246)</b>	<b>With Depression (97 = 39.4%)</b>	<b>Without Depression (149 = 60.6%)</b>	<b>Comparison (Chi- Square test) With depression vs Without depression</b>
<b>Age (years)</b>	67 $\pm$ 9.3	66.5 $\pm$ 9.9	6.3 $\pm$ 8.8	*p = 0.147
<b>Sex (Male/Female)</b>	56/190	16/81	40/109	p = 0.058
<b>Marital state (Married)</b>	122 (51.2%)	46 (47.4%)	80 (53.7%)	p = 0.593
<b>Schooling (years)</b>	7.4 $\pm$ 5.2	6.7 $\pm$ 5.0	7.8 $\pm$ 5.2	* p = 0.127
<b>Family income (minimum wage)</b>	1 a 2 (54.9%)	62 (63.9%)	73 (49%)	p = 0.108
<b>MEDICATIONS</b>				
<i>Proton pump inhibitor</i>	20 (8.1%)	3 (3.1%)	3 (2.0%)	p <0.001
<i>Antidepressant</i>	52 (27.2%)	34 (35.1%)	33 (22.1%)	p = 0.034
<i>AAS</i>	30 (12.2%)	17 (17.5%)	13 (8.7%)	p = 0.039
<i>Benzodiazepine</i>	41 (16.7%)	21 (21.6%)	20 (14.8%)	p = 0.091
<b>COMORBIDITIES</b>				
<i>Alcohol use</i>	50 (20.3%)	12 (12.4%)	38 (25.5%)	p = 0.029
<i>Tabagism</i>	22 (8.9%)	11 (11.3%)	11 (7.4%)	p = 0.288
<i>Hypertension</i>	126 (51.2%)	59 (60.9%)	67 (45.0%)	p = 0.002
<i>Diabetes</i>	55 (22.4%)	26 (26.8%)	29 (19.5%)	p = 0.177
<i>Dyslipidemia</i>	55 (22.4%)	27 (27.8%)	28 (18.8%)	p = 0.093
<i>Hypothyroidism</i>	54 (22.0%)	20 (20.6%)	34 (22.8%)	p = 0.684
<i>Physical activity</i>	136 (55.3%)	35 (36.1%)	101 (67.8%)	p <0.001

\* p &lt; 0,05 – Mann-Whitney Test

**TABLE 2.** Neuropsychological data (mean  $\pm$  standard deviation) for clinical groups

<b>Variables</b>	<b>Total Sample (n = 246)</b>	<b>With Depression (97 = 39.4%)</b>	<b>Without Depression (149 = 60.6%)</b>	<b>Comparison (Mann- Whitney test) With depression vs Without depression</b>
<b>MAC-Q</b>	27.7 $\pm$ 4.5	29.9 $\pm$ 4.4	26.3 $\pm$ 4.0	p < 0.001
<b>MMSE</b>	24.5 $\pm$ 4.2	23.3 $\pm$ 4.8	25.3 $\pm$ 3.5	p < 0.001
<b>ACE-R</b>	73.1 $\pm$ 16.2	67.4 $\pm$ 16.9	76.8 $\pm$ 14.7	p < 0.001
<b>MoCA</b>	20.5 $\pm$ 5.7	19.4 $\pm$ 5.6	21.2 $\pm$ 5.7	p = 0.011
<b>Figure Memory Test (Recall 5')</b>	7.5 $\pm$ 2.1	7.2 $\pm$ 2.28	7.7 $\pm$ 2.1	p = 0.030
<b>Verbal Fluency (Animals)</b>	13.0 $\pm$ 4.7	15.9 $\pm$ 3.4	13.5 $\pm$ 4.7	p < 0.001
<b>Clock Drawing Test</b>	3.9 $\pm$ 1.4	3.6 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.2	p = 0.018
<b>FAQ</b>	2.65 $\pm$ 5.5	4.8 $\pm$ 6.7	1.2 $\pm$ 3.9	p < 0.001
<b>Geriatric Depression Scale</b>	5.2 $\pm$ 3.6	8.9 $\pm$ 2.6	2.8 $\pm$ 1.4	p < 0.001
<b>Geriatric Anxiety Inventory</b>	9.1 $\pm$ 6.2	14.5 $\pm$ 4.2	5.6 $\pm$ 4.6	p < 0.001

**Legend:** MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; MMSE: Mental State Mini Exam; Addenbroocke Cognitive Exam-Revised; MoCA: Montreal Cognitive Assessment FAQ: Functional Activity Questionnaire;

The comparison between groups was performed using the Mann-Whitney test.

\* p < 0.05



**TABLE 3.** Diagnostic classification for clinical groups




<b>Variables</b>	<b>Total Sample (n = 246)</b>	<b>With Depression (97 = 39.4%)</b>	<b>Without Depression (149 = 60.6%)</b>	<b>Comparison Chi- Squadre test) With depression vs Without depression</b>
<b>Normal Cognition</b>	56 (22.8 %)	23 (16.2%)	33 (31.7% <sup>a</sup> )	p < 0.001 (-2.8/2.8)*
<b>Subjective Cognitive Decline</b>	73 (29.7 %)	38 (26.8%)	35 (33.7%)	p < 0.001 (-1.4/1.4)*
<b>Mild Cognitive Impairment</b>	90 (36.6 %)	58 (40.8%)	32 (30.8%)	p < 0.001 (-1.0/1.0)*
<b>Dementia</b>	26 (11 %)	23 (16.2%)	4 (3.8% <sup>a</sup> )	p < 0.001 (-4.3/4.3)*

\* *Adjusted residuals*

**TABLE 04.** Correlations between neuropsychological tests

Variables	GDS		GAI		MAC-Q		MMSE	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Age</b>	-0.056	0.382	-0.138	0.031	-0.045	0.481	-0.338	<0.001
<b>Schooling</b>	-0.185	0.004	-0.198	0.002	-0.097	0.129	0.476	<0.001
<b>MAC-Q</b>	0.490	<0.001	0.396	<0.001	-	-	-0.139	0.030
<b>IADL</b>	0.499	<0.001	0.453	<0.001	0.298	<0.001	-0.515	<0.001
<b>GDS</b>	-	-	0.752	<0.001	0.490	<0.001	-0.241	<0.001
<b>GAI</b>	0.752	<0.001	-	-	0.396	<0.001	-0.274	<0.001
<b>Late Memory</b>	-0.121	0.057	-0.043	0.505	-0.033	0.607	0.421	<0.001
<b>CDT</b>	-0.156	0.015	-0.140	0.028	-0.021	0.743	0.583	<0.001
<b>Semantic verbal fluency</b>	-0.298	<0.001	-0.301	<0.001	-0.178	0.005	0.515	<0.001
<b>MoCA</b>	-0.192	0.003	-0.209	<0.001	-0.082	0.202	0.758	<0.001
Attention	-0.186	0.003	-0.227	<0.001	-0.078	0.222	0.673	<0.001
Visual-executive	-0.193	0.002	-0.208	0.001	-0.059	0.359	0.624	<0.001
Language	-0.151	0.018	-0.184	0.004	0.015	0.818	0.530	<0.001
Memory	-0.085	0.182	-0.097	0.131	-0.081	0.204	0.394	<0.001
Guidance	-0.148	0.020	-0.126	0.049	-0.159	0.012	0.536	<0.001
<b>ACE-R</b>	-0.330	<0.001	-0.357	<0.001	-0.103	0.108	0.842	<0.001
Attention/concent.	-0.073	0.254	-0.102	0.111	0.020	0.759	0.290	<0.001
Memory	-0.216	<0.001	-0.263	<0.001	-0.077	0.228	0.579	<0.001
Fluency	-0.352	<0.001	-0.351	<0.001	-0.172	0.007	0.601	<0.001
Language	-0.85	0.185	-0.117	0.066	0.027	0.670	0.567	<0.001
Visual-spatial	-0.114	0.075	-0.110	0.084	-0.022	0.731	0.611	<0.001
<b>MMSE</b>	-0.260	<0.001	-0.274	<0.001	-0.139	0.030	-	-

**Legend:** MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-R – Addenbrooke cognitive examination; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; CDT – Clock Drawing Test; FAQ – Functional activities questionnaire, GDS – Geriatric Depression Scale; GAI – Geriatric Anxiety Inventory.  $r$ =Spearman correlation coefficient.

	<b>No statistical correlation</b>		<b>Moderate correlation</b>
	Very weak correlation		Strong correlation
	Weak correlation		

**TABLE 05.** Multinomial logistic regression model for the depression outcome.

Category	Variable	p Value	OR	IC 95% OR	
				Inferior limit	Upper limit
No depression	Gender (Feminine)	0.034	0.444	0.209	0.941
	Normal Cognitive	<0.001	14.201	4.264	47.297
	SCD	<0.001	10.707	3.223	35.572
	MCI	0.001	6.228	2.029	19.120
	Physical activity	0.45	0.467	0.222	0.983
	Normal GAI	<0.001	37.914	12.311	116.762
	Lack of previous anxiety	0.001	4.304	1.770	10.467
	Not using AAS	0.026	3.076	1.145	8.265

**Legend:** SCD=subjective cognitive decline; MCI=mild cognitive impairment; GAI-Geriatric Anxiety Inventory; OR=Odds Ratio; CI=Confidence interval; OR=Odds Ratio; CI=Confidence interval; Reference category: Dementia; R2 Nagelkerke=0.580.

## DISCUSSÃO GERAL DA TESE

A queixa de perda de memória é um sintoma frequente relatado na atenção primária a saúde e as causas são diversas, sejam de origem neurodegenerativa, ou de causas potencialmente reversíveis. Deste modo, este estudo justifica-se pelos seus objetivos de (1) investigar os fatores associados aos desfechos cognitivo e funcional de indivíduos com queixa de memória num estudo longitudinal e (2) analisar os correlatos cognitivos em indivíduos com depressão na atenção primária à saúde. Cumpre ressaltar a escassez de estudos realizados no cenário da atenção primária à saúde, em países em desenvolvimento, visto que a maior parte dos dados advêm de estudos conduzidos em populações altamente escolarizadas e caucasianas de países desenvolvidos. Cada vez mais se reconhece a necessidade de se produzirem dados em populações diversas tanto do ponto de vista étnico, quanto socioeconômico e cultural (PARRA et al., 2018). Assim, esta tese se imiscui no escopo geral de um esforço internacional de investigação de declínio cognitivo em países de baixa-média renda e de populações não-caucasianas, pouco escolarizadas.

O Estudo 1 identificou o *continuum* sindrômico da demência (normalidade cognitiva, declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência), durante o acompanhamento longitudinal de 4 anos, com indivíduos progredindo, para o subseqüente nível de maior gravidade na classificação sindrômica. Tais achados corroboram resultados obtidos em estudos nacionais e internacionais (JESSEN et al., 2020; LAO et al., 2021; ZULIANI et al., 2021; PARRA et al., 2022; CÉSAR-FREITAS et al., 2023; FORNO et al., 2023). A idade avançada, baixo escore no MEEM e altos valores no MAC-Q foram preditores de declínio cognitivo, o que também está em concordância com a literatura (ALBERT et al., 2018; VIEIRA et al., 2019; JIA et al., 2020; HAYASHIDA et al., 2021; FERREIRA-FILHO et al., 2021). Ressalte-se que esses dados se inserem em um conceito moderno dos transtornos cognitivos associados ao envelhecimento. Durante muito tempo, o conceito de demência vigorou como um construto estanque, estático. Com o advento dos estudos longitudinais em pacientes com CCL e, mais recentemente, em indivíduos com DCS, concebe-se a demência como um construto dinâmico, do ponto de vista clínico, precedido por fases pré-demenciais (DCS e CCL). A relevância dessa conceituação moderna é que se permite identificar indivíduos passíveis de intervenção para prevenção de demência. Nessa perspectiva, como resultado de destaque do Estudo 1, observou-se melhora funcional de alguns indivíduos, possivelmente, pelo

tratamento de causas reversíveis como hipovitaminose B12 e os transtornos de humor. Causas tratáveis de declínio cognitivo devem ser identificadas e tratadas precocemente, podendo trazer prejuízos permanentes se não sofrerem intervenções adequadas (WANG et al., 2022). A atenção primária à saúde é, por excelência, o panorama para diagnóstico precoce e para prevenção de demência.

O Estudo 2 demonstrou que indivíduos com depressão apresentaram piores desempenhos cognitivos do que aqueles sem depressão. De modo similar, confirmou-se que pacientes com declínio cognitivo (CCL e demência) são mais comuns entre indivíduos deprimidos do que entre não deprimidos, pareados para sexo, idade, escolaridade e nível econômico. Investigar a base neurobiológica pela qual a depressão se associa ao declínio cognitivo foge ao escopo desta tese, mas os resultados do Estudo 2 reforçam a necessidade de acompanhamento médico cuidadoso dos idosos com depressão, visto que têm mais comorbidades e pior desempenho cognitivo-funcional. Por outro lado, o Estudo 2 traz à tona um dado de alto interesse em saúde pública: apenas 22% dos participantes foram classificados como cognitivamente saudáveis, de modo que a maioria se inseriu em uma das categorias do *continuum* de demência. Constata-se, assim, uma situação de subdiagnóstico de transtornos cognitivos na atenção primária, ao menos na população deste estudo. Trata-se de informação que reforça que as equipes de saúde devem ter alta suspeição de declínio cognitivo, sugerindo a necessidade de busca ativa desses pacientes, por meio de recursos diagnósticos apropriados. Fatores de risco para o declínio cognitivo e funcional devem ser evidenciados e identificados precocemente, para que esses indivíduos recebam intervenções adequadas em tempo oportuno. Tais dados alinham-se a Livingston et al. (2020), que elencaram 12 fatores de riscos modificáveis para a prevenção de demência ao longo da vida, que podem reduzir ou retardar cerca de 40% das demências mundiais; dentre eles, está o tratamento da depressão. O potencial de prevenção é maior em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde encontramos maior prevalência de demências. A escolaridade, a hipertensão e a perda auditiva devem ser alvos prioritários de prevenção (SUEMOTO et al., 2023).

### Limitações dos Estudos

Embora os dados destes estudos sejam altamente relevantes, existem limitações que devem ser claramente destacadas.

A primeira questão diz respeito ao fato de não terem sido recolhidos dados de neuroimagem e biomarcadores (Tau, P-Tau e A $\beta$ 42) dos indivíduos que constituíram esta

amostra, devido a restrições orçamentárias e à dificuldade da realização desses exames na atenção primária. Esta investigação é particularmente valiosa para pacientes que sofrem de DCS. De fato, numerosos estudos (VISSER et al., 2009; JESSEN et al., 2014) identificaram características biológicas da DA em pacientes com DCS, reforçando o continuum DCS-CCL-demência. Deste modo, optamos pelo diagnóstico sindrômico para a categorização dos grupos cognitivos.

Outra limitação importante deste estudo é o método de seleção da amostra. Selecionamos uma amostra de conveniência coletada em um período de tempo pré-determinado (série consecutiva de pacientes ao longo de um ano) que apresentavam queixa de memória e se dispuseram a participar. Nesse sentido, pode ser útil realizar um cálculo amostral antes de iniciar o estudo, bem como uma definição da amostra a partir de dados sociodemográficos locais, o que conferiria valor epidemiológico ao estudo. Contudo, É importante ressaltar que a amostra deste estudo foi semelhante à utilizada em outros estudos citados nesta tese. Um dos problemas da avaliação do DCS é que os pacientes com anosognosia são incapazes de reconhecer seus próprios déficits. Portanto, é provável que não tenhamos incluído indivíduos com déficit de memória que desconheciam isso durante consultas médicas na atenção primária.

Este trabalho utiliza instrumentos de diagnóstico simples e acessíveis aos médicos generalistas. Deste modo, os participantes não receberam avaliação formal de neuropsicólogos, neurologistas e psiquiatras. Possivelmente, os participantes poderiam ser reclassificados em outros grupos diagnósticos se recebessem uma avaliação especializada.

No Estudo 1, reconhecemos o tamanho amostral limitado e a perda de segmento no estudo longitudinal. Alguns participantes morreram ao longo do acompanhamento deste estudo e outros não puderam ser encontrados (mudança de município, cadastros individuais desatualizados na atenção primária; mudança de território e vínculo com a equipe de saúde da família, ou por rejeitarem nova participação). A perda de segmento foi semelhante à do estudo populacional realizado em Tremembé, Brasil, por César-Freitas et al. (2023), que teve perda de 38% de reavaliação dos indivíduos.

No Estudo 2, é importante sublinhar que se trata de um estudo transversal e sem seguimento longitudinal. O acompanhamento longitudinal enriqueceria as análises sobre a importância dos problemas de memória em idosos com e sem depressão.

A ocorrência da pandemia de SARS-COVID19 dificultou o intuito de se fazer o seguimento longitudinal dos pacientes do Estudo 2, já durante o tempo de realização desta tese.

Cabe salientar que o seguimento longitudinal dos indivíduos da amostra do Estudo 2 é foco para estudos prospectivos, para avaliação progressiva dos indivíduos e comparação dos

perfis neuropsicológicos, clínicos e funcionais, com intuito de compreender o estado de humor e a progressão/regressão do comprometimento cognitivo no idoso.

É importante que sejam realizados outros estudos que sejam capazes de mensurar a relação entre a depressão e a existência de biomarcadores positivos para demência na atenção primária à saúde, bem como para investigar alterações imaginológicas e ou alterações laboratoriais, como causas possíveis de demências potencialmente reversíveis. Ainda, ressalta-se a importância da capacitação de profissionais na atenção primária para o manejo diagnóstico e clínico do paciente com declínio cognitivo e a identificação precoce de fatores de risco para demência e declínio cognitivo. Pretendemos fazer o acompanhamento prospectivo da população deste estudo, de modo a melhor compreender os desfechos e o impacto da depressão na cognição desses indivíduos.

## CONCLUSÃO GERAL

Esta tese investigou a queixa de memória em pacientes assistidos na atenção primária à saúde, em um país em desenvolvimento. Apesar dos limites metodológicos, trata-se de contribuição à literatura, visto que são poucos os estudos conduzidos além dos países de alta renda, de populações majoritariamente caucasianas e altamente escolarizadas.

Identificamos fatores de risco associados ao declínio cognitivo e corroboramos a necessidade de se tratarem fatores de risco para demência, bem como a depressão, que se associou a déficits cognitivo-funcionais.

A atenção primária à saúde é o cenário ideal para o rastreamento cognitivo de perda de memória e os fatores de risco a ela associados. O *continuum* sindrômico da demência (DCS-CCL-demência) deve ser acompanhado longitudinalmente neste cenário, com o intuito de ampliar a assistência ao indivíduo com queixas de memória, otimizando os recursos disponíveis nos níveis primários de atenção, fazendo diagnósticos precoces e possibilitando tratamentos adequados para as causas potencialmente reversíveis de declínio cognitivo.



## REFERÊNCIAS

- Abner, E. L., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Fardo, D. W., Moga, D. C., Ighodaro, E. T., Jicha, G. A., Yu, L., Dodge, H. H., Xiong, C., Woltjer, R. L., Schneider, J. A., Cairns, N. J., Bennett, D. A., & Nelson, P. T. (2017). Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Annals of neurology*, 81(4), 549–559. <https://doi.org/10.1002/ana.24903>
- Acewicz, A., Stępień, T., Felczak, P., Tarka, S., & Wierzba-Bobrowicz, T. (2022). Incidence and morphology of secondary TDP-43 proteinopathies: Part 1. *Folia neuropathologica*, 60(3), 267–276. <https://doi.org/10.5114/fn.2022.120314>
- Albert, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M. I., Soldan, A., Pettigrew, C., Selnes, O., Li, S., & Wang, M. C. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain : a journal of neurology*, 141(3), 877–887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- Andrade, J. M., Andrade, F. C. D., Oliveira, E. J. P., Duarte, Y. A. O., & de Andrade, F. B. (2021). Life expectancy with poor health-related quality of life among Brazilian older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, 94, 104346. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104346>
- Antonioni, A., Raho, E. M., Lopriore, P., Pace, A. P., Latino, R. R., Assogna, M., Mancuso, M., Gragnaniello, D., Granieri, E., Pugliatti, M., Di Lorenzo, F., & Koch, G. (2023). Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11732. <https://doi.org/10.3390/ijms241411732>
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 322(16), 1589–1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Ayenigbara I. O. (2022). Preventive Measures against the Development of Dementia in Old Age. *Korean journal of family medicine*, 43(3), 157–167. <https://doi.org/10.4082/kjfm.21.0030>
- Baciu, M., Banjac, S., Roger, E., Haldin, C., Perrone-Bertolotti, M., Løevenbruck, H., & Démonet, J. F. (2021). Strategies and cognitive reserve to preserve lexical production in aging. *GeroScience*, 43(4), 1725–1765. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00367-5>
- Bai, W., Chen, P., Cai, H., Zhang, Q., Su, Z., Cheung, T., Jackson, T., Sha, S., & Xiang, Y. T. (2022). Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged

50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age and ageing*, 51(8), afac173. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac173>

Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *Lancet* (London, England), 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)

Barbosa, B. J. A. P., Siqueira, J. I., Alves, G. S., Sudo, F. K., Suemoto, C. K., Tovar-Moll, F., Smid, J., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Frota, N. A. F., de Souza, L. C., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Engelhardt, E., & Chaves, M. L. F. (2022). Diagnosis of vascular cognitive impairment: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 53–72. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S104PT>

Bernardes, F. R., Machado, C. K., Souza, M. C., Machado, M. J., & Belaunde, A. (2017). Subjective memory complaints and their relation with verbal fluency in active older people. *Queixa subjetiva de memória e a relação com a fluência verbal em idosos ativos*. *CoDAS*, 29(3), e20160109. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016109>

Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 63(4), 1523–1535. <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>

Blinkouskaya, Y., & Weickenmeier, J. (2021). Brain Shape Changes Associated With Cerebral Atrophy in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 7, 705653. <https://doi.org/10.3389/fmech.2021.705653>

Boeve, B. F., Boxer, A. L., Kumfor, F., Pijnenburg, Y., & Rohrer, J. D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet. Neurology*, 21(3), 258–272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00341-0)

Borelli, Wyllians Vendramini et al. Evaluating subjective cognitive decline: a systematic review of tools available for evaluating cognitive complaints in Portuguese. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2021, v. 79, n. 03 [Accessed 22 October 2023], pp. 238-247. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0153>>. Epub 19 Apr 2021. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0153>.

Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para o cuidado das pessoas idosas no sus: proposta de modelo de atenção integral. XXX Congresso Nacional de Secretarias Municipais De Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014

Brasil. Ministério da Saúde. Cenário Das Doenças Crônicas Não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

Brucki, S. M., & Nitrini, R. (2009). Subjective memory impairment in a rural population with low education in the Amazon rainforest: an exploratory study. *International psychogeriatrics*, 21(1), 164–171. <https://doi.org/10.1017/S1041610208008065>

Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., Rainey-Smith, S., Lautenschlager, N., Rowe, C. C., Savage, G., Villemagne, V. L., Ellis, K. A., & AIBL study (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(7), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>

Buss, S. S., Fried, P. J., Macone, J., Zeng, V., Zingg, E., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., & Bartrés-Faz, D. (2023). Greater cognitive reserve is related to lower cortical excitability in healthy cognitive aging, but not in early clinical Alzheimer's disease. *Frontiers in human neuroscience*, 17, 1193407. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1193407>

Cadar, D., Usher, M., & Davelaar, E. J. (2018). Age-Related Deficits in Memory Encoding and Retrieval in Word List Free Recall. *Brain sciences*, 8(12), 211. <https://doi.org/10.3390/brainsci8120211>

Caffò, A. O., Spano, G., Tinella, L., Lopez, A., Ricciardi, E., Stasolla, F., & Bosco, A. (2022). The Prevalence of Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment and Its Association with Different Lifestyle Factors in a South Italian Elderly Population. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 3097. <https://doi.org/10.3390/ijerph19053097>

Castel, A., Cascón-Pereira, R., & Boada, S. (2021). Memory complaints and cognitive performance in fibromyalgia and chronic pain: The key role of depression. *Scandinavian journal of psychology*, 62(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/sjop.12706>

César, K. G., Brucki, S. M., Takada, L. T., Nascimento, L. F., Gomes, C. M., Almeida, M. C., Oliveira, M. O., Porto, F. H., Senaha, M. L., Bahia, V. S., Silva, T. B., Ianof, J. N., Spíndola, L., Schmidt, M. T., Jorge, M. S., Vale, P. H., Cecchini, M. A., Cassimiro, L., Soares, R. T., Gonçalves, M. R., ... Nitrini, R. (2016). Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer disease and associated disorders*, 30(3), 264–271. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000122>

César-Freitas, K. G., Berardis, A. C. P., Pretto, T. V. M., Viagi, A. M., Lourençon, V., Zanini, L. Y. K., Barbosa, I. C. C., Machado, R. P., Cunha, N. G. M., Watanabe, M. J. L., Cecchini, M. A., Brucki, S. M. D., & Nitrini, R. (2023). Follow-up of participants with subjective cognitive decline from Tremembé epidemiologic study, Brazil. *Dementia & neuropsychologia*, 17, e20220064. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0064>

César-Freitas, K. G., Suemoto, C. K., Power, M. C., Brucki, S., & Nitrini, R. (2021). Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.12423. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12423>

Chang Wong, E., & Chang Chui, H. (2022). *Vascular Cognitive Impairment and Dementia. Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>

Chapman, S., Rentería, M. A., Dworkin, J. D., Garriga, S. M., Barker, M. S., Avila-Rieger, J., Gonzalez, C., Joyce, J. L., Vonk, J. M. J., Soto, E., Manly, J. J., Brickman, A. M., Mayeux, R. P., & Cosentino, S. A. (2023). Association of Subjective Cognitive Decline With Progression

to Dementia in a Cognitively Unimpaired Multiracial Community Sample. *Neurology*, 100(10), e1020–e1027. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201658>

Chatzikostopoulos, A., Moraitou, D., Tsolaki, M., Masoura, E., Papantoniou, G., Sofologi, M., Papaliagkas, V., Kougioumtzis, G., & Papatzikis, E. (2022). Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) and Alzheimer's Disease Dementia (ADD): Using the "Doors and People" Tool to Differentiate between Early aMCI-Late aMCI-Mild ADD Diagnostic Groups. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 12(7), 1768. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071768>

Chen, K. L., Xu, Y., Chu, A. Q., Ding, D., Liang, X. N., Nasreddine, Z. S., Dong, Q., Hong, Z., Zhao, Q. H., & Guo, Q. H. (2016). Validation of the Chinese Version of Montreal Cognitive Assessment Basic for Screening Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), e285–e290. <https://doi.org/10.1111/jgs.14530>

Cheng, Y. W., Chen, T. F., & Chiu, M. J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 491–498. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>

Custodio, N., Wheelock, A., Thumala, D., & Slachevsky, A. (2017). Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 221. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00221>

De Reuck, J., Maurage, C. A., Deramecourt, V., Pasquier, F., Cordonnier, C., Leys, D., & Bordet, R. (2018). Aging and cerebrovascular lesions in pure and in mixed neurodegenerative and vascular dementia brains: a neuropathological study. *Folia neuropathologica*, 56(2), 81–87. <https://doi.org/10.5114/fn.2018.76610>

De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2019). Predicting progression to Alzheimer's disease in subjects with amnesic mild cognitive impairment using performance on recall and recognition tests. *Journal of neurology*, 266(1), 102–111. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9108-0>

de Souza, L. C., Hosogi, M. L., Machado, T. H., Carthery-Goulart, M. T., Yassuda, M. S., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Frota, N. A. F., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Bahia, V. S., & Takada, L. T. (2022). Diagnosis of frontotemporal dementia: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 40–52. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S103PT>

Delrieu, J., Andrieu, S., Pahor, M., Cantet, C., Cesari, M., Ousset, P. J., Voisin, T., Fougère, B., Gillette, S., Carrie, I., & Vellas, B. (2016). Neuropsychological Profile of "Cognitive Frailty" Subjects in MAPT Study. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 3(3), 151–159. <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.94>

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American

Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

Dubois, B., von Arnim, C. A. F., Burnie, N., Bozeat, S., & Cummings, J. (2023). Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimer's research & therapy*, 15(1), 175. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>

Ducharme, S., Dols, A., Laforce, R., Devenney, E., Kumfor, F., van den Stock, J., Dallaire-Théroux, C., Seelaar, H., Gossink, F., Vijverberg, E., Huey, E., Vandenbulcke, M., Masellis, M., Trieu, C., Onyike, C., Caramelli, P., de Souza, L. C., Santillo, A., Waldö, M. L., Landin-Romero, R., ... Pijnenburg, Y. (2020). Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain : a journal of neurology*, 143(6), 1632–1650. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa018>

Duff, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). Amnesic MCI in ADNI: Maybe Not Enough Memory Impairment?. *Neurology*, 97(12), 595–596. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012587>

Durgante, H., Contreras, M. L., Backhouse, T., Mavrodaris, A., Ferreira, M. G., Paulo, D. L. V., Alves, M. V., Serelli, L. D. S., de Souza, L. C., & Kishita, N. (2020). Challenges in dementia care: comparing key issues from Brazil and the United Kingdom. *Dementia & neuropsychologia*, 14(3), 216–222. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030003>

Edwards, N., Walker, S., Paddick, S. M., Prina, A. M., Chinnasamy, M., Reddy, N., Mboya, I. B., Mtei, M., Varghese, M., Nakkasuja, N., Guerra, M., Sapkota, N., & Dotchin, C. (2023). Prevalence of depression and anxiety in older people in low- and middle- income countries in Africa, Asia and South America: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 325, 656–674. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.068>

Eichler, T., Thyrian, J. R., Hertel, J., Wucherer, D., Michalowsky, B., Reiner, K., Dreier, A., Kilimann, I., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Subjective memory impairment: No suitable criteria for case-finding of dementia in primary care. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(2), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.004>

Elsley, C., Drew, P., Jones, D., Blackburn, D., Wakefield, S., Harkness, K., Venneri, A., & Reuber, M. (2015). Towards diagnostic conversational profiles of patients presenting with dementia or functional memory disorders to memory clinics. *Patient education and counseling*, 98(9), 1071–1077. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.05.021>

Ferreira-Filho, S. F., Borelli, W. V., Sguario, R. M., Biscaia, G. F., Müller, V. S., Vicentini, G., Schilling, L. P., & Silveira, D. S. D. (2021). Prevalence of dementia and cognitive impairment with no dementia in a primary care setting in southern Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 79(7), 565–570. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0410>

Ferrer I. (2023). Hypothesis review: Alzheimer's overture guidelines. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 33(1), e13122. <https://doi.org/10.1111/bpa.13122>

Forno, G., Parra, M. A., Thumala, D., Villagra, R., Cerda, M., Zitko, P., Ibañez, A., Lillo, P., & Slachevsky, A. (2023). The "when" matters: Evidence from memory markers in the clinical continuum of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 37(7), 753–768. <https://doi.org/10.1037/neu0000891>

Frisoni, G. B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Démonet, J. F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C. R., Jr, Nobili, F., Nordberg, A., Snyder, H. M., Ten Kate, M., Varrone, A., Albanese, E., Becker, S., ... Winblad, B. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 16(8), 661–676. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X)

Fritsch, T., McClendon, M. J., Wallendal, M. S., Hyde, T. F., & Larsen, J. D. (2014). Prevalence and Cognitive Bases of Subjective Memory Complaints in Older Adults: Evidence from a Community Sample. *Journal of neurodegenerative diseases*, 2014, 176843. <https://doi.org/10.1155/2014/176843>

Gambogi, L. B., Guimarães, H. C., de Souza, L. C., & Caramelli, P. (2021). Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. *Dementia & neuropsychologia*, 15(3), 331–338. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-030004>

GBD 2023 Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet. Public health*, 7(2), e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)

Giovanella, L., Franco, C. M., & Almeida, P. F. (2020). National Primary Health Care Policy: where are we headed to?. *Política Nacional de Atenção Básica: para onde vamos?. Ciencia & saude coletiva*, 25(4), 1475–1482. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020254.01842020>

Godinho, C., Camozzato, A. L., Onyszko, D., & Chaves, M. L. (2012). Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *International psychogeriatrics*, 24(4), 674–681. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002043>

Gonzalez-Ortiz, F., Turton, M., Kac, P. R., Smirnov, D., Premi, E., Ghidoni, R., Benussi, L., Cantoni, V., Saraceno, C., Rivolta, J., Ashton, N. J., Borroni, B., Galasko, D., Harrison, P., Zetterberg, H., Blennow, K., & Karikari, T. K. (2023). Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain : a journal of neurology*, 146(3), 1152–1165. <https://doi.org/10.1093/brain/awac407>

Grober, E., Mowrey, W. B., Ehrlich, A. R., Mabie, P., Hahn, S., & Lipton, R. B. (2016). Two-stage screening for early dementia in primary care. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(9), 1038–1049. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1187117>

Grober, E., Wakefield, D., Ehrlich, A. R., Mabie, P., & Lipton, R. B. (2017). Identifying memory impairment and early dementia in primary care. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 6, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.006>

Hansson O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nature medicine*, 27(6), 954–963. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>

Hayashida, D. Y., Jacinto, A. F., Araújo, L. M. Q., Almada Filho, C. M., DI Tommaso, A. B., & Cendoroglo, M. S. (2021). Association between baseline Mini-Mental State Examination score and dementia incidence in a cohort of oldest old. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 79(12), 1090–1094. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0543>

Heckner, M. K., Cieslik, E. C., Eickhoff, S. B., Camilleri, J. A., Hoffstaedter, F., & Langner, R. (2021). The Aging Brain and Executive Functions Revisited: Implications from Meta-analytic and Functional-Connectivity Evidence. *Journal of cognitive neuroscience*, 33(9), 1716–1752. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01616](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01616)

Herukka, S. K., Simonsen, A. H., Andreasen, N., Baldeiras, I., Bjerke, M., Blennow, K., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Gabryelewicz, T., Galluzzi, S., Handels, R., Kramberger, M. G., Kulczyńska, A., Molinuevo, J. L., Mroczko, B., Nordberg, A., Oliveira, C. R., Otto, M., Rinne, J. O., Rot, U., ... Waldemar, G. (2017). Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.009>

Hong, Y. J., & Lee, J. H. (2017). Subjective Cognitive Decline and Alzheimer's Disease Spectrum Disorder. *Dementia and neurocognitive disorders*, 16(2), 40–47. <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40>

Hotz, I., Deschwanden, P. F., Mérillat, S., Liem, F., Kollias, S., & Jäncke, L. (2021). Associations of subclinical cerebral small vessel disease and processing speed in non-demented subjects: A 7-year study. *NeuroImage. Clinical*, 32, 102884. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102884>

Howard R. (2020). Subjective cognitive decline: what is it good for?. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 203–204. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30002-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30002-8)

Huang, J., Yuan, X., Chen, L., Hu, B., Jiang, L., Shi, T., Wang, H., & Huang, W. (2023). Subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease: an updated review. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1117068. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1117068>

Huang, K., Lin, Y., Yang, L., Wang, Y., Cai, S., Pang, L., Wu, X., Huang, L., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). A multipredictor model to predict the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by using a predictive nomogram. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(2), 358–366. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0551-0>

Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Preboske, G. M., Pankratz, V. S., Vemuri, P., & Petersen, R. C. (2014). Age-specific population frequencies of cerebral  $\beta$ -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 13(10), 997–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70194-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70194-2)

Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., Vemuri, P., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 16(6), 435–444. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30077-7)

Jackson, E. M. J., O'Brien, K., McGuire, L. C., Baumgart, M., Gore, J., Brandt, K., Levey, A. I., & Lamont, H. (2023). Promoting Healthy Aging: Public Health as a Leader for Reducing Dementia Risk. *The Public policy and aging report*, 33(2), 92–95. <https://doi.org/10.1093/ppar/prad011>

Jatoi, S., Hafeez, A., Riaz, S. U., Ali, A., Ghauri, M. I., & Zehra, M. (2020). Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*, 12(2), e6976. <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>

Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>

Jester, D. J., Vyhnálek, M., Anđel, R., Marková, H., Nikolai, T., Laczó, J., Matusková, V., Cechová, K., Sheardova, K., & Hort, J. (2022). Progression from Subjective Cognitive Decline to Mild Cognitive Impairment or Dementia: The Role of Baseline Cognitive Performance. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 86(4), 1763–1774. <https://doi.org/10.3233/JAD-215291>

Jia, Y., Chang, C. H., Hughes, T. F., Jacobsen, E., Wang, S., Berman, S. B., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2020). Predictors of Dementia in the Oldest Old: A Novel Machine Learning Approach. *Alzheimer disease and associated disorders*, 34(4), 325–332. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000400>

Jiang, F., Lu, S., Jiang, T., & Jia, H. (2020). Does the Relation Between Humor Styles and Subjective Well-Being Vary Across Culture and Age? A Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*, 11, 2213. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02213>



- Kalaria R. N. (2018). The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*, 134(Pt B), 226–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta neuropathologica*, 134(2), 171–186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Khaleghzadeh-Ahangar, H., Talebi, A., & Mohseni-Moghaddam, P. (2022). Thyroid Disorders and Development of Cognitive Impairment: A Review Study. *Neuroendocrinology*, 112(9), 835–844. <https://doi.org/10.1159/000521650>
- Kostic, E., Kwak, K., & Kim, D. (2023). Assessing the Global Cognition of Community-Dwelling Older Adults Using Motor and Sensory Factors: A Cross-Sectional Feasibility Study. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 23(17), 7384. <https://doi.org/10.3390/s23177384>
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- Langella, S., Mucha, P. J., Giovanello, K. S., Dayan, E., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). The association between hippocampal volume and memory in pathological aging is mediated by functional redundancy. *Neurobiology of aging*, 108, 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.09.002>
- Lashkarivand, A., & Eide, P. K. (2022). Brain Sagging Dementia-Diagnosis, Treatment, and Outcome: A Review. *Neurology*, 98(19), 798–805. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200511>
- Lee, J., & Kim, H. J. (2022). Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 931536. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>
- Leuzy, A., Cullen, N. C., Mattsson-Carlsson, N., & Hansson, O. (2021). Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurology*, 34(2), 266–274. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000904>
- Lima-Silva, T. B., & Yassuda, M. S. (2009). The relationship between memory complaints and age in normal aging. *Dementia & neuropsychologia*, 3(2), 94–100. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30200005>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard,

R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

Llamas-Rodríguez, J., Oltmer, J., Greve, D. N., Williams, E., Slepneva, N., Wang, R., Champion, S., Lang-Orsini, M., Fischl, B., Frosch, M. P., van der Kouwe, A. J. W., & Augustinack, J. C. (2022). Entorhinal Subfield Vulnerability to Neurofibrillary Tangles in Aging and the Preclinical Stage of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 87(3), 1379–1399. <https://doi.org/10.3233/JAD-215567>

Loureiro, J. C., Pais, M. V., Stella, F., Radanovic, M., Teixeira, A. L., Forlenza, O. V., & de Souza, L. C. (2020). Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Current opinion in psychiatry*, 33(3), 284–291. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000587>

Malta, D. C., Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Teixeira, R., Ribeiro, A. L. P., Felisbino-Mendes, M. S., Machado, Í. E., Velasquez-Melendez, G., Brant, L. C. C., Silva, D. A. S., Passos, V. M. A., Nascimento, B. R., Cousin, E., Glenn, S., & Naghavi, M. (2020). Trends in mortality due to non-communicable diseases in the Brazilian adult population: national and subnational estimates and projections for 2030. *Population health metrics*, 18(Suppl 1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00216-1>

Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 49(2), 146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>

Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>

Mattke, S., Corrêa Dos Santos Filho, O., Hanson, M., Mateus, E. F., Neto, J. P. R., de Souza, L. C., Rizek Schultz, R., & Pereira Pinto, R. (2023). Preparedness of the Brazilian health-care system to provide access to a disease-modifying Alzheimer's disease treatment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(1), 375–381. <https://doi.org/10.1002/alz.12778>

McHugh, D., & Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *The Journal of cell biology*, 217(1), 65–77. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708092>

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's

disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>

Miladinov G. (2021). The mechanism between mortality, population growth and ageing of the population in the European lower and upper middle income countries. *PloS one*, 16(10), e0259169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259169>

Minhas, S., Khanum, A., Riaz, F., Khan, S. A., & Alvi, A. (2018). Predicting Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Autoregressive Modelling of Longitudinal and Multimodal Biomarkers. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 22(3), 818–825. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2703918>

Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>

Mitolo, M., Tonon, C., La Morgia, C., Testa, C., Carelli, V., & Lodi, R. (2018). Effects of Light Treatment on Sleep, Cognition, Mood, and Behavior in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 46(5-6), 371–384. <https://doi.org/10.1159/000494921>

Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers, M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart, C. M., Snitz, B. E., Sperling, R., van der Flier, W. M., Wagner, M., Jessen, F., & Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 296–311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>

Muela, H. C., Costa-Hong, V. A., Yassuda, M. S., Moraes, N. C., Memória, C. M., Machado, M. F., Macedo, T. A., Shu, E. B., Massaro, A. R., Nitrini, R., Mansur, A. J., & Bortolotto, L. A. (2017). Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. *Journal of the American Heart Association*, 6(1), e004579. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004579>

Mullins, M. A., Bynum, J., Judd, S. E., & Clarke, P. J. (2021). Access to primary care and cognitive impairment: results from a national community study of aging Americans. *BMC geriatrics*, 21(1), 580. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02545-8>

Munro, C. E., Boyle, R., Chen, X., Coughlan, G., Gonzalez, C., Jutten, R. J., Martinez, J., Orlovsky, I., Robinson, T., Weizenbaum, E., Pluim, C. F., Quiroz-Gaviria, Y. T., Gatchel, J. R., Vannini, P., & Amariglio, R. (2023). Recent contributions to the field of subjective cognitive decline in aging: A literature review. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 15(4), e12475. <https://doi.org/10.1002/dad2.12475>

Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical

characteristics: a retrospective study. *The Lancet. Neurology*, 10(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9)

O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *Lancet (London, England)*, 386(10004), 1698–1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)

Oldan, J. D., Jewells, V. L., Pieper, B., & Wong, T. Z. (2021). Complete Evaluation of Dementia: PET and MRI Correlation and Diagnosis for the Neuroradiologist. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 42(6), 998–1007. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7079>

Olfson, M., Stroup, T. S., Huang, C., Wall, M. M., & Gerhard, T. (2021). Age and Incidence of Dementia Diagnosis. *Journal of general internal medicine*, 36(7), 2167–2169. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05895-y>

Oliveira, M. et al. *Idoso na saúde suplementar : uma urgência para a saúde da sociedade e para a sustentabilidade do setor.* – Rio de Janeiro : Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2016.

Ortega, M. A., Fraile-Martínez, Ó., García-Montero, C., Alvarez-Mon, M. A., Lahera, G., Monserrat, J., Llaveró-Valero, M., Mora, F., Rodríguez-Jiménez, R., Fernández-Rojo, S., Quintero, J., & Alvarez De Mon, M. (2022). Nutrition, Epigenetics, and Major Depressive Disorder: Understanding the Connection. *Frontiers in nutrition*, 9, 867150. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.867150>

Ortiz, G. G., Huerta, M., González-Usigli, H. A., Torres-Sánchez, E. D., Delgado-Lara, D. L., Pacheco-Moisés, F. P., Mireles-Ramírez, M. A., Torres-Mendoza, B. M., Moreno-Cih, R. I., & Velázquez-Brizuela, I. E. (2022). Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 13(4), 319–337. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i4.319>

Özçelik, E. A., Massuda, A., Castro, M. C., & Barış, E. (2021). A Comparative Case Study: Does the Organization of Primary Health Care in Brazil and Turkey Contribute to Reducing Disparities in Access to Care?. *Health systems and reform*, 7(2), e1939931. <https://doi.org/10.1080/23288604.2021.1939931>

Parmera, J. B., Tumas, V., Ferraz, H. B., Spitz, M., Barbosa, M. T., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., de Souza, L. C., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Castilhos, R. M., & Frota, N. A. F. (2022). Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 73–87. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S105PT>

Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K., & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>

Parra, M. A., Baez, S., Allegri, R., Nitrini, R., Lopera, F., Slachevsky, A., Custodio, N., Lira, D., Piguet, O., Kumfor, F., Huepe, D., Cogram, P., Bak, T., Manes, F., & Ibanez, A. (2018). Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*, 90(5), 222–231. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004897>

Parra, M. A., Baez, S., Sedeño, L., Gonzalez Campo, C., Santamaría-García, H., Aprahamian, I., Bertolucci, P. H., Bustin, J., Camargos Bicalho, M. A., Cano-Gutierrez, C., Caramelli, P., Chaves, M. L. F., Cogram, P., Beber, B. C., Court, F. A., de Souza, L. C., Custodio, N., Damian, A., de la Cruz, M., Diehl Rodriguez, R., ... Ibanez, A. (2021). Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 17(2), 295–313. <https://doi.org/10.1002/alz.12202>

Parra, M. A., Calia, C., Pattan, V., & Della Sala, S. (2022). Memory markers in the continuum of the Alzheimer's clinical syndrome. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01082-9>

Paulo, D. L. V.; Yassuda, M. S. (2009). The relation between memory complaints in the elderly and education, cognitive performance, and symptoms of depression and anxiety. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 37, n. 1, pp. 23-26.

Pereira, M. L., de Vasconcelos, T. H. F., de Oliveira, A. A. R., Campagnolo, S. B., Figueiredo, S. O., Guimarães, A. F. B. C., Barbosa, M. T., de Miranda, L. F. J. R., Caramelli, P., & de Souza, L. C. (2021). Memory complaints at primary care in a middle-income country: clinical and neuropsychological characterization. *Dementia & neuropsychologia*, 15(1), 88–97. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010009>

Petersen R. C. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*, 364(23), 2227–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>

Petersen R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>

Pike, K. E., Cavuoto, M. G., Li, L., Wright, B. J., & Kinsella, G. J. (2022). Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychology review*, 32(4), 703–735. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09522-3>

Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2022). Neuropathologic Changes Provide Insights into Key Mechanisms of Alzheimer Disease and Related Dementia. *The American journal of pathology*, 192(10), 1340–1346. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.07.002>

Polsinelli, A. J., & Apostolova, L. G. (2022). Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 676–701. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001082>

Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(3), 371–386. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>

- Prajjwal, P., Marsool, M. D. M., Inban, P., Sharma, B., Asharaf, S., Aleti, S., Gadam, S., Al Sakini, A. S., & Hadi, D. D. (2023). Vascular dementia subtypes, pathophysiology, genetics, neuroimaging, biomarkers, and treatment updates along with its association with Alzheimer's dementia and diabetes mellitus. *Disease-a-month : DM*, 69(5), 101557. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2023.101557>
- Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., Kaur, J., & Walia, N. (2023). Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-month : DM*, 69(5), 101441. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441>
- Quaranta, D., Caraglia, N., L'Abbate, F., Giuffrè, G. M., Guglielmi, V., Iacobucci, G. M., Rossini, P. M., Calabresi, P., & Marra, C. (2023). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to dementia at different timepoints. *Brain and behavior*, 13(9), e3098. <https://doi.org/10.1002/brb3.3098>
- Rajeev, V., Chai, Y. L., Poh, L., Selvaraji, S., Fann, D. Y., Jo, D. G., De Silva, T. M., Drummond, G. R., Sobey, C. G., Arumugam, T. V., Chen, C. P., & Lai, M. K. P. (2023). Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta neuropathologica communications*, 11(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01590-1>
- Ramos-Cerqueira, A. T., Torres, A. R., Crepaldi, A. L., Oliveira, N. I., Scazufca, M., Menezes, P. R., & Prince, M. (2005). Identification of dementia cases in the community: a Brazilian experience. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(10), 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53553.x>
- Reisberg, B., Shao, Y., Moosavi, M., Kenowsky, S., Vedvyas, A., Marsh, K., Bao, J., Buj, M., Torossian, C., Kluger, A., Vedvyas, G., Oo, T., Malik, F., Arain, F., Masurkar, A. V., & Wisniewski, T. (2020). Psychometric Cognitive Decline Precedes the Advent of Subjective Cognitive Decline in the Evolution of Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 49(1), 16–21. <https://doi.org/10.1159/000507286>
- Rocha, F. de S., & Chariglione, I. P. F. S.. (2020). Episodic Memory and Elderly People: Main Alterations from Different Cognitive Interventions. *Psicologia: Teoria E Pesquisa*, 36, e3637. <https://doi.org/10.1590/0102.3772e3637>
- Röhr, S., Pabst, A., Baber, R., Engel, C., Glaesmer, H., Hinz, A., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Zeynalova, S., Villringer, A., Löffler, M., & Riedel-Heller, S. G. (2022). Social determinants and lifestyle factors for brain health: implications for risk reduction of cognitive decline and dementia. *Scientific reports*, 12(1), 12965. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16771-6>
- Rong, H., Lai, X., Jing, R., Wang, X., Fang, H., & Mahmoudi, E. (2020). Association of Sensory Impairments With Cognitive Decline and Depression Among Older Adults in China. *JAMA network open*, 3(9), e2014186. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14186>
- Rosenbloom, M., Borson, S., Barclay, T., Hanson, L. R., Werner, A., Stuck, L., & McCarten, J. (2016). Routine cognitive screening in a neurology practice: Effect on physician behavior. *Neurology. Clinical practice*, 6(1), 16–21. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000186>

- Russell, S. G., Quigley, R., Thompson, F., Sagigi, B., LoGiudice, D., Smith, K., Pachana, N., Miller, G., & Strivens, E. (2021). Prevalence of dementia in the Torres Strait. *Australasian journal on ageing*, 40(2), e125–e132. <https://doi.org/10.1111/ajag.12878>
- Saba, M., & Blanchet, S. (2020). Entraînements de la mémoire de travail dans le vieillissement normal et pathologique : gains neurocognitifs et généralisation [Working memory training in normal and pathological aging: neurocognitive gains and generalization]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 18(2), 187–195. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0860>
- Sarazin, M., Dorothée, G., de Souza, L. C., & Aucouturier, P. (2013). Immunotherapy in Alzheimer's disease: do we have all the pieces of the puzzle?. *Biological psychiatry*, 74(5), 329–332. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.011>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Radanovic, M., Forlenza, O. V., Silagi, M. L., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Frota, N. A. F., de Souza, L. C., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Damasceno, B. P., & Nitrini, R. (2022). Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 25–39. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>
- Schilling, T. M., Bossert, M., Weisbrod, M., & Aschenbrenner, S. (2021). Kognitive Störungen bei Patienten mit Depression [Cognitive impairments in patients with depression]. *Der Nervenarzt*, 92(3), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01074-4>
- Sengoku R. (2020). Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 40(1), 22–29. <https://doi.org/10.1111/neup.12626>
- Shaik, M. A., Chan, Q. L., Xu, J., Xu, X., Hui, R. J., Chong, S. S., Chen, C. L., & Dong, Y. (2016). Risk Factors of Cognitive Impairment and Brief Cognitive Tests to Predict Cognitive Performance Determined by a Formal Neuropsychological Evaluation of Primary Health Care Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(4), 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.007>
- Shields, H. L., Konishi, K., Aroner, S., Aizley, H., Remington, A., Lee, H., Buka, S., & Goldstein, J. M. (2023). Hypertension differentially impacts cognition in men and women in early midlife. *Journal of neuropsychology*, 17(1), 146–160. <https://doi.org/10.1111/jnp.12291>
- Silva, L. D. S. V. e ., Silva, T. B. L. da ., Falcão, D. V. da S., Batistoni, S. S. T., Lopes, A., Cachioni, M., Neri, A. L., & Yassuda, M. S.. (2014). Relations between memory complaints, depressive elderly. *Archives of Clinical Psychiatry (são Paulo)*, 41(3), 67–71. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000013>
- Silva, Leonora Maria de Barros e; Moreno, Milene Sunae Sanda; Higa-Taniguchi, Keila T.. Perda de Memória: Demência, Delirium, Amnésia, Dissociação Psíquica. In: Garcia, Maria

Lúcia Bueno (ed). Manual de saúde da família. RIO DE JANEIRO: Guanabara Koogan, 2015. p.218-228.

Simon, C., Soga, T., Okano, H. J., & Parhar, I. (2021).  $\alpha$ -Synuclein-mediated neurodegeneration in Dementia with Lewy bodies: the pathobiology of a paradox. *Cell & bioscience*, 11(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00709-y>

Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Wang, H., Monkul Nery, E. S., Collins, E. C., Solomon, P., Salloway, S., Apostolova, L. G., Hansson, O., Ritchie, C., Brooks, D. A., Mintun, M., Skovronsky, D. M., & TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512–527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>

Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Ankri, J., Nabi, H., Berr, C., Goldberg, M., Zins, M., Kivimaki, M., & Elbaz, A. (2014). Subjective cognitive complaints and mortality: does the type of complaint matter?. *Journal of psychiatric research*, 48(1), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.005>

Smailagic, N., Lafortune, L., Kelly, S., Hyde, C., & Brayne, C. (2018). 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 64(4), 1175–1194. <https://doi.org/10.3233/JAD-171125>

Smid, J., Studart-Neto, A., César-Freitas, K. G., Dourado, M. C. N., Kochhann, R., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Frota, N. A. F., de Souza, L. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Resende, E. P. F., & Vale, F. A. C. (2022). Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia - syndromic approach: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 1–24. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>

Spano, G., Caffò, A. O., Lanciano, T., Curci, A., & Bosco, A. (2020). Visuospatial/executive abilities and mood affect the reliability of a subjective memory complaints measure. *Aging clinical and experimental research*, 32(7), 1317–1326. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01307-2>

Studart, A., Neto, & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?. *Dementia & neuropsychologia*, 10(3), 170–177. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>

Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E., Rodriguez, R. D., Leite, R. E., Soterio, L., Brucki, S. M., Spera, R. R., Cippiciani, T. M., Farfel, J. M., Chiavegatto Filho, A., Naslavsky, M. S., Zatz, M., Pasqualucci, C. A., Jacob-Filho, W., Nitrini, R., & Grinberg, L. T. (2017). Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS medicine*, 14(3), e1002267. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002267>

Suemoto, C. K., Mukadam, N., Brucki, S. M. D., Caramelli, P., Nitrini, R., Laks, J., Livingston, G., & Ferri, C. P. (2023). Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race.



Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 19(5), 1849–1857. <https://doi.org/10.1002/alz.12820>

Suzin, G., Ravona-Springer, R., Ash, E. L., Davelaar, E. J., & Usher, M. (2019). Differences in Semantic Memory Encoding Strategies in Young, Healthy Old and MCI Patients. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 306. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00306>

Swift, I. J., Sogorb-Esteve, A., Heller, C., Synofzik, M., Otto, M., Graff, C., Galimberti, D., Todd, E., Heslegrave, A. J., van der Ende, E. L., Van Swieten, J. C., Zetterberg, H., & Rohrer, J. D. (2021). Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(2), 204–215. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323520>

Tang, L., Wu, X., Liu, H., Wu, F., Song, R., Zhang, W., Guo, D., Feng, J., & Li, C. (2021). Individualized Prediction of Early Alzheimer's Disease Based on Magnetic Resonance Imaging Radiomics, Clinical, and Laboratory Examinations: A 60-Month Follow-Up Study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 54(5), 1647–1657. <https://doi.org/10.1002/jmri.27689>

Tetsuka S. (2021). Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review. *Aging and disease*, 12(8), 1920–1934. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0526>

Toledo, J. B., Bjerke, M., Chen, K., Rozycki, M., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., Arnold, S. E., Reiman, E. M., Davatzikos, C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Memory, executive, and multidomain subtle cognitive impairment: clinical and biomarker findings. *Neurology*, 85(2), 144–153. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001738>

Toledo, J. B., Zetterberg, H., van Harten, A. C., Glodzik, L., Martinez-Lage, P., Bocchio-Chiavetto, L., Rami, L., Hansson, O., Sperling, R., Engelborghs, S., Osorio, R. S., Vanderstichele, H., Vandijck, M., Hampel, H., Tepl, S., Moghekar, A., Albert, M., Hu, W. T., Monge Argilés, J. A., Gorostidi, A., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 9), 2701–2715. <https://doi.org/10.1093/brain/awv199>

Travassos, G. F., Coelho, A. B., Arends-Kuenning. (2020). The elderly in Brazil: demographic transition, profile, and socioeconomic condition. *R. bras. Est. Pop.*, v.37, 1-27, e0129. DOI <http://dx.doi.org/10.20947/S0102-3098a0129>

Ulugut Erkoyun, H., Groot, C., Heilbron, R., Nelissen, A., van Rossum, J., Jutten, R., Koene, T., van der Flier, W. M., Wattjes, M. P., Scheltens, P., Ossenkoppele, R., Barkhof, F., & Pijnenburg, Y. (2020). A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*, 143(9), 2831–2843. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa225>

Ulugut, H., & Pijnenburg, Y. A. L. (2023). Frontotemporal dementia: Past, present, and future. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.13363. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.13363>

United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). *World Population Prospects: the 2017 revision, DVD Edition*.

van Harten, A. C., Smits, L. L., Teunissen, C. E., Visser, P. J., Koene, T., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2013). Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, 81(16), 1409–1416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8418b>

Vieira, M. C. U.; Dias, D. F.; Bortoletto, M. S. S.; Silva, A. M. R.; Cabrera, M. A. S. (2019). *Geriatr., Gerontol. Aging (Online)* ; 13(3): 157-166, jul-set. DOI: 10.5327/Z2447-211520191900060

Villain, N., & Dubois, B. (2019). Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in neurology*, 39(2), 213–226. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681041>

Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A. K., Hampel, H., Bürger, K., Pirttila, T., Soininen, H., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spuru, L., & Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 8(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5)

Wang, K. N., Page, A. T., & Etherton-Ber, C. D. (2021). Mild cognitive impairment: To diagnose or not to diagnose. *Australasian journal on ageing*, 40(2), 111–115. <https://doi.org/10.1111/ajag.12913>

Wang, C., Song, P., & Niu, Y. (2022). The management of dementia worldwide: A review on policy practices, clinical guidelines, end-of-life care, and challenge along with aging population. *Bioscience trends*, 16(2), 119–129. <https://doi.org/10.5582/bst.2022.01042>

Wang, X. T., Wang, Z. T., Hu, H. Y., Qu, Y., Wang, M., Shen, X. N., Xu, W., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). Association of Subjective Cognitive Decline with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Longitudinal Studies. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(3), 277–285. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.27>

Ward, D. D., Wallace, L., & Rockwood, K. (2021). Frailty and Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Annals of neurology*, 89(6), 1221–1225. <https://doi.org/10.1002/ana.26064>

Warren, J. D., Fletcher, P. D., & Golden, H. L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 8(8), 451–464. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.135>

Wasef, S., Laksono, I., Kapoor, P., Tang-Wei, D., Gold, D., Saripella, A., Riazi, S., Islam, S., Englesakis, M., Wong, J., & Chung, F. (2021). Screening for subjective cognitive decline in the elderly via subjective cognitive complaints and informant-reported questionnaires: a systematic review. *BMC anesthesiology*, 21(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01493-5>

Wimo, A., Handels, R., Antikainen, R., Eriksson, M., Jönsson, L., Knapp, M., Kulmala, J., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Peltonen, M., Sködlunger, A., Soininen, H., Solomon, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Ngandu, T., & Kivipelto, M. (2022). Dementia prevention: The

potential long-term cost-effectiveness of the FINGER prevention program. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.12698. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12698>

Wimo, A., Winblad, B., & Jönsson, L. (2010). The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 6(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.01.010>

Wongrakpanich, S., Petchlorlian, A., & Rosenzweig, A. (2016). Sensorineural Organs Dysfunction and Cognitive Decline: A Review Article. *Aging and disease*, 7(6), 763–769. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0515>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2021: a visual summary. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2021-a-visual-summary>. Acesso em: 23 jun. 2021.

Yadollahikholes, G., & Rojas, J. C. (2023). Anti-Amyloid Immunotherapies for Alzheimer's Disease: A 2023 Clinical Update. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 20(4), 914–931. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01405-0>

Zhou, L., Ma, X., & Wang, W. (2021). Relationship between Cognitive Performance and Depressive Symptoms in Chinese Older Adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *Journal of affective disorders*, 281, 454–458. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.059>

Zhu, D. C., Gwo, C. Y., Deng, A. W., Scheel, N., Dowling, M. A., Zhang, R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2023). Hippocampus shape characterization with 3D Zernike transformation in clinical Alzheimer's disease progression. *Human brain mapping*, 44(4), 1432–1444. <https://doi.org/10.1002/hbm.26130>

## ANEXOS

## ANEXO 01 – Memory complaints at primary care in a middle-income country

Dement Neuropsychol 2021 March;15(1):88-97

Original Article

<https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010009>

## Memory complaints at primary care in a middle-income country: clinical and neuropsychological characterization

Marcos Leandro Pereira<sup>1,2</sup>, Thiago Henrique Ferreira de Vasconcelos<sup>3</sup>, Amanda Aparecida Rocha de Oliveira<sup>2</sup>, Sarah Bárbara Campagnolo<sup>2</sup>, Sarah de Oliveira Figueiredo<sup>2</sup>, Ana Flávia Bereta Coelho Guimarães<sup>2</sup>, Maira Tonidandel Barbosa<sup>4</sup>, Luís Felipe José Ravic de Miranda<sup>4</sup>, Paulo Caramelli<sup>1,4</sup>, Leonardo Cruz de Souza<sup>1,4</sup>

**ABSTRACT.** There are different causes of memory complaints in the elderly, such as subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI) or dementia. **Objective:** 1) to characterize individuals with memory complaints in a mid-sized city in Brazil, through clinical, cognitive and functional assessment; 2) to compare SCD individuals with MCI and dementia patients in terms of clinical and cognitive variables. **Methods:** We consecutively included individuals aged  $\geq 50$  years, with memory complaints (spontaneous or inquired). Subjects who scored  $\geq 25$  on the Memory Complaint Questionnaire or who had spontaneous memory complaints were selected. Participants underwent a semi-structured interview, the Mini-Mental State Examination, Figure Memory Test for visual episodic memory, Clock Drawing Test, Category Fluency (Animals), Neuropsychiatric Inventory, and functional assessment. Individuals were classified as SCD, MCI or dementia. We did not include individuals with previous diagnosis of dementia. **Results:** The final sample consisted of 91 subjects (73.6% women; mean age 67.6 $\pm$ 9.8 years); 14.3% had spontaneous complaints and 85.7% had inquired complaints. The most common comorbidities were hypertension (69.2%), diabetes (36.3%), and dyslipidemia (24.2%). Low levels of vitamin B12 and hypothyroidism were found in 26.4 and 16.5%, respectively. Regarding cognitive diagnosis, 16.5% of the sample were classified as SCD, 49.4% as MCI and 34.1% as dementia. MCI and dementia were identified in five (38.5%) and seven (53.4%) patients with spontaneous complaint, respectively. **Conclusions:** MCI and dementia are frequently underdiagnosed. Potential reversible causes of cognitive decline are common. The diagnosis of dementia is highly frequent among individuals with spontaneous memory complaints.

**Keywords:** memory, primary health care, cognitive dysfunction, dementia.

### QUEIXAS DE MEMÓRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM UM PAÍS DE RENDA MÉDIA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA

**RESUMO.** Há diferentes causas de queixas de memória nos idosos, como declínio cognitivo subjetivo (DCS), comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demências. **Objetivo:** 1) Caracterizar indivíduos com queixa de memória em uma cidade de médio porte do Brasil, por meio de avaliação clínica, cognitiva e funcional; 2) comparar indivíduos com DCS, com CCL e pacientes com demência em termos de variáveis clínicas e cognitivas. **Métodos:** Incluiu-se, de modo consecutivo, indivíduos com idade  $\geq 50$  anos, com queixas de memória (espontânea ou inquirida). Foram selecionados participantes que pontuaram  $\geq 25$  no Questionário de Queixa de Memória ou que apresentaram queixa de memória espontânea. Todos foram submetidos à entrevista semiestruturada, Minirexame do Estado Mental, Teste de Figuras (teste de memória episódica visual), Teste do Desenho do Relógio, Fluência Semântica (Animais), Inventário Neuropsiquiátrico e avaliação funcional. Os indivíduos foram classificados em declínio cognitivo subjetivo (DCS), CCL e demência. **Resultados:** A amostra final foi composta por 91 indivíduos (73,6% mulheres; média de idade 67,6 $\pm$ 9,8 anos); 14,3% apresentaram queixa espontânea e 85,7% queixa inquirida. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (69,2%), diabetes (36,3%) e dislipidemia (24,2%). Baixos níveis de vitamina B12 e hipotireoidismo foram encontrados em 26,4 e 16,5%, respectivamente. Quanto ao diagnóstico cognitivo, 16,5% foram classificados como DCS, 49,4% como CCL e 34,1% como demência. CCL e demência foram respectivamente identificados em cinco (38,5%) e sete (53,4%) pacientes com queixa espontânea de memória. **Conclusões:** CCL e demência são frequentemente subdiagnosticados. Causas potencialmente reversíveis de declínio cognitivo foram frequentes na amostra. O diagnóstico de demência foi muito frequente entre indivíduos com queixas espontâneas de memória.

**Palavras-chave:** memória, atenção primária à saúde, comprometimento cognitivo, demência.

This study was conducted at the Patos de Minas, Minas Gerais, Brazil.

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais – Patos de Minas, MG, Brazil.

<sup>2</sup>Curso de Medicina, Centro Universitário de Patos de Minas – Patos de Minas, MG, Brazil.

<sup>3</sup>Curso de Psicologia, Centro Universitário de Patos de Minas – Patos de Minas, MG, Brazil.

<sup>4</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brazil.

**Leonardo Cruz de Souza,** Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sí 243 – Centro – 30130-010 Belo Horizonte MG – Brazil. E-mail: leocrsouza@ufmg.br

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Funding: none.

Received on June 23, 2020. Accepted in final form on October 26, 2020.



## INTRODUCTION

Cognitive complaints are frequent among older adults.<sup>1</sup> Some cognitive functions tend to decrease with age, such as attention and executive functions.<sup>2</sup> During normal aging, episodic memory may also be affected by encoding or recall deficits, which depend on executive functions.<sup>3</sup> Indeed, declining processing speed, reduced processing resources, and decreased cognitive control may account for age-related memory complaints.<sup>2</sup>

On the other hand, memory loss is a frequent symptom in different neuropsychiatric disorders, including dementias and psychiatric disorders,<sup>4</sup> and is also found in systemic conditions (e.g., hypothyroidism and vitamin B12 deficiency).<sup>5</sup>

Previous studies investigated the prevalence of memory complaints in different populations. The frequency of memory complaints is variable across studies, ranging from 8 to 50%.<sup>6-8</sup> Older age, female sex, depressive and anxious symptoms and low educational level are generally associated with a higher prevalence of memory complaints.<sup>9,10</sup> Moreover, memory complaints can predict dementia, particularly in patients with mild cognitive impairment (MCI).<sup>11,12</sup> Despite their clinical relevance, memory complaints are not always reported to the general practitioner.<sup>13</sup>

Complaints of memory loss may be associated with subjective cognitive decline (SCD), which is currently defined by two hallmark features: 1) self-experience of continuous deterioration in cognitive status, in comparison with the individual's preceding level and; 2) normal performance on standardized neuropsychological tests, considering education, age and gender.<sup>13</sup> SCD is not merely an age-related phenomenon but is recognized as an important risk factor for MCI and Alzheimer's disease (AD).<sup>14</sup>

Considering that cognitive disorders may be due to reversible causes, it is crucial that health professionals perform proper cognitive screening at primary care. Moreover, as SCD and MCI are risk factors for AD, the detection of these conditions at primary care can contribute to early interventions, thus changing the outcome of clinical conditions related to memory loss.

Despite this clinical relevance, there are few studies of SCD in primary health care,<sup>15</sup> and most of them were conducted in populations from high-income countries, with high educational level.<sup>16</sup> There is scarce data about cognitive impairment and memory complaints in low- and middle-income countries,<sup>10,16-19</sup> especially in primary health care. As a matter of fact, the number of patients with dementia is globally increasing, especially in low and middle-income regions, such as Latin America,<sup>20</sup> making it crucial to provide data about SCD and memory complaints in these populations.

The objective of this study was to characterize individuals with memory complaints in a mid-sized city in Minas Gerais State, Brazil, through a comprehensive clinical, cognitive and functional assessment. We also aimed to compare SCD individuals with MCI and dementia patients in terms of clinical and cognitive variables.

## METHODS

This was an observational, cross-sectional study. Data collection was carried out from March to September 2016, at the Lagoa Grande Basic Health Unit in Patos de Minas. Patos de Minas is located in Minas Gerais (Southeast region, Brazil), with a population of 152,488 inhabitants. The Human Development Index (HDI, 2020) of the municipality of Patos de Minas is 0.765, which is slightly higher than that of Brazil (0.755, world rank 75th). Patos de Minas' gross domestic product (GDP-2019) per capita is about US\$ 5,182, which is lower than Brazil's index in 2019 (US\$ 6,155).

This study was proposed for individuals over 50 years of age who were consecutively seen at a general practice visit. Importantly, we did not include participants with previously established diagnosis of dementia. Figure 1 shows the flowchart of the study.

Subjects who spontaneously presented with memory complaints (as the main reason for the consultation, hereafter referred to as "spontaneous memory complaints") were submitted to neuropsychological and laboratory investigation. In turn, subjects who had no spontaneous complaint of memory deficits were asked about the functioning of memory with an open question ("How is your memory?"). Those who answered with memory complaints completed the Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q),<sup>16</sup> and those who scored 25 points or more on the MAC-Q were referred for neuropsychological and laboratory investigation. Individuals with no spontaneous memory complaints but who scored 25 or more on the MAC-Q are hereafter referred to as subjects with "inquired memory complaints".

Participants underwent a semi-structured questionnaire, describing sociodemographic and medical variables (comorbidities, use of medications, alcohol use, smoking, physical activity). Next, the Brief Cognitive Battery<sup>21</sup> was applied, which includes the Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>22</sup>, the Figure Memory Test (FMT, a Visual Episodic Memory Test),<sup>18</sup> the Clock Drawing Test<sup>23</sup> and Verbal Fluency (Animal Category).<sup>24</sup> Participants were also submitted to the Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>25</sup> and Functional Activity Questionnaire (FAQ)<sup>26</sup> (Figure 1). All participants were submitted to laboratory tests to investigate cognitive decline, according to current recommendations.<sup>27</sup>



Based on clinical and neuropsychological data, subjects were classified into three clinical categories: 1) SCD (MAC-Q  $\geq 25$ , with no change in neuropsychological tests and no functional decline, FAQ  $\leq 5$ ); 2) MCI, with abnormal score in one of the cognitive tests (abnormal MMSE, FMT-Recall 5',  $< 7$ , abnormal Verbal Fluency or Clock Drawing Test,  $< 4$ ), and preserved functional capacity, FAQ  $\leq 5$ ; and 3) dementia, with abnormal cognitive scores and functional impairment — FAQ  $> 5$ ). The normal cut-off scores for the MMSE<sup>22,24</sup> and for Verbal Fluency were extracted from normative data for the Brazilian population, considering the educational level as follows: MMSE:<sup>22</sup> 20 — illiterate; 25 — 1 to 4 years of schooling; 26 — 5 to 8 years of schooling; 28 — 9 to 11 years of schooling and 29 — more than 11 years of schooling;

Verbal Fluency Test – Animals:<sup>24</sup> 11 for illiterate, 13 for 1 to 4 years of study and 14 for more than 5 years of study.

Patients of the MCI and dementia groups were referred to brain computerized tomography (CT), without contrast, to investigate structural brain lesions. We did not include patients with structural brain lesions (e.g., brain tumor, subdural hematoma).

The study was approved by the Local Ethics Committee of the University Center of Patos de Minas (No. 1.733.241). All participants or their relatives, when necessary, signed an informed consent form after clarification.

**Statistical analyses**

All statistical analyses were performed using *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (SPSS Inc.,*

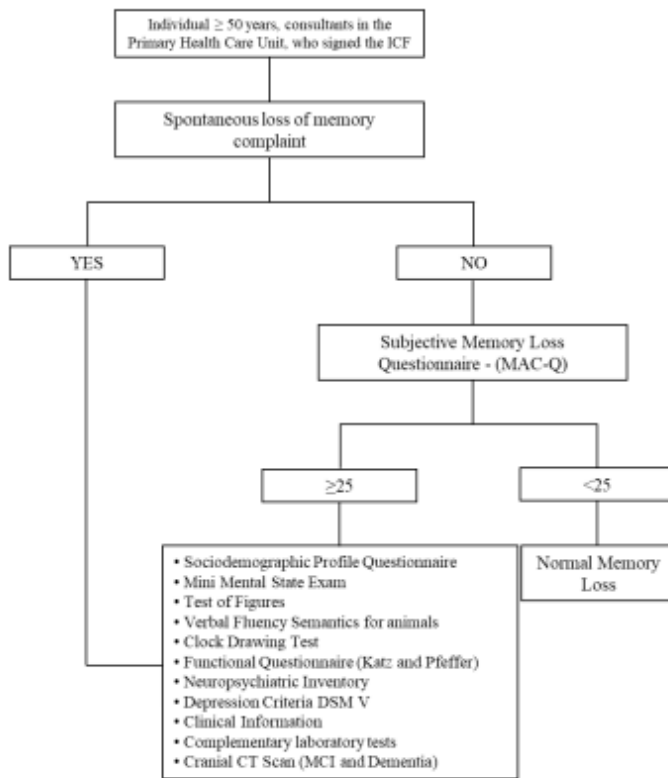


Figure 1. Study design.

Chicago, IL). Qualitative variables were described according to frequencies and percentages. The normality of the quantitative variables was verified with the Shapiro-Wilk test, after visual inspection of the histograms. The chi-square test was used for comparing frequencies between groups. Comparisons between continuous variables with normal distribution were analyzed by ANOVA, followed by the Tukey test. For non-normal distribution continuous variables, the Mann-Whitney test (for two independent groups) or the Kruskal-Wallis test (for comparison of multiple groups, followed by the Dunn post-test, when appropriate) was used. We adopted Bonferroni's correction for multiple comparisons and the level of significance ( $\alpha$ ) was set at 0.004.

## RESULTS

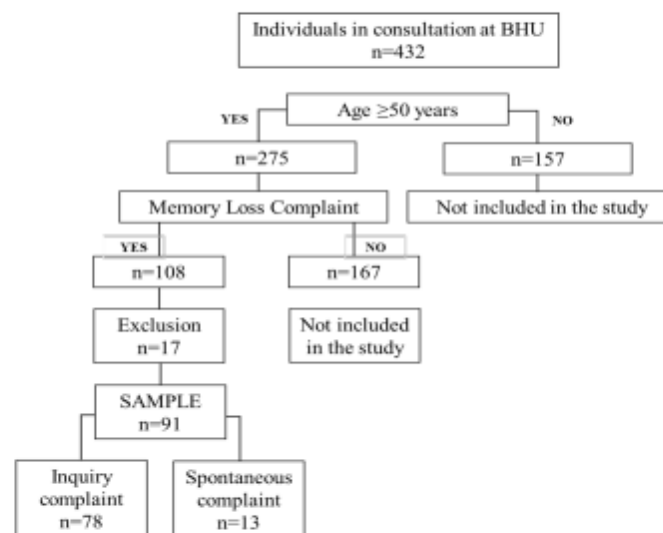
### Descriptive analysis (total population)

During the study period, 432 individuals were referred for medical consultation at the Lagoa Grande Basic Health Unit, with 275 of them considered "initial sample" with age equal to or greater than 50 years. Among these, 167 subjects did not present with memory complaints (either spontaneous or inquired), while 108

(39% of the initial sample) had either spontaneous or inquired memory complaints. Seventeen subjects were excluded for the following reasons: (refused to undergo cognitive tests) ( $n=8$ ), brain tumor ( $n=1$ ), changed area covered by the health unit ( $n=3$ ) and score  $<25$  on MAC-Q ( $n=5$ ). The final sample of the study consisted of 91 participants (Figure 2), being 13 (14.3%) with spontaneous memory complaints and 78 (85.7%) with inquired memory complaints.

Table 1 presents the demographic data of the sample. Women (74.7%), with mean age of 67.6 years ( $\pm 9.8$ ), composed most of the study population. Most individuals had low educational level (4–8 years of schooling —  $n=47$ , 51.7%).

Table 2 shows comorbidities and medications in use for the study population. Systemic arterial hypertension was present in 69%; diabetes, dyslipidemia and hypothyroidism were found in 36.3, 25.3 and 22%, respectively. Regarding medications, 33% of participants used antidepressants or anxiolytics (mainly selective serotonin reuptake inhibitors) and 23% used a proton pump inhibitor. Laboratory analyses found that 26.4% had low levels of vitamin B12, and 16.5% had thyroid-stimulating hormone (TSH) levels above normal. None of the individuals tested positive for



BHU: Basic Health Unit.  
Figure 2. Sample flowchart

human immunodeficiency virus (HIV) or syphilis. Most patients (MCI and dementia) did not show abnormalities on CT scan. Leukoaraiosis was found in 7.6% of MCI or patients with dementia, being more frequent in the dementia group.

#### Comparison of groups: spontaneous vs inquired memory complaints

Among subjects with memory complaints (n=91), 13 (14.3%) had spontaneous memory complaints and 78 (85.7%) had inquired memory complaints. Individuals

**Table 1.** Demographic data (n, %) for the study population, according to clinical group.

		SCD (n=15)	MCI (n=45)	Dementia (n=31)	Total (n=91)
Sex <sup>a</sup>	Female	8 (53.3%)	35 (77.8%)	25 (80.6%)	68 (74.7%)
	Male	7 (46.7%)	10 (22.2%)	6 (19.4%)	23 (25.3%)
Age (mean±standard deviation) <sup>b</sup>		64.9±9 <sup>a</sup>	66.4±8.9	70.6±10.8	67.6±9.7
Schooling (years) <sup>d</sup>	Illiterates	1 (6.7%)	2 (4.4%)	4 (12.9%)	7 (7.7%)
	1 to 3	5 (33.2%)	11 (24.5%)	8 (25.8%)	24 (26.4%)
	4 to 8	7 (46.7%)	24 (53.3%)	16 (51.6%)	47 (51.6%)
	9 to 11	1 (6.7%)	3 (6.7%)	1 (3.2%)	5 (5.5%)
	>11	1 (6.7%)	5 (11.1%)	2 (6.5%)	8 (8.8%)
Family income (in Brazilian minimum wage) <sup>e</sup>	1 to 2	11 (3.3%)	27 (60.0%)	16 (51.6%)	54 (59.3%)
	3 to 5	4 (26.7%)	16 (35.6%)	14 (45.2%)	34 (37.4%)
	6 to 10	0 (0.0%)	2 (4.4%)	1 (3.2%)	3 (3.3%)
	>10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Civil status <sup>a</sup>	Unmarried	3 (20.0%)	2 (4.4%)	3 (9.7%)	8 (8.8%)
	Married	10 (66.7%)	24 (53.3%)	17 (54.8%)	51 (56.0%)
	Widow	2 (13.3%)	12 (26.7%)	8 (25.8%)	22 (24.2%)
	Divorced	0 (0.0%)	7 (15.6%)	3 (9.7%)	10 (11.0%)

MCI: mild cognitive impairment; SCD: subjective cognitive decline. The p-values refer to the significance level of the comparison between the 3 groups. <sup>a</sup>The frequency of qualitative variables (sex, schooling, family income and civil status) was compared between groups with the chi-square test. <sup>b</sup>The quantitative variable (age) between the groups was compared using the Kruskal-Wallis test. <sup>c</sup>p<0.05 (subjective complaint vs dementia).

**Table 2.** Clinical data (medications and comorbidities) for the study population, according to clinical group (n, %).

	SCD (n=15)	MCI (n=45)	Dementia (n=31)
<b>Medications</b>			
Proton pump inhibitor	2 (13.3%)	9 (20%)	10 (32.2%)
Antidepressant	4 (26.7%)	12 (26.7%)	14 (45.2%)
Typical antipsychotic	0 (0%)	1 (2.2%)	1 (3.2%)
Atypical antipsychotic	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)
Benzodiazepine	3 (20.0%)	6 (13.3%) <sup>a</sup>	13 (41.9%)
p<0.015			
<b>Comorbidities</b>			
Alcohol use	2 (13.3%)	8 (17.7%)	2 (6.4%)
Smoking	2 (13.3%)	5 (11.1%)	3 (9.7%)
Hypertension	11 (73.3%)	28 (62.2%)	24 (77.4%)
Diabetes	5 (33.3%)	17 (37.8%)	11 (35.5%)
Dyslipidemia	6 (40.0%)	12 (26.7%)	5 (16.1%)
Hypothyroidism	4 (26.7%)	9 (20.0%)	7 (22.6%)

SCD: subjective cognitive decline; MCI: mild cognitive impairment; <sup>a</sup>p<0.05 (dementia vs MCI).



from these groups did not differ in age, sex distribution, schooling and family income (Supplementary Table). The two groups did not differ in the frequency of clinical diseases (hypertension, diabetes, dyslipidemia, and hypothyroidism).

Regarding the cognitive diagnoses, SCD, MCI and dementia were identified in one (7.7%), five (38.5%) and seven (53.4%) subjects with spontaneous memory complaints, respectively. In the group with inquired memory complaints, 12 (15.4%), 42 (53.4%) and 24 (30.8%) had SCD, MCI and dementia, respectively.

Table 3 presents the cognitive data of all participants. Compared to subjects with inquired memory complaints, those with spontaneous memory complaints had lower scores on the MMSE, but without statistical significance ( $p=0.015$ ). These groups did not differ in 5'Recall (FMT), Animal Fluency and Clock Drawing Test.

**Table 3.** Neuropsychological data (mean±standard deviation) for clinical groups according to complaint type.

	Spontaneous complaint (n=13, 14.3%)	Inquired complaint (n=78, 85.7%)
MAC-Q $p<0.05$	31.1±3.7	29.3±3.0 <sup>a</sup>
MMSE $p<0.01$	19.8±3.8	22.8±4.5 <sup>a</sup>
Figure Memory Test (Recall 5') $p<0.05$	5.2±3.2	7.0±2.2 <sup>a</sup>
Verbal Fluency (Animals)	8.3±2.8	9.8±3.5
Clock Drawing Test	3.5±1.7	3.2±1.9
FAQ	3.0±2.7	2.4±2.6

FAQ: Functional Activity Questionnaire; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; MCI: mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental State Examination; SCD: subjective cognitive decline. The comparison between groups was performed using the Mann-Whitney test; <sup>a</sup> $p<0.01$  (spontaneous vs surveyed); <sup>b</sup> $p<0.05$  (spontaneous vs respondent).

**Table 4.** Neuropsychological data (mean±standard deviation) for the study population, according to clinical group.

	SCD (n=15)	MCI (n=45)	Dementia (n=31)
MAC-Q	29.3±2.9	29.0±2.8	30.4±3.7
MMSE $p<0.001$	26.7±1.8 <sup>a,b</sup>	23.4±3.4 <sup>a</sup>	18.7±4.3
Figure Memory Test (Recall 5') $p<0.001$	8.1±1.1 <sup>a</sup>	7.3±2.0 <sup>a</sup>	5.3±2.7
Verbal Fluency (Animals) $p<0.001$	12.4±1.8 <sup>a</sup>	9.9±3.5	7.7±2.9
Clock Drawing Test	3.9±1.3	3.6±1.6	2.3±2.0
FAQ	1.0±1.3	1.0±1.0	12.5±7.9

FAQ: Functional Activity Questionnaire; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; MCI: mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental State Examination; SCD: subjective cognitive decline; <sup>a</sup>significant difference vs dementia group ( $p<0.004$ ; Mann-Whitney test); <sup>b</sup>significant difference vs MCI group ( $p<0.004$ ; Mann-Whitney test).

### Comparison of groups: subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and dementia

According to clinical criteria, participants ( $n=91$ ) were clinically categorized as follows: 15 (16.5%) with SCD, 45 (49.4%) with MCI and 31 (34.1%) with dementia.

These three groups did not differ in age, sex distribution, schooling and family income. There was no statistically significant difference in the frequency of comorbidities (hypertension, diabetes, dyslipidemia, and hypothyroidism) between groups. The frequency of use of antidepressants, antipsychotics and proton pump inhibitors did not differ across groups, but there was a trend ( $p<0.015$ ) for a higher frequency of benzodiazepine use in the dementia group, when compared to the MCI group. Participants with regular physical activity were 8.3, 31.2 and 16.1% in the SCD, MCI and dementia groups, respectively.

Table 4 presents cognitive tests and scales for the clinical groups (SCD, MCI and dementia). There was a statistically significant difference in MMSE between groups, with higher scores in the SCD group, and lower in the dementia group, with MCI showing intermediate scores (SCD<MCI<dementia). Similarly, individuals with dementia performed worse than MCI ( $p<0.002$ ) and SCD ( $p<0.001$ ) individuals in the 5'Recall (FMT). Compared to SCD and MCI, patients with dementia also underperformed on Animal Fluency and on the Clock Drawing Test. Individuals with SCD and MCI had similar performances on all cognitive tests, except for MMSE ( $p<0.001$ ), with lower scores in the MCI group.

The scores on the NPI across the groups are shown in Table 5. The groups did not differ in the following scores: disinhibition, dysphoria, anxiety, irritability, aberrant motor behavior, euphoria and night-time behavioral disturbances. Dementia group had higher scores than SCD on the NPI total score ( $p<0.002$ ). Compared to MCI group, patients with

dementia scored higher on apathy ( $p < 0.001$ ), agitation ( $p < 0.003$ ), appetite disorders ( $p < 0.004$ ) and on the NPI total score ( $p < 0.001$ ). The groups SCD and MCI did not differ in any of NPI scores.

## DISCUSSION

This study aimed to characterize complaints of memory loss in adults in primary health care in a middle-income country (Brazil). We found that clinical diseases, such as systemic arterial hypertension and hypothyroidism, were frequently observed in patients with memory complaints. We also identified notable frequencies of underdiagnosis of dementia and of treatable causes of cognitive decline among individuals with memory complaints. Finally, as an original contribution, we provide clinical characterization of subjects with SCD at primary health care in a middle-income country.

In line with previous studies,<sup>1,10,11,12,28</sup> most of our sample was composed of women. The reasons for this are unclear, but both medical and sociological issues may account for this<sup>28</sup>. Women look for medical care more frequently than men,<sup>28</sup> and it is possible that the memory loss in men is underdiagnosed.

There is scarce data about cognitive impairment and memory complaints in low- and middle-income countries, especially in primary health care. Data from India and China found respectively 10.8 and 17% of patients with cognitive impairment in primary health care surveys.<sup>17,29</sup> The prevalence of memory complaints and cognitive impairment is heterogeneous across studies,

ranging from 8 to 50%.<sup>6-8</sup> Methodological issues, such as the target population (primary care, secondary outpatient clinics or referral centers) and differences on cognitive screening tests may explain the variability of the results across studies. Interestingly, the frequency of memory complaints in our sample is similar to that observed in study conducted at a high-income country.<sup>30</sup> Waldorff and colleagues<sup>30</sup> reported that 24% of Danish patients seen at primary health care had memory complaints. However, that study selected patients at least 65 years-old, while our study included individuals over 50 years of age. It is possible that we would find higher frequencies of memory complaints if we had included only patients over 65.

A previous study with elderly Brazilians community-living setting found that memory complaints were associated with low schooling and depressive symptoms but did not correlate with cognitive performance.<sup>10</sup> Another Brazilian study found that the score on the Memory Complaints Scale correlated with the MMSE and with measures of visual-spatial abilities and orientation.<sup>18</sup>

This study investigated both inquired and spontaneous memory complaints. We found that inquired memory complaints ( $n=78$ ; 85.7%) were more frequent than spontaneous memory complaints ( $n=13$ ; 14.3%), in line with Burmester et al.,<sup>31</sup> who reported that the frequency of spontaneous memory complaints was lower than when actively investigated with a structured questionnaire, in a large survey with 421 individuals. Again, these results raise the problem of underdiagnosis of cognitive decline in primary care.

**Table 5.** Scores (mean±standard deviation) on the Neuropsychiatric Inventory, according to clinical group.

Neuropsychiatric Inventory	SCD (n=15)	MCI (n=45)	Dementia (n=31)
Hallucinations	0.0±0.0	0.0±0.0	0.4±1.7
Delusions	0.0±0.0	0.0±0.0	0.4±1.5
Apathy	0.2±0.6	1.2±2.2*	4.3±4.7
Dysphoria	2.5±3.2	2.5±3.55	4.9±3.9
Agitation/aggression	0.1±0.3	0.6±2.1*	3.2±4.3
Anxiety	3.4±4.7	2.8±3.6	5.4±4.7
Disinhibition	0.1±0.3	0.19±0.55	0.4±1.2
Irritability/lability	1.4±2.7	1.7±3.4	3.3±4.6
Aberrant motor activity	0.0±0	0.03±2.15	0.6±2.0
Euphoria	0.0±0	0.03±2.15	0.3±1.5
Appetite and eating abnormalities	0.5±1.7	0.85±2.3*	3.7±4.8
Night-time behavioral disturbances	0.0±0	0.6±2.26	1.3±3.4
Total score	11.1±16.5*	10.2±13.2*	28.4±21.6

MCI: mild cognitive impairment; SCD: subjective cognitive decline; \*significant difference vs dementia group ( $p < 0.004$ ; Mann-Whitney test).

Interestingly, subjects with spontaneous memory complaints had similar performance than those with inquired memory complaints on the cognitive tests. However, the frequency of dementia tended to be higher among participants with spontaneous memory complaints (53.4%) than in those with inquired memory complaints (30.8%). These results suggest that individuals with spontaneous memory complaints should be carefully screened for cognitive decline and dementia.

Previous diagnosis of dementia was an exclusion criterion, but 31 patients (34.1% with memory complaints (seven with spontaneous memory complaints and 24 with inquired complaints) fulfilled criteria for dementia. All dementia patients had mild to moderate functional impairment, and none had severe dementia. These findings are in agreement with a recent meta-analysis showing that the underdiagnosis of dementia is high, with middle-income countries showing higher rates (above 90%) than in high-income countries (around 60%).<sup>22</sup> These results reinforce the urgent need for dementia screening at primary care.

We identified 15 out of 91 (16.5%) individuals with SCD, i.e., patients who had memory complaints but with no objective deficit on cognitive assessment.<sup>23</sup> To the best of our knowledge, this is one of the first reports of frequency of SCD in a middle-income country.<sup>18</sup> Considering that SCD is associated with increased risk for developing MCI and AD,<sup>14</sup> a clinical follow-up of these individuals is warranted.

In agreement with previous studies, non-communicable chronic diseases such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia were frequently observed in our sample.<sup>34-36</sup>

Interestingly, there was no difference in frequencies of these comorbidities across groups of SCD, MCI and dementia. The interactions between these conditions and cognitive performance are a matter of debate. A Brazilian study did not find a significant difference in verbal fluency between healthy controls and patients with hypertension and/or diabetes,<sup>27</sup> but other studies found an association between poor cognitive performance and cardiometabolic diseases such as hypertension, diabetes and obesity.<sup>27,28</sup> Importantly, schooling may modulate the impact of these diseases in cognitive performance, as education is associated with adherence to preventive measures.<sup>29</sup>

Of note, we found substantial percentages of patients with potential reversible causes of cognitive decline. For instance, 26.4% of participants with memory complaints had low levels of vitamin B12, and 16.5% had abnormal TSH levels. These data reinforce the need for comprehensive screening for non-degenerative causes of cognitive deficit at primary care settings.

Patients with dementia had higher scores on the NPI than SCD and MCI patients. The use of benzodiazepines tended to be more frequent among patients with dementia thus suggesting that these medications were prescribed for treating neuropsychiatric symptoms associated with dementia. There is evidence that long-term use of benzodiazepines is associated with an increased risk of dementia,<sup>40-42</sup> although this association may be considered causal.<sup>42,43</sup> Considering the cross-sectional design of our study, we cannot establish a causal relation between benzodiazepine use and dementia. On the other hand, these medications are associated with increased risk of falls<sup>40</sup> and impairment in executive abilities<sup>41</sup> in patients with dementia. Our data support the need for a detailed inventory of medications in use in patients with memory complaints, to avoid possible negative effects, especially in patients with established dementia.

This study has some limitations. Besides the small sample size, we did not include a control group, without memory complaints, which would be of value for comparative purposes. Considering that we employed a self-scale for screening of memory complaints, it is possible that subjects with anosognosia were not retained in the study. Moreover, the value of the MAC-Q as a screening tool is limited by the interference of the affective status,<sup>44</sup> but the MAC-Q has been successfully used in the Brazilian population.<sup>35</sup> The diagnosis was established on clinical grounds, and participants did not undergo formal neuropsychological examination and did not pass advanced investigation with brain magnetic resonance imaging and biological markers of AD. Therefore, we cannot establish the etiology for cognitive decline and dementia in our group. Finally, we adopted strict statistical correction for multiple comparisons, to avoid spurious results. It is possible that we would find more differences for clinical and cognitive variables between groups using a less strict level of significance (e.g.,  $p < 0.05$ ).

Despite these limitations, this study provides relevant clinical information to general practitioners working at the primary health care level, as well as for public health programs. The early diagnosis of cognitive decline provides the best opportunities for care planning and medical assistance for patients and caregivers. In this context, physicians and the primary care team play a key role in the early recognition of cognitive impairment in their patients.<sup>45</sup> We detected substantial percentages of non-diagnosed MCI and dementia among individuals with memory complaints, and we also found that potentially reversible causes of cognitive impairment, such as hypovitaminosis B12 and hypothyroidism, are frequent at primary care. We also identified that the



diagnosis of dementia was very frequent among subjects with spontaneous memory complaints. Taken together, these results reinforce the central role of primary care assistance in the diagnosis and medical care of individuals with memory complaints. Finally, we suggest that physicians in primary health care be trained to diagnose MCI and dementia and to perform longitudinal monitoring of individuals with SCD as well.

**Authors' contributions.** MLP: conceptualization, methodology, data curation, formal analysis, visualization, writing – original draft. THFV, AARO, SBC, SOF: investigation, data curation. AFBCG: resources, data curation. MTB, LFJRM, PC: writing – review & editing. LCS: supervision, conceptualization, methodology, data curation, formal analysis, writing – review & editing.

## REFERENCES

- Oliveira GM, Cachioni M, Falcão D, Batistoni S, Lopes A, Guimarães V, et al. Relationships between episodic memory performance prediction and sociodemographic variables among healthy older adults. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(1):58-63. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000008>
- Salthouse TA. Influence of age on practice effects in longitudinal neurocognitive change. *Neuropsychology*. 2010;24(5):563-72. <https://doi.org/10.1037/a0019026>
- Lima-Silva TB, Yasuda MS. The relationship between memory complaints and age in normal aging. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(2):94-100. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30200005>
- Bottino CM, Pádua AC, Smid J, Areza-Feguyeres R, Novaretti T, Bahia VS. Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders: diagnostic criteria and further tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):288-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05040006>
- Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol*. 2010;63(5):379-86. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.057414>
- Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Wucherer D, Michalowski B, Reiner K, et al. Subjective memory impairment: No suitable criteria for case-finding of dementia in primary care. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(2):179-86. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.004>
- Papachristou E, Ramsay SE, Papaioannou O, Lennon LT, Iliffe S, Whincup PH, et al. The Test Your Memory cognitive screening tool: sociodemographic and cardiometabolic risk correlates in a population-based study of older British men. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):666-75. <https://doi.org/10.1002/gps.4377>
- Bernardes FR, Machado CK, Souza MC, Machado MJ, Belaunde AM. Subjective memory complaints and their relation with verbal fluency in active older people. *Codas*. 2017;29(3):20160109. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016109>
- Paulo DL, Yasuda MS. Memory complaints of the elderly and their relationship with education, cognitive performance and symptoms of depression and anxiety. *Rev Psiquiatr Clin*. 2010;37(1):23-6. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832010000100005>
- Silva LS, Silva TB, Falcão DV, Batistoni SS, Lope A, Cachioni M, et al. Relations between memory complaints, depressive symptoms and cognitive performance among community dwelling elderly. *Rev Psiquiatr Clin*. 2014;41(3):67-71. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832014000300000013>
- Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. As queixas de memória são preditoras de demência? Uma revisão de estudos clínicos e populacionais. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):983-91. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5)
- Coley N, Ousset PJ, Andrieu S, Mathax Fortunet H, Vellas B. Memory complaints to the general practitioner: data from the GuidAge study. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(11):665-725. <https://doi.org/10.1007/BF02982590>
- Jessen F, Amariglio RE, Buckley FF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Miyagawa T, Iwata A. Subjective memory complaints (SMC). *Nihon Rinsho*. 2016;74(3):451-4.
- Foehr S, Fiebert A, Luck T, Flödel-Heller SG. A incidência da demência está diminuindo em países de alta renda? Uma revisão sistemática e meta-análise. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1233-47. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S163649>
- Mattos P, Lino V, Rizo L, Alfano A, Araújo C, Raggio R. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003;61(4):920-4. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000600006>
- Krishnamoorthy Y, Sarveswaran G, Sakthivel M, Rahman T, Majella, S, Ganesh MG. Screening for mild cognitive impairment among non-communicable disease patients attending a rural primary health center in Puducherry, South India. *J Nat Sci Biol Med*. 2019;10(1):77-81. [https://doi.org/10.4103/nsbm.JNSBM\\_90\\_18](https://doi.org/10.4103/nsbm.JNSBM_90_18)
- Dalpube D, Rossi PG, de Almeida ML, Ribeiro EB, Araújo R, de Andrade LP, et al. Subjective memory complaint and its relationship with cognitive changes and physical vulnerability of community-dwelling older adults. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(3):343-9. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-030012>
- Zatar ZZ, Muniz MC, Espinoza SG, Gratianne R, Gollan TH, Galasko D, et al. Subjective cognitive decline, objective cognition, and depression in older hispanics screened for memory impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(3):949-56. <https://doi.org/10.3233/JAD-170865>
- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):88-106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
- Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthey MT, et al. Desempenho de idosos analfabetos e alfabetizados não-discriminados em dois testes de memória de longa duração. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):634-8. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104062>
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>
- Shulman KI. Desenho do relógio: é o teste de rastreio cognitivo ideal? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(9):548-61. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200009\)15:9<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200009)15:9<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U)
- Yasuda MS, da Silva HS, Lima-Silva TB, Cachioni M, Falcão DVDS, Lopes A, et al. Dados normativos da Bateria Breve de Triagem Cognitiva estratificada por idade e escolaridade. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):48-53. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010008>
- Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves M. Validade da versão brasileira do Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2015;73(1):41-5. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140177>
- Pflaffer R, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Flos B. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damsosano BF, Brucki SM, Aringhieri R, Academia Brasileira de Neurologia. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005;63(3A):713-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400033>
- Lavery LL, Lu SY, Chang CC, Saxton J, Ganguli M. Avaliação cognitiva de pacientes idosos da atenção primária com e sem queixas de memória. *J Gerontol*. 2007;22(7):949-54. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0198-0>
- Zhang D, Sit RW, Wong C, Zou D, Mercer SW, Johnston MC, Wong SY. Cohort profile: The prospective study on Chinese elderly with multimor-

- bidity in primary care in Hong Kong. *BMJ Open*. 2020;10(2):e027279. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027279>
30. Waldorf FB, Siemaszko V, Vogel A, Weidemar G. Subjective memory complaints in general practice predicts future dementia: a 4-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(11):1180-8. <https://doi.org/10.1002/gps.3765>
  31. Burmester B, Leatham J, Merrick P. Assessing subjective memory complaints: a comparison of spontaneous reports and structured questionnaire methods. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(1):61-77. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001161>
  32. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(2):e011146. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011146>
  33. Studart Neto A, Nitrini R. Declínio cognitivo subjetivo: a primeira manifestação clínica da doença de Alzheimer? *Dement Neuropsychol*. 2016;10(3):170-17. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
  34. Machado JC, Ribeiro RC, Cotta RMM, Leal FF. Cognitive decline of the elderly and its association with epidemiological factors in Viosa, Minas Gerais, Minas Gerais. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2011;14(1):109-21. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000100012>
  35. Soares LM, Cachioni M, Falcão DV, Battistoni SS, Lopes A, Neri AL, Yassuda MS. Determinants of cognitive performance among community dwelling older adults in an impoverished sub-district of São Paulo in Brazil. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):e167-92. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.11.014>
  36. Fougère B, Oustric S, Delieu J, Chicoulaa B, Escourrou E, Rolland Y, et al. FAP group. Implementing assessment of cognitive function and frailty into primary care: data from frailty and Alzheimer disease prevention into Primary care (FAP) Study Pilot. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.08.003>
  37. Morelli NL, Cachioni M, Lopes A, Battistoni SS, Falcão DV, Nery AL, et al. Verbal fluency in elderly with and without hypertension and diabetes from the FIBRA study in Ermelino Matarazzo. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):413-8. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040011>
  38. Muela HC, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Machado MF, Nogueira RC, Moraes NC, et al. Impact of hypertension severity on arterial stiffness, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):389-97. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040008>
  39. de Oliveira MF, Yassuda MS, Aprahamian I, Neri AL, Guariento ME. Hipertensão, diabetes e obesidade estão associados a baixo desempenho cognitivo em idosos residentes na comunidade: Dados do estudo FIBRA. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):396-405. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040009>
  40. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between benzodiazepine use and dementia: data mining of different medical databases. *Int J Med Sci*. 2016;13(11):825-34. <https://doi.org/10.7150/ijms.16185>
  41. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen PA, et al. Uso de benzodiazepínicos e risco de demência na população idosa: uma revisão sistemática e meta-análise. *Neuroepidemiologia*. 2016;47(3-4):181-91. <https://doi.org/10.1159/000454881>
  42. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid M. Uso de benzodiazepínicos em adultos mais velhos: perigos, manejo e terapias alternativas. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1632-9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.024>
  43. Picton JD, Marino AB, Neely KL. Uso de benzodiazepínicos e declínio cognitivo em idosos. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(1):e6-e12. <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
  44. Reid M, Parkinson L, Gibson R, Schofield P, D'Este C, Attia J, et al. Memory complaint questionnaire performed poorly as screening tool: validation against psychometric tests and affective measures. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(2):199-205. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.006>
  45. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9603):2112-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)87889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)87889-0)

## ANEXO 02 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “**QUEIXA AMNÉSTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: avaliação clínica, neuropsicológica e funcional**”. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano “**SANGUE**”. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos caracterizar a queixa amnésica na atenção primária à saúde em Patos de Minas (MG) e Belo Horizonte (MG), em relação aos perfis clínicos, cognitivos e funcionais. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: aplicar o MAC-Q em com participantes com idade  $\geq 50$  anos, com queixas amnésticas (espontânea ou inquirida), em unidades básicas de saúde em Patos de Minas (MG) e Belo Horizonte (MG), de fevereiro a novembro de 2019 e, posterior, acompanhamento longitudinal. Os participantes que obtiverem escore  $\geq 25$  no questionário de queixa de memória (MAC-Q) ou que apresentarem queixas espontâneas de memória serão incluídos no estudo. Um grupo de indivíduos controles saudáveis também será incluído. Os participantes responderão à entrevista semiestruturada e serão submetidos ao Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Exame Cognitivo de Montréal (MoCA), Exame Cognitivo de Addenbrooke-versão revisada (ACE-R), ao teste de memória de figuras (teste de memória episódica visual), teste de relógio, fluência verbal semântica (animais), Escala de Depressão Geriátrica, Escala de Ansiedade Geriátrica, e a questionários de atividade funcional (Katz e Pfeffer). Além disso, realizarão os exames complementares propostos pela Academia Brasileira de Neurologia para rastreamento cognitivo de causas potencialmente reversíveis, além de exame de neuroimagem estrutural. Ainda, serão reservadas amostras de sangue para avaliação de biomarcadores séricos armazenadas conforme protocolos internos. Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos e consistem em cansaço físico e mental, fadiga, deslocamento para realização de exames laboratoriais e de imagem. A pesquisa contribuirá para um rastreamento detalhado da cognição precocemente na atenção primária à saúde, podendo passar por uma intervenção precoce quando necessário, minimizando os agravos à saúde futuramente.

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no **Laboratório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da UFMG**, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (**ou até 10 (dez) anos**) na sala 246 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “**QUEIXA AMNÉSTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: avaliação clínica, neuropsicológica e funcional**”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

---

Nome completo do participante

Data

---

Assinatura do participante

**Nome completo do Pesquisador Responsável: Luís Felipe Ravic Miranda**

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – Sala 246, 30130-100, Belo Horizonte/ MG

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 8459-9393

E-mail: ravicmiranda@gmail.com

---

Assinatura do pesquisador responsável

Data

**Nome completo do Pesquisador: Marcos Leandro Pereira**

Endereço: Rua dos Bariris, 338

CEP: 38710-000 / Patos de Minas – MG

Telefones: (34) 3822-9628

E-mail: marcoslp@unipam.edu.br

---

Assinatura do pesquisador (mestrando ou doutorando)

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

**CEP – UNIPAM – Comissão de Ética em Pesquisa do UNIPAM**

Rua Major Gote, nº 808 - Caiçaras Patos de Minas - MG - 38702-054

E-mail: [cep@unipam.edu.br](mailto:cep@unipam.edu.br)

Telefone: (34) 3823-0348



## ANEXO 03 – Protocolo de Avaliação Cognitiva



**UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**QUEIXA AMNÉSTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE:  
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, NEUROPSICOLÓGICA E FUNCIONAL**

Pesquisador: Ms. Marcos Leandro Pereira

Equipe Executora: Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda

Dr. Leonardo Cruz de Souza

Dra. Maíra Tonidandel Barbosa

Dr. Paulo Caramelli

**Paciente:**

---

1 Identificação	
Nº: _____	
Paciente: _____ Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
DN: ____/____/____	Idade: ____ anos ____ meses
Endereço: _____ Tel: ( ____ ) _____	
Escolaridade: Anos Estudados: _____ anos	
1. Nunca foi à escola, ou não chegou a concluir a 1ª série primária ou o curso de alfabetização de adultos 2. Curso de alfabetização de adultos	
3. Até o ____ ano do Primário (atual nível Fundamental 1ª a 4ª série)	
4. Até o ____ ano do Ginásio (atual nível Fundamental, 4ª a 8ª série)	
5. Até o ____ ano do Científico, Clássico (atuais Curso Colegial) ou Normal (Curso de Magistério)	
6. Até o ____ ano do Curso Superior	
7. Pós-graduação incompleta	
8. Pós-graduação completa, com obtenção do título de especialista	
9. Pós-graduação completa, com obtenção do título de Mestre ou Doutor	
Estado Civil: <input type="checkbox"/> Solteiro (a) <input type="checkbox"/> Casado (a) <input type="checkbox"/> Viúvo (a) <input type="checkbox"/> Separado (a)	
Com quem o(s) senhor(a) mora: <input type="checkbox"/> Sozinho/a <input type="checkbox"/> Marido/mulher / companheiro/a <input type="checkbox"/> Filho/s ou enteado/s <input type="checkbox"/> Neto/s <input type="checkbox"/> Bisneto/s <input type="checkbox"/> Outro/s parente/s <input type="checkbox"/> Amigo/s a/s <input type="checkbox"/> Empregada doméstica ou cuidador pago	
Ocupação: _____	
Renda Familiar Mensal: <input type="checkbox"/> 1-2 salários <input type="checkbox"/> 3-5 salários <input type="checkbox"/> 6-10 salários <input type="checkbox"/> > 10 salários	
Data de avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____	

## 2 Mini Exame Estado Mental (MEEM – Folstein et al., 1975)

Tempo (5)	Espaço (5)	Mem. Imed. (3)	Atenção (5)	Evocação (3)	Nomeação (2)	Repet. (1)	O. oral (3)	O. escrita (1)	Frase (1)	Desenho (1)

Total: \_\_\_\_\_

Classificação: \_\_\_\_\_

### 3 Teste de Fluência Verbal

Número de animais em 1 minuto

Animais

### 4 Reconhecimento de Figuras

Score

Comentários

Percepção visual/Nomeação correta

Memória incidental

Memória imediata 1

Memória imediata 2

Evocação de 5 minutos

Reconhecimento das figuras

### 5 Teste do Relógio (SCORE DE SHULMAN)

**0 Inabilidade absoluta para representar o relógio**

1 O desenho tem algo a ver com o relógio, mas com desorganização visuoespacial grave

2 Desorganização visuoespacial moderada que leva a uma marcação de hora incorreta, perseveração, confusão esquerda/direita, números faltando, números repetidos, sem ponteiros, com ponteiros em excesso;

3 Distribuição visuoespacial correta com marcação errada da hora

4 Pequenos erros espaciais com dígitos e hora corretos;

5 Relógio perfeito

## 6 Atividades de Vida Diária Básica (Katz, 1963)

*Independente*

*Dependente*

Banhar-se

Vestir-se

Uso de banheiro

Transferir-se

Controle Esfincteriano

Alimentar-se

## 7 Avaliação das Atividades de Vida Diária (Pfeffer)

0. Normal

1. Faz, com dificuldade

2. Necessita de ajuda

3. Não é capaz

0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo

1. Nunca o fez e agora teria dificuldade

0 1 2 3 0 1

Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho (a)?

Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista

Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?

Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

Ele (Ela) é pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?

0. Normal

1. Sim, com precauções

2. Sim, por curtos períodos

3. Não poderia

0. Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1. Nunca ficou e agora teria dificuldade

PONTUAÇÃO TOTAL

## 8 Escala de Depressão Geriátrica (GDS)

		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
<b>1</b>	Você está satisfeito com a sua vida?	0	1
<b>2</b>	Você deixou de lado muitos de suas atividades e interesses?	1	0
<b>3</b>	Você sente que sua vida está vazia?	1	0
<b>4</b>	Você sente-se aborrecido com frequência?	1	0
<b>5</b>	Está você de bom humor na maioria das vezes?	0	1
<b>6</b>	Você teme que algo de ruim lhe aconteça?	1	0
<b>7</b>	Você se sente feliz na maioria das vezes?	0	1
<b>8</b>	Você se sente frequentemente desamparado?	1	0
<b>9</b>	Você prefere permanecer em casa do que sair e fazer coisas novas?	1	0
<b>10</b>	Você sente que tem mais problemas de memória que antes?	1	0
<b>11</b>	Você pensa que é maravilhoso estar vivo?	0	1
<b>12</b>	Você se sente inútil?	1	0
<b>13</b>	Você se sente cheio de energia?	0	1
<b>14</b>	Você sente que sua situação é sem esperança?	1	0
<b>15</b>	Você pensa de que a maioria das pessoas estão melhores do que você?	1	0

TOTAL

## 9 Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI)

		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
<b>1</b>	Eu me preocupo em grande parte do tempo.	1	0
<b>2</b>	Eu acho difícil tomar uma decisão.	1	0
<b>3</b>	Sinto-me agitado com frequência.	1	0
<b>4</b>	Eu acho difícil relaxar.	1	0
<b>5</b>	Eu frequentemente não consigo aproveitar as coisas por causa de minhas preocupações.	1	0
<b>6</b>	Pequenas coisas me aborrecem muito.	1	0
<b>7</b>	Eu frequentemente sinto como se tivesse um “frio na barriga”.	1	0
<b>8</b>	Eu penso que sou preocupado.	1	0
<b>9</b>	Não posso deixar de preocupar-me mesmo com coisas triviais.	1	0
<b>10</b>	Frequentemente me sinto nervoso.	1	0
<b>11</b>	Meus próprios pensamentos com frequência me deixam ansioso.	1	0
<b>12</b>	Tenho dor de estômago por causa das minhas preocupações.	1	0
<b>13</b>	Eu me vejo como uma pessoa nervosa.	1	0
<b>14</b>	Eu sempre espero que o pior irá acontecer.	1	0
<b>15</b>	Frequentemente me sinto tremendo por dentro.	1	0
<b>16</b>	Eu acho que minhas preocupações interferem na minha vida.	1	0
<b>17</b>	Minhas preocupações frequentemente me oprimem.	1	0
<b>18</b>	Às vezes eu sinto como se tivesse um grande nó no estômago.	1	0
<b>19</b>	Eu perco coisas por me preocupar demais.	1	0
<b>20</b>	Frequentemente me sinto chateado.	1	0

TOTAL

<b>10 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)</b>							<b>Valor</b>	
<b>Visuoespacial/ construtiva</b>							05	
<b>Nomeação</b>							03	
<b>Memória</b>	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho			
<b>1ª tentativa</b>						-	-	
<b>2ª tentativa</b>								
<b>Atenção</b>							02	
							01	
							03	
<b>Linguagem</b>							02	
							01	
<b>Abstração</b>							01	
							02	
<b>Evocação tardia (SEM PISTAS)</b>	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho			
<b>Pista por categoria</b>						05		
<b>Pista por múltipla escolha</b>								
<b>Orientação</b>							06	
Adicionar 1 pt se $\leq 12$ anos de escolaridade						TOTAL		

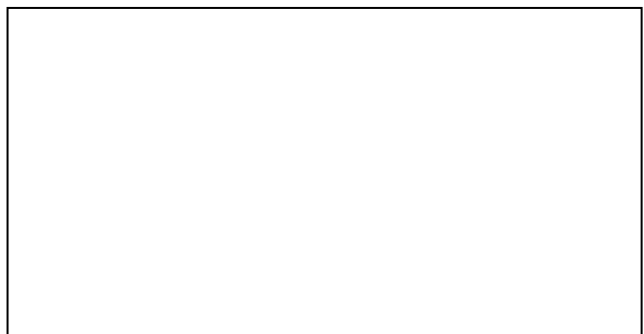
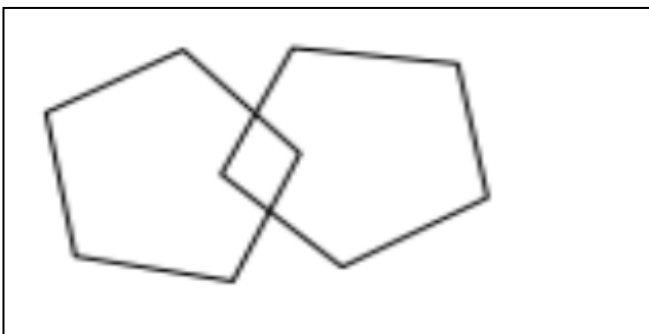
<b>11 MAC-Q</b>	<b>Valor</b>

<b>12 Exame Cognitivo de Addenbrocke – Revisado (ACE-R)</b>	
	<b>Valor</b>
<b>Orientação</b>	05
<b>Orientação II</b>	05
<b>Registro</b>	03
<b>Atenção e Concentração</b>	05
<b>Memória</b>	03
<b>Memória Anterógrada</b>	07
<b>Memória Retrógrada</b>	04
<b>Fluência Verbal – letras</b>	07
<b>Fluência Verbal – animais</b>	07
<b>Linguagem – Compreensão</b>	01
<b>Linguagem – Compreensão II</b>	03
<b>Linguagem – Escrita</b>	01
<b>Linguagem – Repetição</b>	02
<b>Linguagem – Repetição II</b>	01
<b>Linguagem – Repetição III</b>	01
<b>Linguagem – Nomeação</b>	02
<b>Linguagem – Nomeação II</b>	10
<b>Linguagem – Compreensão</b>	04
<b>Linguagem – Leitura</b>	01
<b>Habilidades – Visuoespaciais</b>	01
<b>Habilidades – Visuoespaciais II</b>	02
<b>Habilidades – Visuoespaciais III</b>	05
<b>Habilidades Perceptivas</b>	04
<b>Habilidades Perceptivas II</b>	04
<b>Recordação e Reconhecimento</b>	07
<b>Recordação e Reconhecimento II</b>	05
	<b>TOTAL</b>

<b>13 Informações Clínicas</b>	
Comorbidades: <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> DM insulino-dependente <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo	
<input type="checkbox"/> Dislipídemia <input type="checkbox"/> Ansiedade <input type="checkbox"/> Depressão	
Outras:	
Uso de medicamentos: 1. _____ 2. _____	
3. _____ 4. _____	
5. _____ 6. _____	
Uso de álcool: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Freqüência: <input type="checkbox"/> < 2 x/semana <input type="checkbox"/> 3 a 5 x/ semana <input type="checkbox"/> 6 a 7x/semana ____ Anos	
Uso de tabaco: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantidade: _____ Anos	
Atividade física: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Freqüência: <input type="checkbox"/> < 2 x/semana <input type="checkbox"/> 3 a 5 x/ semana <input type="checkbox"/> 6 a 7x/semana ____ Anos	
<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>	
1. Hemograma. Hb: _____ g% Ht: _____ % VCM: _____ U <sup>3</sup> HCM: _____ pg	
2. Cálcio. _____ mEq/L	
3. Albumina. _____ g/dL 4. TGO. _____ U/L 5. TGP. _____ U/L 6. GGT: _____ U/L	
7. Ureia. _____ g/dL	
8. Creatinina. _____ mg/dL	
9. Glicemia. _____ mg/dL	
10. TSH. _____ μUI/mL 11. T4. _____ μUI/mL	
12. VDRL. _____ mg/dL 13. HIV. _____	
14. Vit. B12. _____ pg/mL 15. Ácido Fólico: _____ ng/mL	
16. EAS. _____	

## MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

<b>Orientação Temporal (05 pontos)</b> <i>Dê um ponto para cada item</i>	Ano	
	Mês	
	Dia do mês	
	Dia da Semana	
	Hora aproximada	
<b>Orientação Espacial (05 pontos)</b> <i>Dê um ponto para cada item</i>	Estado	
	Cidade	
	Bairro ou nome de rua próxima	
	Local geral: que local é este aqui (apontando ao redor num sentido mais amplo)	
	Andar ou local específico: em que local nós estamos (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão)	
<b>Registro (3 pontos)</b>	Repetir as 3 palavras: CARRO, VASO, TIJOLO	
<b>Atenção e Cálculo (5 pontos)</b>	Subtrair $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$	
<b>Memória de Evocação (3 pontos)</b>	Quais os três objetos perguntados anteriormente?	
<b>Nomear dois objetos (2 pontos)</b>	Relógio e caneta	
<b>Repetir (1 ponto)</b>	“NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”	
<b>Comando de estágios (3 pontos)</b>	“Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão”	
<b>Escrever uma frase completa (1 ponto)</b>	“Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim”	
<b>Ler e executar (1 ponto)</b>	FECHE SEUS OLHOS	
<b>Copiar diagrama (1 ponto)</b>	Copiar dois pentágonos com interseção	
<b>PONTUAÇÃO FINAL (escore= 0 a 30 pontos)</b>		





# BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO

## FOLHA DE RESPOSTAS

Nomeação	M. Incidental	M. Imediata 1	M. Imediata 2	M. Tardia	Reconhecim.
Sapato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chave	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Avião	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Balde	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tartaruga	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Livro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colher	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Árvore	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Corretas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Intrusões	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Atenção: O escore de memória incidental, imediata, aprendido e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta corretas. Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

Reconhecimento:

**TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA PARA ANIMAIS**

*Solicitar ao paciente que mencione o maior número de animais em 1 minuto*

---

***0 – 15 segundos      16 – 30 segundos      31 – 45 segundos      46 – 60 segundos***

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## TESTE DO RELÓGIO

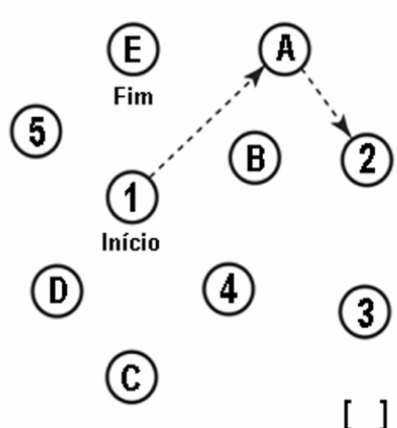
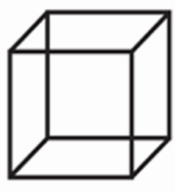
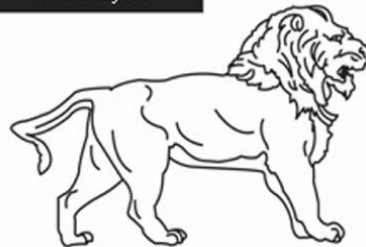
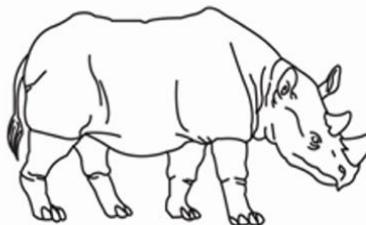
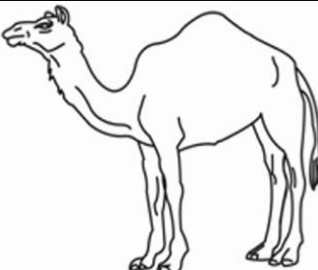
*Solicitar ao paciente que desenhe um relógio e marque 11:10*

## QUESTIONÁRIO SOBRE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE PERDA DE MEMÓRIA (MAC-Q)

Comparado quando o(a) senhor(a) tinha 40 anos, como o(a) senhor(a) descreveria sua capacidade para realizar as seguintes tarefas que envolvem memória?

	<i>Muito melhor agora (1)</i>	<i>Um pouco melhor agora (2)</i>	<i>Sem mudança (3)</i>	<i>Um pouco pior agora (4)</i>	<i>Muito pior agora (5)</i>
Lembrar o nome de pessoas que acabou de conhecer					
Lembrar o número de telefone que usa pelo menos uma vez por semana					
Lembrar onde colocou objetos (ex. chaves)					
Lembrar notícias de uma revista ou televisão					
Lembrar coisas que pretendia comprar quando chega ao local					
Em geral, como descreveria sua memória comparada a que tinha 40 anos?	(2)	(4)	(6)	(8)	(10)
<b>TOTAL</b>					

## AVALIAÇÃO COGNITIVA DE MONTREAL - MoCA

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA							Pontos																	
		Copiar o cubo			Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		_ / 5																	
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																		
NOMEAÇÃO																								
						_ / 3																		
[ ]	[ ]	[ ]																						
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa									Sem Pontuação
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
1ª tentativa																								
2ª tentativa																								
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [ ] 7 4 2				_ / 2																		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				_ / 1																		
Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto				_ / 3																		
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]				_ / 2																		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ] _____ (N ≥ 11 palavras)						_ / 1																		
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua					_ / 2																		
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> </tr> </tbody> </table>	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	_ / 5							
Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																				
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																				
OPCIONAL	Pista de categoria Pista de múltipla escolha																							
ORIENTAÇÃO	[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade					_ / 6																		

© Z. Nasreddine MD [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)  
 Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento  
 Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL  
 Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade \_ / 30

**EXAME COGNITIVO DE ADDENBROCKE – REVISADO (ACE-R)**

**FLUÊNCIA VERBAL – Letra “P” e Animais**

➤ **Letras**

Diga: “ Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é “P”.

[Escore 0-7]

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg

>17	7
14-17	6
11-13	5
8-10	4
6-7	3
4-5	2
2-3	1
<2	0
total	acertos

F L U Ê N C I A

vised  
elli P.

➤ **Animais**

Diga: “Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?”

[Escore 0-7]

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg

>21	7
17-21	6
14-16	5
11-13	4
9-10	3
7-8	2
5-6	1
<5	0
total	acertos

F L U Ê N C I A

ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO

**LINGUAGEM - Compreensão**

➤ Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):

[Escore 0-1]

**Feche os olhos**

L I N G U A G E M

ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO

➤ Comando :

“ **Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão.**”  
Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

[Escore 0-3]

**LINGUAGEM - Escrita**

➤ Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.

[Escore 0-1]

L I N G U A G E M

ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO


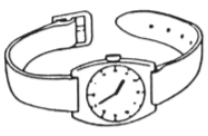





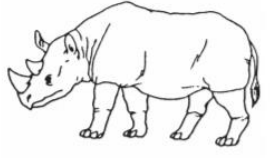


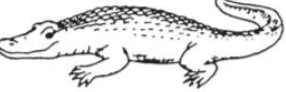
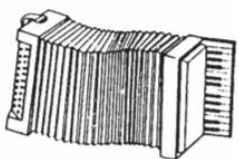

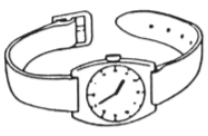





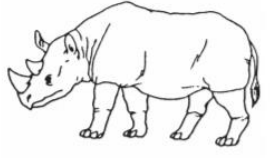


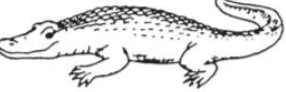
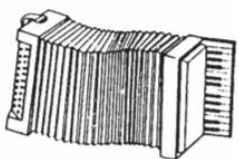

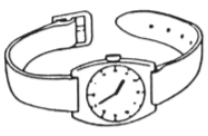





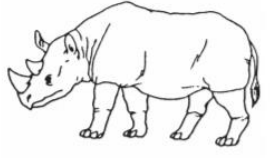


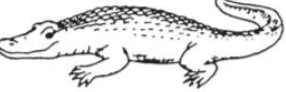
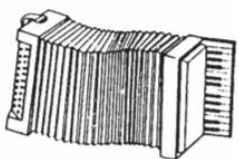
[Escore 0-4]

- Nome do atual presidente da República.....
- Nome do presidente que construiu Brasília.....
- Nome do presidente dos EUA.....
- Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60.....

L I N G U A G E M

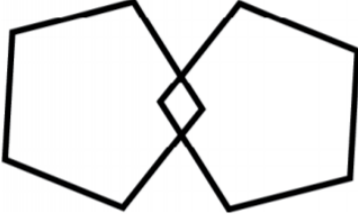
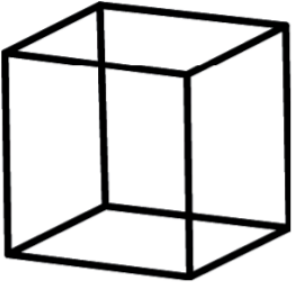
ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO

L I N G U A G E M - Repetição	
> Peça ao indivíduo para repetir: “hipopótamo”; “excentricidade”; “ininteligível”; “estatístico”. Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Pontue 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.	[Escore 0-2] <input type="text"/>
> Peça ao indivíduo que repita: “Acima, além e abaixo”	[Escore 0-1] <input type="text"/>
> Peça ao indivíduo que repita: “Nem aqui, nem ali, nem lá”	[Escore 0-1] <input type="text"/> <input type="text"/>

L I N G U A G E M - Nomeação																												
> Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:	[Escore 0-2] caneta + relógio <input type="text"/> <input type="text"/>																											
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	[Escore 0-10] <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																										
																												
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																										
																												
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																										
																												
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																										
																												
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																										

L I N G U A G E M

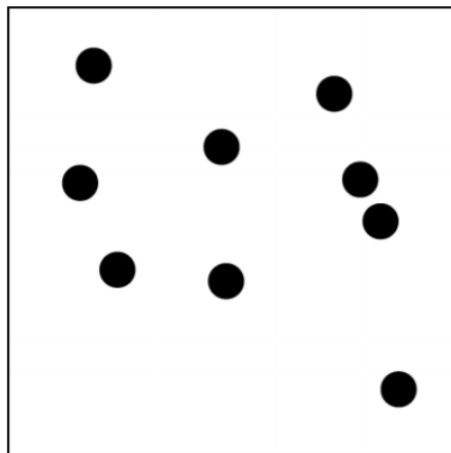
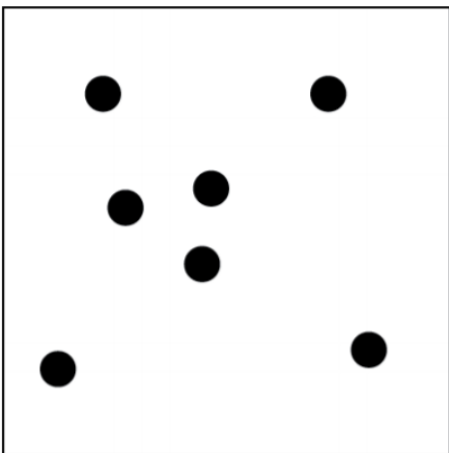
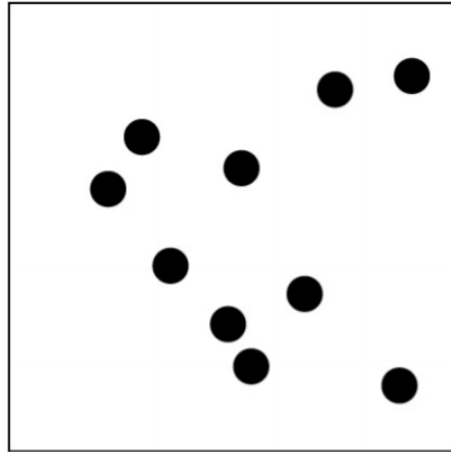
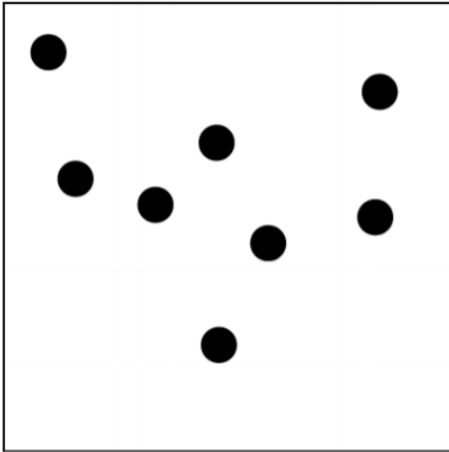
L I N G U A G E M - Compreensão	
> Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:	[Escore 0-4] <input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____</li> <li>• Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____</li> <li>• Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____</li> <li>• Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____</li> </ul>	

L I N G U A G E M - Leitura			
<p>&gt; Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: [Pontuar com 1, se todas estiverem corretas]</p> <p style="text-align: center;"><b>táxi</b> <b>testa</b> <b>saxofone</b> <b>fixar</b> <b>ballet</b></p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>		L I N G U A G E M
HABILIDADES VISUAIS - ESPACIAIS			
<p>&gt; <b>Pentágonos sobrepostos:</b> Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/> <input type="text"/>		V I S U A L - E S P A C I A L
			
<p>&gt; <b>Cubo:</b> Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	[Escore 0-2] <input type="text"/>		
			
<p>&gt; <b>Relógio:</b> Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	[Escore 0-5] <input type="text"/>		V I S U A L - E S P A C I A L

**HABILIDADES PERCEPTIVAS**

➤ Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

[Escore 0-4]






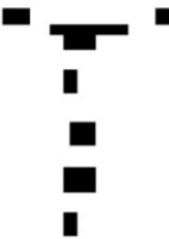
V I S U A L - E S P A C I A L



**HABILIDADES PERCEPTIVAS**

➤ Peça ao indivíduo para identificar as letras:

[Escore 0-4]

<input type="text"/>	<input type="text"/>
	
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	

V I S U A L - E S P A C I A L

**RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO**

➤ Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".

<b>Renato Moreira</b> Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	..... ..... ..... .....	[Escore 0-7] <input type="text"/>
➤ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada, assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.		[Escore 0-5] <input type="text"/>

Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação
37	73	76	Recordação
Santana	Santarém	Belém	Recordação
Pará	Ceará	Paraíba	Recordação

M E M Ó R I A

Escore		MEEM	/30
Subtotais		ACE-R	/100
		<b>Atenção e Orientação</b>	<b>/18</b>
		<b>Memória</b>	<b>/26</b>
		<b>Fluência</b>	<b>/14</b>
		<b>Linguagem</b>	<b>/26</b>
		<b>Visual-espacial</b>	<b>/16</b>

E S C O R E S