ISABELLA FIGARO GATTÁS VERNAGLIA

Habilidades cognitivas adquiridas ao longo da vida e reserva cognitiva em idosos: desenvolvimento e validação de instrumento

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Dr. José Marcelo Farfel

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gattás-Vernaglia, Isabella Figaro
Habilidades cognitivas adquiridas ao longo da vida e reserva cognitiva em idosos : desenvolvimento e validação de instrumento / Isabella Figaro Gattás-Vernaglia. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: José Marcelo Farfel.

Descritores: 1.Reserva cognitiva 2.Demência 3.Envelhecimento cognitivo 4.Inteligência 5.Atividades de lazer 6.Questionário

USP/FM/DBD-269/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A **minha família**, por sempre acreditar em mim e me estimular a vencer desafios.

Mãe, obrigada por ser minha eterna e incansável professora, meu norte e meu maior exemplo de mulher.

Pai, seu amor pela medicina sempre me inspira e me impulsiona.

Ri, Beatriz e Alice obrigada por entenderem minha ausência em alguns momentos e sempre me apoiarem e me esperarem com um sorriso no rosto.

Amo vocês.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. José Marcelo Farfel por todo auxílio e incentivo demonstrados desde minha iniciação na pesquisa em geriatria até a conclusão do meu doutorado.

Ao Dr. Daniel Apolinário pela completa disponibilidade e acolhimento em todas as etapas desse projeto, desde a idealização até a análise cuidadosa dos resultados. Obrigada por todos os ensinamentos ao longo desse caminho, pelo suporte, incentivo e amizade.

Ao Prof. Dr. Wilson Jacob Filho pelos inúmeros ensinamentos em minha formação em geriatria e apoio a minha dedicação à pesquisa.

A toda equipe do Serviço de Geriatria da FMUSP, que sediou o projeto e permitiu que todas as etapas fossem concluídas.

Ao Dr. Alexandre Busse e Dra. Regina Magaldi pela grande participação na elaboração do estudo, coleta de dados e interpretação dos resultados, mas principalmente pela amizade e parceria durante todo o processo.

A Dra Aline Thomás, Elyse Ribeiro e demais residentes e alunos do Serviço de Geriatria da FMUSP que participaram da pesquisa, pela grande contribuição e dedicação no recrutamento e coleta de dados.

A minha mãe Profa. Dra. Gilka J. Figaro Gattás por me direcionar e me impulsionar sempre nos caminhos da pesquisa acadêmica e participar ativamente de cada passo da minha formação. Obrigada pelos conselhos valiosos e dedicação incansável para a conclusão desse meu projeto, mas acima de tudo pelo amor e carinho de cada ensinamento.

Aos Prof. Dr. Itamar Santos e Profa. Dra. Mônica Yassuda, pelo interesse e participação na qualificação, com sugestões importantes que direcionaram a conclusão do estudo.

Aos meus colegas geriatras Dra. Juliana Melo e Dr. Sileno Fortes que me incentivaram e me auxiliaram no processo final do meu projeto.

Aos pacientes e familiares incluídos na pesquisa, pela disponibilidade em participar do estudo e doação de seu tempo para a avaliação clínica.

Normalização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

1.1 Epidemiologia e impacto das demências 2

1.2 Etiologia das demências 7

1.2.1 Demência de Alzheimer (DA) 7

1.2.2 Outras doenças relacionadas à demência 9

1.3 Fatores de risco modificáveis para as demências 11

1.4 Reserva cognitiva 13

1.5 Reserva cognitiva e mecanismos de neuroplasticidade 20

1.6 Medidas sociocomportamentais de reserva cognitiva 26

1.6.1 Atividade física e reserva cognitiva 26

1.6.2 Escolaridade e reserva cognitiva 29

1.6.3 Quoeficiente de inteligência (QI) e reserva cognitiva 31

1.6.4 Atividades cognitivamente estimulantes e reserva cognitiva 35

1.7 Instrumentos de avaliação de atividades cognitivamente estimulantes 40

1.7.1 Processo de validação de instrumentos 42

1.7.2 Instrumentos publicados para mensuração de atividades cognitivamente estimulantes 47

2 OBJETIVOS 53

3 MÉTODOS 55

3.1 Delineamento 56

3.2 Critérios de elegibilidade 56

3.3 Ambiente do estudo e estratégia de recrutamento 60

3.4 Cálculo amostral 61
3.5 Protocolo de avaliação 62
3.5.1 Características sociodemográficas e clínicas 62
3.5.2 Bateria neurocognitiva (validade de critério) 63
3.5.3 Questionário de habilidades cognitivas (PCSQ). 64
3.6 Análise estatística 67
4 RESULTADOS 70
4.1 Caracterização da amostra 71
4.2 Análise psicométrica do questionário 75
4.2.1 Validade de construto 75
4.2.2 Validade de critério 77
4.2.3 Confiabilidade informante *vs.* paciente 80
5 DISCUSSÃO 81
5.1 Associação do PCSQ com escolaridade e com a PCAS 82
5.2 Vantagens do PCSQ em relação a outros instrumentos para reserva cognitiva 84
5.3 Limitações do estudo e perspectivas futuras 88
6 CONCLUSÃO 93
7 REFERÊNCIAS 95
8 ANEXOS 123

Listas

Lista de abreviaturas e siglas

BBRC	Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
BDNF	*Brain-derived neurotrophic factor*
BO	Bulbo olfatório
CAS	*Cognitive Activities Scale*
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	*Clinical Dementia Rating*
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CRIq	*Cognitive Reserve Index questionnaire*
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Doença por corpúsculo de Lewy
DCV	Doença cerebrovascular
DIF	*Differential Item Functioning*
DLFT	Degeneração lobar frontotemporal
DP	Doença de Parkinson
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DV	Demência vascular
EUA	Estados Unidos da América
FDG	Fluordeoxiglicose
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSIQ	*Full-Scale IQ*
GD	Giro denteado
HVLT-R	Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado
ICC	*Intraclass Correlation Coefficient*
IGF-1	Fator de crescimento insulina símile-1
KR-20	Kuder-Richardson 20
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LEQ	*Lifetime of Experiences Questionnaire*

NART	*National Adult Reading Test*
NIA-AA	*National Institute on Aging* e *Alzheimer's Association*
PCA	*Principal Component Analysis*
PCAS	*Premorbid Cognitive Abilities Scale*
PCSQ	*Pre-morbid Cognitve Skills Questionnaire*
PET	Tomografia pela emissão de pósitrons
PGS	*Polygenic score*
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9
Pnad	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua
QAF	Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer
QI	Quoeficiente de inteligência
RBANS	*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*
SGHC	Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas
SNC	Sistema Nervoso Central
TRI	Teoria de resposta ao Item
UNAPES	Universidade Aberta da Terceira Idade
WAIS	*Wechsler Adult Intelligence Scale*
WAIS-III	*Wechsler Adult Intelligence Scale*
WASI	*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*
WMS-R	*Wechsler Memory Scale – Revised*
ZSV	Zona subventricular

Lista de símbolos

>	Maior
<	Menor
%	Porcentagem
v.s.	Versus

Lista de Figuras

Figura 1 - Idade das pessoas com demência de Alzheimer nos EUA, 2019 4

Figura 2 - Mudanças percentuais em causas selecionadas de morte (todas as idades) entre 2000 e 2017 nos EUA 5

Figura 3 - Reserva cognitiva no contexto da doença de Alzheimer 18

Figura 4 - Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (*Pre-morbid Cognitve Skills Questionnaire- PCSQ*) 66

Figura 5 - Distribuição da pontuação no FSIQ na amostra de 206 participantes 74

Figura 6 - Distribuição dos autovalores após análise dos principais componentes do PCSQ 75

Figura 7 - Gráfico de dispersão que descreve a relação entre o *Full Scale IQ (FSQI)* com predições baseadas no modelo do Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (PCSQ) em conjunto com a escolaridade (R2 = 0,54) 79

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Escalas e questionários desenvolvidos para avaliação de atividades cognitivas 49

Tabela 2 - Características da amostra (n=206) 72

Tabela 3 - Itens e informações psicométricas do Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (PCSQ) 76

Tabela 4 - Estratégia hierárquica para testar a significância da adição do PCSQ a um modelo já contendo escolaridade* 78

Resumo

Gattás-Vernaglia IF. *Habilidades cognitivas adquiridas ao longo da vida e reserva cognitiva em idosos: desenvolvimento e validação de instrumento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Uma das principais consequências do envelhecimento populacional está associada ao aumento da incidência e prevalência das demências. Há grande interesse científico em entender melhor porque os indivíduos manifestam, de forma heterogênea, os sintomas resultantes das alterações cerebrais degenerativas, um conceito conhecido como reserva cognitiva. Um número considerável de ferramentas tem sido usado para estimar a reserva cognitiva, que incluem anos de educação, complexidade ocupacional, quoeficiente de inteligência (QI) pré-mórbido e engajamento em atividades de lazer. Alguns questionários para avaliar reserva cognitiva, baseados na prática de atividades cognitivamente estimulantes, já foram validados, em países desenvolvidos. No entanto, a elaboração de questionários para avaliação da reserva cognitiva ainda é limitada em países em desenvolvimento, onde se concentra a população mais vulnerável para demência, inserida em um contexto sociocultural bastante distinto daquele encontrado em países desenvolvidos. OBJETIVO: O presente estudo buscou desenvolver e validar um questionário como medida da reserva cognitiva, em uma população de idosos brasileiros de diferentes níveis de escolaridade. METODOLOGIA: O *Premorbid Cognitive Skills Questionnaire* (PCSQ), um questionário de 26 itens, foi aplicado em 206 idosos da comunidade sem comprometimento cognitivo. O quociente de inteligência (FSIQ) e o desempenho cognitivo global foram examinados por meio de uma bateria neuropsicológica, e utilizados como medidas de validade de critério. Para uma subamostra, o PCSQ também foi aplicado separadamente a um informante próximo. RESULTADOS: O PCSQ apresentou excelente consistência interna (0,92) e estrutura de um fator. O questionário foi altamente correlacionado com a capacidade intelectual geral (FSIQ) em idosos sem comprometimento cognitivo ($r = 0,70$), mesmo quando ajustado para a educação. A adição do PCSQ a um modelo que já inclui educação melhorou a variância explicada do modelo em 9% (de 45 para 54%; $p < 0,001$). Além disso, o PCSQ mostrou baixa probabilidade de viés para idade ou sexo, e boa confiabilidade entre avaliadores quando aplicado também a um informante experiente. CONCLUSÃO: O PCSQ demonstrou-se válido para examinar as habilidades cognitivas em uma população de idosos brasileiros, incluindo aqueles com baixa escolaridade. O questionário possivelmente acrescenta a educação formal como medida de reserva cognitiva para essa população, podendo ser incorporado na pratica clínica na avaliação de risco e na identificação de medidas preventivas para as demências.

Descritores: Reserva cognitiva; Demência; Envelhecimento cognitivo; Inteligência; Atividades de lazer

Abstract

Gattás-Vernaglia IF. *Lifetime-acquired cognitive skills and cognitive reserve in the elderly - instrument development and validation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: One of the main consequences of population aging is associated with the increased incidence and prevalence of dementias. There is great scientific interest in understanding better why individuals manifest, in a heterogeneous way, the symptoms resulting from degenerative brain alterations, a concept known as cognitive reserve. A considerable number of tools have been used to estimate cognitive reserve, which include years of education, occupational complexity, pre-morbid intelligence (IQ), and engaging in leisure activities. Some questionnaires to evaluate cognitive reserve, based on the practice of cognitively stimulating activities, have already been validated in developed countries. However, the elaboration of questionnaires to assess the cognitive reserve is still limited in developing countries, where the population most vulnerable to dementia is concentrated, living in a sociocultural context quite different from that found in developed countries. OBJECTIVE: The present study aimed to develop and validate a questionnaire as a measure of cognitive reserve in a population of Brazilian elderly people of different educational levels. METHODOLOGY: The Premorbid Cognitive Skills Questionnaire (PCSQ), a questionnaire of 26 items, was applied to 206 community-dwelling elderly subjects, without cognitive impairment. Intelligence quotient (FSIQ) and cognitive performance examined through a neuropsychological battery were used as measures for criterion validity. For a subsample, the PCSQ was also applied separately to a close informant. RESULTS: The PCSQ presented excellent internal consistency (0.92) and one factor structure. The questionnaire was highly correlated with general intellectual ability (FSIQ) in elderly subjects without cognitive impairment ($r = 0.70$), even when adjusted for education. The addition of the PCSQ to a model that already includes education improved the explained variance of the model in 9% (from 45 to 54%, $p < 0.001$). In addition, the PCSQ showed a low probability of bias for age or gender, and good interrater reliability when applied to an experienced informer. CONCLUSION: The PCSQ has shown evidence of validity to examine cognitive abilities in a population of Brazilian elderly, including those with low schooling. The questionnaire possibly adds formal education as a measure of cognitive reserve for this population and can be incorporated into clinical practice in risk assessment and identification of preventive measures for dementias.

Descriptors: Cognitive reserve; Dementia; Cognitive aging; Intelligence; Leisure activities

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e impacto das demências

O envelhecimento populacional é um fenômeno global contemporâneo que afeta a maior parte da população mundial. Estimativas revelam que até 2050 haverá o mesmo número de idosos e jovens no mundo, com 2 bilhões de pessoas com 60 anos ou mais e outros 2 bilhões com menos de 15 anos, cada grupo representando 21% da população mundial [(1)]. O Brasil possui uma população de aproximadamente 207 milhões de pessoas, sendo que 24 milhões são idosos [(2)]. Grandes mudanças em relação a taxa de expectativa de vida da população ocorreram no Brasil nas últimas décadas, representando um grande desafio para a sociedade, o governo e para o sistema nacional de saúde.

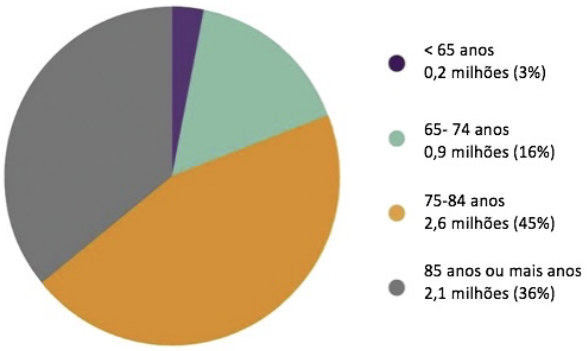
Um dos maiores desafios associados ao crescimento global da população idosa é o aumento das taxas de incidência e prevalência de declínio cognitivo. Isso porque o avançar da idade mostra-se como o principal fator de risco para as doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer (DA), considerada como a mais frequente causa de demência globalmente [(3)].

A palavra “demência” é derivada das palavras latinas *de* (fora de) e *mens* (mente). Culturalmente existem interpretações estigmatizantes sobre o uso da palavra demência. Nesse contexto, O Manual Diagnóstico e Estatístico

de Transtornos Mentais (DSM) 5, em sua mais recente edição, parou de usar a palavra demência e incorporou a expressão “distúrbios neurocognitivos maiores” [4]. Os critérios segundo o DSM-5 para o diagnóstico de Transtornos Neurocognitivos são baseados na evidência de um declínio de uma ou mais áreas de domínio cognitivo relatado e documentado através de testes padronizados, causando prejuízo na independência do indivíduo para as suas atividades da vida diária [5].

A doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV), doença por corpúsculo de Lewy (DCL) e degeneração lobar frontotemporal (DLFT) são as patologias subjacentes mais comuns e caracterizam-se pela deterioração progressiva e inexorável da capacidade cognitiva e da capacidade de viver independentemente. Atualmente garantir uma abordagem das síndromes demenciais é uma prioridade de saúde e de assistência social para muitos países desenvolvidos como o Reino Unido, França, Noruega, Estados Unidos da América (EUA) e Coréia do Sul [6].

Estudos na população norte-americana apontam que 14% das pessoas acima de 71 anos tenham diagnóstico de síndrome demencial [7]. Dados mais atuais estimam que 5,8 milhões de indivíduos de todas as idades vivam com DA em 2019 nos EUA. Esse número refere-se a diagnósticos clínicos de demência de Alzheimer e inclui cerca de 5,6 milhões de pessoas com 65 anos ou mais, sendo que dos 5,8 milhões de pessoas que sofrem de DA, 81% têm 75 anos ou mais de idade, como ilustra a Figura 1 abaixo. Uma a cada 10 pessoas acima de 65 anos sofre da demência de Alzheimer, nos EUA [8].



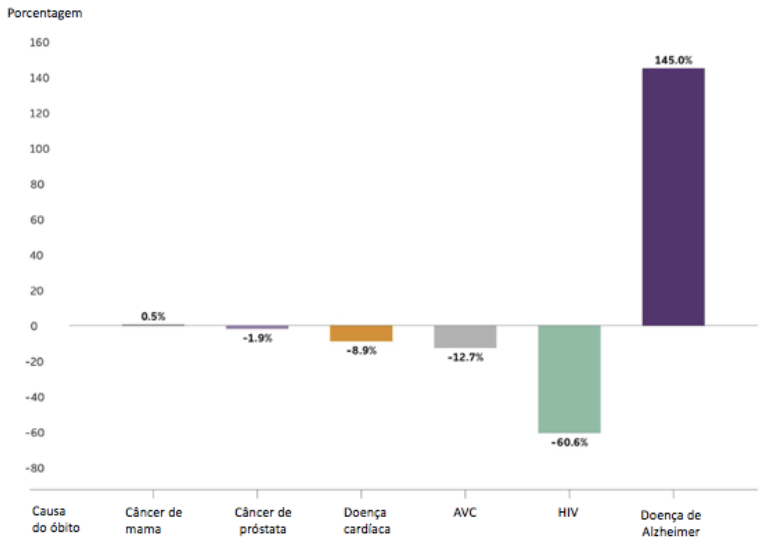
Fonte: Alzheimer's Association / Alzheimer's & Dementia. 2019;15:321-387.

Figura 1 - Idade das pessoas com demência de Alzheimer nos EUA, 2019

Projeta-se que o número total de indivíduos com demência duplique a cada 20 anos, sendo estimado um total de 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões de portadores de demência no mundo, em 2050 [(6)]. Como consequência do acelerado envelhecimento populacional, há perspectiva de maior incidência e prevalência de demência em regiões ditas em desenvolvimento, como China, Índia e América Latina [(6)]. Em 2010, 57,7% de todas as pessoas com demência no mundo moravam em países em desenvolvimento, segundo projeções, esse número passará para 63,4% em 2030 e 70,5% em 2050 [(6)]. O Brasil, em 2010, apresentava-se na nona posição como país com maior população de portadores de demência, com número estimado de mais de 1 milhão de doentes [(6)]. Apesar de variações na prevalência de acordo com a região do país atualmente estima-se uma taxa nacional de 12% [(2)].

Nos EUA, ao passo que a população envelhece, a demência de Alzheimer está se tornando uma causa mais comum de morte. Embora as

mortes por outras causas importantes (doenças cardiovasculares, câncer de mama e próstata, AVC e HIV) tenham diminuído significativamente ou permanecido aproximadamente iguais, os registros atuais indicam que as mortes causadas pela DA aumentaram significativamente (Figura 2). Entre 2000 e 2017, o número de mortes por doença de Alzheimer registradas em atestados de óbito mais que dobrou, aumentando 145%. Esse aumento no número de atestados de óbito com a doença de Alzheimer como causa básica de morte provavelmente reflete tanto as mudanças nos padrões de notificação ao longo do tempo, bem como um aumento no número real de mortes atribuíveis à doença de Alzheimer. Atualmente, a DA representa a sexta maior causa de morte nos EUA e a quinta maior causa de morte entre os americanos com 65 anos ou mais [8].



Fonte: Alzheimer's Association / Alzheimer's & Dementia. 2019;15:321-387.

Figura 2 - Mudanças percentuais em causas selecionadas de morte (todas as idades) entre 2000 e 2017 nos EUA

Os números apresentados acima demonstram a magnitude do problema para a comunidade e sistemas de saúde. Em países desenvolvidos, os custos globais da demência representam aproximadamente US $ 5.284 por pessoa por mês. Um estudo recente realizado no Brasil, mostrou que os custos globais da demência são significativamente menores (US $ 1.405,72 por pessoa por mês), mas ainda sim elevados considerando-se o poder econômico da população, com uma projeção de custo anual de US$16,548.24 por paciente [(2)]. Sendo que, a parcela atribuível a custos informais de cuidado (custo associado a perda de produtividade do cuidador e tempo gasto nos cuidados com o paciente pelo cuidador) foi calculada em 56,6% do total dos custos [(2)].

Portanto, além do impacto cognitivo, físico e psicológico que determina sobre os pacientes e cuidadores, o custo financeiro associado às demências para a sociedade é elevado. As estimativas atuais consideram os transtornos neurocognitivos maiores mais onerosos do que doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e tratamento do câncer combinados [(9)]. Entretanto, ao passo que tratamentos para atenuar e reduzir a incidência de doenças cardiovasculares e câncer tornam-se cada vez mais disponíveis, os medicamentos existentes para as síndromes demenciais, têm apenas efeito sintomático e limitado, sendo inespecíficos e ineficazes contra a progressão da doença [(10)]. Ademais, não há tratamentos aprovados para prevenção. Portanto a identificação de novas estratégias para lidar com a iminente epidemia de demência é de extrema importância científica e social.

1.2 Etiologia das demências

1.2.1 Doença de Alzheimer (DA)

Estima-se que a Doença de Alzheimer (DA) esteja presente em cerca de 60 a 80% de todos os casos de demência no mundo, representando a etiologia mais comum [8]. Caracteriza-se clinicamente por uma síndrome amnésica de múltiplos domínios, sendo o déficit de memória recente o sintoma mais precoce e mais proeminente. A dificuldade em lembrar conversas, nomes ou eventos recentes é frequentemente um sintoma clínico inicial; bem como alterações de humor como apatia e depressão. Os sintomas posteriores incluem comunicação prejudicada, desorientação temporal e espacial, confusão, falta de discernimento, alterações comportamentais e, por fim, dificuldade para falar, engolir e andar. Do ponto de vista neuropatológico, a DA é caracterizada pelo acúmulo progressivo de proteína β-amiloide, formando placas extracelulares e depósitos intracelulares de emaranhados neurofibrilares de proteína tau, levando a danos e morte de neurônios [8]. As alterações cerebrais iniciam-se muito antes do início dos sintomas e evoluem de forma lenta e progressiva.

Em especial no campo da pesquisa, defende-se um definição biológica e não sindrômica para a DA, com o uso de biomarcadores representativos das alterações neuropatológicas [11]. Os biomarcadores validados compreendem exames de imagem e de pesquisa de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e são divididos em três grandes grupos baseado no processo

patológico que se propõem a medir. São eles: biomarcadores das placas amiloides (tomografia pela emissão de pósitrons – PET- para identificar a deposição amiloide cerebral e baixa concentração de proteína $A\beta_{42}$ no LCR), biomarcadores dos emaranhados neurofibrilares da proteína Tau (alta concentração da proteína fosfo-Tau no LCR e PET para identificar a deposição da proteína Tau no córtex cerebral) e biomarcadores de neurodegeneração e lesão neuronal (alta concentração de proteína Tau- Tau total- no LCR, redução da captação de glicose marcada com flúor no córtex temporoparietal no exame de PET com FDG e atrofia característica na ressonância magnética cerebral) [11].

Apesar de ainda pouco utilizados na prática clínica em nosso meio, o uso de biomarcadores tem sido cada vez mais inseridos nas pesquisas clínicas. Acredita-se que o desenvolvimento de drogas modificadoras da doença provavelmente serão mais efetivas se testadas em pacientes nos estágios iniciais da DA, antes que as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares se tornem muito prevalentes e o processo neurodegenerativo muito intenso [12]. Assim sendo, os biomarcadores teriam papel crucial na identificação de indivíduos na fase pré-clínica da doença.

O último consenso do *National Institute on Aging* e *Alzheimer's Association (NIA-AA*) recomenda que o termo "doença de Alzheimer (DA)" deva se referir apenas a situações em que há evidência do processos patológicos e, portanto, em indivíduos vivos na presença de biomarcadores específicos positivos. No caso de um diagnóstico apenas clínico, a terminologia recomendada seria de "síndrome clínica de Alzheimer" [11].

O consenso do NIA-AA identifica três estágios da doença de Alzheimer: doença de Alzheimer pré-clínica (presença de biomarcadores específicos na ausência de sintomas), comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à doença de Alzheimer (presença de biomarcadores associado a um declínio cognitivo maior do que o esperado para a idade, sem interferência nas atividades de vida diária) e demência devido à doença de Alzheimer (alterações perceptíveis de memória e sintomas comportamentais que prejudicam a funcionalidade, associado a presença de biomarcadores) [11].

1.2.2 Outras doenças relacionadas à demência

A doença cerebrovascular (DCV), é considerada, em diversos estudos a segunda principal causa de demência, manifesta-se geralmente, mas não necessariamente, com um início mais agudo do que a DA, com curso de deterioração em degraus e com períodos abruptos seguidos de períodos de estabilidade [13]. Prejuízo no julgamento ou na capacidade de tomar decisões, planejamento ou organização costumam apresentar-se como sintomas iniciais. A DCV é menos comum quando considerada como causa única de demência, representando aproximadamente 5 a 10% dos casos de demência [8, 14–16], número esse também apontado em um grande estudo epidemiológico nacional [17]. No entanto, cerca de 50% dos idosos com demência têm alguma evidencia de patologia cerebrovascular. Na maioria dos casos, infartos coexistem com a patologia da DA [15]. A localização, número e tamanho das

lesões cerebrais determinam a ocorrência de demência e como a cognição do indivíduo e funcionamento físico serão afetados [8].

Dentre as doenças associadas a corpúsculos de Lewy, destacam-se a Doença por Corpúsculos de Lewy (DCL) e a doença de Parkinson (DP). Os corpúsculos de Lewy são aglomerados patológicos da proteína α-sinucleína que se acumulam nos neurónios [8]. Quando os corpúsculos se desenvolvem em regiões corticais já no início da doença, podem levar a ocorrência da DCL, quando se iniciam em regiões do tronco cerebral e apenas posteriormente atingem regiões corticais, manifestam-se como doença de Parkinson. Os indivíduos com DCL são mais propensos a apresentarem sintomas iniciais ou precoces de distúrbios do sono, alucinações visuais bem formadas, lentidão, desequilíbrio da marcha, ou outras características de parkinsonismo. Por sua vez, o início da DP, em geral, mas não obrigatoriamente, é marcado por alterações motoras, caracterizadas por lentificação motora, rigidez muscular e tremores [13].

Déficit precoce de linguagem ou sintomas comportamentais em fases iniciais sugerem a possibilidade de diagnóstico etiológico da degeneração lobar frontotemporal (DLFT). É caracterizada por uma síndrome neuropsicológica, com início insidioso e caráter progressivo, com um discreto comprometimento da memória episódica em fases iniciais, mas com importantes alterações comportamentais, de personalidade e alterações na linguagem [13].

Estudos recentes sugerem que a coexistência de mais de um tipo de demência, denominada demência mista, é mais comum do que anteriormente

reconhecido, sendo estimado que mais de 50% dos indivíduos com demência teriam patologias mistas [18]. Alguns estudos realizados na comunidade, apontam para uma incidência ainda maior (acima de 80%) de demência mista [14]. A probabilidade de apresentar patologia mista aumenta com a idade e é maior nos idosos com 85 anos ou mais [19, 20]. É caracterizada por manifestações clínicas resultantes da associação de mais de um tipo de demência, sendo mais comumente encontrada DA combinada com DV, seguido por DA com DCL e DA com DV e DCL [8].

1.3 Fatores de risco modificáveis para as demências

Com exceção dos casos de Alzheimer ligados a mutações genéticas e à trissomia do cromossomo 21, acredita-se que as demências, como outras doenças crônicas comuns, se desenvolvem como resultado de múltiplos fatores, genéticos e ambientais. Embora a idade seja um fator importante associado às demência, entende-se que não seja a idade *per se* o fator determinante. É possível que exista uma interação entre idade, neuropatologia, comorbidade e a apresentação clínica. Portanto, ocorrem de outros fatores que associados a idade, ou seja, ao longo de um maior tempo cronológico, atuam de maneira prolongada e cumulativa [21].

Um relatório recente da *National Academy of Medicine* investigou intervenções para prevenir demência ou o comprometimento cognitivo leve com base nos achados de grandes ensaios clínicos randomizados. O relatório

final concluiu que a evidência disponível permanece relativamente limitada, não havendo dados suficientes para justificar promoção de campanhas de saúde pública para a prevenção de demência. No entanto, foram encontradas evidências encorajadoras para apoiar o possível benefício de três classes de intervenção: estímulo cognitivo, controle da pressão arterial em indivíduos hipertensos e aumento da atividade física [22, 23].

Em contrapartida, um artigo de revisão de 2017 do *The Lancet* que incluiu tanto estudos observacionais quanto ensaios randomizados concluiu que 35% das demências poderiam ser evitadas modificando nove fatores de risco. A saber: baixa escolaridade, perda auditiva na meia-idade, obesidade e hipertensão, depressão tardia, tabagismo, inatividade física, diabetes e isolamento social. Alguns outros estudos recentes também estimam que cerca de 30% dos casos de demência sejam atribuíveis a fatores de risco modificáveis [24, 25]. Um aspecto importante do relatório é a estrutura conceitual do curso de vida, na qual os riscos e as modificações dos fatores de risco influenciam décadas antes do início da doença clínica. Apesar de basear-se em estudos observacionais predominantemente, o artigo recomenda ser "ambicioso em relação à prevenção" [21]. De fato, estudos de base populacional mostram que, embora o número total de casos de demência esteja crescendo, as taxas de incidência específicas por idade estão diminuindo em países desenvolvidos, paralelamente a reduções de fatores de risco, como baixa escolaridade, tabagismo e doença cardiovascular [26].

Apesar de ainda não existir um consenso, hoje em dia há respaldo para a adesão de uma abordagem a encorajar os indivíduos, com base em

evidências moderadamente fortes, a serem cognitivamente e fisicamente ativos e a gerenciar os fatores de risco cardiovascular.

1.4 Reserva cognitiva

O grau de comprometimento cognitivo apresentado por idosos que desenvolvem os transtornos neurocognitivos maiores citados acima pode ser extremamente heterogêneo. Observam-se indivíduos assintomáticos ou com funcionalidade essencialmente preservada em idade avançada, em contraponto a outros com graves limitações funcionais decorrentes de síndromes demenciais avançadas [27]. Tal observação, de que alguns indivíduos muito longevos vivem livres de declínio cognitivo e funcional, apesar de apresentarem achados patológicos cerebrais, juntamente com a crescente evidência de resposta cerebral a experiências adquiridas ao longo da vida, tem despertado o interesse científico na compreensão de estratégias protetoras para a cognição [10].

Diversas frentes de pesquisa têm sido empreendidas na tentativa de explicar a heterogeneidade observada nas trajetórias cognitivas durante o envelhecimento. Alguns autores têm postulado que lesões neuropatológicas ainda desconhecidas poderiam ser responsáveis por grande parte das variações cognitivas [28]. Um estudo que incluiu participantes do *Rush Memory and Aging Project* e *Religious Orders Study*, com exame neuropatológico *post mortem* de 856 idosos sem demência ao serem recrutados, avaliados

anualmente com bateria neuropsicológica por um período médio de 7 anos, concluiu que todas as neuropatologias conhecidas, somadas, explicaram apenas 41% da variância de declínio cognitivo. Esse achado indica que a maior parte do declínio cognitivo deve ser atribuída a fatores patológicos ainda desconhecidos, ou a fatores que não estão associados à patologias e sim ao aumento da resiliência dos indivíduos frente aos processo patológicos [28]. Outras evidências robustas corroboram este achado, revelando a importância de fatores relacionados ao estilo de vida na composição de um mecanismo protetor, dissociado de qualquer patologia conhecida denominado reserva cognitiva, que poderia justificar boa parcela da variação cognitiva ao longo da vida [29].

Ademais, como dito acima, as alterações neuropatológicas comumente associadas às demências são encontradas, com frequência, nos cérebros de indivíduos com cognição normal. Diversos estudos clínico-patológicos foram realizados e demonstraram que há dissociação entre a presença dos índices neuropatológicos relacionados às três principais formas de demência (DA, DV e DCL) e o declínio cognitivo a elas associado. Um grande estudo realizado nos EUA, mostrou que indivíduos que são cognitivamente saudáveis toleram uma carga grande, e mista, de insultos vasculares, corpúsculos de Lewy e neuropatologia de Alzheimer, antes do surgimento de sintomas [30]. Esta discordância também subsidia a hipótese da existência de fatores que modificam a relação entre a patologia cerebral e os sintomas cognitivos, proporcionando algum tipo de reserva neural, cerebral ou cognitiva [29, 31–35].

Além dos estudos neuropatológicos, estudos de neuroimagem com uso de biomarcadores também têm sido utilizados para sustentar a hipótese da reserva cognitiva. Um estudo recente conduzido com dados do *Mayo Clinic Study of Aging* trouxe dados importantes que reforçaram a teoria da reserva cognitiva. Nesse estudo, 515 idosos foram avaliados com dois biomarcadores sensíveis de carga neuropatológica da doença de Alzheimer: um específico, tomografia por emissão de pósitrons (PET) com marcador de amiloide e, outro inespecífico, o volume de hipocampo em ressonância magnética. Tanto a participação em atividades estimulantes ao longo da vida quanto os biomarcadores de doença de Alzheimer foram preditores independentes de desempenho cognitivo, mas o envolvimento em atividades estimulantes não se associou aos biomarcadores. Os resultados indicam que o efeito protetor das atividades estimulantes não se dá diretamente na fisiopatologia da doença de Alzheimer, mas através dos mecanismos neurais que definem a existência de uma reserva cognitiva [36].

De uma forma geral, a hipótese de reserva pode ser amplamente dividida em dois conceitos, reserva cerebral e cognitiva. A reserva cerebral refere-se a um modelo passivo de reserva, que se respalda no maior desenvolvimento anatômico encefálico ou no maior número de neurônios como substrato. Indivíduos com maior reserva cerebral tendem a apresentar melhores desfechos clínicos independentemente do grau de patologia cerebral [33]. Promotores de uma melhor reserva cerebral como, por exemplo, melhor status socioeconômico durante a gestação e na primeira infância mostram uma associação protetora com o risco de demência na fase final da

vida [37]. Um grande estudo de coorte multicêntrico europeu mostrou que para cada aumento de um ano na educação, na infância, houve um aumento de 10% na probabilidade de estar em um tercil de maior peso cerebral na morte [38].

Em contrapartida, o termo reserva cognitiva se refere a um modelo dinâmico, que sugere que os indivíduos dispõe de mecanismos adaptativos ativos, que permitem ao indivíduo criar ou modular o funcionamento cerebral [39]. Essas diferenças estariam ligadas à capacidade de utilizar mecanismos de proteção associados a habilidades cognitivas construídas em diferentes fases da vida. Portanto, o conceito de reserva cognitiva está relacionado a eficiência e flexibilidade com as quais um individuo se beneficia de sua reserva cerebral.

A reserva cognitiva refere-se ao grau de capacidade que um indivíduo tem de tolerar agressões cerebrais, protegendo-se contra o surgimento de sintomas decorrentes do dano neuropatológico, através de mecanismos funcionais e dinâmicos, que permitam maior plasticidade e modulação [40]. Não é, portanto, fixa ou imutável.

Dois principais mecanismos fisiopatológicos embasam a idéia de reserva cognitiva: reserva neural e compensação neural [41–43]. A reserva neural refere-se à variabilidade interindividual nas redes cerebrais ou padrões cognitivos que possibilitam a realização de qualquer tarefa em indivíduos saudáveis. Esta variabilidade se traduz em diferenças em relação a eficiência ou capacidade destas redes, ou em maior flexibilidade invocada para a execução de uma tarefa. Com isso, um indivíduo com maior reserva neural

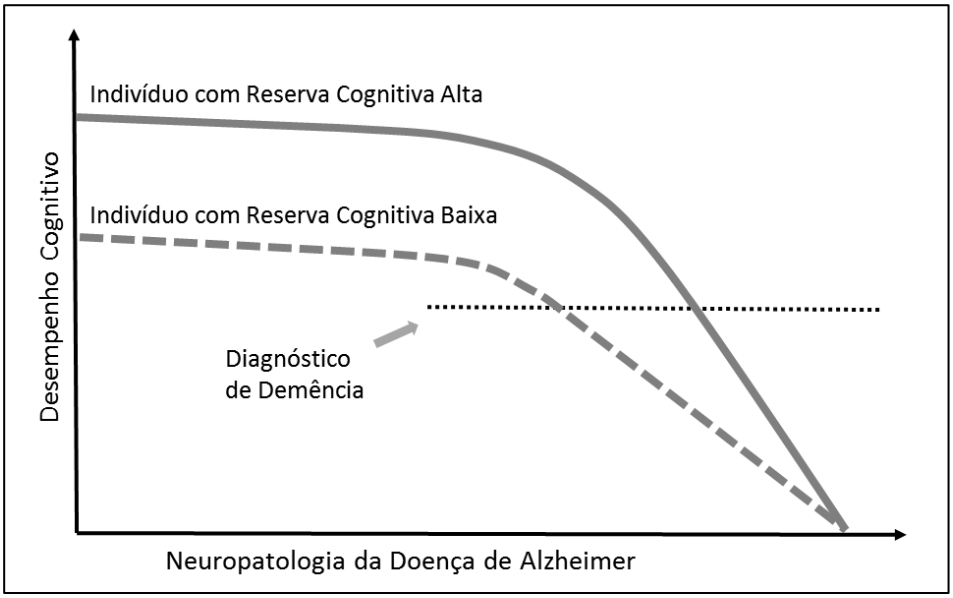
pode ser mais capaz de lidar com o rompimento imposto por uma patologia cerebral [43].

Outro mecanismo fisiopatológico descrito para explicar a reserva cognitiva é a compensação neural que se refere à utilização de estruturas cerebrais ou redes não normalmente usadas por indivíduos com cérebros saudáveis, a fim de compensar danos cerebrais. Em alguns casos, a utilização de uma rede alternativa pode compensar a agressão causada por uma patologia cerebral [43, 44]. Entretanto, muitas vezes o recrutamento de uma rede alternativa pode resultar em desempenho inferior ao prévio. Além disso, o recrutamento de uma nova área para desempenhar nova função, pode determinar prejuízo a funções originalmente associadas àquela área. Nesse caso, o mecanismo não atuaria como uma verdadeira reserva, mas como substituição de tarefas ou funções.

Em geral, o conceito de reserva cognitiva tem sido discutido principalmente em relação a melhor performance cognitiva e funcional na DA. Entretanto, ele tem sido avaliado e validado em desfechos cognitivos associados a diversas condições incluindo demência vascular, doença de Parkinson, traumatismo craniano, entre outros [45].

A Figura 3 ilustra o conceito de reserva cognitiva no contexto da doença de Alzheimer. Em última análise, na presença de uma doença neurodegenerativa progressiva esse indivíduo desenvolveria a síndrome demencial mais tardiamente, apenas diante de uma carga cumulativa maior de lesões neuropatológicas. Esse atraso na incidência do transtorno cognitivo determina uma maior sobrevida livre de déficits e restringe a incapacidade

funcional a um trecho da vida mais curto e mais próximo da morte, num fenômeno denominado compressão de morbidade cognitiva [46].



Fonte: Tratado de Geriatria e Gerontologia. 4. Ed [47]

Figura 3 - Reserva cognitiva no contexto da doença de Alzheimer

Embora haja um embasamento considerável da literatura sobre a reserva cognitiva, inclusive em estudos pós-mortem, a validade da reserva como um construto independente, separado de outros conceitos cognitivos, tem sido questionada e ainda está em debate. Um estudo que avaliou a validade de construto da reserva cognitiva concluiu que: o conceito tem forte validade convergente e moderada validade discriminante e poderia ser referido como um conceito cognitivo único, entretanto altamente relacionado à função executiva [48]. Segundo os próprios autores, alguns aspectos da função executiva, como a flexibilidade da cognição, podem até ser considerados parte da reserva cognitiva de tal forma que ela pode influenciar as experiências de vida. Portanto, não é surpreendente que esses dois

construtos sejam altamente relacionados entre si [48]. De qualquer forma, aprofundar a investigação sobre a validade do conceito de reserva, bem como identificar quais fatores que contribuem para a definição de reserva mostra-se essencial.

Várias abordagens de imagem funcional têm sido utilizadas para tentar capturar o “substrato neural” que ocorre em decorrência da reserva cognitiva. Um objetivo é identificar redes cerebrais de ativação funcional em estado de repouso ou relacionadas à tarefa que possam estar relacionadas a reserva cognitiva. Esse tipo de abordagem permitiria avaliar a resposta cerebral funcional associada às medidas sociocomportamentais típicas de reserva (educação, QI, atividades cognitivas de lazer, complexidade ocupacional e atividade física) além de permitir a avaliação do efeito das alterações cerebrais na cognição [49].

Se redes forem identificadas e validadas, seu grau de expressão em qualquer indivíduo poderia ser uma medida mais direta de reserva cognitiva, superior inclusive a outros tipos de instrumentos. Contudo, permanece um grande desafio dessa área de pesquisa entender quais redes de ativação são específicas para determinadas tarefas e também quais são as redes dependentes de regiões específicas do cérebro, independente de serem afetadas [49].

Por fim, avanços recentes em genética molecular permitiram o cálculo de escores de risco poligênicos para medidas de reserva cognitiva, assim como anos de escolaridade e capacidade cognitiva global [48, 49]. Um estudo de base populacional (*Rotterdam Study*) publicado recentemente, avaliou

11,496 pessoas de meia-idade e idosos, para as quais foi estudado um score poligênico (*polygenic score* - PGS) baseado em variantes genéticas recentemente identificadas para cognição global e sua correlação com desfechos neurológico e de neuroimagem [50]. O PGS mostrou-se associado a um melhor desempenho cognitivo global avaliado por meio de testes, maior anos de escolaridade e um volume intracraniano maior. Ainda, o PGS também foi associado uma medida de declínio cognitivo, mas essas associações foram atenuadas após o ajuste para a escolaridade [50].

Outro estudo demonstrou que das variantes genéticas associadas à demência do tipo Alzheimer, metade não está associada à própria doença de Alzheimer e tampouco parece associada à outras neuropatologias conhecidas. Muitas dessas variantes genéticas, associadas à declínio cognitivo, provavelmente estão associada a mecanismos de resiliência e reserva [51]. Esse dados iniciais ainda falham em definir variantes genéticas como biomarcadores isolados de reserva cognitiva, mas a correlação demonstrada a fatores do desenvolvimento da cognição pode apontar para caminhos futuros para a abordagem desses construtos.

1.5 Reserva cognitiva e mecanismos de neuroplasticidade

Apesar de muitos estudos neuropatológicos, de neuroimagem e moleculares apoiarem a teoria da existência de uma reserva cerebral e cognitiva, os mecanismos fisiológicos associados a resiliência das redes

cerebrais permanecem pouco compreendidos. Estudos de ciência básica acerca de mecanismos de neuroplasticidade têm auxiliado a preencher algumas lacunas.

A neuroplasticidade é definidada como a capacidade de adaptação do Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente neuronal, às mudanças nas condições do ambiente que ocorrem no dia a dia da vida dos indivíduos. É um conceito amplo que se estende desde resposta a lesões traumáticas até sutis alterações resultantes dos processos de aprendizagem e memória [52]). Nas últimas décadas já foram descritas diversas alterações no cérebro adulto associadas a neuroplasticidade, variando desde parâmetros bioquímicos, arborização dentrítica e neurogênese, gliogênese, até melhorias no aprendizado [53].

A neurogênese envolve uma das principais formas de neuroplasticidade e afeta a estrutura cerebral por meio das células nervosas que promovem a formação de novas vias. Essa modificação ocorre não só em tamanho (quantidade de neurônios) e complexidade (mais sinapses e dendritos), como também na qualidade de acoplamento neuronal [54].

Ao contrário do dogma tradicional de que a neurogênese, o nascimento e o crescimento de novos neurônios funcionais, é um fenômeno estritamente embrionário, Altman [55] foi o primeiro a sugerir que novos neurônios continuam a ser adicionados ao cérebro adulto ao longo da vida. Atualmente essa questão está claramente comprovada em diferentes espécies, inclusive em humanos [56]. No cérebro de mamíferos, a neurogênese adulta usualmente está limitada ao giro dentado do hipocampo e bulbo olfatório, embora possa

ocorrer em outras regiões cerebrais frente a insultos cerebrais. A neurogênese adulta é um processo lento que envolve a proliferação de células progenitoras, desenvolvimento de um fenótipo neuronal, maturação morfológica e fisiológica com o desenvolvimento de características neuronais funcionais e integração sináptica em redes neurais existentes.

Embora milhares de novos neurônios nasçam todos os dias, uma grande parte deles não completará a maturação e entrará em apoptose nas primeiras semanas [(57)]. Vários fatores podem regular a neurogênese e influenciar o destino das células recém-nascidas, promovendo sua sobrevivência ou morte. Dentre eles: quase todos os neurotransmissores, hormônios e fatores de crescimento, bem como fatores epigenéticos e fatores extrínsecos / ambientais, como estresse, isolamento social, abuso de drogas, consumo de álcool e envelhecimento (como reguladores negativos); e exercício físico, ambiente enriquecido e novos aprendizados (como reguladores positivos) [(58)].

Entretanto, a contribuição da neurogênese para as funções cognitivas e se ela fornece outro mecanismo de plasticidade que favorece o aprendizado e memória ainda são questões em debate. E ainda, como seria a participação dos novos neurônios nos processos cognitivos. A relevância funcional dos neurônios imaturos parece estar nas propriedades fisiológicas particulares que possuem: maior propensão a sofrer plasticidade dependente de atividade. Estudos recentes apontam para a alta excitabilidade e sensibilidade desses neurônios à plasticidade sináptica. Há evidências que neurônios jovens do giro dentado têm um limiar mais baixo para a indução potencial de membrana,

com maior estabilidade do que os neurônios mais maduros [58, 59]. Isso se deve, presumivelmente, às propriedades específicas da membrana observadas em neurônios jovens, maior sensibilidade do receptor NMDA e entrada de cálcio após a ativação sináptica [61].

O BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), por sua vez, também desempenha um papel crítico na sobrevivência e desenvolvimento de certas populações de neurônios além de sua ação neuroprotetora, atenuando os efeitos prejudiciais de uma variedade de insultos. Ele desempenha um papel central nas formas de plasticidade sináptica associada à consolidação da memória dependente do hipocampo [62–64] ao promover a sobrevivência celular [65] e facilitar os potenciais de membrana [66].

Apesar da constante busca pelo estabelecimento e delimitação das áreas neurogênicas, não há um consenso quanto ao potencial neurogênico do cérebro adulto. Até o momento, está bem estabelecido na literatura que o cérebro produz neurônios novos em zonas particulares denominadas neurogênicas e que a principal função dessas células está vinculada à plasticidade cerebral [54].

As principais zonas neurogênicas mostram-se como áreas importantes para o estudo da plasticidade cerebral [54]. A literatura recente aponta para diversas regiões neurogênicas em mamíferos, das quais pode-se destacar o bulbo olfatório (BO), giro denteado (GD) e a zona subventricular (ZSV), situada nas paredes dos ventrículos laterais. Embora já tenham sido descritas outras áreas onde a presença de novos neurônios foi observada, por exemplo o hipotálamo [67], o córtex [67, 68] e a amígdala [70], acredita-se que o BO, ZSV

e GD têm uma maior capacidade neurogênica. Esse porém ainda é um tema controverso e apesar das áreas conhecidas como neurogênicas, há também evidências de neurogênese induzida em resposta à lesão cerebral [71–73].

O amadurecimento de um neurônio novo leva a dois processos altamente relacionados: crescimento dendrítico e estabelecimento de sinapses. O desenvolvimento do citoesqueleto durante a maturação é muito importante, pois esse determina a forma da célula e a distribuição das organelas dentro do citoplasma. De fato, o processo de crescimento dendrítico é mediado pela actina e a tubulina, que sofrem ciclos de polimerização e despolimerização [74] e sua organização é capaz de codificar e mudar memórias [75]. Nos neurônios maduros essas mudanças se vinculam à atividade de mTOR, que é considerada um das vias mais importantes para o estabelecimentos das memórias de longo prazo [76–78]. Ainda desconhece-se como a mTOR age nos neurônios novos, mas sugere-se que teria efeitos na sobrevivência, amadurecimento e integração desses.

Por outro lado, com a arborização dendrítica desses neurônios há uma maior capacitância da membrana. Quanto mais arborizada e complexa (mais dendritos e mais longos) for uma terminação dendrítica maior será sua estimulação sináptica [79]. Portanto a arborização dendrÍtica não apenas é um indicador de maturação celular [80], mas também é um grande indicador do estado funcional dos neurônios.

No contexto experimental, o efeito do estímulo de variáveis ambientais (físicas e sociais) na neuroplasticidade é estudado por meio de um “ambiente enriquecido” em comparação a condição padrão do habitat do laboratório [52,

[80]. De uma forma em geral, os animais em ambiente enriquecido são mantidos em gaiolas maiores e em grupos maiores, permitindo uma maior e mais complexa interação social. Alguns incrementos espaciais incluem túneis, oferta de materiais para ninhos, brinquedos, mudança no local de oferta da comida e oportunidade a atividade física voluntária (roda de corrida) [53]. Há algumas décadas, o ambiente enriquecido têm sido amplamente utilizado para estudar e compreender os mecanismos subjacentes aos processos de plasticidade cerebral e comportamental em função da experiência [81, 82]. De uma forma geral, animais alocados em ambientes enriquecidos apresentam alterações plásticas e funcionais benéficas e esse efeito tem sido associado a mecanismos de neurogênese [84].

Além de efeitos sobre a neurogênese, o ambiente enriquecido também modula a produção de neurotrofinas. Animais mantidos nessas condições apresentam um aumento de BNDF no giro denteado, hipocampo e no bulbo olfatório [85], indicando que o enriquecimento favorece os processos de plasticidade cerebral em áreas neurogênicas. Ademais, já foi demonstrado que o ambiente enriquecido incrementa as ramificações neuronais e a densidade de espinhas dendríticas posterior ao subículo ventral, sem aumentar os níveis de BNDF, sugerindo que outros fatores neurotróficos podem também mediar a plasticidade nesta região em situações de lesão [86].

Em relação as características clínicas, de maneira em geral, diversos estudos têm demonstrado que o ambiente enriquecido melhora a aprendizagem e a memória [55, 86, 87], além de reduzir o vício a drogas ou o comportamento do “tipo depressivo” em roedores [52, 80]. Apesar dos

apontamento citados, ainda permanece obscuro de que maneira estas novas células, cujo número pode ser aumentado pelo ambiente enriquecido, agiriam para refletir numa melhoria cognitiva.

1.6 Medidas sociocomportamentais de reserva cognitiva

Desde os primeiros estudos nessa área, pesquisadores confiaram em "medidas de conveniência" de índices sociocomportamentais como importantes contribuintes para o desenvolvimento da reserva cognitiva. Níveis mais altos de educação formal [38, 88–93], complexidade ocupacional [93, 94], inteligência cristalizada [96], participação em atividades de lazer [97–99] e engajamento social [99, 100] mostraram associação a um declínio cognitivo mais lento ou a um risco menor de desenvolver demência, na sua grande maioria em pesquisas epidemiológicas. Claramente, são fatores globais por natureza e não implicam mecanismos funcionais específicos. Pelo contrário, eles são considerados "formativos", significando que eles tentam representar as experiências que contribuem para o desenvolvimento da reserva cognitiva.

1.6.1 Atividade física e a reserva cognitiva

É provável que a atividade física proteja a saúde do cérebro por meio de diversos mecanismos. Embora os benefícios diretos do exercício tenham sido demonstrados principalmente em estudos com animais, estudos mais

recentes já tem conseguido replicar esses achados em humanos [102]. Em linhas gerais, a atividade física protege o cérebro e promove neuroplasticidade. Alguns dos processo envolvidos são: redução da probabilidade de doenças vasculares, melhora da perfusão cerebral, melhora da função respiratória, estimulo de fatores de crescimento, particularmente o fator neurotrófico cerebral (BDNF), aumento de fator de crescimento insulina símile-1 (IGF-1), maior taxa de neurogênese e regulação negativa de estresse oxidativo às respostas inflamatórias [102, 103]. Além disso, reduz a exposição do cérebro a fatores neurotóxicos, incluindo beta-amilóide e picos hiperglicêmicos.

Apesar de ainda existirem certas ambiguidades nos achados de estudos dessa área, em geral a literatura aponta para os efeitos neuroprotetores da atividade física. As melhorias na cognição atribuíveis ao exercício físico parecem ser mediadas por ganhos no volume do cérebro e na conectividade das redes. Estudos de neuroimagem em humanos revelam que a atividade física provoca alterações funcionais e estruturais no encéfalo.

Em um ensaio clínico com 120 idosos, os participantes foram alocados para um programa de atividade física aeróbica ou controle (alongamento). Após 12 meses, os idosos alocados para atividade física apresentaram aumento do volume de hipocampo em 2% por medidas ressonância magnética, ao passo que os participantes do grupo alongamento apresentaram redução de 1,4% no volume da estrutura. A magnitude do aumento de hipocampo apresentou correlação significativa com ganho em desempenho físico (consumo máximo de oxigênio – VO_2). Ou seja, os idosos

que conseguiram melhorar mais o desempenho físico apresentam maior aumento de volume de hipocampo [105].

Erickson e colaboradores sugerem que o principal benefício neurológico da atividade física é a preservação de neurônios e sinapses em áreas onde a atrofia relacionada à idade é mais aparente: o córtex pré-frontal e o hipocampo [106]. No entanto, a maior parte da literatura ainda é de estudo epidemiológicos observacionais, e apenas poucos apresentam desenhos longitudinais ou experimentais. Apesar de tal limitação, esses achados neurológicos corroboram os resultados dos desfechos cognitivos de ensaios clínicos. Embora a magnitude dos efeitos demonstrados sejam ainda tímidas, eles demonstram que a função executiva, atenção, velocidade de processamento e memória são os domínios cognitivos mais responsivos às intervenções de atividade física [107–109]. De forma muito interessante, esses domínios correspondem às mesmas regiões do cérebro em que as vantagens volumétricas associadas ao exercício físico foram encontradas [106].

Por fim, em estudos que graduaram a atividade física em diferentes faixas de intensidade ou frequência de participação, os níveis mais baixos de forma geral também foram associados a um menor risco de declínio cognitivo quando comparados ao sedentarismo. No entanto, a relação entre a frequência (ou a intensidade) dos exercícios e o seu efeito protetor ainda é controversa. Em um estudo foi constatado efeito protetor progressivamente maior em sujeitos com níveis mais elevados de atividades física [110]. Outros estudos não encontraram associação entre a frequência de participação e o grau de benefício cognitivo [111].

1.6.2 Escolaridade e reserva cognitiva

O número de anos de educação formal foi um dos primeiros fatores ambientais associados com a prevalência de demência e investigados como contribuinte da reserva cognitiva [111, 112]. A associação entre educação e demência já foi replicada em muitos estudos [90, 113, 122–124, 114–121] e o foco inicial em educação, desde então, expandiu-se para outras atividades incluindo a complexidade ocupacional, a capacidade linguística, o bilinguismo, engajamento social, de lazer e cognitivo, os quais têm sido associados à menor frequência de demência.

Estudos clínico-patológicos prévios sugerem que a menor escolaridade está relacionada com cognição e demência, independentemente da presença, quantidade ou tipo de patologia. A relação com a reserva cognitiva foi evidenciada por estudos que mostram que a escolaridade modifica a relação entre a patologia e o nível de cognição [31]. A análise realizada em uma grande coorte multicêntrica com idosos da comunidade, mostrou que a educação atenuou a associação entre a carga patológica e o declínio cognitivo, de modo que, para uma determinada carga patológica, aqueles mais escolarizados na infância apresentaram um risco reduzido de demência na velhice [38]. Contudo, não houve nenhum efeito protetor direto de anos de escolaridade sobre o acúmulo de patologias neurodegenerativas ou vasculares no cérebro no momento da morte [38].

Estes resultados sugerem que diferentes níveis de educação têm um efeito direto e benéfico sobre a cognição, e esse efeito já foi demonstrado

inclusive para apenas menos de 4 anos de escolaridade [91]. Um estudo realizado em nosso meio, avaliou 675 indivíduos falecidos com 50 anos de idade ou mais, para os quais a avaliação cognitiva foi avaliadas por meio de uma entrevista estruturada com um informante no momento da autópsia, incluindo a escala *Clinical Dementia Rating* (CDR). A média de escolaridade da população estudada foi de 3,9 (± 3,5) anos. A escolaridade formal foi associada a um menor score da soma das caixas da CDR no momento da morte (β = -0,197; com intervalo de confiança de 95% -0,343; -0,052; p = 0,008), mesmo após ajuste para variáveis sociodemográficas e índices neuropatológicos. Além disso, a educação modificou a relação dos infartos lacunares com alterações cognitivas (p = 0,04).

Entretanto, existem importantes limitações em estudar escolaridade como um fator único, e não avaliar habilidades de fato aprendidas na escola como leitura, escrita e cálculo. Sabe-se que anos de escolaridade não necessariamente traduz a capacidade de um indivíduo conseguir ler um livro ou uma receita médica, escrever uma carta ou fazer contas de cabeça, habilidades estas que possivelmente favoreçam a reserva cognitiva. No Brasil, particularmente, devido a heterogeneidade da educação nas diferentes regiões do país, a simples informação do número de anos que um indivíduo frequentou a escola muitas vezes é frágil e não representativo do real desenvolvimento cognitivo.

Além disso, ao se avaliar escolaridade formal não é considerado o aprendizado informal e cotidiano do indivíduo para tarefas do dia-a-dia, tais como conseguir usar um computador ou caixa eletrônico, dirigir ou andar de

bicicleta, tocar um instrumento musical. Atividades consideradas não acadêmicas potencialmente também poderiam interferir na construção de uma rede neuronal mais ampla e flexível e contribuir com o mecanismo de reserva cognitiva. Por outro lado, é provável que a educação formal esteja associada a hábitos, habilidades e recursos que possibilitem um estilo de vida mais saudável e que contribuam para prosperidade socioeconômica, sendo estes também marcadores estudados de reserva cognitiva.

1.6.3 Quoeficiente de inteligência (QI) e reserva cognitiva

Os conceitos de inteligência cristalizada e fluida são utilizados para descrever padrões de mudança cognitiva ao longo da vida. Inteligência cristalizada refere-se às habilidades e conhecimentos que são muito bem aprendidos ao longo da vida, bem praticados e familiares. O vocabulário e o conhecimento geral são exemplos inteligência cristalizada. Espera-se que esse tipo de inteligência permaneça estável ou melhore gradualmente até a sexta e sétima décadas de vida [125, 126]. Como ela se deve ao acúmulo de informações adquiridas ao longo da vida, os idosos tendem a realizar melhor em tarefas que exigem esse tipo de inteligência quando comparado com adultos mais jovens [127].

Em contraste, a inteligência fluida refere-se a habilidades que envolvem a resolução de problemas e o raciocínio sobre coisas menos familiares e independente do que se aprendeu. A cognição fluida inclui a capacidade inata de uma pessoa processar e aprender novas informações,

resolver problemas e gerenciar o ambiente. A função executiva, a velocidade de processamento, a memória e a capacidade psicomotora são considerados domínios cognitivos fluidos. Muitas habilidades cognitivas fluidas, especialmente a habilidade psicomotora e a velocidade de processamento, atingem o pico na terceira década de vida e depois declinam lentamente ao longo dos anos [127].

O quociente de inteligência, ou QI, por sua vez, é um construto teórico avaliados por psicólogos e demais profissionais da saúde por meio de testes padronizados que fornecem informações detalhadas sobre o desempenho intelectual de um indivíduo em um domínio cognitivo específico, com relação a uma amostra normatizada para a população. Historicamente, os primeiros esforços no sentido de compreender e quantificar inteligência tentavam defini-la como habilidades associadas a um certo nível de capacidade subjacente do indivíduo [128]. Medidas mais contemporâneas de inteligência adotam uma abordagem mais multidimensional, muitas vezes dependendo da combinação de medidas de subescalas para estabelecer uma medida mais completa.

No teste de QI mais comumente administrado - a *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) – [129] a pontuação considerada média é 100; sendo que cerca de 95% das pontuações de QI situam-se entre 70 e 130. Não se pode dissimular um desempenho no teste de QI. Cada teste de subescala começa com perguntas ou problemas fáceis, e se torna progressivamente mais difícil com cada pergunta ou problema sucessivo.

Um outro teste realizado com essa finalidade, desenvolvido na língua inglesa, é o *National Adult Reading Test* (NART) [130], que avalia a pronúncia

correta de palavras irregulares e de baixa frequência. É provável que essas palavras sejam pronunciadas incorretamente usando regras de interpretação fonética comuns, se um indivíduo ainda não possuir esse conhecimento linguístico. O pressuposto teórico para a utilização desse tipo de teste é que a capacidade de leitura é mantida ao longo do tempo, apesar da deterioração em outros domínios cognitivos. Como a capacidade de leitura está altamente correlacionada à inteligência cristalizada, ela pode ser usada para estimar o QI, mesmo na presença já de algum dano neural subjacente [131].

Apesar de muito pertinente, até o momento poucos estudos se propuseram a estudar a associação entre reserva cognitiva e inteligência pré-mórbida (antes do início dos sintomas demenciais). Muito provavelmente essa dificuldade esteja no fato de que ambos são construtos de difícil mensuração, além de se relacionam entre si e com outros fatores ambientais. Por exemplo, um alto quoeficiente de inteligência (QI) leva a mais educação, o que por sua vez aumenta o QI. No entanto, mesmo muitas vezes relacionadas entre si, acredita-se que as variáveis de reserva cognitiva parecem contribuir de forma independente, ainda que existam efeitos sinérgicos acumulados ao longo da vida [45].

Resultados de um estudo que avaliou o papel dos antecedentes da vida na reserva cognitiva e na prevenção de declínio normal relacionado à idade em adultos revelaram que o QI na infância, escolaridade e ocupação na meia idade tiveram associação estatisticamente independente com cognição [132]. Dessas variáveis, o QI na infância apresentou a associação mais forte, seguido pelo nível educacional da idade adulta e a ocupação na meia-idade

mostrou uma associação menor. Os resultados deste estudo sugerem que, embora os fatores de primeira infância sejam muito importantes para o desenvolvimento de reserva cognitiva, esta não é uma medida fixa na infância, mas continua a ser afetada por eventos e circunstâncias que ocorrem ao longo da vida.

Um outro grande estudo epidemiológico de base populacional fez uma análise multivariada com dados de uma coorte de idosos que possuíam uma medida de QI aos 11 anos de idade, e correlacionou com resultados de baterias neurocognitivas aplicadas nas idades de 70, 73, e 76 anos (n = 1091 aos 70 anos). Além disso foram testadas a associação com diversas variáveis sociodemográficas, físicas, de saúde e genéticas com cada um desses fatores de mudança cognitiva. No entanto, além da aptidão física e presença do alelo *APOE e4*, muito poucos preditores foram associados à declínio cognitivo em níveis estatisticamente significativos. Os resultados destacam um pequeno número de fatores que predizem diferenças no envelhecimento cognitivo, e ressaltam indicadores de nível cognitivo na infância não são necessariamente preditores de declínio [133].

Embora a capacidade cognitiva da primeira infância não tenha se mostrado associada à mudança cognitiva na oitava década de vida, os resultados evidenciaram uma tendência de “diferenciação preservada” [134] entre os indivíduos avaliados. Em outras palavras, as diferenças pré-existentes entre os indivíduos, avaliadas em relação a capacidade cognitiva na infância, se conservou na vida adulta [133]. Esse mesmo padrão já havia sido demonstrado em algumas análises anteriores desta mesma coorte,

apontando para o fato de que crianças mais inteligentes tornam-se adultos mais inteligentes, saudáveis e mais aptos cognitivamente [135]. Essa "diferenciação preservada" pareceu perdurar até a oitava década de vida [133].

Entretanto existem alguns fatores limitantes que acabam por desencorajar o uso do QI pré-mórbido como um marcador de reserva cognitiva, como apontou um grupo de pesquisadores italianos (Nucci e colaboradores) [136]. Como argumentos principais: a reserva cognitiva deve ser considerada um construto autônomo referente a um acúmulo de recursos e deve ser avaliada de maneira que não dependa de testes que meçam desempenho. Além disso, deve ser uma medida que se adeque a avaliação de pessoas muito idosas ou para pessoas com diagnósticos que não são especificamente de doenças neurodegenerativas (por exemplo, de síndromes psiquiátricas ou deficiências físicas), e, se possível, medidos por um teste facilmente administrável a familiares ou cuidadores [136].

1.6.4 Atividades cognitivamente estimulantes e reserva cognitiva

O engajamento em atividades cognitivamente estimulantes, não diretamente relacionadas à educação formal, também tem sido estudado no contexto da reserva cognitiva. Segundo a literatura científica, uma atividade pode ser considerada estimulante do ponto de vista cognitivo se incluí o processamento de informação como um recurso central, e se sofre pouca ou nenhuma influência de esforço físico e de condições sociais [31, 136].

As atividades cognitivas estudadas são diversas e variam em relação ao grau de estimulação mental e os domínios e redes neurais que são estimulados. Algumas atividades como a resolução de palavras cruzadas estão mais relacionadas ao domínio da linguagem, outras como a resolução de Sudoku estimulam a capacidade de cálculo. As atividades de lazer que demonstraram efeitos cognitivos benéficos incluem leitura, grupos de discussão, uso do computador, participação em jogos de cartas e tabuleiro, resolução de quebra-cabeças, interpretação de instrumentos musicais e aprendizado de uma segunda língua [96, 98, 137–139].

Uma série de estudos observacionais correlacionam a participação em atividades cognitivamente estimulantes com risco reduzido de demência. Além disso, nota-se um número de estudos que revelaram que um maior envolvimento em atividades cognitivamente menos estimulantes, particularmente assistir televisão, estaria associada a um maior risco de demência [10, 140]. Este conjunto de estudos deu origem a hipótese "*use it or loose it*" (do inglês: "use ou perca") que leva em conta a competição entre a participação em atividades que prejudicam ou previnem o declínio cognitivo. Ou seja, quando um indivíduo se expõe a uma atividade menos estimulante, esta deixando de se expor a uma atividade que poderia trazer uma maior proteção cognitiva.

Um estudo dos estudos pioneiros nessa temática, publicado no ano 2000, foi realizado com motoristas de táxi e ônibus em Londres. Maguire e colaboradores mostraram que taxistas (que tinham que dirigir pelas ruas de Londres apenas com a memória, por exigências das regras de trânsito locais)

tinham hipocampo posterior com maior volume do que os motoristas de ônibus (que dirigiam rotas fixas), sugerindo o efeito de atividade cognitiva na neurogênese no hipocampo [142]. No entanto, estudos experimentais em humanos ainda são poucos. Um deles é um estudo recente que comparou um treinamento de navegação espacial por realidade virtual com um exercício de caminhada esteira como controle, por um período de 4 meses. Os resultados mostraram a manutenção do volume hipocampal por até 4 meses após o treinamento de navegação, em comparação com um declínio no volume do hipocampo no grupo de caminhada [143].

Um outro grande ensaio clínico a respeito deste tema foi concluído em 2006, o estudo ACTIVE, que avaliou 2.802 idosos [144]. Os participantes com cognição normal foram randomizados a um dos quatro tipos de treinamento cognitivo, cada um visando um domínio cognitivo diferente: raciocínio e resolução de problemas, memória, atenção e velocidade de processamento. Os desfechos principais do ensaio foram o desempenho em testes cognitivos, e secundários foram medidas funcionais. Os resultados sugeriram que o treinamento cognitivo foi associado com melhorias na capacidade cognitiva, embora restrita ao domínio que foi treinado. Melhorias em medidas funcionais foram muito mais sutis, ainda que no caso de raciocínio e resolução de problemas, persistiram por até 5 anos após a randomização.

Outros estudos avaliaram a relação da atividade cognitiva com os biomarcadores da DA. Um estudo com [145] 65 adultos com cognição normal reuniu dados sobre a atividade cognitiva atual e atividade cognitiva aos 6, 12, 18 e 40 anos de forma retrospectiva. Os resultados mostraram que apenas a

atividade cognitiva do passado, resumida nas idades anteriores, foi correlacionada com menor depósito de proteína β-amiloide avaliada por PET cerebral. A atividade física medida pelo consumo de calorias em um período recente de 2 semanas também foi correlacionada com menor captação no PET cerebral, mas essa correlação desapareceu após o ajuste para da atividade cognitiva no passado.

Além disso, quando esses participantes cognitivamente saudáveis eram divididos em tercis de acordo com a atividade cognitiva no passado, os menos ativos apresentavam níveis de β-amilóide similares aos de dez participantes de mesma idade com diagnóstico de DA; enquanto os mais ativos tinham níveis semelhantes aos de 11 adultos jovens. Embora seja tentador entender esses dados como apoiando o papel protetor da atividade cognitiva da vida, os dados são realmente difíceis de interpretar, pois também mostram que os indivíduos menos ativos cognitivamente eram assintomáticos mesmo com “níveis amiloides” similares àqueles com DA.

De fato, resultados de diferentes estudos nessa área ainda são controversos. Outro estudo com uso de biomarcadores para DA, com 186 idosos não encontrou nenhuma correlação entre a atividade cognitiva passada/atual com biomarcadores de DA, incluindo a captação de amiloide e glicose marcada pelo PET e volume hipocampal [(146)], enquanto um terceiro estudo com 118 adultos encontrou que a atividade cognitiva realizada ao longo da vida foi associada com menor captação de amiloide no PET mesmo em portadores do gene da APOE4 [(147)].

Outra área explorada por alguns estudos é a avaliação a atenuação do declínio cognitivo em indivíduos que apresentam-se altamente treinados e capacitados para alguma atividade específica, como por exemplo para música [147, 148]. Atividades musicais de lazer como tocar um instrumento, ouvir música ou compor estimulam uma variedade de funções cerebrais importantes quando se considera plasticidade cerebral induzida por treinamento, a qual pode ser recrutada em idade avançada para compensação de algum declínio [148, 149]. Os resultados de um estudo recente realizado em 70 idosos com envolvimento musical diverso, sugeriram que experiência musical superior a 10 anos possa ser um importante fator preditivo para preservação da função cognitiva em idade avançada, sendo principalmente correlacionada com memória não-verbal, nomeação e função executiva [149].

Ainda, outra atividade avaliada é a proficiência em mais de um idioma como fator protetor contra demência [151–153]. Em uma revisão recente, Gold sugere que os benefícios do bilinguismo adquirido desde a infância parecem não estar relacionados a posse de outro idioma em si [154]. Segundo Gold é mais provável que o benefício seja devido aos efeitos neurais de alternar entre idiomas, ou seja a capacidade de inibir um ao usar o outro. Nesse sentido, falar mais de um idioma no dia a dia (mas não simplesmente adquirir outra língua) parece ser uma atividade intelectual que fortalece o controle executivo [154].

As atividades cognitivas são frequentemente encontradas, em grandes pesquisas longitudinais como um preditor mais forte, até mesmo o único, de declínio cognitivo e incidência de demência quando comparado com atividade

física e social, embora haja exceções [103]. Como os indivíduos que são fisicamente ativos também tendem a ser intelectualmente ativos, o efeito da atividade física pode ser difícil de analisar separadamente do efeito da atividade cognitiva.

Tipicamente, um alto nível de atividade cognitiva está associado a uma redução de aproximadamente 50% no risco de desenvolver demência por 4 a 5 anos, após o controle do status de *APOE4*, fatores de risco cardiovascular, nível educacional, entre outros [103]. Esses achados são consistentes com estudos que sugerem que para aqueles indivíduos que subsequentemente desenvolvem demência, um alto nível de atividade cognitiva pré-mórbida está associado ao início tardio dos sintomas, seguido por um curso acelerado de declínio, como é previsto pela hipótese de reserva cognitiva [155–157]. Tal relação não foi observada para atividade física [156]. Apesar de tais achados seria prematuro concluir que atividade cognitiva é necessariamente mais importante que atividade física.

1.7 Instrumentos de avaliação de atividades cognitivamente estimulantes

Apesar de associações entre atividade cognitiva e desempenho cognitivo serem amplamente descritas na literatura, dificuldades metodológicas na produção deste tipo de evidência científica são conhecidas. As evidências são em sua maioria observacionais e as exposições não são

padronizadas em intensidade e tempo de exposição. Além disso, é desafiador mensurar as variações individuais em relação ao desempenho e dedicação às atividades.

Uma das principais dificuldades está no fato de que as atividades se sobrepõe entre domínios; isto é, muitas atividades cognitivas têm componentes sociais (por exemplo, jogos coletivos), e não há maneira fácil de separar os efeitos dos diferentes componentes (o mesmo pode ser dito de exercícios físicos com alguma demanda cogntiva) [103]. Ao passo que alguns pesquisadores classificam como atividades primordialmente cognitivas leitura, uso de computador, jogos de tabuleiro/cartas, ir a museus; outros incluem na lista atividades de pintura, artesanato, instrumentos musicais; ou ainda atividades como investimento no mercado de ações e jogos de azar [158]. Infelizmente, não há um padrão de atividades para usar na pesquisa, mesmo porque as atividades precisam fazer sentido no contexto cultural da população estuda.

Um segundo ponto crítico é a questão de mensuração das atividades. Estudos atuais têm utilizado uma variedade de medidas para atividades cognitivamente estimulantes, incluindo atividade social, cognitiva, de lazer e por vezes até atividades físicas são incluídas em uma mesma avaliação. Diferentes atividades são classificadas em categorias similares e nem sempre submetidas a uma avaliação estatística formal de cada item separadamente e do construto [159]. Isso se apresenta como uma limitação importante, já que é sabido que há atividades com potencial maior de proteção [160].

Portanto, não há até o momento um consenso sobre a melhor forma de medir a exposição a atividades cognitivamente estimulante. Alguns estudos usaram medidas de frequência de participação em atividades comuns. No entanto, a frequência de participação pode ser afetada por diferentes fatores transitórios, varia significativamente ao longo do tempo, e pode ser suscetível a erros de recordação [161]. Além disso, descobertas recentes indicam que a variedade de atividades, ao invés de apenas a frequência de participação, pode ser um melhor marcador da reserva cognitiva [161, 162].

1.7.1 Processos de validação de instrumentos

A psicometria é a ciência que ser propõe a estudar técnicas de medida dos processos mentais, especialmente aplicada à área da psicologia e da educação. Ela se fundamenta na teoria da medida em ciências em geral, ou seja, no método quantitativo. Portanto tem como principal característica e vantagem, o fato de representar o conhecimento da natureza com maior precisão para descrever a observação dos fenômenos naturais. De um modo geral, a psicometria procura explicar o sentido que têm as respostas dadas pelos sujeitos a uma série de tarefas, tipicamente chamadas de itens [164].

A validade diz respeito ao aspecto da medida ser congruente com a propriedade de medida dos objetos e não com a exatidão com que a mensuração é feita. Nos manuais de psicometria, costuma-se definir a validade de um teste dizendo que ele é válido se de fato mede o que supostamente deve medir. O que se quer dizer com esta definição é que, ao

se medirem os comportamentos (itens), que são a representação física do fenômeno (traço latente), está-se medindo o próprio traço latente. Entretanto, esta legitimação somente é possível quando existir um embasamento teórico prévio do traço que fundamente sua representação no instrumento proposto. A validade do teste (este constituindo a hipótese), então, será estabelecida pela testagem empírica da verificação da hipótese [(164)].

Portanto, o processo de validação de um teste deve se iniciar com a formulação de definições detalhadas do traço latente ou construto, derivadas do embasamento teórico, pesquisa anterior, ou observação sistemática e análises do domínio relevante. Os itens do teste são então preparados para se adequarem às definições do construto. Análises empíricas dos itens seguem selecionando-se finalmente os itens mais eficazes da amostra inicial de itens [(165)].

Contudo, diante da dificuldade teórica, os psicometristas recorrem a uma série de técnicas para viabilizar a demonstração da validade dos instrumentos. Classicamente, estas técnicas podiam ser reduzidas a três grandes classes (o modelo trinitário): técnicas que visam a validade de construto, validade de conteúdo e validade de critério. Apesar de ainda muito utilizada, a teoria clássica vem perdendo espaço para um entendimento mais contemporâneo que considera a validade de construto como o conceito essencial e central da validade de um teste [(166)]. Atualmente defende-se uma estrutura de cinco tipos de evidência relevantes para estabelecer a validade das interpretações de teste. De qualquer maneira é importante ressaltar que validade é sobre a interpretação dos resultados dos testes em termos de um

construto psicológico específico, portanto é uma questão de grau de evidência de validade, e não uma questão de "tudo ou nada" [167].

A validade de construto refere-se ao grau em que as pontuações dos testes podem ser interpretadas como refletindo um fenômeno. Em geral, a dificuldade não está em descobrir o construto a partir de uma representação existente (teste), mas sim descobrir se a representação (teste) constitui uma representação legítima, adequada, do construto. A validade de construto de um teste pode ser trabalhada sob vários ângulos: a análise da representação comportamental do construto, a análise por hipótese, a curva de informação da Teoria de resposta ao Item (TRI). A TRI se interessa especificamente por cada um dos itens de um teste e investiga qual a probabilidade e quais são os fatores que afetam esta probabilidade de cada item individualmente ser acertado ou errado (em testes de aptidão) ou de ser aceito ou rejeitado como parte daquele construto. Ou seja, ela tem como principal enfoque produzir itens de qualidade.

Se um teste deve ser interpretado como uma medida de um construto, então o conteúdo do teste deve refletir as facetas importantes desse construto. A medida que um teste inclui conteúdo irrelevante, isso terá impacto na redução de sua validade. Evidências de validade de conteúdo se obtém com especialistas que estão familiarizados com a relevância do construto. Especialistas avaliam, julgam e criticam o conteúdo de um teste com referência a um construto – de forma positiva ou negativa. É importante ressaltar que a validade de conteúdo pode ocasionar uma sub representação do construto, quando por exemplo uma parte dos itens avalia bem e a outra

não. Ou seja, validade de conteúdo também representa o grau em que o teste falha em capturar aspectos importantes do construto [163, 165].

A validade de critério de um teste consiste no grau de eficácia que ele tem em predizer um desempenho específico de um sujeito. O desempenho do sujeito torna-se, assim, o critério contra o qual a medida obtida pelo teste é avaliada. Evidentemente, o desempenho do sujeito deve ser medido/avaliado por meio de técnicas que são independentes do próprio teste que se quer validar.

Costuma-se distinguir dois tipos de validade de critério: (1) validade preditiva e (2) validade concorrente. A diferença fundamental entre os dois tipos é basicamente uma questão do tempo que ocorre entre a coleta da informação pelo teste a ser validado e a coleta da informação sobre o critério. Se estas coletas forem (mais ou menos) simultâneas, a validação será do tipo concorrente; caso os dados sobre o critério sejam coletados após a coleta da informação sobre o teste, fala-se em validade preditiva. O fato de a informação ser obtida simultaneamente ou posteriormente à do próprio teste não é um fator tecnicamente relevante à validade do teste. Relevante, sim, é a determinação de um critério válido. Pode-se concluir que a validade concorrente só faz sentido se existirem testes comprovadamente válidos que possam servir de critério contra o qual se quer validar um novo teste e que este novo teste tenha algumas vantagens sobre o antigo (como, por exemplo, economia de tempo etc.) [164].

Ainda a estrutura interna de um teste se refere ao modo com que as partes dos testes são relacionadas umas com as outras. Em geral é avaliada

por meio de uma Análise Fatorial a qual, por meio de procedimentos estatísticos, faz uma avaliação das dimensionalidades de um instrumento. O propósito principal é definir a estrutura subjacente em uma matriz de dados. Com esse tipo de análise é possível responder algumas perguntas: quantas dimensões são refletidas nos itens? Quais itens correlacionam com quais dimensões? As dimensões são correlacionadas? Quais atributos da teoria são contemplados por essas dimensões? [167]

Por fim, existem medidas de precisão, confiabilidade ou fidedignidade dos testes, que dizem respeito à característica permitir medir sem erros. Medir sem erros significa que o mesmo teste, medindo os mesmos sujeitos em ocasiões diferentes, ou testes equivalentes, medindo os mesmos sujeitos na mesma ocasião, produzem resultados idênticos, isto é, a correlação entre estas duas medidas deve ser de 1. Ou seja, quanto mais próximo de 1, menos erro o teste comete ao ser utilizado [164]. Em linhas gerais, existem duas grandes técnicas estatísticas para decidir a precisão de um teste: a correlação e a análise da consistência interna.

A técnica da correlação é utilizada no caso do teste – reteste e das formas paralelas de um teste. Nestes casos temos os resultados dos mesmos sujeitos submetidos ao mesmo teste em duas ocasiões diferentes ou respondendo a duas formas paralelas do mesmo teste. Nas análises de consistência interna, existe a aplicação de somente um teste numa única ocasião e as análises consistem em verificar a consistência interna dos itens que compõem o teste. Trata-se, portanto, de uma estimativa da precisão, cuja

lógica é a seguinte: se os itens se entendem, isto é, covariam, numa dada ocasião, então irão se entender em qualquer ocasião de uso do teste [164].

1.7.2 Instrumentos publicados para mensuração de atividades cognitivamente estimulantes

Alguns questionários que estimam o nível de envolvimento de um indivíduo em atividades cognitivamente estimulantes em períodos anteriores da vida podem ter um potencial valor como preditores de desempenho cognitivo. Nos EUA um questionário pioneiro foi desenvolvido para quantificar a frequência de participação do indivíduo em seis atividades, especialmente relacionadas a leitura e escrita [160]. Entretanto algumas limitações foram observadas nesta escala. Alguns itens, como por exemplo visitas a museus, aparentemente mostraram baixa frequência na maioria das populações, principalmente naquelas com pouco acesso a tais estabelecimentos [159], como provavelmente é o caso da população brasileira. Além disso, quatro itens destinam-se a avaliação de um mesmo tema, (leitura) levando a certa limitação do foco de investigação, principalmente considerando uma população com baixo grau de escolaridade.

Um segundo questionário mais detalhado foi validado na Flórida para avaliar o nível de engajamento do indivíduo em 25 atividades estimulantes do ponto de vista cognitivo, incluindo a participação em cursos, jogos, atividades artísticas e sociais [159]. Na Austrália, um instrumento correlato foi desenvolvido para coletar informações de três fases da vida, com itens sobre

educação formal, ocupação profissional e atividades estimulantes do ponto de vista intelectual ou psicomotor [168]. Alguns questionários foram desenvolvidos em países europeus, com estrutura e racional semelhantes aos instrumentos já descritos, como descreve a Tabela 1 [135, 168].

Tabela 1 - Escalas e questionários desenvolvidos para avaliação de atividades cognitivas

Escala	Autor (ano)	País	Formato (tempo de aplicação)	Estudo de Validação (n)	Observações
Cognitive Activities Scale (CAS) (137)	Wilson R. et al. (1999)	Estados Unidos	Investigadas 7 atividades cognitivas com repostas Likert sobre frequência	Ausente	A validade de construto foi indiretamente avaliada pela correlação positiva com a educação e medida de desempenho cognitivo
Florida Cognitive Activities Scale (159)	Schinka J. et al. (2005)	Estados Unidos	Escala de 25 itens com resposta tipo-Likert com 6 itens sobre frequência	200 idosos	Os escores da escala se correlacionaram positivamente com anos de educação e medidas neuropsicológicas de vários domínios cognitivo
Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ) (168)	Valenzuela MJ. (2007)	Austrália	42 questões sobre 3 fases da vida (respostas livres e em escala Likert sobre a frequência e intensidade (30 minutos)	79 idosos	Relação positiva entre o LEQ e declínio cognitivo foi encontrada nas avaliações de 12m e 18m.Validade concorrente foi demonstrado por correlação positiva a CAS.
Cognitive reserve questionnaire [168]	Rami L. et al. (2011)	Espanha	8 itens com várias possíveis respostas	Ausente	Encontradas correlações entre o escore no CRQ e o desempenho em testes neuropsicológicos para avaliação de função executiva em idosos com e sem demência
Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) (136)	Nucci M. et al. (2012)	Itália	Inclui dados demográficos e itens agrupados em três seções: educação, atividade de trabalho e tempo de lazer (15 minutos)	588 participantes (idade de 18 a 102 anos)	QI foi apenas moderadamente correlacionada com o score de reserva cognitiva, enfatizando a distinção entre esses dois conceitos
Premorbid Cognitive Abilities Scale (PCAS) (170)	Apolinario D. et al. (2013)	Brasil	19 perguntas de respostas dicotômicas sobre um período “pré-mórbido” de 10 anos anterior a avaliação	132 idosos com e sem demência	Boa correlação entre os escores totais do PCAS como testes cognitivos, em particular com domínios de linguagem e atenção

Embora faça sentido intuitivo que a realização de algumas atividades possa ser mais importante do que outras para a construção de reserva cognitiva, pouco se sabe sobre quais atividades podem contribuir mais. Estudos anteriores do nosso grupo fornecem evidências de que a educação formal e capacidade de leitura são medidas robustas representativas de reserva cognitiva [89, 90]. No entanto, o efeito das atividades cognitivas não diretamente associadas a escolaridade ainda não foi completamente determinado.

De qualquer forma, os questionários que se propõem a estimar atividade cognitiva apresentam uma maneira importante de entender melhor a evolução clínica e desfechos das síndromes demenciais. Em geral, os escores obtidos a partir dos questionários de atividade cognitiva já publicados apresentam boa correlação com medidas de desempenho cognitivo [169]. Sendo geralmente referenciados a períodos pré-mórbidos, apresentam propriedades potencialmente úteis para normatização de testes cognitivos. Contudo, os questionários publicados previamente foram elaborados em países desenvolvidos considerando seu perfil sociocultural específico [135, 158, 159, 167, 168, 170]. Para populações mais vulneráveis, com baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, não há, até o momento, instrumentos adequados para avaliar atividade cognitiva e sua correlação com a evolução clínica das síndromes demenciais.

Neste contexto, nosso grupo propôs uma alterativa para tentar avaliar a reserva cognitiva, através do envolvimento em atividades cognitivamente estimulantes ao longo da vida, pela investigação de habilidades adquiridas.

Ao questionar se um indivíduo desenvolveu algumas habilidades, pode-se avaliar a gama de estímulos cognitivos aos quais este indivíduo foi exposto. Por meio de um questionamento mais objetivo para avaliar habilidades específicas de uso diário, essa proposta de avaliação permite contornar vieses mencionados como a mensuração da frequência de participação e possivelmente mostra-se mais adequada para aplicação em população com menor grau de instrução e escolaridade.

Assim, uma primeira escala cognitiva denominada *Premorbid Cognitive Abilities Scale* (PCAS) foi desenvolvida e validada para avaliar o número acumulado de habilidades cognitivas adquiridas ao longo da vida por uma entrevista estruturada com um informante próximo. O questionário proposto é composto por 19 perguntas de respostas dicotômicas (sim/não) e foi desenvolvido para ser respondido refletindo a execução das tarefas em um período “pré-mórbido” de 10 anos antes da data da avaliação. As habilidades desenvolvidas ao longo da vida avaliadas envolvem processamento cognitivo, especialmente relacionadas a leitura, escrita, cálculo e capacidade de procurar informações [170].

O estudo de validação encontrou um coeficiente de correlação de 0,73 entre os escores totais de PCAS de testes cognitivo, com alguns dos domínios apresentando correlações particularmente altas, como linguagem (r = 0,74) e atenção (r = 0,64). Contudo, embora tenha sido uma tentativa de representar uma variedade de atividades, o PCAS foi um questionário que manteve o foco em habilidades de leitura e escrita. Essa escala não inclui questões relacionadas a atividades artísticas, esportes, vida social e hobbies. Portanto,

é possível que essa característica possa trazer desvantagens significativas ao se tentar estabelecer a PCAS como uma medida global de reserva cognitiva.

O presente estudo propõe o desenvolvimento e validação de uma escala cognitiva ampliada, baseada na escala de PCAS, que se destina a avaliar o número acumulado de habilidades cognitivas tanto acadêmicas como não acadêmicas, adquiridas ao longo da vida e não apenas em um período limitado de 10 anos. Acreditamos que por uma entrevista estruturada com um informante próximo ou com o próprio idoso quando possível, um questionário de fácil aplicabilidade possa servir como medida da reserva cognitiva, em uma população de idosos brasileiros de diferentes níveis de escolaridade e diferentes níveis socioeconômicos.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolvimento e validação de um questionário de habilidades cognitivas, a partir da adaptação de um questionário previamente validado em nossa população, como medida de reserva cognitiva em idosos sem comprometimento cognitivo.

2.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a validade de critério do questionário, a partir da sua correlação com quoeficiente de inteligência (QI) pré-mórbido de idosos sem comprometimento cognitivo.
2. Avaliar a confiabilidade da aplicação do questionário a um informante próximo.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo de delineamento transversal com amostragem de conveniência para desenvolvimento e validação de um questionário para avaliação de reserva cognitiva de idosos. Esse estudo fez parte do projeto "Derivação de Normas e Aplicabilidade de uma Bateria Neurocognitiva para Idosos Brasileiros" (CEP-HCFMSUP Parecer nº 1.378.697).

3.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão:

Idosos com 60 anos ou mais que viviam na comunidade e apresentavam envelhecimento cognitivo saudável.

Critérios de exclusão:

- Antecedente de comprometimento cognitivo, sendo considerado déficit cognitivo apontado por um profissional de saúde, relato de declínio por informante de convívio próximo ou queixa cognitiva consistente relatada pelo próprio idoso;

- Antecedente de doença neurológica potencialmente relacionada a prejuízo cognitivo: acidente vascular encefálico, traumatismo crânio-encefálico grave, hematoma com abordagem cirúrgica, doença de Parkinson;
- Antecedente de transtorno psiquiátrico potencialmente relacionados a prejuízo cognitivo: depressão maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno afetivo bipolar;
- Medicações com efeito deletério em sistema nervoso central (uso contínuo em dose significativa de hipnóticos, anti-psicóticos, opióides, antidepressivos tricíclicos);
- Condição clínica grave ou descompensada (por exemplo diabetes ou insuficiência cardíaca);
- Déficit sensorial grave (visual ou auditivo);
- Estrangeiros sem domínio adequado da língua portuguesa.

As exclusões por déficit sensorial grave e falta de domínio da língua portuguesa foram aplicadas caso a caso pelo examinador, que excluiu o indivíduo quando julgou que o problema iria interferir significativamente na avaliação.

Além dos critérios subjetivos, os potenciais participantes passaram por uma avaliação estruturada breve, incluindo três testes objetivos, para checagem dos critérios de elegibilidade contendo os seguintes elementos:

- Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC). Foi utilizada a forma abreviada da BBRC [172]. Dez objetos comuns representados por desenhos de linha simples são apresentados em uma folha de papel

para nomeação. A folha é retirada e o indivíduo tenta evocar os itens espontaneamente. E exposição seguida de evocação é repetida mais duas vezes, perfazendo três tentativas de aprendizado. A tarefa de interferência utilizada é a fluência verbal para animais, na qual o sujeito deve dizer o maior número de animais que conseguir em um minuto. Solicita-se então a evocação tardia livre. Um escore < 6 indica comprometimento de memória episódica e foi utilizado como critério de exclusão. Os indivíduos foram excluídos se apresentaram comprometimento cognitivo indicado por evocação tardia inferior a 7 na forma abreviada da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo [172].

- Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (QAF). Nesse instrumento muito utilizado para rastreio de demência dez questões sobre desempenho em atividades de vida diária são apresentadas com quatro respostas possíveis: “normal” ou “nunca fez” (0 pontos); “com dificuldade, mas faz sozinho” (1 ponto); “necessita de ajuda” (2 pontos) ou “não é capaz” (3 pontos). O escore varia de 0 a 30 pontos [173, 174]. O rastreio foi considerado positivo em indivíduos com mais de cinco pontos. Pontuações entre um e cinco foram toleradas, pois são comuns entre os idosos, geralmente associadas a fatores como instabilidade postural e déficits sensoriais. O questionário foi respondido preferencialmente por um acompanhante de convívio próximo. Na ausência de um informante, foi respondido pelo próprio idoso. Comprometimento funcional foi indicado por um escore

superior a 5 no questionário Pfeffer Functional Activities Questionnaire e determinou exclusão.

- Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9). Trata-se de um questionário com nove questões correspondentes aos critérios de depressão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). O indivíduo responde sobre a frequência de cada sintoma nas duas últimas semanas, com quatro respostas possíveis: nenhuma vez; vários dias; mais de metade dos dias; quase todos os dias. O rastreio é positivo para Transtorno Depressivo Maior diante de respostas positivas (mais de metade ou quase todos os dias) para um dos critérios maiores (tristeza ou anedonia) e mais cinco sintomas. Foram excluídos sujeitos que preencheram critérios para transtorno depressivo maior, conforme definido pelo *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) [175, 176].

Após a avaliação inicial para rastreio dos critérios de exclusão, os idosos que preencheram todas as condições de elegibilidade receberam informações detalhadas sobre os procedimentos do estudo e foram convidados a participar. Todos os participantes incluídos assinaram voluntariamente um termo de consentimento informado antes da entrevista de pesquisa (Anexo 1).

3.3 Ambiente do estudo e estratégia de recrutamento

O ambiente primário de recrutamento e de execução do estudo foi o Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (SGHC-FMUSP). Utilizamos quatro estratégias de recrutamento paralelamente:

- Idosos atendidos nos diversos ambulatórios do SGHC-FMUSP foram rastreados por prontuário eletrônico e convidados a participar através de ligação telefônica.
- Os profissionais que atuam na rotina de atendimento do SGHC-FMUSP foram informados sobre o estudo e estimulados a encaminhar pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade.
- Familiares e amigos dos participantes que demostraram interesse e preencheram os critérios foram convidados a participar.
- Os idosos que participam das atividades da Universidade Aberta da Terceira Idade (UNAPES) foram informados sobre o estudo e convidados. A UNAPES é uma unidade de educação permanente para idosos coordenada pelo SGHC-FMUSP.

Além disso também foram incluídos idosos frequentadores do Complexo Educacional Educandário Dom Duarte que pertence a Liga Solidária (Liga Solidária das Senhoras Católicas de São Paulo), uma organização sem fins lucrativos que desenvolve programas socioeducativos para todas as idades. Esse complexo fica localizado no Distrito Raposo Tavares do município de São Paulo e pela distância em relação ao HC-

FMUSP foi optado por avalição dos indivíduos no próprio local. Da mesma maneira, os indivíduos que mostrassem interesse e preenchesse os critérios eram convidados a participar e então agendado um horário para a avaliação.

3.4 Cálculo amostral

Para o estudo proposto foi estipulado inicialmente o recrutamento de 200 participantes. Estimamos que uma amostra de 200 participantes seria suficiente para realização de análises fatoriais, já que trabalharíamos com pouco mais de uma dezena de medidas independentes, um número reduzido de fatores previstos e valores de comunalidade elevados (<0,5) [177].

Estimamos que uma amostra com 200 participantes seria provavelmente adequada para análise de teoria de resposta ao item em modelos de resposta binária com um parâmetro (*one-parameter logistic*; 1PL) e possivelmente adequada em modelos de resposta binária com dois parâmetros (*two-parameter logistic*; 2PL) [178]. Calculamos ainda que a amostra pretendida teria poder de 80% para detectar coeficientes de correlação de 0,2 e diferenças entre dois grupos com magnitude pequena a moderada (Cohen's d = 0,4).

Com a finalidade de representar um espectro amplo de características da população idosa brasileira, realizamos um recrutamento dirigido para garantir pelo menos 20 participantes em cada um dos seguintes subgrupos de escolaridade: (1) não escolarizados; (2) escolaridade 1-3 anos; (3)

escolaridade 4-7 anos; (4) escolaridade 8-11 anos; (5) escolaridade ≥ 12 anos (nível superior). Objetivamos ainda garantir uma boa representatividade do sexo masculino (pelo menos 60 indivíduos) e das diferentes faixas etárias, com pelo menos 40 indivíduos representando cada um dos seguintes grupos: (1) 60-69 anos; (2) 70-79 anos; (3) 80 anos ou mais.

Em rastreio preliminar dos registros disponíveis já havíamos verificado que não seria possível obter uma boa representatividade para os nonagenários, já que essa subpopulação ainda se apresenta em número reduzido nos nossos ambientes de recrutamento e uma proporção elevada desses indivíduos seria excluída por comprometimento cognitivo ou déficit auditivo.

3.5 Protocolo de avaliação

3.5.1 Características sociodemográficas e clínicas

Os dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos com o próprio sujeito de pesquisa por entrevista. Foram registrados data de nascimento, sexo, naturalidade, área de nascimento (rural ou urbana), escolaridade, cor autodeterminada, estado civil e com quem vive atualmente. Além disso foi classificada a ocupação principal ao longo da vida em 6 categorias: (1) indivíduos que nunca trabalharam, (2) trabalhadores braçais rurais não qualificados, (3) trabalhadores braçais urbanos não qualificados (tarefas

manuais e repetitivas), (4) trabalhadores braçais qualificados (tarefas específicas que requerem treinamento), (5) empregados e trabalhadores autônomos e (6) trabalhadores intelectuais, administradores e técnicos de nível superior.

Entre os dados clínicos, os indivíduos responderam uma questão sobre auto avaliação de saúde em escala Lykert, e foram interrogados sobre a presença hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença coronariana e dificuldade de deambular. Os dados clínicos e socioeconômicos foram utilizados apenas para caracterizar a amostra.

3.5.2 Bateria neurocognitiva (validade de critério)

Para avaliar a validade de critério, adotamos o coeficiente de inteligência (QI) como medida primária. Ele foi calculado com base nos subtestes de raciocínio matricial e de vocabulário da versão brasileira da *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) [129, 179, 180]. Esse formato de dois subtestes permite uma estimativa da capacidade intelectual da escala total (*Full-Scale IQ - FSIQ*). O subteste de raciocínio matricial é usado como uma medida de inteligência abstrata e consiste em avaliar padrões incompletos e escolher a figura ausente de cinco opções. O subteste de vocabulário avalia a inteligência verbal através do conhecimento lexical. É composto por 4 figuras e 38 palavras, dispostas em ordem crescente de dificuldade, para as quais a definição é solicitada ao participante. Definições

são classificadas pelo avaliador como completamente erradas, pobres ou incompletas ou satisfatórias, de acordo com o manual.

Além da avaliação da FSIQ, os participantes foram submetidos a uma bateria neuropsicológica padronizada de 60 minutos para avaliação dos seguintes domínios cognitivos:

- **Memória:** Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) - Evocação Imediata [181] e Memória Lógica 1 – História A da *Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)* [182]
- **Atenção:** Subteste Dígitos da *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)* [128, 181] e Teste de Trilhas Coloridas 1 [182, 183]
- **Linguagem:** Fluência Semântica para animais [186] e Teste de Nomeação de Boston – Versão com 30 itens [187, 188]
- **Funções visuoespaciais:** Orientação de Linhas da *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)* [189] e Teste do Desenho do Relógio – CLOX 1 [190]
- **Funções executivas**: Teste de Trilhas Coloridas 2 [182, 183]

3.5.3 Questionário de habilidades cognitivas (PCSQ)

Com base nos resultados anteriores da escala de *Premorbid Cognitive Abilities Scale* (PCAS), para o presente estudo foi desenvolvido um novo questionário adaptado para avaliar uma gama mais ampla de experiências cognitivamente estimulantes ao longo da vida, incluindo itens em habilidades não acadêmicas, como performance artística, habilidades de comunicação,

habilidades psicomotoras e uso de tecnologia. O questionário resultante foi composto por 26 itens de perguntas dicotômicas (sim/não), para minimizar julgamento subjetivo na aplicação com o familiar.

Diferentemente da PCAS, o PCSQ foi desenvolvido para avaliar o fato do individuo ter aprendido a habilidade investigada em algum momento da vida, mesmo que com a idade ele não praticasse mais. Assim, as perguntas não são direcionadas a um momento em particular da vida, mas sim ao simples fato de se ter aprendido, ou não, a fazer determinada atividade. As perguntas são apresentadas com as seguintes instruções: "Gostaríamos de saber se o sr(a) adquiriu algumas habilidades cognitivas específicas em algum momento da vida. Em outras palavras, se o sr(a) aprendeu a executar a tarefa em questão".

Para melhorar a aplicabilidade entre as pessoas com diversas formações, foram favorecidas habilidades que são facilmente observáveis, relativamente comuns e universais ao invés de outras culturalmente específicas. Os itens que compõe o questionário criado foram formulados ou adaptados de instrumentos existentes [135, 158, 159, 167–170]. A modificação interativa (exclusões de itens e ajustes de texto) para melhor compreensão e aceitabilidade do questionário ocorreu durante 6 meses de uso clínico pelos pesquisadores. O instrumento resultante foi denominado Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (*Pre-morbid Cognitve Skills Questionnaire- PCSQ*) e o tempo para sua aplicação é de aproximadamente 5 minutos (Anexo 2). O escore final do PCSQ foi obtido pela soma de todos

os itens tendo “sim” como resposta, variando de 0 a 26 pontos, ilustrados na Figura 4.

1. Ler e entender pequenas frases	☐ Não	☐ Sim
2. Ler e entender reportagens em jornais ou revistas	☐ Não	☐ Sim
3. Ler e entender uma receita médica	☐ Não	☐ Sim
4. Ler e entender um livro inteiro	☐ Não	☐ Sim
5. Acompanhar legendas em um filme estrangeiro	☐ Não	☐ Sim
6. Fazer uma lista de compras	☐ Não	☐ Sim
7. Anotar um recado	☐ Não	☐ Sim
8. Preencher um formulário com dados pessoais	☐ Não	☐ Sim
9. Escrever uma carta para outra pessoa	☐ Não	☐ Sim
10. Encontrar um número de telefone em agenda ou lista telefônica	☐ Não	☐ Sim
11. Encontrar informações específicas sobre um aparelho no manual de instruções	☐ Não	☐ Sim
12. Encontrar informações específicas sobre um remédio na bula	☐ Não	☐ Sim
13. Solucionar passatempos com palavras ou números (palavra-cruzada, caça-palavra, Sudoku)	☐ Não	☐ Sim
14. Fazer contas de multiplicação (tabuada)	☐ Não	☐ Sim
15. Fazer contas de porcentagem (descontos em preços)	☐ Não	☐ Sim
16. Programar um despertador	☐ Não	☐ Sim
17. Utilizar uma calculadora para fazer contas simples	☐ Não	☐ Sim
18. Utilizar uma câmera para tirar fotografias	☐ Não	☐ Sim
19. Utilizar um caixa eletrônico para sacar dinheiro	☐ Não	☐ Sim
20. Utilizar um computador para tarefas simples	☐ Não	☐ Sim
21. Falar em público (aulas, palestras, discursos)	☐ Não	☐ Sim
22. Falar um segundo idioma com fluência	☐ Não	☐ Sim
23. Tocar um instrumento musical com desenvoltura	☐ Não	☐ Sim
24. Ler uma partitura musical	☐ Não	☐ Sim
25. Desenvolver criações originais em artes plásticas (desenho, pintura, escultura)	☐ Não	☐ Sim
26. Disputar jogos de mesa ou tabuleiro (dominó, baralho, xadrez, dama)	☐ Não	☐ Sim

Figura 4 - Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (*Pre-morbid Cognitve Skills Questionnaire- PCSQ*)

Para evitar viés de informação relacionado à dificuldade de autopreenchimento em indivíduos com baixos níveis de alfabetização, o

PCSQ foi aplicado a todos os participantes por meio de entrevista estruturada. Para os pacientes que estavam acompanhados de familiares com convívio próximo (convívio no mínimo semanal), o PCSQ foi também entregue ao familiar para que preenchesse seu julgamento acerca das habilidades desenvolvidas pelos participantes ao longo da vida. O familiar preencheu a escala na sala de espera enquanto o participante era entrevistado, para posterior avaliação da confiabilidade.

3.6 Análise estatística

Dados demográficos e clínicos foram apresentados de maneira descritiva da amostra. Uma análise fatorial exploratória foi realizada para identificar potenciais domínios do PCSQ. Uma análise de componentes principais (*Principal Component Analysis - PCA*) foi realizada com base em uma matriz de correlação tetracórica. Um gráfico de *scree plot* dos *eigenvalues*, ou autovalores, foi projetado para inspeção visual e o número de fatores a ser retido foi guiado pela análise paralela de Horn [(191)]. Na análise paralela, comparamos o tamanho dos autovalores obtidos na PCA com aqueles obtidos de 100 conjuntos de dados gerados aleatoriamente. Apenas os fatores com valores próprios superiores aos valores médios dos conjuntos de dados aleatórios foram retidos.

Uma análise por teoria de resposta ao item (*Item Response Theory - IRT*), modelo logístico de 2 parâmetros (2PL), foi ajustada para descrever o

processo pelo qual os indivíduos respondem a cada item e para fornecer informações sobre discriminação (a) e dificuldade (b). Além disso, usamos o IRT para identificar itens enviesados por meio da investigação do funcionamento diferencial do item (*Differential Item Functioning- DIF*). O teste de Mantel – Haenszel foi usado para detectar DIF entre os grupos definidos por sexo e idade muito avançada (≥80 anos). A consistência interna foi avaliada pela fórmula Kuder-Richardson 20 (KR-20), com valores acima de 0,70 indicando consistência interna satisfatória [192].

A correlação entre o escore do questionário e o QI total (FSQI) foi utilizada como validade de critério e o teste de Spearman foi usado para examinar a correlação do PCSQ com os parâmetros de validade. Como o número de anos de educação tem sido amplamente utilizado como um indicador básico da reserva cognitiva [125], investigamos se o PCSQ forneceria poder preditivo independente, além da escolaridade, para prever inteligência (FSIQ) bem como o desempenho nos demais testes da bateria cognitva. O teste de Wald foi usado em uma estratégia hierárquica para testar a significância do preditor adicional.

Modelos de regressão polinomial fracionária foram usados para explicar a relação não-linear entre preditores e parâmetros de validade. Termos não-lineares foram ajustados se eles explicassem a variabilidade nos escores cognitivos significativamente melhor do que um padrão linear simples.

O coeficiente de correlação intraclasse (*Intraclass Correlation Coefficient- ICC*) foi utilizado para avaliar a confiabilidade intermodal

(participante vs informante). O ICC foi calculado usando um modelo unidirecional de efeitos aleatórios com concordância absoluta. Valores entre 0,75 e 0,90 foram considerados indicativos de boa concordância entre os avaliadores e aqueles maiores que 0,90 indicaram excelente confiabilidade [193].

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o Stata for Windows v 14.1 (*StataCorp, College Station*, TX). O nível de significância estatística foi estabelecido em nível de 0,05 em testes bicaudais.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Para o presente estudo foram recrutados um total de 219 idosos dos quais 13 foram excluídos em concordância aos critérios mencionados (5 por rastreio positivo para depressão- PHQ-9; 2 por rastreio positivo para alteração cognitiva- BBRC; 2 por antecedente de AVC; 1 por perda de funcionalidade – PAQ; 1 por diagnóstico de doença de Parkinson; 1 por uso de Benzodiazepínico e 1 por déficit visual grave). A amostra final foi constituída de 206 sujeitos cognitivamente saudáveis, provenientes sua maioria do ambulatório do SGHC-FMUSP (43%), mas também participantes do UNAPES/PROPES (26%) e do Educandário Dom Duarte 29 (14%), além de familiares e amigos dos participantes que se dispuseram a participar.

A amostra foi predominantemente feminina, mas foram incluídos 55 homens (26,7%). O total da amostra cobriu uma ampla faixa etária (60 a 98 anos) e representou vários níveis de educação formal. A média de anos de estudo foi de 8,0 (± 5,2), sendo que 39,3% da amostra referiu 4 anos ou menos de escolaridade e 9,2% nunca frequentaram a escola. Cerca de um quarto da amostra (24,75%) tinha 12 ou mais anos de escolaridade. Em relação a raça, foram incluídos uma maioria de indivíduos que se auto denominaram brancos, mas também foram representados indivíduos pardos e negros, que somados representaram quase um quarto da amostra e amarelos, aproximadamente

um quinto da amostra. Mais de dois terços dos indivíduos consideraram sua saúde geral boa ou muito boa. As principais características da amostra são relatadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características da amostra (n=206)

Variável	Categoria	N (%)
Idade	60-69 anos	74 (35.9)
	70-79 anos	92 (44.7)
	≥ 80 anos	40 (19.4)
Sexo	Feminino	151 (73.3)
	Masculino	55 (26.7)
Escolaridade	0-3 anos	34 (16.5)
	4-7 anos	66 (32.0)
	8-11 anos	55 (26.7)
	≥ 12 anos	51 (24.8)
Raça	Branco	122 (59.2)
	Pardo	30 (15.0)
	Negro	15 (7.3)
	Amarelos	38 (18.4)
Auto percepção de saúde	Muito boa	27 (13.1)
	Boa	115 (55.8)
	Regular	63 (30.6)
	Ruim	1 (0.49)

Em relação às demais características sociodemográficas, a maior parte dos indivíduos eram naturais do Sudeste do país (65%), mas também foram frequentes indivíduos nascidos em estados do Nordeste (20,4%), Sul (4,8%) e Centro-Oeste (1,9%). Estrangeiros representaram 7,3% da amostra. A minoria da população (38,8%) era nascida em zona rural, sendo que destes 63,7% ainda morava em zona rural aos 10 anos. Uma menor porcentagem da amostra morava sozinho (29,1%) e uma proporção semelhante de indivíduos era viúvo (30,6%). A maior parte dos participantes (44,6%) era casado ou encontrava-se em união estável.

De forma semelhante à distribuição da escolaridade, os diferentes níveis ocupacionais também foram relativamente bem representados na amostra final. A distribuição entre os grupos com ocupações classificadas com "empregados e trabalhadores autônomos", "trabalhadores intelectuais" e "trabalhadores braçais qualificados" foi muito semelhantes; 25,7%, 24,7% e 23,8% respectivamente. Apenas 16,5% da amostra exerceu um ocupação braçal urbana e 4,8% um ocupação braçal rural, e os demais participantes nunca exerceram ocupação alguma (4,4%).

Em relação ao desempenho cognitivo, a curva em relação ao QI apresentou uma distribuição normal em nossa amostra, como mostra a Figura 5. A média da pontuação do FSIQ foi de 94,1 (± 17,4). Aproximadamente 10% da amostra apresentou pontuação inferior a 70 no FSQI e 5,8% apresentou uma pontuação superior a 120 pontos.

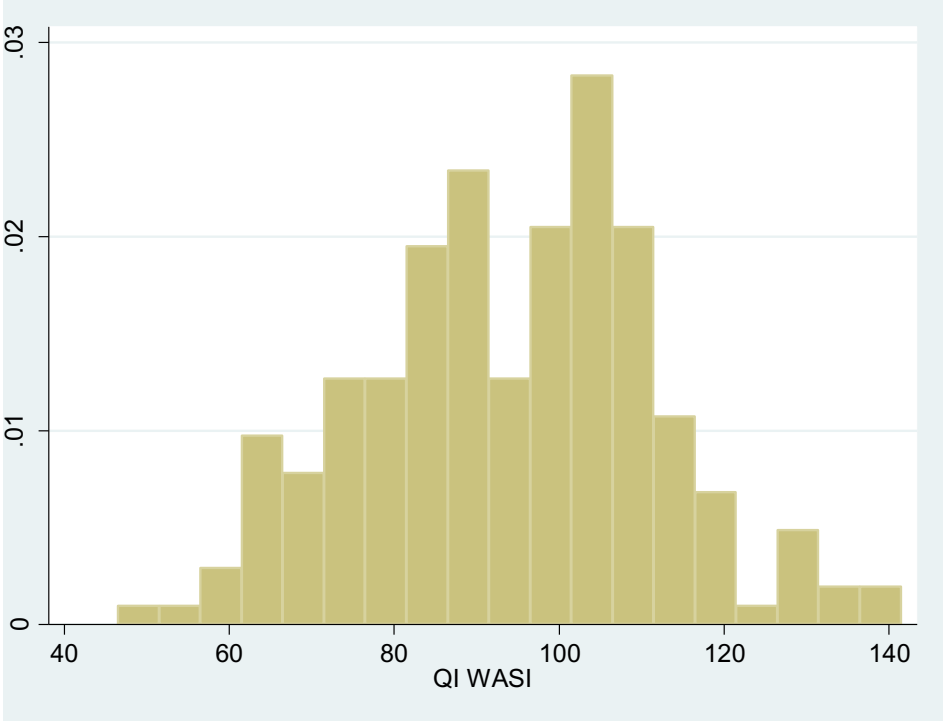


Figura 5 - Distribuição da pontuação no FSIQ na amostra de 206 participantes

4.2 Análise psicométrica do questionário

4.2.1 Validade de construto

O primeiro fator do PCA apresentou um autovalor de 15,8 e explicou 60,6% da variância. Apenas o primeiro autovalor foi maior que a média correspondente na análise paralela, confirmando a estrutura de um fator. A inspeção visual do *screeplot* corrobora a hipótese de um fator (Figura 6). O KR-20 geral para os 26 itens foi de 0,92, indicando alta consistência interna.

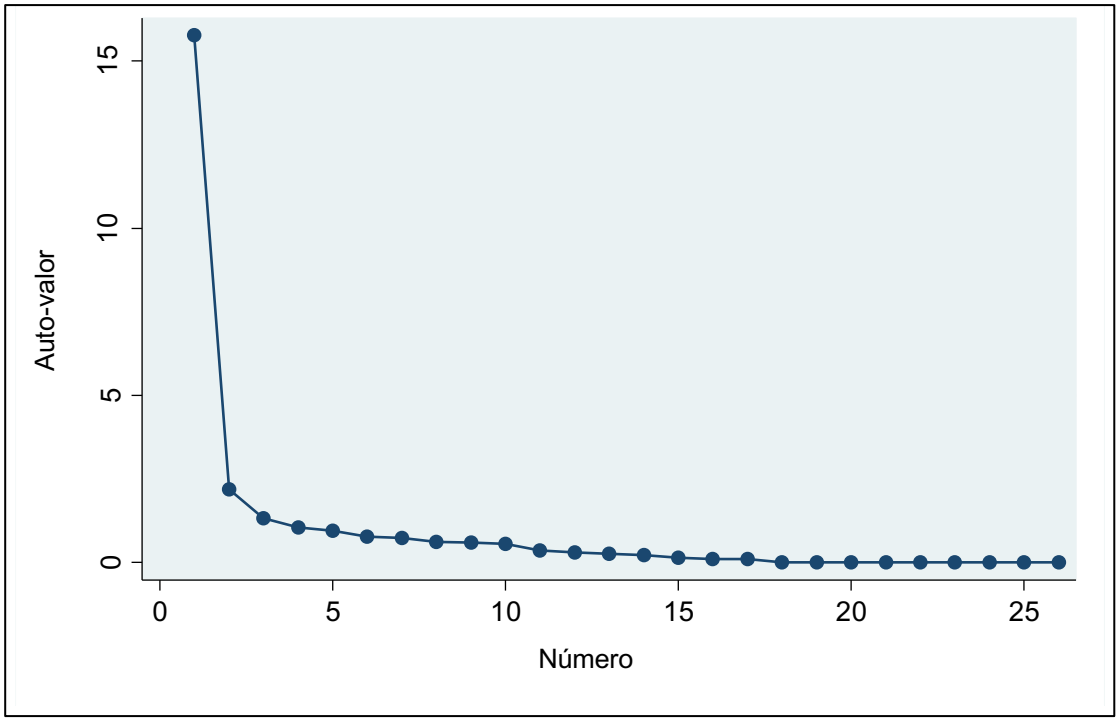


Figura 6 - Distribuição dos autovalores após análise dos principais componentes do PCSQ

Os parâmetros de item do modelo 2PL são exibidos na Tabela 3. A discriminação de itens (a) apresentou um valor médio de 3,39, sugerindo uma

discriminação de alta a muito alta. Apenas o item “tocar instrumento musical” apresentou baixa discriminação (a = 0,51), mas que ainda pode ser considerado aceitável [194]. Os limites dos parâmetros (b) variaram de -2,17 a 3,37 e foram distribuídos de forma desigual ao longo da faixa de características, com a maioria dos itens fornecendo melhor mensuração em baixos níveis do traço latente, ou seja, baixa reserva cognitiva (Tabela 2).

Tabela 3 - Itens e informações psicométricas do Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (PCSQ)

Habilidade cogntiva	***b* (dificuldade)**	***a* (discriminação)**
Programar um despertador	-2.17	1.34
Disputar jogos de mesa ou tabuleiro	-1.80	0.99
Encontrar um número na lista telefônica	-1.79	3.60
Ler e entender uma frase	-1.62	12.19
Anotar um recado	-1.62	6.53
Escrever uma lista de compras	-1.45	3.77
Preencher um formulário	-1.39	6.58
Escrever uma carta	-1.34	2.98
Ler e entender uma receita médica	-1.33	3.37
Ler e entender artigo de revista ou jornal	-1.30	6.42
Encontrar informações em bula de remédio	-1.27	4.25
Fazer conta de multiplicação	-1.14	4.43
Usar uma calculadora	-0.94	3.03
Usar uma máquina fotográfica	-0.94	3.68
Encontrar informações em um manual de instruções	-0.92	3.66
Solucionar passatempos de números ou palavras	-0.89	2.65
Ler e entender um livro inteiro	-0.86	3.74
Usar um caixa eletrônico	-0.67	2.72
Fazer conta de porcentagem	-0.62	3.90
Ler e entender legenda de filme estrangeiro	-0.53	2.34
Falar em público	-0.32	0.99
Usar um computador	-0.19	1.82
Desenvolver criações originais em artes	0.81	0.71
Falar um segundo idioma fluentemente	1.14	1.09
Ler partitura musical	1.99	0.83
Tocar um instrumento musical	3.37	0.51

Obs: itens apresentados em ordem de dificuldade; real ordenação de itens e redação completa encontra-se na Figura 4.

Apenas dois itens apresentaram efeitos significativos do DIF para o sexo. Participantes do sexo feminino foram mais propensas a relatar a capacidade de "criar arte visual original" (OR = 5,9; p <0,001), mas eram menos propensas a relatar a capacidade de "resolver problemas de porcentagem" (OR = 0,1; p <0,036). Dois itens apresentaram efeitos significativos do DIF para a faixa etária. Os participantes com 80 anos ou mais eram menos propensos a relatar a possibilidade de usar calculadora (OR = 0,1; p = 0,004) e computador (OR = 0,3; p = 0,045), sugerindo a hipótese de uma lacuna intergeracional para uso de tecnologia.

4.2.2 Validade de critério

Observamos uma elevada correlação entre os escores do PCSQ e o FSIQ (r = 0,70, IC95% 0.62-0.77), apontando para a evidência de validade do PCSQ como medida da reserva cognitiva. A adição do PCSQ a um modelo já contendo o número de anos de educação formal melhorou o valor da variância explicada em 9% (de 45 para 54%; p <0,001). A previsão do FSIQ e de todas as medidas dos demais testes neuropsicológicos realizados na bateria cognitiva foi significativamente melhorada pela adição do PCSQ (Tabela 4). As equações de regressão para prever o FSIQ usando o PCSQ estão apresentadas abaixo:

$$\text{FSIQ previsto} = 70.58 + 2.43((\text{Escore PCSQ} + 1)/10)^3$$

$$\text{FSIQ previsto} = 60.16 + 1.43(\text{Escore PCSQ}) + 6.09((\text{anos de escolaridade} + 1)/10)$$

Tabela 4 - Estratégia hierárquica para testar a significância da adição do PCSQ a um modelo já contendo escolaridade*

	Coeficiente de determinação ajustado(R^2)			Alteração no R^2
	Escolaridade	**PCSQ**	**Escolaridade + PCSQ**	
WASI Full Scale IQ (FSIQ-2)	.45	.48	.53	.08
WASI Vocabulário	.44	.46	.53	.09
WASI Raciocínio Matricial	.41	.40	.46	.05
HVLT-R Evocação total	.20	.22	.23	.03
HVLT-R Evocação tardia	.18	.23	.24	.06
WMS-III Memória Lógica I	.21	.24	.26	.05
WMS-III Memória Lógica II	.22	.23	.27	.05
Fluência Verbal (Animais)	.14	.17	.17	.03
Teste de nomeação de Boston	.52	.55	.57	.05
Desenho do relógio (CLOX1)	.36	.40	.41	.05
Orientação de linhas RBANS	.35	.39	.42	.07
Trilhas coloridas 1	.54	.64	.67	.13
Trilhas coloridas 2	.51	.55	.58	.07
WAIS-III Subteste de Digitos	.24	.23	.26	.02

* O teste de Wald foi utilizado como uma estratégia hierárquica para testar a significância da adição do PCSQ a um modelo já contendo escolaridade. A previsão do FSIQ e de todas as medidas neuropsicológicas foi melhorada significativamente pela adição do PCSQ (todos com $p < 0{,}001$).

Abreviaturas: *WASI, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; FSIQ, Full Scale IQ; HVLT-R, Hopkins verbal learning test-revised; WMS, Wechsler Memory Scale; RBNS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; WAIS-III* Wechsler *Adult Intelligence Scale.*

O gráfico de dispersão que mostra a relação entre o FSIQ previsto e o observado revela que o PCSQ pode ter um papel limitado na estimativa das habilidades pré-mórbidas em indivíduos com níveis mais altos de QI (> 120). Portanto, o PCSQ pode subestimar a reserva cognitiva de indivíduos com alta reserva cognitiva (Figura 7).

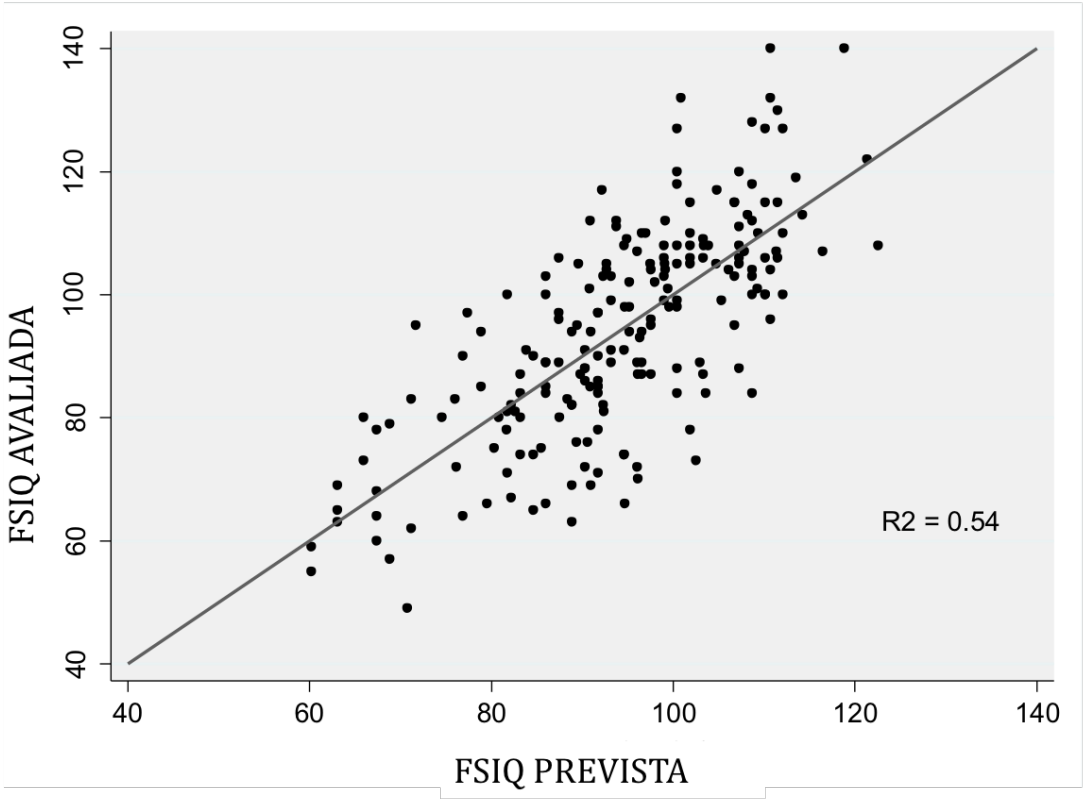


Figura 7 - Gráfico de dispersão que descreve a relação entre o *Full Scale IQ (FSQI)* com predições baseadas no modelo do Questionário de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (PCSQ) em conjunto com a escolaridade (R2 = 0,54)

4.2.3 Confiabilidade informante *vs.* paciente

Em uma subamostra de 27 participantes, a comparação entre resultado do PCSQ participante *versus* informante foi usada para calcular a confiabilidade entre avaliadores. Os escores médios do PCSQ relatados pelos participantes não diferiram daqueles reportados pelos informantes (média de 19,7 *vs* 20,1; p = 0,536) e o ICC para concordância entre os dois foi excelente (0,92; 95 % CI 0,83-0,96).

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Estudos anteriores demonstraram que uma maior participação em atividades cognitivamente estimulantes pode modificar a relação entre as alterações neuropatológicas e cognição, podendo assim, serem usadas como possíveis marcadores de reserva cognitiva [192, 193]. O PCSQ avaliou diversas habilidades adquiridas em algum momento da vida e demonstrou-se altamente correlacionado com a capacidade intelectual geral (FSIQ) em idosos sem comprometimento cognitivo, mesmo quando ajustados para a educação. O questionário mostrou excelente consistência interna, baixa probabilidade de viés para idade ou sexo e boa confiabilidade entre informante e paciente quando aplicada a um familiar. Embora os itens apresentem discriminação adequada e uma faixa ampla de graus de dificuldade, a maioria deles fornece melhor mensuração para baixos níveis do traço latente (reserva cognitiva).

5.1 Associação do PCSQ com escolaridade e com a PCAS

Como já descrito anteriormente, o nível de escolaridade formal foi o primeiro, e até o momento, o mais robusto fator associado à reserva cognitiva. Tem sido descrito como associado a melhor desempenho em diversos domínios cognitivos, e seu efeito é independente da capacidade de leitura,

status socioeconômico e engajamento em atividades cognitivas ao longo da vida [90]. Os achados do presente estudo apontam para o fato de que, embora exista correlação entre o PCSQ e a escolaridade, o PCSQ proporciona predição independente de inteligência e desempenho cognitivo.

No Brasil, devido a heterogeneidade da educação nas diferentes regiões do país, a simples informação do número de anos que um indivíduo frequentou a escola muitas vezes é frágil e não representativo do real desenvolvimento cognitivo. Nesse contexto, já havia sido desenvolvida e validada pelo nosso grupo uma escala para avaliar o número de habilidades cognitivas de fato adquiridas ao longo da vida (*Premorbid Cognitive Abilities Scale*- PCAS) [170].

A PCAS é uma escala que foi desenvolvida para ser aplicada a um informante, mantém o foco em um períodos de tempo restrito (10 anos antes do início do quadro cognitivo) e em habilidades de leitura e escrita. Não inclui questões relacionadas a atividades artísticas, esportes, vida social e hobbies, que também tem associação com inteligência, mas podem estar dissociadas da escolarização formal. Além disso, a PCAS inclui em seu formato itens detalhados sobre hábitos de leitura (se o indivíduo costumava ler jornais e revistas semanalmente e quantos livros costumava ler por ano) além de a pontuação final da escala incluir a escolaridade e o nível ocupacional [170].

Diferentemente do presente estudo, a validação do PCAS foi realizada inclusive para idosos já com declínio cognitivo estabelecido, sendo incluídos três grupos demograficamente pareados: sem comprometimento cognitivo (n = 72), comprometimento cognitivo leve (n = 33) e demência leve (n = 27). Os

escores de testes neuropsicológicos foram adotados como critério de construto. Também foi realizada confiabilidade entre informantes, entretanto em uma amostra de indivíduos falecidos para os quais a escala foi aplicada a dois familiares diferentes separadamente, que mostrou um excelente confiabilidade (coeficiente de correlação interclasse de 0,96).

A PCAS apresentou alta consistência interna (alfa de Cronbach 0,9) e o escore total mostrou alta correlação com função cognitiva global (r = 0,73) e habilidades de leitura (r = 0,82). Ainda, os resultados sugerem que o escore total seja uma medida estável, e não se altere entre os níveis progressivos de comprometimento cognitivo, sugerindo ser um bom instrumento para avaliar o estado pré-mórbido, mesmo em indivíduos já com algum declínio [170].

Apesar do PCAS já ter mostrado boas evidências de validade para ser utilizado para estimar inteligência pré-morbida e reserva cognitiva de idosos brasileiros, o desenvolvimento do PCSQ visou preencher algumas lacunas dessa avaliação e de outros instrumentos validados.

5.2 Vantagens do PCSQ em relação a outros instrumentos para avaliação de reserva cognitiva

Primeiramente foi um instrumento idealizado para avaliar o simples fato do indivíduo ter desenvolvido algumas das habilidades. Esse conceito vai de encontro a proposta metodológica de se investigar o “melhor desempenho ao longo da vida”. Mostra-se mais compatível no contexto de investigação da

construção de redes cerebrais, uma vez que o desenvolvimento neurológico e da reserva cognitiva não se dá em um momento específico da vida, mas ao longo de um contínuo de exposições ao longo do tempo. Uma medida de habilidades cognitivas adquiridas reflete experiências acumuladas na vida e apresenta uma consonância reforçada com o arcabouço teórico da hipótese da reserva cognitiva.

Em segundo lugar é um instrumento que inclui não apenas habilidades que seriam consideradas como acadêmicas e, portanto, com maior correlação com nível educacional, mas também habilidade artísticas, musicais, de linguagem, sociais e de uso de tecnologia simples, que podem estar dissociadas da educação formal. Apesar de incluir uma diversidade maior de atividades, o PCSQ manteve unidimensionalidade com boa consistência interna, mostrando que apesar da ampliação do espectro, continua-se avaliando um mesmo construto, sem redundância. Portanto, aparentemente o PCSQ é um instrumento que poderia ser usado, associado ou não ao nível educacional, como um marcador sociocomportamental de reserva cognitiva.

Terceiro, a avaliação é simples e requer apenas respostas dicotômicas sobre habilidades facilmente observáveis. Isso, presumivelmente, minimiza os erros de recordação, permite o uso de informações colaterais e permite maior flexibilidade para a aplicação, pois pode ser feito por telefone, por exemplo.

Quarto, assim como o PCAS, um questionário de habilidades cognitivas adquiridas possivelmente fornece um registro estável que pode ser assumido como representativo de um estado pré-mórbido [170]. Essa característica pode ser vantajosa, em relação a outros instrumentos, como

aqueles dedicados a medir atividade cognitiva, já que a presença de doenças neurodegenerativas pré-clínicas pode diminuir a participação em algumas atividades muitos anos antes do diagnóstico clínico [197]. A avaliação de estabilidade do PCSQ, entretanto precisaria ser confirmada em estudos futuros que incluíssem um número maior de indivíduos, com diferentes graus de comprometimento cognitivo.

Por fim, nossa abordagem mostrou boa confiabilidade entre avaliadores (participante vs. informante), sugerindo que ela pode ser usada como uma medida da reserva cognitiva em situações em que o indivíduo não está disponível para entrevista, como em um estudo neuropatológico *post-mortem*.

Estudos anteriores de validação de instrumentos para mensurar a reserva cognitiva demonstraram a correlação com o desempenho cognitivo, aferido através de diferentes formatos de bateria neuropsicológica como validade de critério [99, 135, 158, 159, 168, 170]. Destes instrumentos, dois utilizaram inteligência pré-mórbida para avaliação de reserva cognitiva mas apenas correlação moderada foi encontrada [135, 170]. Como vantagem, enfatizamos que um questionário que demonstra uma boa correlação com uma medida pré-morbida válida permite seu uso para estimar a capacidade cognitiva prévia de indivíduos com demência ou mesmo de indivíduos falecidos em estudos *post-mortem*. Para o PCSQ, isso será possível sobretudo porque o questionário pode ser aplicado a um informante próximo com a mesma confiabilidade. A confiabilidade paciente-informante não foi realizada para qualquer outra escala de reserva cognitiva anteriormente.

O fato de que muitos dos itens funcionam melhor na faixa de baixo traço latente (baixa reserva cognitiva), pode revelar que o PCSQ é mais adequado para populações de baixo nível socioeconômico e educacional, como as observadas em países em desenvolvimento. Por outro lado, para populações altamente escolarizadas e com maior nível socioeconômico, o PCSQ provavelmente teria um efeito teto e não representaria um bom marcador de reserva cognitiva. Da mesma maneira, as análises realizadas com o PCAS sugerem que é possível que a força de associação entre esses questionários e o desempenho cognitivo pode ser maior em populações de baixa escolaridade. Isso porque, a relação entre educação e desempenho cognitivo não é linear, mas sim uma curva acelerada negativamente tendendo a um platô [198]. É plausível que um padrão similar ocorra com questionários projetados para estimar habilidades cognitivas pré-mórbidas [170].

Por outro lado, a maioria dos questionários previamente publicados que pretendem avaliar reserva cognitiva foram validados em países desenvolvidos [99, 135, 158, 159, 168, 170] de modo que sua aplicação é questionável em países de baixa renda com ambientes sociais e culturais heterogêneos. Considerando que a baixa escolaridade é uma realidade para a maior parte da população idosa no mundo e que aproximadamente 60% das pessoas com demência vivem em países em desenvolvimento [199], um instrumento validado para avaliar a reserva cognitiva nessa população tem grande valor e aplicabilidade.

5.3 Limitações do estudo e perspectivas futuras

Apesar de ser desenvolvida e testada em um ambiente no contexto de um Hospital escola que atende ao Sistema Único de Saúde em um país em desenvolvimento, vale ressaltar que nossa amostra apresenta algumas características que não são representativas da população brasileira como um todo. Em primeiro lugar é uma amostra predominantemente feminina (73,3%). Em segundo lugar é uma amostra predominantemente branca (59,2%), sendo apenas 15,3% dos indivíduos se auto denominaram pardos e 7,3% negros.

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (Pnad Contínua) 2016, divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revelou que, no critério de declaração de raça, a maior parte da população brasileira residente é parda: representando 46,7% do total. O contingente de raça branca representa 44,2% do total populacional do país [(200)]. Inclusive na região sudeste a proporção da população geral em relação a raça diverge da nossa amostra, onde os indivíduos brancos representam 52,2% e os pardos 37,6%. Da mesma maneira a escolaridade nossa amostra foi bastante superior à média da população idosa brasileira, para qual os dados do IBGE também apontam para uma escolaridade média de 5,7 anos entre os idosos inseridos no mercado de trabalho [(201)].

Apesar de não ser representativa da população idosa brasileira geral, a amostra foi bastante diversa, incluindo ampla faixa etária, educacional e racial. Necessário, no entanto, que as propriedades do questionário sejam

testadas em outras amostras para comprovar uma validade externa, mesmo nacionalmente.

Atualmente, a validade total de um instrumento não é medida por um único procedimento. É necessário coletar várias evidências de validade para assumir que o instrumento é totalmente validado. O presente estudo analisou evidências de validade de conteúdo, construto, confiabilidade e validade de critério concorrente para o PCSQ. Entretanto, algumas limitações metodológicas precisam ser apontadas. Pelo tamanho da nossa amostra não foi possível fazer uma validação cruzada, sendo apenas realizada análise fatorial confirmatória. Como o PCSQ mostrou-se um questionário unidimensional, a análise fatorial exploratória talvez agregasse pouco aos resultados, com exceção de confirmar valor da variância explicada que algumas ocasiões encontra-se inflado pela técnica de PCA.

Outra limitação que deve ser apontada é em relação a não realização da confiabilidade teste-reteste, a qual não foi possível de ser realizada nesse estudo por razões práticas. Os indivíduos em geral apresentaram bastante interesse em participar pela primeira vez do estudo pelo fato de serem avaliados cognitivamente e levarem consigo um relatório resumido dos achados principais. Contudo uma vez solicitados para retornarem ao ambulatório apenas para a avaliação do PCSQ os participantes mostraram-se pouco disponíveis. De qualquer maneira, nossos dados que indicam uma boa confiabilidade sujeito *vs.* informante nos levam a supor que o instrumento também apresentaria boa confiabilidade teste-reteste.

Apesar das evidências de validade do PCSQ em relação a inteligência pré-morbida, algumas considerações precisam ser feitas em relação ao uso desse questionário como marcador de reserva cognitiva. Um artigo de posicionamento, publicado por Stern e colaboradores recentemente, teve o intuito de desenvolver definições consensuais para reserva cognitiva, reserva cerebral e manutenção cerebral [(49)]. Esse grupo de trabalho avaliou medidas que têm sido usadas para implementar esses conceitos em contextos de pesquisa e buscou desenvolver diretrizes para nortear futuras pesquisas na área.

Stern e colaboradores defendem que uma pesquisa destinada a trazer novas evidências sobre reserva cognitiva deve apresentar três componentes: o status do cérebro (refletindo alteração ou patologia cerebral), condição clínica ou cognitiva (resultados de desempenho) e uma medida de reserva (um medida sociocomportamental; um índice de exposição ao longo da vida; capacidade pré-mórbida) ou uma medida cerebral funcional. Isso porque, idealmente, o objetivo é demonstrar que qualquer proposta de avaliação de reserva cognitiva interfere na relação entre um indicador de patologia cerebral e estado cognitivo. Segundo os autores, uma simples correlação do desempenho em um teste cognitivo com uma medida sociocomportamental que se propõe a avaliar a reserva cognitiva não seria suficiente. Portanto diante do exposto, talvez ainda seja prematuro apresentar o PCSQ como um marcador de reserva cognitiva. Por outro lado, é um questionário que mostra evidências de validade para avaliar inteligência pré-morbida e que facilmente pode ser aplicado a familiares de indivíduos falecidos em estudos *posmortem*,

bem como em indivíduos submetidos a avaliação funcional cerebral. Estudos futuros nesse sentido poderão confirmar seu uso como marcador de reserva cognitiva na nossa população, seguindo os critérios propostos por Stern.

Uma vez validado como um instrumento de reserva cognitiva em idosos, será possível projetar outras perspectivas futuras para o uso do PCSQ. Algumas situações clínicas que sabidamente cursam com deterioração cognitiva podem ter condutas modificadas a partir de uma avaliação (por meio de um questionário simples e facilmente aplicável) de reserva cognitiva. Esse pode ser o caso, por exemplo, de avaliações de risco para *delirium* (quadro confusional agudo de causa orgânica) ou de alteração cognitiva associada ao câncer e a quimioterapia.

Alguns estudos tem buscado avaliar o papel da reserva cognitiva no risco de *delirium* de idosos internados e em pós operatório. Estudos observacionais apontam para um possível efeito protetor de medidas como educação, atividades de lazer e atividades cognitivas nesse cenário [202–204]. Contudo, os estudos nessa área ainda são limitados em número e com resultados controversos, inclusive porque as medidas de reserva cognitiva diferem muito entre eles. Assim, um instrumento fidedigno para avaliar reserva cognitiva na nossa população poderia ser um ferramenta útil na avaliação de risco de pacientes idosos hospitalizados.

Da mesma forma, evidências crescentes de estudos longitudinais demonstram que drogas citotóxicas administradas para tumores fora do sistema nervoso central podem levar a efeitos adversos cognitivos [205]. Essa é uma área de pesquisa em franca expansão, e possivelmente um

instrumento de reserva cognitiva conseguiria ajudar a avaliar a relação entre quimioterapia e declínio cognitivo. Um marcador “vulnerabilidade cerebral” certamente seria um dado importante na tomada de decisão terapêutica para pacientes idosos com câncer.

Ademais os benefícios populacionais de se conhecer atividades de vida diária que podem enriquecer a reserva cognitiva são inúmeros. Infelizmente não há perspectiva a curto e médio prazo para o desenvolvimento de medicações efetivas no combate às patologias causadoras de síndromes demenciais. Portanto, esforços tem se voltado no sentido de identificar medidas preventivas que possam minimizar o impacto dessas doenças. Historicamente, a melhoria da educação globalmente já trouxe benefícios nesse sentido, mas provavelmente identificar outras atividades que podem ser incentivadas e incorporadas em programas de governos, como atividades musicais ou artísticas, pode incrementar esse ganho em termos individuais e populacionais.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Como conclusão, avaliando um amplo espectro de habilidades pré-mórbidas, o PCSQ mostrou-se altamente correlacionado com a capacidade intelectual geral (FSIQ) em idosos sem comprometimento cognitivo, mesmo quando ajustados para a educação. O questionário mostrou excelente consistência interna, baixa probabilidade de viés para idade ou sexo e boa confiabilidade entre informante e paciente quando aplicada a um familiar. Apesar das fortes evidências iniciais de validade como um marcador de reserva cognitiva em idosos, investigações futuras que visem avaliar validade do PCSQ em indivíduos com alterações cognitivas e como ele modifica a relação entre patologia cerebral e a condição clínica serão de grande valia para incorporar seu uso na pesquisa e prática clínica.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Harper S. Economic and social implications of aging societies. Science. 2014 Oct 31;346(6209):587–91.

2. Ferretti C, Sarti FM, Nitrini R, Ferreira FF, Brucki SMD. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. Larson BA, editor. PLoS One. 2018 Mar 1;13(3):e0193209.

3. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. Alzheimers Res Ther. 2012 Jan;4(1):6.

4. Blazer D. Neurocognitive disorders in DSM-5. Am J Psychiatry. 2013 Jun;170(6):585-7.

5. Associação Brasileira de Psicoterapia e Medicina Comportamental. ÁC, Lotufo Neto F. Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva. 2014;16:67-82.

6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013 Jan 1;9(1):63-75.e2.

7. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology. 2007;29(1-2):125-32.

8. 2019 Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimer’s Dement J Alzheimer’s Assoc. 2019 Mar 1;15(3):321–87.

9. Hannigan C, Coen RF, Lawlor BA, Robertson IH, Brennan S. The NEIL Memory Research Unit: psychosocial, biological, physiological and lifestyle factors associated with healthy ageing: study protocol. BMC Psychol. 2015 Jan;3(1):20.

10. Depp CA, Harmell A, Vahia I V. Successful cognitive aging. Curr Top Behav Neurosci. 2012 Jan;10:35-50.

11. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-62.

12. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010 Mar 16;6(3):131-44.

13. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. Ulster Med J. 2015 May;84(2):79-87.

14. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. Acta Neuropathologica. 2017;134:171-86.

15. Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. J Neurol Sci. 2004 Nov 15;226(1-2):13-7.

16. Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Jr, et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. Alzheimers Dement. 2017;13(6):654.

17. Nitrini R, Caramelli P, Herrera EJ, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2004;18(4):241-6.

18. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology. 2007 Dec 11;69(24):2197-204.

19. De Reuck J, Maurage C-A, Deramecourt V, Pasquier F, Cordonnier C, Leys D, et al. Aging and cerebrovascular lesions in pure and in mixed neurodegenerative and vascular dementia brains: a neuropathological study. Folia Neuropathol. 2018;56(2):81-7.

20. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. JAMA. 2012 May 2;307(17):1798.

21. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390:2673-734.

22. Yaffe K. Modifiable risk factors and prevention of dementia. JAMA Intern Med. 2018 Feb 1;178(2):281.

23. Leshner AI, Landis S, Stroud C, Downey A, editors. Preventing cognitive decline and dementia. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017.

24. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):788-94.

25. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011 Sep 1;10(9):819-28.

26. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):523-32.

27. Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. J Alzheimers Dis. 2010 Jan;19(4):1101-22.

28. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. Ann Neurol. 2013 Sep;74(3):478-89.

29. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012 Nov;11(11):1006-12.

30. Cholerton B, Larson EB, Quinn JF, Zabetian CP, Mata IF, Keene CD, et al. Precision medicine: clarity for the complexity of dementia. Am J Pathol. 2016 Mar;186(3):500-6.

31. Bennett DA, Arnold SE, Valenzuela MJ, Brayne C, Schneider JA. Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. Acta Neuropathol. 2014 Jan;127(1):137-50.

32. Esiri MM, Chance SA. Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2012 Jan;4(2):7.

33. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. J Clin Exp Neuropsychol. 2003 Aug;25(5):671-9.

34. Satz P, Morgenstern H, Miller EN, Selnes OA, McArthur JC, Cohen BA, et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 May;6(5):503-11.

35. Wilson RS, Yu L, Trojanowski JQ, Chen E-Y, Boyle PA, Bennett DA, et al. TDP-43 pathology, cognitive decline, and dementia in old age. JAMA Neurol. 2013 Nov;70(11):1418-24.

36. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Roberts RO, Lowe VJ, et al. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. Ann Neurol. 2012 Nov;72(5):730-8.

37. Moceri VM, Kukull WA, Emanual I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, et al. Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. Epidemiology. 2001 Jul;12(4):383-9.

38. EClipSE Collaborative Members C, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? Brain. 2010 Aug;133(Pt 8):2210-6.

39. Harrison SL, Sajjad A, Bramer WM, Ikram MA, Tiemeier H, Stephan BC. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. J Clin Exp Neuropsychol. 2015;37(3):253-64.

40. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012 Nov;11(11):1006-12.

41. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. Cereb Cortex. 2005 Apr;15(4):394-402.

42. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia. 2009 Aug;47(10):2015-28.

43. Stern Y. Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. Folia Phoniatr Logop. 2013 Jan;65(2):49-54.

44. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. Biochim Biophys Acta. 2012 Mar;1822(3):467-73.

45. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. Curr Alzheimer Res. 2011 Jun;8(4):354-60.

46. Marioni RE, van den Hout A, Valenzuela MJ, Brayne C, Matthews FE, MRC Cognitive Function and Ageing Study. Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. J Alzheimers Dis. 2012;28(1):223-30.

47. Apolinario D, Gattás-Vernaglia IF. Estilo de vida ativo e cognição na velhice. In: Freitas EV, Py L, editores. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 4. ed. Rio de janeiro: Guanabara Kogaan; 2018. p. 1444-9.

48. Siedlecki KL, Stern Y, Reuben A, Sacco RL, Elkind MS V, Wright CB. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. J Int Neuropsychol Soc. 2009 Jul;15(4):558-69.

49. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Alzheimer's Dement. 2018 Sep 14;pii:S1552-5260(18)33491-5.

50. Knol MJ, Heshmatollah A, Cremers LGM, Ikram MK, Uitterlinden AG, van Duijn CM, et al. Genetic variation underlying cognition and its relation with neurological outcomes and brain imaging. Aging (Albany NY). 2019 Mar 4;11(5):1440-56.

51. Farfel JM, Yu L, Buchman AS, Schneider JA, De Jager PL, Bennett DA. Relation of genomic variants for Alzheimer disease dementia to common neuropathologies. Neurology. 2016 Aug 2;87(5):489-96.

52. de Pinho Borella M, Sacchelli T. The effects of motor activities practice on neural plasticity. Revista Neurociências. 2009;17(2):161-9.

53. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. Nat Rev Neurosci. 2000 Dec 1;1(3):191-8.

54. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci. 2004 Aug;27(8):447-52.

55. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? Science. 1962 Mar 30;135(3509):1127-8.

56. Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. Rev Neurosci. 2007;18(2):93-114.

57. Kempermann G, Gast D, Kronenberg G, Yamaguchi M, Gage FH. Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. Development. 2003 Jan;130(2):391-9.

58. Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. Neuroscientist. 2007 Oct 29;13(5):492-505.

59. Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. J Neurophysiol. 2001 Jun;85(6):2423-31.

60. Saxe MD, Battaglia F, Wang J-W, Malleret G, David DJ, Monckton JE, et al. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Nov 14;103(46):17501-6.

61. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. Nature. 2004 May 13;429(6988):184-7.

62. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. Prog Neurobiol. 2005 Jun;76(2):99-125.

63. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learn Mem. 2003 Mar 1;10(2):86-98.

64. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. Learn Mem. 2002 Sep 1;9(5):224-37.

65. Volosin M, Song W, Almeida RD, Kaplan DR, Hempstead BL, Friedman WJ. Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins. J Neurosci. 2006 Jul 19;26(29):7756-66.

66. Patterson SL. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1β, BDNF and synaptic plasticity. Neuropharmacology. 2015 Sep;96(Pt A):11-8.

67. Kokoeva M V., Yin H, Flier JS. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. Science. 2005 Oct 28;310(5748):679-83.

68. Gould E. How widespread is adult neurogenesis in mammals? Nat Rev Neurosci. 2007 Jun;8(6):481-8.

69. Cameron HA, Dayer AG. New interneurons in the adult neocortex: small, sparse, but significant? Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;63(7):650-5.

70. Ming G, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. Neuron. 2011 May 26;70(4):687-702.

71. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med. 2002 Aug 5;8(9):963-70.

72. Thored P, Wood J, Arvidsson A, Cammenga J, Kokaia Z, Lindvall O. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. Stroke. 2007 Nov 1;38(11):3032-9.

73. Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. J Clin Invest. 2003 Oct 15;112(8):1128-33.

74. Kandel ER, Markram H, Matthews PM, Yuste R, Koch C. Neuroscience thinks big (and collaboratively). Nat Rev Neurosci. 2013 Aug 20;14(9):659-64.

75. Papoutsi A, Kastellakis G, Psarrou M, Anastasakis S, Poirazi P. Coding and decoding with dendrites. J Physiol Paris. 2014 Feb;108(1):18-27.

76. Johnson JL, Huang W, Roman G, Costa-Mattioli M. TORC2: a novel target for treating age-associated memory impairment. Sci Rep. 2015 Oct 22;5(1):15193.

77. Myskiw JC, Rossato JI, Bevilaqua LRM, Medina JH, Izquierdo I, Cammarota M. On the participation of mTOR in recognition memory. Neurobiol Learn Mem. 2008 Mar;89(3):338-51.

78. Josselyn SA, Frankland PW. mTORC2: actin on your memory. Nat Neurosci. 2013 Apr 26;16(4):379-80.

79. Ambrogini P, Lattanzi D, Ciuffoli S, Agostini D, Bertini L, Stocchi V, et al. Morpho-functional characterization of neuronal cells at different stages of maturation in granule cell layer of adult rat dentate gyrus. Brain Res. 2004 Aug 13;1017(1-2):21-31.

80. Plümpe T, Ehninger D, Steiner B, Klempin F, Jessberger S, Brandt M, et al. Variability of doublecortin-associated dendrite maturation in adult hippocampal neurogenesis is independent of the regulation of precursor cell proliferation. BMC Neurosci. 2006 Nov 15;7(1):77.

81. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature. 2002 Feb 28;415(6875):1030-4.

82. Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM. Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. Exp Neurol. 1973 Nov;41(2):371-8.

83. Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Zolman JF. Variation in environmental complexity and brain measures. J Comp Physiol Psychol. 1962 Dec;55:1092-5.

84. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. Physiol Rev. 2014 Oct;94(4):991-1026.

85. Pereira-Caixeta AR, Guarnieri LO, Pena RR, Dias TL, Pereira GS. Neurogenesis Inhibition prevents enriched environment to prolong and strengthen social recognition memory, but not to increase BDNF expression. Mol Neurobiol. 2017 Jul 10;54(5):3309-16.

86. Bindu B, Alladi PA, Mansooralikhan BM, Srikumar BN, Raju TR, Kutty BM. Short-term exposure to an enriched environment enhances dendritic branching but not brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of rats with ventral subicular lesions. Neuroscience. 2007 Jan 19;144(2):412-23.

87. Bouet V, Freret T, Dutar P, Billard J-M, Boulouard M. Continuous enriched environment improves learning and memory in adult NMRI mice through theta burst-related-LTP independent mechanisms but is not efficient in advanced aged animals. Mech Ageing Dev. 2011 May;132(5):240-8.

88. Leger M, Paizanis E, Dzahini K, Quiedeville A, Bouet V, Cassel J-C, et al. Environmental enrichment duration differentially affects behavior and neuroplasticity in adult mice. Cereb Cortex. 2015 Nov;25(11):4048-61.

89. Ngandu T, von Strauss E, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? Neurology. 2007 Oct 2;69(14):1442-50.

90. Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA, et al. A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. J Am Geriatr Soc. 2011 Aug;59(8):1403-11.

91. Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Grinberg LT, Ferretti REL, Leite REP, et al. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. Neurology. 2013 Aug 13;81(7):650-7.

92. Mortamais M, Portet F, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Akbaraly TN, et al. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Nov;22(11):1336-45.

93. Wang H-X, Gustafson DR, Kivipelto M, Pedersen NL, Skoog I, Windblad B, et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein ε4 allele: a collaborative study from the Swedish brain power initiative. Neurobiol Aging. 2012 May;33(5):1007.e1-7.

94. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA. 1994 Apr 6;271(13):1004-10.

95. Smart EL. Occupational complexity and lifetime cognitive abilities. Neurology. 2015 Apr 21;84(16):1721.

96. Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. Psychol Med. 1997 Nov;27(6):1337-44.

97. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. Neurology. 2001 Dec 26;57(12):2236-42.

98. Paggi ME, Jopp D, Hertzog C. The Importance of leisure activities in the relationship between physical health and well-being in a life span sample. Gerontology. 2016;62(4):450-8.

99. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003 Sep;58(5):P249-55.

100. Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, Wilcock G, Matthews F, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. Am J Epidemiol. 2011 May 1;173(9):1004-12.

101. Karp A, Paillard-Borg S, Wang H-X, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(2):65-73.

102. Kempermann G, Fabel K, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Garthe A, et al. Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. Front Neurosci. 2010;4:189.

103. Cheng S-T. Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(9):85.

104. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. J Aging Res. 2013;2013:657508.

105. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb;108(7):3017-22.

106. Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. Neurobiol Aging. 2014 Sep;35 Suppl 2:S20-8.

107. Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Sekiguchi A, Hashizume H, Nozawa T, et al. Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: evidence from a randomized controlled trial. Age (Omaha). 2014 Apr 25;36(2):787-99.

108. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Psychosom Med. 2010 Apr;72(3):239-52.

109. Vaughan S, Wallis M, Polit D, Steele M, Shum D, Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. Age Ageing. 2014 Sep;43(5):623-9.

110. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol. 2001 Mar;58(3):498-504.

111. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. J Intern Med. 2011 Jan;269(1):107-17.

112. Zhang MY, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai GJ, Wang ZY, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. Ann Neurol. 1990 Apr;27(4):428-37.

113. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. Brain. 1999 Dec;122 (Pt 1):2309-19.

114. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, Giannandrea E, Mele M, Cavarzeran F, et al. Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study. Neuroepidemiology. 1995 Jan;14(3):101-9.

115. Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular and cortical network mechanisms. Brain Res Rev. 2007 Nov;56(1):198-213.

116. White L, Katzman R, Losonczy K, Salive M, Wallace R, Berkman L, et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. J Clin Epidemiol. 1994 Apr;47(4):363-74.

117. Yip AG, Brayne C, Matthews FE. Risk factors for incident dementia in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. A population-based nested case-control study. Age Ageing. 2006 Mar;35(2):154-60.

118. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, Unverzagt FW, Hendrie HC. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. Arch Neurol. 1996 Feb;53(2):134-40.

119. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. Neurology. 1995 Sep;45(9):1707-12.

120. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. Arch Neurol. 1997 Nov;54(11):1399-405.

121. Mathuranath PS, Cherian PJ, Mathew R, Kumar S, George A, Alexander A, et al. Dementia in Kerala, South India: prevalence and influence of age, education and gender. Int J Geriatr Psychiatry. 2010 Mar;25(3):290-7.

122. Ott A, van Rossum CT, van Harskamp F, van de Mheen H, Hofman A, Breteler MM. Education and the incidence of dementia in a large population-based study: the Rotterdam Study. Neurology. 1999 Feb;52(3):663-6.

123. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Jun;60(6):628-33.

124. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. Arch Neurol. 2001 Dec;58(12):2034-9.

125. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA. 1994 Apr 6;271(13):1004-10.

126. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. Clin Geriatr Med. 2013 Nov 1;29(4):737-52.

127. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. Annu Rev Psychol. 2012 Jan 10;63(1):201-26.

128. Plucker JA, Shelton AL. General Intelligence (*g*): Overview of a complex construct and its implications for genetics research. Hastings Cent Rep. 2015 Sep 1;45(S1):S21-4.

129. Wechsler D. WAIS--III administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

130. Nelson HE, McKenna P. The use of current reading ability in the assessment of dementia. Br J Soc Clin Psychol. 1975 Sep;14(3):259-67.

131. Caffò AO, Lopez A, Spano G, Saracino G, Stasolla F, Ciriello G, et al. The role of pre-morbid intelligence and cognitive reserve in predicting cognitive efficiency in a sample of Italian elderly. Aging Clin Exp Res. 2016 Dec 5;28(6):1203-10.

132. Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. J Clin Exp Neuropsychol. 2003 Aug;25(5):614-24.

133. Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, Cox SR, Corley J, Dykiert D, Redmond P, et al. Predictors of ageing-related decline across multiple cognitive functions. Intelligence. 2016;59:115-26.

134. Salthouse TA. Mental exercise and mental aging: evaluating the validity of the “use it or lose it” hypothesis. Perspect Psychol Sci. 2006 Mar 1;1(1):68-87.

135. Deary IJ, Gow AJ, Pattie A, Starr JM. Cohort Profile: The Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. Int J Epidemiol. 2012 Dec 1;41(6):1576-84.

136. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. Aging Clin Exp Res. 2012 Jun;24(3):218-26.

137. Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, Morris MC, Gilley DW, Bienias JL, et al. Cognitive activity in older persons from a geographically defined population. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1999 May;54(3):P155-60.

138. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med. 2003 Jun 19;348(25):2508-16.

139. Bak T. Language lessons to help protect against dementia. BMJ. 2016 Sep 19;i5039.

140. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. Am J Epidemiol. 2002 Jun 15;155(12):1081-7.

141. Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, et al. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. Brain Cogn. 2005 Jul;58(2):157-65.

142. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Apr 11;97(8):4398-403.

143. Lövdén M, Schaefer S, Noack H, Bodammer NC, Kühn S, Heinze H-J, et al. Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. Neurobiol Aging. 2012 Mar;33(3):620.e9-620.e22.

144. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2805-14.

145. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low β-amyloid deposition. Arch Neurol. 2012 May;69(5):623-9.

146. Gidicsin CM, Maye JE, Locascio JJ, Pepin LC, Philiossaint M, Becker JA, et al. Cognitive activity relates to cognitive performance but not to Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2015 Jul 7;85(1):48-55.

147. Wirth M, Villeneuve S, La Joie R, Marks SM, Jagust WJ. Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and β-amyloid burden. J Neurosci. 2014 Jun 18;34(25):8612-7.

148. Meinz EJ, Salthouse TA. The effects of age and experience on memory for visually presented music. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1998 Jan;53(1):P60-9.

149. Hanna-Pladdy B, MacKay A. The relation between instrumental musical activity and cognitive aging. Neuropsychology. 2011 May;25(3):378-86.

150. Zatorre R, McGill J. Music, the food of neuroscience? Nature. 2005 Mar 17;434(7031):312-5.

151. Alladi S, Bak TH, Duggirala V, Surampudi B, Shailaja M, Shukla AK, et al. Bilingualism delays age at onset of dementia, independent of education and immigration status. Neurology. 2013 Nov 26;81(22):1938-44.

152. Yeung CM, St John PD, Menec V, Tyas SL. Is bilingualism associated with a lower risk of dementia in community-living older adults? Cross-sectional and prospective analyses. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014 Oct 1;28(4):326-32.

153. Lawton DM, Gasquoine PG, Weimer AA. Age of dementia diagnosis in community dwelling bilingual and monolingual Hispanic Americans. Cortex. 2015 May;66:141-5.

154. Gold BT. Lifelong bilingualism and neural reserve against Alzheimer's disease: a review of findings and potential mechanisms. Behav Brain Res. 2015 Mar 15;281:9-15.

155. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. Neurology. 2009 Aug 4;73(5):356-61.

156. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2007 Dec 1;64(12):1749.

157. Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, et al. Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. Neurology. 2010 Sep 14;75(11):990-6.

158. Leung GTY, Fung AWT, Tam CWC, Lui VWC, Chiu HFK, Chan WM, et al. Examining the association between late-life leisure activity participation and global cognitive decline in community-dwelling elderly Chinese in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Jan;26(1):39-47.

159. Schinka JA, McBride A, Vanderploeg RD, Tennyson K, Borenstein AR, Mortimer JA. Florida Cognitive Activities Scale: initial development and validation. J Int Neuropsychol Soc. 2005 Jan;11(1):108-16.

160. Wilson R, Barnes L, Bennett D. Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. J Clin Exp Neuropsychol. 2003 Aug;25(5):634-42.

161. Bielak AAM. How can we not "lose it" if we still don't understand how to "use it"? Unanswered questions about the influence of activity participation on cognitive performance in older age--a mini-review. Gerontology. 2010 Jan;56(5):507-19.

162. Carlson MC, Parisi JM, Xia J, Xue Q-L, Rebok GW, Bandeen-Roche K, et al. Lifestyle activities and memory: variety may be the spice of life. The women's health and aging study II. J Int Neuropsychol Soc. 2012 Mar;18(2):286-94.

163. de Frias CM, Dixon RA. Lifestyle engagement affects cognitive status differences and trajectories on executive functions in older adults. Arch Clin Neuropsychol. 2014 Feb;29(1):16-25.

164. Pasquali L. Psicometria. Rev Esc Enferm da USP. 2009 Dec;43(spe):992-9.

165. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and quasi-experimental designs for research. Boston: Houghton Mifflin Company; 1963.

166. American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education, Joint Committee on Standards for Educational and Psychological Testing (U.S.). Standards for educational and psychological testing. Washington, American Psychological Association; 2014. 230 p.

167. Furr RM. Psychometrics : an introduction. Third. London: SAGE; 2018. 543 p.

168. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). Psychol Med. 2007 Jul;37(7):1015-25.

169. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, et al. [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. Rev Neurol. 2011 Feb 16;52(4):195-201.

170. Apolinario D, Brucki SMD, Ferretti RE de L, Farfel JM, Magaldi RM, Busse AL, et al. Estimating premorbid cognitive abilities in low-educated populations. PLoS One. 2013 Jan;8(3):e60084.

171. Leon I, Garcia J, Roldan-Tapia L. [Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study]. Rev Neurol. 2011 Jun 1;52(11):653-60.

172. Castro S, Damin AE, Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The abbreviated form of the Brief Cognitive Battery in the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease. Dement Neuropsychol. 2009;3(4):327-31.

173. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982 May;37(3):323-9.

174. Assis L de O, de Paula JJ, Assis MG, de Moraes EN, Malloy-Diniz LF. Psychometric properties of the Brazilian version of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire. Front Aging Neurosci. 2014 Jan;6:255.

175. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13.

176. Santos I, Tavares B. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population. Cad Saúde. 2013;9(8):1533-43.

177. Maccallum RC, Widaman KF. Sample size in factor analysis. Psychol Methods. 1999;4(1):84-99.

178. Thorpe GL, Favia A. Data analysis using item response theory methodology: an introduction to selected programs and applications. Psychol Fac Sch . 2012;20. Disponível em: :https://digitalcommons.library.umaine.edu/psy_facpub/20.

179. Heckl VS, Yatesl DB, Poggerel LC, Tosill SD, Bandeiral DR, Trentinil CM. Validação dos subtestes verbais da versão de adaptação da WASI. Aval psicol . 2009;8(1):33-42.

180. Yates D, Trentini C, Tosi S, Corrêa S, Poggere L, Valli F. Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler abreviada (WASI). Aval psicol. 2006;5(2):227-33.

181. Shapiro AM, Benedict RH, Schretlen D, Brandt J. Construct and concurrent validity of the Hopkins Verbal Learning Test-revised. Clin Neuropsychol. 1999 Aug;13(3):348-58.

182. Woodard JL, Axelrod BN. Wechsler Memory Scale - Revised. Psychol Assess. 1987;7:445-449 ST-Parsimonious prediction of Wechsler.

183. Figueiredo VLM de, Nascimento E do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. Psicol Teor e Pesqui. 2007 Sep;23(3):313-8.

184. Williams J, Rickert V, Hogan J, Zolten AJ, Satz P, D'Elia LF, et al. Children's color trails. Arch Clin Neuropsychol. 1995;10(3):211-23.

185. Ana Rabelo IS, Pacanaro SV, de Oliveira Rossetti M, de Sá Leme IFA, de Castro NR, Güntert CM, et al. Color Trails Test: A Brazilian normative sample. Psychol Neurosci. 2010;3(1):93-9.

186. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. Arq Neuropsiquiatr. 1997;55(1):56-61.

187. Mansur LL, Radanovic M, de Carvalho Araújo G, Yassue Taquemori L, Lavine Greco L. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. Pró-Fono Rev Atualização Científica. 2006;18(jan.-abr.):13-20.

188. Fisher NJ, Tierney MC, Snow WG, Szalai JP. Odd/Even short forms of the Boston Naming Test: preliminary geriatric norms. Clin Neuropsychol. 1999 Aug;13(3):359-64.

189. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. J Clin Exp Neuropsychol. 1998;20(3):310-9,

190. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 May;64(5):588-94.

191. Horn JL. A rationale and test for the number of factors in factor analysis. Psychometrika. 1965 Jun;30:179-85.

192. Kuder GF, Richardson MW. The theory of the estimation of test reliability. Psychometrika. 1937 Sep;2(3):151-60.

193. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. J Chiropr Med. 2016 Jun;15(2):155-63.

194. Baker FB. The basics of item response theory. Second Edition. Carol Boston LR, editor. Wisconsin: ERIC Clearinghouse on Assessment and Evaluation; 2001.

195. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. Neurology. 2013 Jul 23;81(4):314-21.

196. Reed BR, Dowling M, Tomaszewski Farias S, Sonnen J, Strauss M, Schneider JA, et al. Cognitive activities during adulthood are more important than education in building reserve. J Int Neuropsychol Soc. 2011 Jul;17(4):615-24.

197. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. J Clin Exp Neuropsychol. 2003 Aug;25(5):625-33.

198. Ardila A. A Note of Caution: Normative Neuropsychological Test Performance: effects of age, education, gender and ethnicity: A Comment on Saykin et al. (1995). Appl Neuropsychol. 1998 Mar;5(1):51-3.

199. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. Alzheimer's Dement. 2013;9(1):1-11.

200. População brasileira é formada basicamente de pardos e brancos, mostra IBGE | Agência Brasil [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: http://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2017-11/populacao-brasileira-e-formada-basicamente-de-pardos-e-brancos-mostra-ibge

201. IBGE | Agência de Notícias | PNAD Contínua 2016: 51% da população com 25 anos ou mais do Brasil possuíam no máximo o ensino fundamental completo [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacao-com-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamental-completo

202. Yang FM, Inouye SK, Fearing MA, Kiely DK, Marcantonio ER, Jones RN. Participation in activity and risk for incident delirium. J Am Geriatr Soc. 2008 Aug;56(8):1479-84.

203. Tow A, Holtzer R, Wang C, Sharan A, Kim SJ, Gladstein A, et al. Cognitive reserve and postoperative delirium in older adults. J Am Geriatr Soc. 2016;64(6):1341-6.

204. Saczynski JS, Inouye SK, Kosar C, Tommet D, Marcantonio ER, Fong T, et al. Cognitive and brain reserve and the risk of postoperative delirium in older patients. Lancet Psychiatry. 2014 Nov;1(6):437-43.

205. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Cognitive effects of chemotherapy and cancer-related treatments in older adults. Am J Geriatr Psychiatry. 2017 Dec 1;25(12):1415-26.

8 Anexos

Anexo 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título: Derivação de Normas e Aplicabilidade de uma Bateria Neucognitiva para Idosos Brasileiros

Pesquisadora Responsável: Regina Miksian Magaldi

Departamento: Clínica Médica – Serviço de Geriatria

Convidamos o(a) Sr(a) para participar desta pesquisa que tem o objetivo de padronizar alguns testes de memória e reunir informações sobre o desempenho dos idosos brasileiros nesses testes.

O diagnóstico de alguns problemas, como a doença de Alzheimer, só pode ser realizado quando aplicamos testes de memória e comparamos o desempenho do indivíduo com o que seria considerado normal. Nessa pesquisa estamos tentando melhorar os métodos para determinar o que é normal para cada pessoa.

O estudo é composto por apenas uma avaliação que dura cerca de 60 minutos e inclui questionários e testes de memória com papel e caneta. O participante pode deixar de responder as perguntas ou realizar tarefas que não queira. Alguns participantes serão convidados a voltar após 6 meses para repetir os mesmos testes, mas terão liberdade para aceitar ou não o convite.

A avaliação pode trazer algum cansaço. O benefício é que os resultados podem mostrar se o funcionamento cerebral está normal ou se existem problemas que devem ser melhor investigados.

As informações serão mantidas sob sigilo. Não será divulgado o nome dos participantes em publicações. Cada participante receberá um relatório com o resultado da sua própria avaliação. Não há despesas pessoais. Também não está previsto qualquer tipo de remuneração, assistência especial ou compensação financeira.

O indivíduo tem plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento sem penalização. Aqueles que não participarem continuarão o seu seguimento médico habitual sem qualquer prejuízo. Caso concorde em colaborar, o participante receberá uma via desse termo de consentimento.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Regina Miksian Magaldi, que pode ser encontrada no Ambulatório de Memória do Idoso, Serviço de Geriatria, Prédio dos Ambulatórios. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 5º Andar, Bloco 4A, às segundas-feiras das 7 às 12h. Telefone (11) 2661-6731. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Derivação de Normas e Aplicabilidade de uma Bateria Neurocognitiva para Idosos Brasileiros". Discuti as informações acima com a Dra. Regina Miksian Magaldi ou pessoa por ela delegada. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____ Data: _____/_____/_____

Assinatura do participante /representante legal

_____

Assinatura do responsável pelo estudo Data: _____ /_____/_____

1. NOME: ..... DOC. IDENTIDADE Nº: .....

SEXO: M ☐ F ☐ DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE (DDD): ( )_____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: ..... DOC. IDENTIDADE Nº: .....

NATUREZA (Grau de parentesco, tutor, curador etc): .....

SEXO: M ☐ F ☐ DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE (DDD): ( )_____

Anexo 2

PREMORBID COGNITVE SKILLS QUESTIONNAIRE (PCSQ)

Nome:_____ Data da aplicação: _____
Data de nascimento: _____ Idade:_____anos
Informante:_____ Graus de parentesco:_____
Frequência do convívio: _____

Abaixo estão algumas perguntas sobre ***habilidades*** *que o senhor(a) pode ou não ter desenvolvido ao longo da vida. Queremos saber se em* ***algum momento o senhor(a) desenvolveu essa habilidade****, ou seja, se* ***em algum momento da vida o senhor(a) APRENDEU a realizar a tarefa*** *em questão, mesmo que atualmente não consiga mais fazer ou faça com dificuldade. O senhor aprendeu a:*

1. Ler e entender pequenas frases	☐ Não	☐ Sim
2. Ler e entender reportagens em jornais ou revistas	☐ Não	☐ Sim
3. Ler e entender uma receita médica	☐ Não	☐ Sim
4. Ler e entender um livro inteiro	☐ Não	☐ Sim
5. Acompanhar legendas em um filme estrangeiro	☐ Não	☐ Sim
6. Fazer uma lista de compras	☐ Não	☐ Sim
7. Anotar um recado	☐ Não	☐ Sim
8. Preencher um formulário com dados pessoais	☐ Não	☐ Sim
9. Escrever uma carta para outra pessoa	☐ Não	☐ Sim
10. Encontrar um número de telefone em agenda ou lista telefônica	☐ Não	☐ Sim
11. Encontrar informações específicas sobre um aparelho no manual de instruções	☐ Não	☐ Sim
12. Encontrar informações específicas sobre um remédio na bula	☐ Não	☐ Sim
13. Solucionar passatempos com palavras ou números (palavra-cruzada, caça-palavra, Sudoku)	☐ Não	☐ Sim
14. Fazer contas de multiplicação (tabuada)	☐ Não	☐ Sim
15. Fazer contas de porcentagem (descontos em preços)	☐ Não	☐ Sim
16. Programar um despertador	☐ Não	☐ Sim
17. Utilizar uma calculadora para fazer contas simples	☐ Não	☐ Sim
18. Utilizar uma câmera para tirar fotografias	☐ Não	☐ Sim
19. Utilizar um caixa eletrônico para sacar dinheiro	☐ Não	☐ Sim
20. Utilizar um computador para tarefas simples	☐ Não	☐ Sim
21. Falar em público (aulas, palestras, discursos)	☐ Não	☐ Sim
22. Falar um segundo idioma com fluência	☐ Não	☐ Sim
23. Tocar um instrumento musical com desenvoltura	☐ Não	☐ Sim
24. Ler uma partitura musical	☐ Não	☐ Sim
25. Desenvolver criações originais em artes plásticas (desenho, pintura, escultura)	☐ Não	☐ Sim
26. Disputar jogos de mesa ou tabuleiro (dominó, baralho, xadrez, dama)	☐ Não	☐ Sim
TOTAL DE HABILIDADES ADQUIRIDAS:		/ 26