José Benedito Ramos Valladão Júnior

**Anemia e desempenho em testes cognitivos:
resultados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

**São Paulo
2020**

José Benedito Ramos Valladão Júnior

**Anemia e desempenho em testes cognitivos:
resultados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valladão Júnior, José Benedito Ramos
Anemia e desempenho em testes cognitivos :
resultados do Estudo Longitudinal da Saúde do
Adulto (ELSA-Brasil) / José Benedito Ramos
Valladão Júnior. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Itamar de Souza Santos.

Descritores: 1.Anemia 2.Hemoglobinas 3.Testes de
estado mental e demência 4.Disfunção cognitiva
5.Cognição 6.Epidemiologia 7.Estudos transversais

USP/FM/DBD-017/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu pai,
José Benedito Ramos Valladão (*in memoriam*),
com todo o meu amor e gratidão

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa, Laíse, e minha filha, Alice, pela compreensão, amor e carinho perenes, forças vitais para toda minha motivação e meu esforço;

Agradeço ao meu orientador, Prof. Itamar de Souza Santos, por me guiar no desenvolvimento dessa tese de doutorado; por ser fonte de inspiração e fomentar meu interesse e dedicação pela carreira acadêmica; por sua devoção, paciência e zelo em ensinar e, sobretudo, por seu contínuo apoio;

Ao Prof. Gustavo Gusso, por ser importante referência e pelos ensinamentos que me acompanham desde a residência médica;

À Profa. Claudia Suemoto, pelo suporte constante e contribuições científicas ao projeto de pesquisa deste doutorado e às publicações decorrentes;

Aos professores Paulo Andrade Lotufo e Isabela Judith Martins Benseñor, coordenadores do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), por serem os pilares e referências que propiciam a geração, renovação e multiplicação do saber;

Aos integrantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), pela participação ativa e doação de seu tempo e disponibilidade em cada etapa de contribuição através da resposta a questionários, realização de testes, coleta de exames laboratoriais e de imagem;

Ao Ministério da Saúde e Ministério da Ciência e Tecnologia, representados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Conselho Nacional de

Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo suporte primordial e contínuo ao Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), através de agências e instituições de financiamento e apoio à pesquisa, permitindo o desenvolvimento de incontáveis projetos de pesquisa ao longo da última década, gerando conhecimento e resultados com impacto para a saúde de toda população;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do projeto de pesquisa (processo 2015/17013-3), tornando possível a produção desta tese e de produções científicas vindouras;

Aos médicos-residentes e alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que nos cativam e inspiram a ser melhores profissionais e a nos empenhar incansavelmente na construção, desenvolvimento e propagação do conhecimento.

Epígrafe

*“Somos a memória que temos e
a responsabilidade que assumimos.*

*Sem memória não existimos,
sem responsabilidade,
talvez não mereçamos existir”*

José de Sousa Saramago

Normalização Adotada

Esta dissertação ou 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, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo/Abstract

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Anemia – Relevância e Epidemiologia	17
1.2 Distúrbios da Cognição	19
1.3 Desempenho Cognitivo	20
1.4 Anemia e Demência	21
1.5 Anemia e Desempenho Cognitivo	22
1.6 O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).....	23
 2 OBJETIVOS.....	 25
2.1 Objetivo geral	26
2.2 Objetivos específicos	26
 3 MÉTODOS.....	 27
3.1 Tipo de estudo	28
3.2 O Estudo ELSA-Brasil	28
3.3 Amostra do Estudo.....	29
3.4 Testes Cognitivos.....	29
3.5 Avaliação da hemoglobina	31
3.6 Outras variáveis de estudo.....	31
3.7 Análise Estatística.....	32

4	RESULTADOS	34
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	52
7	ANEXOS	54
8	REFERÊNCIAS	64

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CERAD	Consórcio para Estabelecer Registro para Doença de Alzheimer
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCV	Doença cardiovascular
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
dl	Decilitros
DP	Desvio padrão
DWRT	<i>Delayed Word Recall Test</i>
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
et al.	e outros
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
g	Gramas
GJ	Glicemia de jejum
h	Horas
HB1Ac	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HU	Hospital Universitário
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corpórea
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LI	Limite inferior
LS	Limite superior

m ²	Metro quadrado
mg	Miligramas
min	Minuto
ml	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	P-valor
RC	Razão de Chances
REGARDS	<i>Renal REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke</i>
SDS	Substituição de Dígitos por Símbolos
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFV	Teste de Fluência Verbal
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
TT-B	Teste de Trilhas Parte B
USP	Universidade de São Paulo

=	Igual a
+	Mais
-	Menos
±	Mais ou menos
%	Por cento
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
β	Beta
z	Z-escore
$\bar{x}$	Média
s	Desvio-padrão
R\$	Reais

Lista de tabelas

Tabela 1	Características da amostra estudada de acordo com a presença de anemia	35
Tabela 2	Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre anemia e desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos	38
Tabela 3	Beta-coeficientes para a associação entre escores padronizados em testes cognitivos e anemia, após exclusão de indivíduos com baixo índice de massa corporal, baixa taxa de filtração glomerular, uso de medicamentos antipsicóticos, antiparkinsonianos ou anticonvulsivantes	40
Tabela 4	Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre os níveis de hemoglobina, estratificados de acordo com os quintis de cada distribuição, e o desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos	41
Tabela 5	Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre os níveis de hemoglobina, estratificados de acordo com a presença de anemia e os quintis de cada distribuição na faixa de valores normais, e o desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos	43

Lista de figuras

Figura 1	Construção do Escore Cognitivo Global.....	30
Figura 2	Distribuição dos níveis de hemoglobina em toda a amostra e em homens e mulheres separadamente	37
Figura 3	Beta-coeficientes (intervalo de confiança de 95%) para a associação entre escores globais de cognição e quintis de hemoglobina sexo-específicos.	42
Figura 4	Beta-coeficientes (intervalo de confiança de 95%) para a associação escores cognitivos globais e anemia ou quintis de hemoglobina sexo-específicos (definidos pela distribuição de níveis normais de hemoglobina).....	44

Resumo

Valladão Junior JBR. *Anemia e desempenho em testes cognitivos: resultados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: Anemia e distúrbios cognitivos são condições cada vez mais frequentes com o envelhecimento populacional, resultando em impacto considerável na saúde e qualidade de vida. A associação entre o desempenho cognitivo e os níveis de hemoglobina tem sido objeto de debate, mas poucos estudos foram realizados em indivíduos de meia-idade. Nosso objetivo foi estudar a associação entre anemia e desempenho cognitivo na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multicêntrica realizada em seis cidades brasileiras. **MÉTODOS:** Este estudo transversal incluiu 13.624 participantes entre 35 e 74 anos (idade média de 51.6 ± 9.0 anos). A avaliação da linha de base ocorreu entre agosto de 2010 e dezembro de 2012 e consistiu em questionários, testes clínicos e laboratoriais e armazenamento de material biológico. A anemia foi definida de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (concentração de hemoglobina $<12,0$ g / dl para mulheres e $<13,0$ g / dl para homens). O desempenho cognitivo foi avaliado por meio de escores padronizados (de acordo com a idade, sexo e escolaridade) para aprendizagem verbal, recordatório tardio, reconhecimento de palavras, teste de fluência verbal semântica e teste de trilhas parte B (TT-B). Além da avaliação a partir de cada teste cognitivo em separado, um escore cognitivo global foi calculado como a média dos escores padronizados nos cinco testes. Assim, investigamos a associação entre anemia e desempenho cognitivo usando modelos de regressão linear (1) brutos; (2) ajustados para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função tireoidiana e uso excessivo de álcool (modelo ajustado 1); (3) ajustado para as variáveis do modelo ajustado 1 associado a ajuste adicional para idade, sexo e escolaridade (para reduzir a confusão residual), índice de massa corporal, taxa estimada de filtração glomerular e uso de medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes (modelo ajustado 2). **RESULTADOS:** Anemia foi diagnosticada em 713 (5,2%) participantes, sendo observada em 158 de 6.159 (2,6%) homens e 555 de 7.465 (7,4%) mulheres. Não encontramos associação entre anemia e pior desempenho cognitivo nos modelos ajustados. Escores cognitivos globais foram semelhantes entre indivíduos com e sem anemia em modelos ajustados para toda a amostra ($\beta = -0,004$; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: -0,052 a 0,044), ou para homens ($\beta = 0,047$; IC 95% : -0,015 a 0,146) e mulheres ($\beta = -0,015$; IC95%: -0,070 a 0,040) em separado. Os níveis de hemoglobina (agrupado em quintis) também não mostraram associação ao desempenho em escores cognitivos globais. Da mesma forma, não foram observadas associações significativas entre anemia ou níveis de hemoglobina quando cada teste cognitivo foi avaliado em separado. **CONCLUSÕES:** Anemia ou níveis de hemoglobina não foram associados com pior desempenho cognitivo nesta população de estudo. Nosso estudo estende esses achados a uma amostra grande, racialmente heterogênea e composta por adultos de meia-idade, características raramente encontradas em populações investigadas em estudos anteriores.

Descritores: Anemia; Hemoglobinas; Testes de estado mental e demência; Disfunção cognitiva; Cognição; Epidemiologia; Estudos transversais.

Abstract

Valladão Junior JBR. *Anemia and cognitive test performance: results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

BACKGROUND: Anemia and cognitive disorders are increasingly common conditions and have considerable impact on health and quality of life as the population ageing. The association between cognitive performance and hemoglobin concentration has long been a subject of debate, but few data has been explored in middle-aged individuals. We aimed to study the association between anemia and cognitive performance at baseline assessment of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multicenter cohort in six Brazilian cities. **METHODS:** This cross-sectional study included 13,624 participants aged 35 to 74 years (mean age 51.6 ± 9.0 years). Baseline evaluation took place between August 2010 and December 2012 and consisted of questionnaires, clinical and laboratory tests, and storage of biological material. Anemia was defined according to World Health Organization recommendation (hemoglobin concentration <12.0 g / dl for women and <13.0 g / dl for men). Cognitive performance was evaluated using standardized scores (according to age, sex and education) for verbal learning, late recall, word recognition, semantic verbal fluency test, and Trail Making Test Part B (TMT-B). In addition to the assessment from each cognitive test in separate, an overall cognitive score was calculated as the average of the standardized scores in the five tests. Thereby, we investigated the association between anemia and cognitive performance using crude linear regression models (1); (2) adjusted for race, monthly family income, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, thyroid function and excessive alcohol use (adjusted model 1); (3) adjusted for variables in adjusted model 1 associated with additional adjustment for age, sex and education (to reduce residual confusion), body mass index, estimated glomerular filtration rate and use of antipsychotic medications, antiparkinsonian and / or anticonvulsants agents (adjusted model 2). **RESULTS:** Anemia was diagnosed in 713 (5.2%) participants, it was observed in 158 of 6,159 (2.6%) men and 555 of 7,465 (7.4%) women. We did not find any association between anemia and worse cognitive performance in adjusted models. Global cognitive scores were similar between individuals with and without anemia in adjusted models for the entire sample ($\beta = -0,004$; 95% confidence interval [95%CI]: -0,052 to 0,044), or for men ($\beta = 0,047$; 95%CI: -0,015 to 0,146) and women ($\beta = -0,015$; 95%CI: -0,070 to 0,040) in separate. Hemoglobin levels (in quintile groups) were not associated with global cognitive scores either. Similarly, no significant associations between anemia or hemoglobin levels were observed when each cognitive performance test was evaluated in separate. **CONCLUSIONS:** Anemia or hemoglobin levels were not associated with worse cognitive performance in this large study population. Our study extends these findings to a large sample, racially heterogeneous and composed of middle-aged adults, characteristics rarely found in populations investigated in previous studies.

Descriptors: Anemia; Hemoglobin; Mental status and dementia tests; Cognitive dysfunction; Cognition; Epidemiology; Cross-sectional studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anemia – Relevância e Epidemiologia

A anemia é uma condição frequente na prática clínica e, muitas vezes, negligenciada. Embora esteja presente em sua forma leve em grande parcela dos indivíduos, tem sido associada com morbidade e mortalidade⁰⁻⁴. Dados do *Global Burden of Disease* publicados em 2013 mostram que a anemia era a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade no mundo. Separando-se a anemia conforme suas causas específicas, a anemia ferropriva, isoladamente, mantinha posição de destaque, representando a terceira maior causa de anos vividos com incapacidade⁵.

A anemia é um estado caracterizada pelo decréscimo no número de hemácias gerando insuficiência no transporte de oxigênio aos tecidos para atender às necessidades fisiológicas do corpo. É importante se considerar que estas necessidades fisiológicas variam conforme características específicas dos indivíduos como: gênero, idade, etnia, estado gestacional, pressão atmosférica do local de residência, tabagismo, comorbidades⁶⁻⁹.

São múltiplas as causas reconhecidas como motivadoras da queda dos níveis plasmáticos de hemoglobina possivelmente determinando anemia. Globalmente, a deficiência de ferro é reconhecida como a causa mais comum de anemia¹⁰, mas outras deficiências nutricionais (deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina A) também exercem importante papel na sua ocorrência¹¹. Além disso, destacam-se como possíveis etiologias para a anemia: doenças crônicas (insuficiência renal, cardiopatias, pneumopatias, diabetes), processos inflamatórios agudos, infecções parasitárias, distúrbios hematológicos hereditários ou adquiridos¹².

A anemia pode acarretar sintomas como fadiga e letargia, reduzir o bem-estar do indivíduo, prejudicar sua capacidade física e desempenho no trabalho e nas atividades cotidianas¹³. Em gestantes, a anemia está associada à mortalidade e morbidade materno-fetal, incluindo risco de abortos espontâneos, natimortos, prematuridade e baixo peso ao nascer^{14,15}. Trata-se pois de uma

condição que representa um grave problema de saúde e de qualidade de vida para gerações de indivíduos, acarretando, por conseguinte, prejuízo à produtividade econômica e desenvolvimento das nações, em especial, dos países em desenvolvimento.

Nos últimos anos, a anemia tem ganhado destaque cada vez maior como importante problema de saúde pública devido a frequência aumentada com o envelhecimento considerável da população global que vivenciamos. De acordo com dados de estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde, em 2008 a anemia atingia 1.62 bilhões de pessoas, sendo a maior prevalência é observada em crianças em idade pré-escolar (47.4%, IC95%: 45.7-49.1), e a menor prevalência em homens (12.7%, IC95%: 8.6-16.9%). O grupo populacional que respondeu em número absoluto a maior quantidade de indivíduos afetados foi o das mulheres não-grávidas (468.4 milhões, IC 95%: 446.2–490.6)¹⁶. Dados globais de prevalência foram apresentados mais recentemente pelo estudo *Global Burden of Disease* e revelaram um total de 1.93 bilhão de pessoas com anemia em 2013, o que correspondia a 27% dos indivíduos e representa mais de um quarto da população mundial. Quanto à gravidade da anemia, observou-se 950 milhões de casos de anemia leve, 906 milhões de casos de anemia moderada e 75.6 milhões de casos de anemia grave¹⁷.

No Brasil, a maior parte dos estudos epidemiológicos sobre anemia tem foco na população infantil¹⁸⁻²⁰, e são mais raros os estudos que avaliam a prevalência²¹⁻²³ e, principalmente, incidência²⁴ de anemia em outras faixas etárias. Resultados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS-2006) revelou uma prevalência de anemia em crianças de 20,9% e de 29,4% em mulheres²⁵.

A medida que a população mundial encontra-se em ritmo acelerado de envelhecimento, condições como anemia e distúrbios cognitivos irão criar grandes desafios para os sistemas de saúde. Dadas as chances importantes de gerarem incapacidade e as exigências extensivas de cuidados, essas condições - isoladas ou associadas - exigem tanto dos sistemas de saúde quanto de toda uma rede de apoios social e familiar. Além disso, a morbidade que acarretam se reflete não apenas em prejuízo à saúde de um indivíduo e população, mas também em grande repercussão à economia.

1.2 Distúrbios da Cognição

Apesar de classicamente associarmos os distúrbios da cognição a pessoas idosas, há evidência de que o declínio da função cognitiva começa durante a idade adulta, mesmo antes dos 50 anos e que o seu desenvolvimento é contínuo ao longo de um período de 20 a 30 anos. Estudos mostram que adultos com menor desempenho cognitivo apresentam maiores riscos de demência, institucionalização, incapacidade e morte²⁶.

Assim como a anemia, os distúrbios da cognição são comuns na prática clínica, importantes causadores de incapacidade e, frequentemente, negligenciados. Acometem particularmente a população idosa e, haja vista o progressivo envelhecimento populacional, têm ganhado importância cada vez maior globalmente. O número de novos casos de demência a cada ano no mundo é de aproximadamente 7.7 milhões, o que proporcionalmente significa um novo caso a cada quatro segundos²⁷. Além disso, dados do *Global Burden of Disease* publicados em 2013 mostram que Alzheimer e outras demências correspondem a décima oitava principal causa de anos vividos com incapacidade no mundo⁵.

Os distúrbios da cognição, abrangem um grande espectro de alterações, desde quadros mais sutis em que o indivíduo permanece funcional até estágios avançados, em que há prejuízo grave de sua capacidade e independência. O comprometimento cognitivo leve é a denominação utilizada para a situação intermediária entre a cognição normal e um quadro de demência. Neste cenário, o indivíduo não apresenta demência, porém já há evidência objetiva de algum tipo de comprometimento cognitivo, que não gera alteração de sua funcionalidade²⁸.

Demência é o estágio final de declínio cognitivo e é caracterizada pela perda das funções cerebrais cognitivas, ou seja, funções importantes para o aprendizado e realização de tarefas (memória, linguagem, reconhecimento, destreza, raciocínio, cálculos, julgamento, personalidade), gerando prejuízo na realização das atividades diárias de vida. Estimativas mostram que a prevalência de demência aumenta muito com o envelhecimento, atingindo mais de 40% dos indivíduos com idades acima de 85 anos²⁹.

Relatório da Organização Mundial de Saúde reportou 43,8 milhões de indivíduos vivendo com demência em 2016, mais do que o dobro dos 20,2 milhões identificados em 1990³⁰. Mais recentemente, o *World Alzheimer Report* relatou a existência de 50 milhões de pessoas vivendo com um quadro de demência em 2018 e estimou que este número provavelmente aumentará para cerca de 152 milhões de pessoas até 2050. Além disso, segundo o informe, o custo atual da doença é da ordem de um trilhão de dólares por ano, e a previsão é que esta carga de gastos deva dobrar até 2030³¹.

No Brasil, o São Paulo Ageing and Health Study, estudo de base populacional realizado com 2072 participantes de 65 anos de idade ou mais, encontrou uma prevalência de demência de 5,1% utilizando um conjunto robusto de instrumentos diagnósticos para pesquisa de demência em países de baixa e média renda³². Adicionalmente, Godinho et al. descreveram uma prevalência de 6,1% de comprometimento cognitivo leve na cidade de Porto Alegre, com uma taxa de conversão anual para Doença de Alzheimer de 8,5%³³.

Comparativamente à anemia, há falta de conhecimento sobre fatores de risco modificáveis e tratamentos eficazes para os distúrbios cognitivos. Há especial interesse sobre a possibilidade da anemia estar associada com a queda da desempenho cognitivo. Levanta-se a hipótese, portanto, da anemia ser uma causa conhecida e modificável para os distúrbios cognitivos.

1.3 Desempenho Cognitivo

A desempenho cognitivo relaciona-se a múltiplas habilidades mentais, incluindo aprendizado, pensamento, raciocínio, memória, linguagem, fluência verbal, função viso-espacial, resolução de problemas, tomada de decisão, orientação e atenção. Trata-se, pois, de um grande desafio a aferição, quantificação e definição do funcionamento cognitivo.

Muitos aspectos do funcionamento cognitivo se modificam com o avançar da idade, mas a dimensão e o padrão de ocorrência de declínio são muito variáveis para cada indivíduo e conforme cada domínio ou função cognitiva, sofrendo influência de diversas características (sexo, escolaridade, nível socioeconômico, comorbidades, rede social). Efetivamente, o funcionamento

cognitivo preservado é um componente essencial para a manutenção de um estilo de vida saudável e ativo para adultos mais velhos e idosos realizarem de forma independente suas atividades básicas e instrumentais de vida diária, como o manejo de seus medicamentos, aprendizado de novas habilidades e hobbies, gerenciamento de suas finanças e contas. O desempenho cognitivo tem, assim, sido alvo de estudo e de desenvolvimento de inúmeras ferramentas e testes para sua aferição ao longo das últimas décadas. Todavia, apesar dos esforços, ainda não há uma padronização definitiva para as avaliações de desempenho cognitivo. Em especial, os casos de comprometimento cognitivo leves são de difícil identificação, com pouca confiabilidade nos resultados e com a ocorrência de diferenças consideráveis relacionadas à atenção e entendimento do entrevistado, julgamento clínico, além de interferências do contexto, momento e local de aplicação.

1.4 Anemia e Demência

A ausência de tratamentos eficazes para a demência, incorre em uma grande responsabilidade científica de se melhorar a base de evidências sobre potenciais fatores de risco modificáveis. Neste intuito, o estudo da associação entre anemia e demência também é um importante desafio que tem sido alvo de pesquisas no mundo todo.

Beard et al.³⁴ estudaram a relação entre doença de Alzheimer (DA) e anemia na comarca de Olmsted, Rochester, EUA e encontraram uma associação significativa entre essas condições em um estudo com 255 casos e igual número de controles (RC 1,88; IC95%: 1,17-3,03) mas não longitudinalmente, comparando os participantes com anemia a um controle histórico (razão de incidência 0,98; IC95%: 0,67-1,37).

Shah et al.³⁵, em uma análise prospectiva de 881 participantes da coorte Rush Memory and Aging Project (idade média de 80,6 anos), encontraram um risco aumentado de desenvolver DA, tanto em níveis diminuídos (risco aumentado em 60%, IC 95%: 1,02-2,52) quanto em níveis elevados de hemoglobina (HR 3,39; IC 95%: 1,25–9,20).

Em estudo no Reino Unido conduzido por Stephan et al.³⁶, a anemia foi o único preditor significativo de progressão para demência (OR não ajustado = 13,5, IC 95%: 2,6-71,3; ajustado para idade e sexo OR = 10,6, IC 95%: 2,3-48,7) em 2 anos de seguimento de 1.641 indivíduos.

Atti et al.³⁷ avaliaram dados de 1435 participantes do Kungsholmen Project, na Suécia, com idade entre 75 e 95 anos e encontraram um risco relativo de 1.6 para o desenvolvimento de demência após 3 anos nos participantes com anemia na linha de base.

No Brasil, Santos et. al. analisando dados da linha de base do São Paulo Ageing and Health Study³⁸ não encontrou uma associação entre anemia (definida pelo critério da OMS) e demência após ajuste para idade (RC = 1.33; IC95%: 0.76–2.33). Não houve também associação independente entre os níveis de hemoglobina (analisados como variável contínua) e demência nesse estudo.

1.5 Anemia e Desempenho Cognitivo

A associação entre anemia e desempenho cognitivo tem sido objeto de discussão, embora os estudos sejam em menor número comparado aos que abordam o diagnóstico de demência. Há evidências de que um estado de deficiência de oferta cerebral de oxigênio possa causar disfunção cognitiva³⁸. Há plausibilidade biológica, portanto, para a hipótese de que a redução da oferta de oxigênio aos tecidos causada por baixos níveis de hemoglobina leve a distúrbios da cognição. Essa possível associação foi abordada em estudos epidemiológicos anteriores, com resultados conflitantes.

Deal et al.⁴⁰ analisaram uma amostra de 436 mulheres entre 70 e 80 anos do Women's Health and Aging Study II e encontraram que níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dl na linha de base estavam associados a um pior desempenho em testes executivos (teste de trilha) numa avaliação transversal e, durante o seguimento de 9 anos, esses níveis de hemoglobina estavam associados a um declínio mais intenso no desempenho em testes de memória comparados às participantes sem anemia. Terekeci et al.⁴¹ também encontraram uma associação entre anemia (definida pelo critério da OMS) e pior desempenho no mini-exame do estado mental em 180 idosos institucionalizados em Istanbul.

Shah et al.⁴² estudaram 793 participantes do Rush Memory and Aging Project (média de idade de 81 anos) e encontraram uma associação entre hemoglobina e função cognitiva no formato de uma curva em U, com máximo desempenho em torno de 13,4 g/dl de hemoglobina. Denny et al.³ estudaram 1744 participantes do National Institute on Aging Study de 71 anos de idade ou mais e encontraram nos indivíduos com anemia uma piora mais acelerada da função cognitiva após 4 anos de seguimento. Chen et al.⁴³, não encontraram correlação entre os níveis de hemoglobina e desempenho em testes cognitivos em 180 homens com idade entre 65 e 98 anos em Taiwan.

Outros grandes estudos relataram resultados negativos ou mistos. Em dados transversais de 19.701 participantes do estudo *Renal REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke* (REGARDS), não foi encontrada associação entre anemia e desempenho cognitivo em um rastreamento de seis itens, um teste validado da função cognitiva global que inclui recordação e itens de orientação⁴⁴. No estudo de risco de *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), 13.133 participantes com idade média de 57 anos no início do estudo foram avaliados em duas visitas (com um intervalo de 6 anos entre eles). Nesse estudo, a anemia foi associada a escores globais mais baixos e ao desempenho do teste de substituição de dígitos por símbolos na linha de base, mas não foi associada a um declínio no desempenho durante o acompanhamento em qualquer teste ou nos escores globais⁴⁵.

1.6 O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte com 15.105 participantes com idade entre 35 e 74 anos, servidores públicos de seis centros de pesquisa em diferentes cidades do país (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro e Vitória), desenvolvido pelo consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq 02/05. O centro de investigação ELSA-Brasil em São Paulo é locado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), e é o maior centro de investigação do estudo, com 5.061 participantes⁴⁶.

A avaliação de linha de base⁴⁷ ocorreu entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. Essa avaliação consistiu na aplicação de questionários, incluindo uma bateria de testes cognitivos, a realização de exames clínicos e laboratoriais, e coleta de material biológico para estocagem em biobanco. Os critérios de exclusão foram: gravidez atual ou recente, intenção de parar de trabalhar, comprometimento cognitivo ou de comunicação grave e, se aposentado, residência fora da área metropolitana associada ao centro de estudo.

Em específico, 15.051 (99.6%) participantes do estudo ELSA-Brasil e 5.053 (99.8%) dos participantes recrutados pelo centro de investigação em São Paulo têm uma coleta válida de hemograma.

Contatos anuais são realizados com todos os participantes para identificar a ocorrência de desfechos clínicos (IAM, angina instável, revascularização miocárdica, parada cardiorrespiratória revertida, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, AVC, acidente isquêmico transitório, diabetes, câncer e insuficiência renal). Todos os eventos relatados passam por análise baseada em dados obtidos de prontuários hospitalares ou declarações de óbito.

Além disso, os participantes do estudo ELSA-Brasil realizaram duas novas avaliações nos centros de investigação (2012 – 2014 e 2017 – 2018) que incluíram novas entrevistas, exames clínicos e laboratoriais e coleta de material biológico, criopreservado para futuras análises.

O ELSA-Brasil cria excelente cenário para o estudo da associação entre anemia e desempenho cognitivo em uma grande amostra nacional, objetivo da presente tese.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ➡ O objetivo desta tese é estudar a associação entre anemia e o desempenho em testes cognitivos na linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA -Brasil), uma coorte multicêntrica de 15105 participantes com idades entre 35 a 74 anos no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- ➡ Estimar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, a prevalência de anemia na linha de base do estudo ELSA-Brasil.
- ➡ Avaliar a associação entre anemia e desempenho cognitivo (global e para cada teste cognitivo aplicado) na linha de base do estudo ELSA-Brasil.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Realizou-se estudo transversal, analisando os dados da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Essa tese de doutorado faz parte do projeto de pesquisa FAPESP (processo 2015/17013-3) “Prevalência, incidência e resolução de anemia e suas causas, e a associação entre anemia e desempenho em testes cognitivos na coorte ELSA-Brasil” cujo pesquisador responsável é o Prof. Dr. Itamar de Souza Santos.

3.2 O Estudo ELSA-Brasil

O estudo ELSA-Brasil é descrito em detalhes previamente e em outros artigos^{48,49}. Trata-se de uma coorte composta por 15.105 funcionários públicos de seis cidades brasileiras (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro e Vitória) com idade entre 35 e 74 anos recrutados durante o período de agosto de 2008 e dezembro de 2010.

A avaliação inicial utilizou questionários validados, testes cognitivos e outras avaliações clínicas, bem como exames laboratoriais. Os dados foram coletados em duas fases. A primeira fase consistiu em uma entrevista com cerca de uma hora de duração, realizada no local de trabalho do participante. A segunda fase consistiu na aplicação de questionários e coleta de exames nos centros de investigação de cada instituição participante e compreendendo uma duração média de cerca de seis horas.

Os critérios de exclusão foram gravidez atual ou recente, intenção de parar de trabalhar, comprometimento cognitivo ou de comunicação grave e, se aposentado, residência fora da área metropolitana associada ao centro de estudo.

3.3 Amostra do Estudo

Para este estudo, foram excluídos 54 (0,4%) participantes que não possuíam hemograma válido e 1.427 (9,4%) participantes devido a informações ausentes sobre testes cognitivos. Portanto, nossa amostra para as principais análises foi composta por 13.624 (90,2%) participantes da coorte ELSA-Brasil.

3.4 Testes Cognitivos

Durante a avaliação de linha de base, utilizamos três testes cognitivos para a avaliação dos participantes. Primeiramente, utilizamos a versão brasileira do *Consórcio para Estabelecer Registro para a Doença de Alzheimer (CERAD)*^{50,51}, que incluiu um teste de memória realizado em três fases: (a) Aprendizado verbal: solicitava-se participantes que lessem e memorizassem 10 palavras (ou, alternativamente, se o participante não era alfabetizado, eram apresentadas 10 figuras), as quais, após três exposições, deveriam ser lembradas e listadas pelo participante; (b) Recordatório tardio: os participantes tinham 60 segundos para se recordarem das palavras/figuras após cerca de cinco minutos em que outras atividades eram realizadas; (c) Reconhecimento de palavras: era apresentado um cartão que continham as 10 palavras/figuras anteriores e 10 distratores, e o participante teria que escolher as 10 palavras/figuras que compunham a lista inicial. A pontuação final para o teste de reconhecimento foi o número de palavras que foram recuperadas corretamente menos o número de palavras que foram recuperadas incorretamente.

O segundo teste utilizado foi o Teste de Fluência Verbal semântica (TFV)⁵², no qual o participante foi solicitado a nomear os animais durante 60 segundos. O TFV avalia a linguagem, a memória semântica e a função executiva.

O último teste cognitivo aplicado foi o Teste de Trilhas Parte B (TT-B)⁵³, um teste de função executiva, velocidade de processamento, concentração e atenção, no qual os participantes foram instruídos a desenhar linhas conectando letras e números em ordem crescente (alfabética) e alternando entre eles (1 - A - 2 - B - 3 ...). O tempo gasto para executar a tarefa foi registrado, em segundos,

como a medida de desempenho. Para o teste TT-B, pontuações mais altas indicam pior desempenho.

Os escores de cada teste cognitivo foram apresentados em bruto apenas na caracterização da amostra do estudo. Para as principais análises, os participantes foram classificados em 32 grupos por sexo (masculino/feminino), idade (com intervalo de 10 anos) e nível de escolaridade (<8, 8-10, 11-14, > 14 anos de educação formal), semelhante ao procedimento adotado em publicação anterior⁵⁴. Dentro de cada grupo, as pontuações para cada teste cognitivo foram padronizadas para uma média de zero e um desvio padrão de um, para assegurar melhor comparabilidade entre os valores. Para o teste TT-B, pontuações padronizadas positivas indicam tempo necessário para executar a tarefa abaixo da média do grupo. O escore cognitivo global foi definido como a média dos cinco escores nos testes padronizados redimensionados para uma média de zero e um desvio padrão (Figura 1).

z: zscore; $\bar{x}$: média; s: desvio-padrão

Figura 1 – Construção do Escore Cognitivo Global

3.5 Avaliação da hemoglobina

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas. Exceto pelas contagens de células sanguíneas, realizadas localmente por motivos técnicos, todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório central do ELSA-Brasil em São Paulo. A contagem de células sanguíneas no ELSA-Brasil foi realizada com equipamento automatizado, em laboratórios com controle de qualidade interno e externo⁵⁵. A anemia foi definida pelos critérios atuais da Organização Mundial da Saúde (concentração de hemoglobina <12,0 g / dl para mulheres e <13,0 g / dl para homens).

3.6 Outras variáveis de estudo

A taxa de filtração glomerular foi estimada usando a equação CKD-EPI⁵⁶, como descrito anteriormente⁵⁷. A renda familiar mensal média, os medicamentos que podem alterar a função cognitiva e o tabagismo (nunca, passado ou atual) foram autorreferidos. O uso excessivo de álcool foi definido como ≥ 210 g de álcool/semana para homens e ≥ 140 g de álcool/semana para mulheres. A raça foi autodefinida, de acordo com a pergunta utilizada no censo brasileiro. Asiáticos e indivíduos com ascendência nativa foram agrupados no grupo de “outras” raças, porque o número de indivíduos nessas categorias era pequeno. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido por medidas antropométricas de peso e altura⁵⁸ e expresso em kg/m^2 . A função tireoidiana foi classificada como normal (níveis de TSH entre 0,4 e 4,0 UI/L sem uso de reposição hormonal da tireoide nem medicamentos para suprimir a tireoide), hipotireoidismo (níveis de TSH acima de 4,0 UI/L ou uso de reposição hormonal da tireoide) e hipertireoidismo (níveis de TSH abaixo 0,4 UI/L ou uso de medicamentos supressores de tireoide). Hipertensão foi definida como o uso de medicamentos para tratar hipertensão, pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Definiu-se diabetes como histórico médico de diabetes, uso de medicamentos para tratamento de diabetes, glicemia de jejum ≥ 126 mg / dl, níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ou teste de tolerância à

glicose por 2 horas $\geq 200\text{mg/dl}$. Dislipidemia foi definida como uso de tratamento hipolipemiante ou nível de colesterol LDL $\geq 130\text{mg/dl}$.

3.7 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas em contagens e proporções absolutas e comparadas entre os grupos por meio do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e comparadas usando ANOVA. Em nossas principais análises, construímos modelos de regressão linear para estudar a associação escores cognitivos globais padronizados por idade, sexo e educação (variável dependente) e anemia. Apresentamos os seguintes modelos: (1) bruto; (2) ajustado para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função tireoidiana e uso excessivo de álcool (modelo ajustado 1); (3) ajustado para as variáveis do modelo ajustado 1 associado a ajuste adicional para idade, sexo e anos de educação formal (para reduzir a confusão residual), índice de massa corporal, taxa estimada de filtração glomerular e uso de medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes (modelo ajustado 2). Também construímos modelos utilizando a pontuação padronizada em cada teste cognitivo como variável dependente. Em todos os casos, são apresentados os resultados para toda a amostra e também após estratificação por sexo. Executamos análises de sensibilidade, excluindo indivíduos com fatores de confusão em potencial para a associação entre anemia e desempenho cognitivo. Nessas análises, restringimos nossa amostra a 13.016 participantes sem AVC prévio, índice de massa corporal $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$, taxa de filtração glomerular estimada $\geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e que não usavam medicamentos que pudessem alterar a função cognitiva (medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes).

Para avaliar uma possível associação não linear entre os níveis de hemoglobina e o desempenho do teste cognitivo, repetimos as principais análises considerando os níveis de hemoglobina de acordo com sua classificação em quintis sexo-específicos, a fim de avaliar um possível efeito de diferentes distribuições dos níveis de hemoglobina associados ao sexo. Também

apresentamos essas análises considerando indivíduos com anemia como um grupo separado e definindo quintis de hemoglobina usando a distribuição dentro da faixa normal de hemoglobina.

Além disso, verificamos se os níveis de hemoglobina, como variável contínua, foram associados ao desempenho cognitivo em modelos totalmente ajustados em duas etapas: (1) analisando os valores de hemoglobina linearmente, utilizando toda a amostra e estratificada por sexo; e (2) incluindo um termo quadrático adicional para os níveis de hemoglobina nesses modelos. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. Utilizamos o software R versão 3.2.0 para todas as análises.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

A tabela 1 revela as características da amostra estudada de acordo com a presença de anemia. Detectou-se anemia em 158 de 6.159 (2,6%) homens e 555 de 7.465 (7,4%) mulheres. Nenhum indivíduo da amostra (com contagem válida de células sanguíneas e desempenho no teste cognitivo) relatou histórico de acidente vascular cerebral prévio. Os participantes com anemia foram mais propensos a ser mais jovens ($p = 0,001$), a auto-relatar a cor de pele negra, a ter menor renda familiar mensal e menor taxa de filtração glomerular (TFG) estimada ($p < 0,001$ para todas as comparações), e ter maior proporção de disfunção tireoidiana ($p = 0,005$). Nas análises bivariadas, os indivíduos com anemia apresentaram pior desempenho no teste de fluência verbal semântico ($p = 0,006$) e no Teste de Trilhas Parte B (TT-B) ($p < 0,001$). A distribuição dos níveis de hemoglobina, para todas as amostras e por sexo, é exibida na Figura 2.

Tabela 1 – Características da amostra estudada de acordo com a presença de anemia

	Sem Anemia (N=12911)	Com Anemia (N=713)	Total (N=13624)
Sexo feminino	6910 (53,5%)	555 (77,8%)	7465 (54,8%)
Anos de estudo formal			
<8	496 (3,8%)	25 (3,5%)	521 (3,8%)
8-10	739 (5,7%)	46 (6,5%)	785 (5,8%)
11-14	4412 (34,2%)	325 (45,6%)	4737 (34,8%)
>14	7264 (56,3%)	317 (44,5%)	7581 (55,6%)
Raça / cor da pele			
Branços	6964 (54,6%)	234 (33,1%)	7198 (53,4%)
Pardos	3552 (27,8%)	224 (31,7%)	3776 (28,0%)
Negros	1791 (14,0%)	236 (33,4%)	2027 (15,0%)
Outros	455 (3,6%)	13 (1,8%)	468 (3,5%)
Renda familiar mensal			
< R\$ 2390	3089 (24,0%)	219 (30,8%)	3308 (24,4%)
R\$ 2390 a R\$ 6639	5729 (44,5%)	357 (50,2%)	6086 (44,8%)
≥ R\$ 6640	4052 (31,5%)	135 (19,0%)	4187 (30,8%)

(continua)

(continuação)

	Sem Anemia (N=12911)	Com Anemia (N=713)	Total (N=13624)
Uso excessivo de álcool	975 (7,6%)	57 (8,0%)	1032 (7,6%)
Função tireoideana			
Normal	11034 (85,7%)	587 (82,8%)	11621 (85,5%)
Hipotireoidismo	1604 (12,5%)	99 (14,0%)	1703 (12,5%)
Hipertireoidismo	237 (1,8%)	23 (3,2%)	260 (1,9%)
Tabagismo			
Nunca	7385 (57,2%)	433 (60,7%)	7818 (57,4%)
Prévio	3850 (29,8%)	219 (30,7%)	4069 (29,9%)
Atual	1676 (13,0%)	61 (8,6%)	1737 (12,7%)
Hipertensão	4387 (34,0%)	266 (37,3%)	4653 (34,2%)
Diabetes	2375 (18,4%)	151 (21,2%)	2526 (18,5%)
Dislipidemia	7551 (58,5%)	319 (44,7%)	7870 (57,8%)
Uso de antipsicótico, antiparkinsoniano e/ou anticonvulsivante	414 (3,2%)	28 (3,9%)	442 (3,2%)
Idade (anos)	51,7 ± 9,0	50,7 ± 9,0	51,6 ± 9,0
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	27,0 ± 4,7	26,9 ± 5,2	27,0 ± 4,7
Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73m ²)	104,9 ± 13,0	98,4 ± 10,9	104,5 ± 13,0
Testes de cognição			
Escore cognitivo global padronizado	0,00 ± 0,63	-0,03 ± 0,63	0,00 ± 0,63
Aprendizagem verbal*	21,29 ± 3,84	21,53 ± 3,67	21,30 ± 3,83
Recordatório tardio*	7,03 ± 1,96	7,11 ± 1,95	7,04 ± 1,96
Reconhecimento de palavras*	9,59 ± 0,85	9,59 ± 0,91	9,59 ± 0,85
Teste verbal semântico**	18,80 ± 5,18	18,25 ± 4,93	18,77 ± 5,17
Teste de Trilha parte B***	121,60 ± 84,49	134,12 ± 94,34	122,25 ± 85,08

(conclusão)

*Número de palavras; **Número de categorias semânticas; ***Segundos.

Figura 2 – Distribuição dos níveis de hemoglobina em toda a amostra e em homens e mulheres separadamente

A tabela 2 mostra os beta-coeficientes para a associação entre anemia e desempenho nos testes cognitivos. Não houve diferença nos escores cognitivos globais comparando os grupos com e sem anemia, nos modelos brutos e ajustados. Quando analisamos os testes cognitivos separadamente, os modelos brutos para toda a amostra e para o subgrupo de mulheres mostraram uma associação entre a presença de anemia e pior desempenho no TT-B. Entretanto, essas associações desapareceram nos modelos ajustados. Não foram evidenciadas associações significativas entre a presença de anemia e os testes de aprendizagem verbal, recordatório tardio, reconhecimento de palavras e teste de fluência verbal semântico, para toda a amostra ou após estratificação por sexo.

Tabela 2 – Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre anemia e desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos

	Modelo Bruto	Modelo Ajustado 1	Modelo Ajustado 2
Toda a Amostra			
Escore cognitivo global	-0,029 (-0,076 a 0,019)	0,004 (-0,044 a 0,052)	-0,004 (-0,052 a 0,044)
Aprendizagem verbal	0,027 (-0,049 a 0,102)	0,025 (-0,051 a 0,102)	0,017 (-0,060 a 0,094)
Recordatório tardio	0,003 (-0,073 a 0,078)	0,017 (-0,059 a 0,094)	0,010 (-0,067 a 0,087)
Reconhecimento de palavras	-0,031 (-0,106 a 0,044)	-0,034 (-0,111 a 0,042)	-0,037 (-0,114 a 0,040)
Teste de fluência verbal semântico	-0,050 (-0,125 a 0,026)	0,004 (-0,073 a 0,080)	-0,006 (-0,082 a 0,070)
Teste de Trilha B	-0,093 (-0,168 a -0,017)	0,008 (-0,068 a 0,083)	-0,005 (-0,081 a 0,070)
Homens			
Escore cognitivo global	0,011 (-0,088 a 0,111)	0,036 (-0,063 a 0,135)	0,047 (-0,053 a 0,146)
Aprendizagem verbal	0,089 (-0,069 a 0,246)	0,089 (-0,069 a 0,247)	0,089 (-0,070 a 0,247)
Recordatório tardio	0,047 (-0,111 a 0,205)	0,059 (-0,099 a 0,218)	0,057 (-0,102 a 0,216)
Reconhecimento de palavras	0,018 (-0,140 a 0,176)	0,022 (-0,137 a 0,180)	0,026 (-0,133 a 0,186)
Teste de fluência verbal semântico	-0,032 (-0,190 a 0,126)	0,003 (-0,155 a 0,161)	0,027 (-0,131 a 0,186)
Teste de Trilha B	-0,064 (-0,222 a 0,094)	0,008 (-0,149 a 0,165)	0,033 (-0,124 a 0,190)

(continua)

(continuação)

	Modelo Bruto	Modelo Ajustado 1	Modelo Ajustado 2
Mulheres			
Escore cognitivo global	-0,041 (-0,096 a 0,013)	-0,005 (-0,060 a 0,050)	-0,015 (-0,070 a 0,040)
Aprendizagem verbal	0,009 (-0,078 a 0,095)	0,011 (-0,077 a 0,100)	0,001 (-0,087 a 0,090)
Recordatório tardio	-0,011 (-0,097 a 0,076)	0,010 (-0,079 a 0,099)	0,001 (-0,088 a 0,089)
Reconhecimento de palavras	-0,046 (-0,132 a 0,040)	-0,050 (-0,139 a 0,038)	-0,057 (-0,145 a 0,032)
Teste de fluência verbal semântico	-0,056 (-0,142 a 0,031)	-0,001 (-0,089 a 0,087)	-0,013 (-0,101 a 0,074)
Teste de Trilha B	-0,103 (-0,189 a -0,016)	0,007 (-0,080 a 0,094)	-0,010 (-0,096 a 0,076)

(conclusão)

IC95%: intervalo de confiança de 95%. LI: Limite inferior. LS: Limite superior. O modelo ajustado 1 é ajustado para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função da tireóide e uso excessivo de álcool. O modelo ajustado 2 é ajustado para as variáveis incluídas no modelo ajustado 1 mais idade, sexo e anos de educação formal (para reduzir a confusão residual), índice de massa corpórea, taxa de filtração glomerular estimada e uso de medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes.

Adicionalmente, a exclusão de indivíduos com baixo índice de massa corporal, baixa taxa de filtração glomerular ou uso de medicamentos antipsicóticos, antiparkinsonianos ou anticonvulsivantes não alterou significativamente os resultados (Tabela 3).

Tabela 3 – Beta-coeficientes para a associação entre escores padronizados em testes cognitivos e anemia, após exclusão de indivíduos com baixo índice de massa corporal, baixa taxa de filtração glomerular, uso de medicamentos antipsicóticos, antiparkinsonianos ou anticonvulsivantes

	Bruto			Modelo Ajustado 1			Modelo Ajustado 2		
	Beta	IC 95%		Beta	IC 95%		Beta	IC 95%	
		LI	LS		LI	LS		LI	LS
Toda a Amostra									
Escore cognitivo global	-0.021	-0.100	0.057	0.031	-0.048	0.110	0.017	-0.061	0.096
Aprendizagem verbal	0.059	-0.019	0.137	0.056	-0.023	0.135	0.050	-0.029	0.130
Recordatório tardio	0.011	-0.067	0.089	0.025	-0.054	0.104	0.020	-0.059	0.100
Reconhecimento de palavras	-0.035	-0.113	0.043	-0.039	-0.118	0.040	-0.039	-0.119	0.041
Teste de fluência verbal semântico	-0.036	-0.114	0.042	0.017	-0.062	0.096	0.003	-0.076	0.082
Teste de Trilha B	-0.065	-0.143	0.013	0.037	-0.041	0.115	0.021	-0.057	0.099
Homens									
Escore cognitivo global	0.058	-0.111	0.226	0.097	-0.071	0.265	0.110	-0.057	0.277
Aprendizagem verbal	0.131	-0.037	0.299	0.127	-0.041	0.295	0.133	-0.035	0.302
Recordatório tardio	0.058	-0.110	0.226	0.066	-0.103	0.234	0.069	-0.100	0.237
Reconhecimento de palavras	0.037	-0.131	0.205	0.040	-0.129	0.209	0.046	-0.124	0.215
Teste de fluência verbal semântico	-0.030	-0.198	0.138	0.009	-0.159	0.178	0.018	-0.150	0.186
Teste de Trilha B	-0.015	-0.183	0.153	0.062	-0.105	0.229	0.081	-0.085	0.247
Mulheres									
Escore cognitivo global	-0.044	-0.133	0.045	0.015	-0.075	0.105	-0.002	-0.092	0.088
Aprendizagem verbal	0.039	-0.050	0.128	0.043	-0.048	0.134	0.034	-0.057	0.125
Recordatório tardio	-0.002	-0.091	0.087	0.020	-0.071	0.111	0.012	-0.079	0.103
Reconhecimento de palavras	-0.056	-0.145	0.033	-0.060	-0.151	0.031	-0.065	-0.156	0.026
Teste de fluência verbal semântico	-0.039	-0.128	0.050	0.014	-0.076	0.104	0.000	-0.090	0.090
Teste de Trilha B	-0.080	-0.169	0.008	0.030	-0.059	0.119	0.013	-0.075	0.101

IC95%: intervalo de confiança de 95%. LI: Limite inferior. LS: Limite superior. O modelo ajustado 1 é ajustado para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função da tireóide e uso excessivo de álcool. O modelo ajustado 2 é ajustado para as variáveis incluídas no modelo ajustado 1 mais idade, sexo e anos de educação formal (para reduzir a confusão residual).

Para avaliar uma possível associação não linear entre os níveis de hemoglobina e o desempenho do teste cognitivo, estratificamos os níveis de hemoglobina utilizando quintis, para toda a amostra e após estratificação por sexo (Tabela 4 e Figura 3). Usando o 3º quintil como grupo de referência, não houve associações significativas entre os níveis de hemoglobina e os escores cognitivos globais, para toda a amostra, ou para homens e mulheres separadamente em modelos totalmente ajustados.

Tabela 4 – Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre os níveis de hemoglobina, estratificados de acordo com os quintis de cada distribuição, e o desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos

	Modelo Bruto	Modelo Ajustado 1	Modelo Ajustado 2
Toda a amostra			
1º quintil	-0,020 (-0,053 a 0,014)	-0,002 (-0,036 a 0,031)	-0,003 (-0,037 a 0,030)
2º quintil	-0,001 (-0,035 a 0,033)	0,001 (-0,032 a 0,035)	0,003 (-0,030 a 0,037)
3º quintil	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil	0,001 (-0,032 a 0,035)	-0,001 (-0,034 a 0,032)	0,000 (-0,033 a 0,033)
5º quintil	-0,019 (-0,052 a 0,013)	-0,019 (-0,052 a 0,013)	-0,018 (-0,050 a 0,015)
Homens			
1º quintil	-0,016 (-0,067 a 0,034)	-0,007 (-0,057 a 0,044)	0,002 (-0,048 a 0,052)
2º quintil	0,009 (-0,041 a 0,059)	0,009 (-0,041 a 0,059)	0,014 (-0,036 a 0,063)
3º quintil	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil	-0,010 (-0,060 a 0,040)	-0,015 (-0,065 a 0,035)	-0,017 (-0,067 a 0,033)
5º quintil	-0,041 (-0,091 a 0,009)	-0,036 (-0,086 a 0,014)	-0,036 (-0,086 a 0,014)
Mulheres			
1º quintil	-0,024 (-0,069 a 0,021)	0,003 (-0,043 a 0,048)	-0,006 (-0,051 a 0,039)
2º quintil	-0,011 (-0,057 a 0,035)	-0,004 (-0,050 a 0,042)	-0,006 (-0,052 a 0,040)
3º quintil	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil	0,011 (-0,034 a 0,055)	0,011 (-0,033 a 0,056)	0,014 (-0,030 a 0,058)
5º quintil	-0,003 (-0,046 a 0,041)	-0,007 (-0,051 a 0,036)	-0,004 (-0,047 a 0,039)

IC95%: intervalo de confiança de 95%. LI: Limite inferior. LS: Limite superior. O modelo ajustado 1 é ajustado para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função da tireóide e uso excessivo de álcool. O modelo ajustado 2 é ajustado para as variáveis incluídas no modelo ajustado 1 mais idade, sexo e anos de educação formal (para reduzir a confusão residual), índice de massa corpórea, taxa de filtração glomerular estimada e uso de medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes.

Figura 3 – Beta-coeficientes (intervalo de confiança de 95%) para a associação entre escores globais de cognição e quintis de hemoglobina sexo-específicos.

Também realizamos análises de sensibilidade utilizando os modelos ajustados principais. Inicialmente, consideramos os indivíduos com anemia como um grupo separado e definindo quintis de hemoglobina apenas com a distribuição dos valores dentro da faixa normal (Tabela 5 e Figura 3). Neste caso, também não houve associação significativa entre os níveis de hemoglobina (ou a presença de anemia) com o desempenho cognitivo global.

Tabela 5 – Beta-coeficientes (com intervalo de confiança de 95%) para a associação entre os níveis de hemoglobina, estratificados de acordo com a presença de anemia e os quintis de cada distribuição na faixa de valores normais, e o desempenho (escores padronizados) nos testes cognitivos

	Modelo Bruto	Modelo Ajustado 1	Modelo Ajustado 2
Toda a amostra			
Anemia	-0,038 (-0,090 a 0,014)	-0,002 (-0,054 a 0,050)	-0,010 (-0,062 a 0,041)
1º quintil*	-0,027 (-0,061 a 0,007)	-0,015 (-0,049 a 0,020)	-0,016 (-0,050 a 0,018)
2º quintil*	0,003 (-0,031 a 0,038)	0,006 (-0,028 a 0,041)	0,008 (-0,026 a 0,042)
3º quintil*	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil*	0,002 (-0,031 a 0,036)	0,002 (-0,032 a 0,035)	0,001 (-0,032 a 0,034)
5º quintil*	-0,026 (-0,060 a 0,007)	-0,025 (-0,059 a 0,008)	-0,024 (-0,057 a 0,009)
Homens			
Anemia	-0,001 (-0,105 a 0,104)	0,026 (-0,079 a 0,130)	0,039 (-0,065 a 0,143)
1º quintil*	-0,018 (-0,071 a 0,034)	-0,011 (-0,064 a 0,041)	-0,004 (-0,056 a 0,048)
2º quintil*	0,009 (-0,041 a 0,059)	0,009 (-0,041 a 0,059)	0,014 (-0,036 a 0,063)
3º quintil*	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil*	-0,010 (-0,060 a 0,040)	-0,015 (-0,065 a 0,035)	-0,017 (-0,067 a 0,032)
5º quintil*	-0,041 (-0,091 a 0,009)	-0,036 (-0,086 a 0,014)	-0,036 (-0,086 a 0,014)
Mulheres			
Anemia	-0,048 (-0,109 a 0,012)	-0,007 (-0,068 a 0,055)	-0,019 (-0,080 a 0,042)
1º quintil*	-0,034 (-0,079 a 0,012)	-0,016 (-0,061 a 0,030)	-0,023 (-0,069 a 0,022)
2º quintil*	-0,003 (-0,051 a 0,045)	0,006 (-0,042 a 0,054)	0,002 (-0,046 a 0,049)
3º quintil*	0 (Referência)	0 (Referência)	0 (Referência)
4º quintil*	0,014 (-0,032 a 0,059)	0,018 (-0,028 a 0,063)	0,017 (-0,028 a 0,062)
5º quintil*	-0,013 (-0,058 a 0,031)	-0,016 (-0,060 a 0,029)	-0,014 (-0,058 a 0,031)

*(dentro dos níveis normais)

IC95%: intervalo de confiança de 95%. LI: Limite inferior. LS: Limite superior. O modelo ajustado 1 é ajustado para raça, renda familiar, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, função da tireóide e uso excessivo de álcool. O modelo ajustado 2 é ajustado para as variáveis incluídas no modelo ajustado 1 mais idade, sexo e anos de educação formal (para reduzir a confusão residual), índice de massa corpórea, taxa de filtração glomerular estimada e uso de medicamentos antipsicóticos, agentes antiparkinsonianos e/ou anticonvulsivantes.

Figura 4 – Beta-coeficientes (intervalo de confiança de 95%) para a associação escores cognitivos globais e anemia ou quintis de hemoglobina sexo-específicos (definidos pela distribuição de níveis normais de hemoglobina).

Em nova análise de sensibilidade, avaliando os níveis de hemoglobina como uma variável contínua, tanto linearmente ($p = 0,47$; $p = 0,087$ e $p = 0,62$ para todas as amostras, homens e mulheres, respectivamente) ou após a adição de um termo quadrático ($p = 0,30$; $p = 0,52$ e $p = 0,68$ para os termos quadráticos, analisando todas as amostras, homens e mulheres, respectivamente), não evidenciamos associações significativas.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, analisando uma grande amostra de participantes na avaliação de linha de base no estudo ELSA-Brasil, não encontramos associação dos níveis de anemia ou hemoglobina com o desempenho nos testes cognitivos. Essa associação não foi detectada analisando o escore cognitivo global ou mesmo cada teste de cognição separadamente. Além disso, também não houve evidências de associação significativa nas análises estratificadas por sexo.

Estudos analisando a associação entre anemia e desempenho cognitivo em adultos de meia idade são muito raros. A maioria dos estudos está focada em crianças^{59,60}, indivíduos mais velhos^{61,62} ou em cenários clínicos específicos^{63,64}. Um dos maiores estudos até o momento que abordou essa questão em uma amostra menos selecionada foi conduzido por Schneider et al.⁴⁵. Eles avaliaram 13.133 participantes (idade média de 57 anos) da coorte ARIC e encontraram resultados conflitantes para a associação entre anemia e desempenho cognitivo. Nas análises transversais, os participantes com anemia apresentaram desempenho inferior no teste de substituição de dígitos por símbolos (SDS), um teste de atenção e velocidade de processamento, mas não no *Delayed Word Recall Test* (DWRT) ou no Teste de Fluência Verbal (TFV). Como resultado, pequenas diferenças foram encontradas no z-escore global.

Além das diferenças entre as populações estudadas e no conjunto de testes cognitivos aplicados, algumas outras diferenças entre a nossa análise e o estudo de Schneider et al. podem ajudar a explicar por que os resultados das análises transversais foram diferentes. Primeiro, a média de idade no início do estudo ARIC foi mais de 5 anos superior à média de idade em nossa amostra. Segundo, a prevalência de anemia entre homens (6% vs 2,6%) e mulheres (14% vs 8,0%) na amostra da ARIC foi maior do que em nosso estudo. Ambas as características podem ter dado ao estudo de Schneider et al. um maior poder para identificar associações positivas comparando-se ao nosso estudo. No entanto, não foram encontradas associações significativas entre anemia e alteração nos escores dos testes cognitivos nas análises longitudinais do estudo,

após um seguimento de 6 anos. Embora deva-se ponderar que: (a) os participantes com declínio cognitivo mais significativo e níveis mais baixos de hemoglobina possam estar mais propensos a serem perdidos durante o acompanhamento, e (b) seis anos pode ser um pequeno período de tempo para detectar alterações cognitivas significativas, esse resultado levanta dúvidas se existe realmente um efeito significativo da hemoglobina no desempenho cognitivo.

Kurella Tamura et al.⁴⁴ analisaram dados de 19.701 participantes do estudo REGARDS com 45 anos ou mais (idade média de 63,9 anos). Os autores não encontraram associação entre os níveis de hemoglobina e o desempenho cognitivo, tanto em homens quanto em mulheres. Embora esses autores tenham utilizado uma ferramenta menos abrangente, não-presencial (aplicado em ligação telefônica) para avaliar o comprometimento cognitivo, o grande tamanho da amostra e a alta prevalência de anemia (13,8% e 16,8% em homens e mulheres, respectivamente) reforçam nossos achados negativos, sugerindo que uma associação real na população é improvável.

Estudos focando outras faixas etárias também exploraram a associação entre níveis de hemoglobina e cognição, com resultados variados. Gashu et al.⁶⁵ estudaram 541 crianças com 5 anos ou menos na Etiópia. Nessa amostra, 13,6% tinham anemia. Observou-se que as crianças com anemia tiveram pior desempenho nos testes de raciocínio verbal (mas não nos testes de raciocínio não verbal ou de prontidão escolar) em comparação com aquelas sem anemia. No México, Kordas et al.⁶⁶ analisaram dados de 602 crianças de 6 a 8 anos e observaram que participantes com níveis de hemoglobina abaixo de 12,4 g/L tiveram desempenho pior em um teste de sequenciação numérica, mas não em testes focados em habilidades de vocabulário (*Peabody Picture Vocabulary Revised*), aritmética, codificação e memória (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*) ou seqüenciamento de letras. Beard et al.⁶⁷ acompanharam 95 mulheres na faixa etária de 18 a 30 anos na África do Sul até 9 meses após o parto e observaram que a presença de anemia 6 semanas após o parto não estava associada ao desempenho no teste de substituição de dígitos por símbolos.

Em idosos, uma proporção significativa de estudos que avaliam os níveis de hemoglobina e a cognição se concentra no diagnóstico de demência, apresentando resultados variados^{34,35,37,38}. Alguns autores, no entanto, analisaram como os níveis de hemoglobina estavam associados ao desempenho nos testes cognitivos nessa faixa etária. No estudo realizado por Shah et al.⁴², analisando dados do *Rush Memory and Aging Project* (idade média de 81 anos), os autores encontraram uma associação transversal em forma de U entre os níveis de hemoglobina e o desempenho cognitivo global, composto por uma avaliação de 19 testes cognitivos que compreenderam 5 domínios (memória episódica, memória semântica, memória de trabalho, velocidade perceptiva, habilidades viso-espaciais). Essa associação foi mais pronunciada para as mulheres, para as quais um nível de hemoglobina de 13,4 g/L predisse um melhor desempenho cognitivo.

Deal et al.⁴⁰ analisaram dados transversais e longitudinais de 436 mulheres (idade média de 74 anos) do *Women's Health and Aging Study II*. No início do estudo, indivíduos com anemia apresentaram escores padronizados no Teste de Trilhas Parte B 0,43 pontos menor do que indivíduos sem anemia em modelos totalmente ajustados. No entanto, não havia diferenças significativas nessa análise transversal para os testes de memória e velocidade psicomotora. Durante os primeiros três anos de acompanhamento, as mulheres com anemia tiveram um declínio mais acentuado nos testes de memória, enquanto as mulheres sem anemia tiveram um declínio mais acentuado na função executiva. Esta última descoberta, no entanto, pode ser parcialmente explicada pelas diferenças de desempenho (ainda que estatisticamente não significativas) observadas na linha de base.

É importante enfatizar, no entanto, que é muito difícil fazer comparações diretas entre nossos resultados e aqueles focados em crianças ou adultos mais velhos (incluindo aqueles que avaliam o diagnóstico de demência). A distribuição dos níveis de hemoglobina, as principais causas de anemia em cada população, o desempenho cognitivo médio (e as ferramentas utilizadas para sua aferição) em cada amostra variam muito de acordo com as faixas etárias.

A amostra do ELSA-Brasil tem uma média de idade baixa (comparada à maioria das coortes que abordam o desempenho cognitivo em adultos) e

altamente instruída (principalmente em comparação com a população brasileira). Nesse cenário, o efeito teto no desempenho cognitivo pode reduzir a sensibilidade para detectar alterações mais sutis e o poder de encontrar associações significativas. Em nossa amostra, ocorreu um efeito teto no teste de reconhecimento de palavras, no qual 9.935 (72,9%) participantes atingiram desempenho máximo. Em menor grau, também pode ter ocorrido o mesmo efeito no teste recordatório tardio, em que 1.337 (9,8%) participantes atingiram desempenho máximo. Para os demais testes cognitivos, menos de 0,5% dos participantes alcançaram o melhor desempenho encontrado na amostra. Embora o efeito teto possa ter alguma influência em nossos resultados negativos por diminuir o poder de discriminação do desempenho cognitivo, acreditamos que a amostra foi suficientemente heterogênea para avaliar uma possível associação com o diagnóstico de anemia.

Nosso estudo tem pontos fortes que devem ser mencionados. Observamos ausência de associação entre anemia ou níveis de hemoglobina e o desempenho cognitivo em uma amostra bastante grande. Embora alguns autores tenham tido resultados semelhantes, nosso estudo estende esses achados a uma grande amostra racialmente heterogênea de adultos de meia idade, não investigada em estudos anteriores. Reunimos poder estatístico suficiente para detectar até associações de pequena magnitude. Além disso, usamos várias estratégias analíticas e, em todos os cenários, a ausência de associação permaneceu. Incluímos uma grande proporção de adultos de meia idade, um grupo etário pouco explorado em estudos anteriores e para os quais achados prévios podem não ser aplicáveis. A demência tem uma longa fase pré-clínica, com evidências de lesões neuropatológicas começando muitos anos antes dos sintomas clinicamente detectáveis⁶⁸. Comparado a estudos focados exclusivamente em idosos, a análise de amostras semelhantes às nossas pode ajudar a divulgar estratégias preventivas precoces para declínio cognitivo e demência. Utilizamos vários testes cognitivos para definição do desempenho cognitivo. Além disso, o protocolo detalhado e o grande tamanho da amostra do ELSA-Brasil nos permitiram ajustar os modelos para um grande conjunto de fatores de confusão.

Também é importante ressaltar algumas limitações do nosso estudo. O *status* socioeconômico na amostra ELSA-Brasil é superior ao de todo o país; portanto, extrapolações para a população brasileira devem ser feitas com cautela. Adicionalmente, como discutido acima, o alto nível socioeconômico e a idade média relativamente baixa contribuíram para um efeito teto em alguns testes de memória, o que pode ter reduzido nosso poder de detectar uma associação significativa. É possível que os atuais pontos de corte para anemia não sejam suficientemente sensíveis para identificar indivíduos nos quais os níveis de hemoglobina influenciam a cognição e, em nossa amostra, a maioria dos casos de anemia é leve. Portanto, nossos achados não podem excluir que níveis muito baixos de hemoglobina estejam associados a um pior desempenho cognitivo. Embora não houvesse participantes com AVC autorreferido na amostra, não foi possível descartar a presença de doença cerebrovascular silenciosa, uma vez que estudos de neuroimagem não foram realizados na linha de base. A natureza transversal deste estudo limita inferências sobre causalidade. Os dados longitudinais da coorte ELSA-Brasil poderão fornecer informações adicionais sobre a causalidade entre essas duas condições.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A presente tese teve por objetivo estudar a associação entre anemia e o desempenho em testes cognitivos na linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA -Brasil), uma coorte multicêntrica de 15105 participantes com idades entre 35 a 74 anos no Brasil.

Os objetivos específicos de estudo foram:

- a. Estimar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, a prevalência de anemia na linha de base do estudo ELSA-Brasil.

Atendendo a este objetivo, verificamos que a prevalência de anemia em nossa amostra foi de 5,2% (713 indivíduos em uma amostra total de 13.624), sendo 2,6% em homens (158 de 6.159) e 7,4% em mulheres (555 de 7.465).

- b. Avaliar a associação entre anemia e desempenho cognitivo (global e para cada teste cognitivo aplicado) na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Após a utilização de diferentes estratégias de análise estatística para estudar esta possível associação, não encontramos associação entre os níveis de anemia ou hemoglobina e o desempenho cognitivo na linha de base do ELSA-Brasil.

7 ANEXOS

Anexo A – Testes cognitivos aplicados na coorte ELSA-Brasil utilizados em nossa análise

Informações Administrativas:

0a. Data da entrevista: / / **0b. Nº Entrevistador(a):**

FUNÇÃO COGNITIVA (FCO)

"Nos próximos minutos, iremos realizar alguns testes simples de memória. Estes testes nos ajudarão a conhecer melhor como funciona a memória das pessoas."

"Fique tranquilo(a), pois são testes fáceis e rápidos e cada pessoa responde do seu jeito; não existe certo ou errado. Os resultados nestes testes serão no futuro comparados aos resultados de novos testes de memória que faremos com o(a) senhor(a) ao longo do estudo."

"O primeiro é um teste de memória de palavras".

Mostre o bloco com as palavras (FCO01A), permitindo ao(à) participante ver a primeira palavra.

"Gostaria que o(a) senhor(a) lesse algumas palavras, e ao final o(a) senhor(a) repetisse para mim. Podemos continuar?"

☐ Sim (**SIGA PARA O TESTE DE PALAVRAS**)

☐ Não (**LEIA A ORIENTAÇÃO ABAIXO**)

Se o(a) participante responder **NÃO**, agradeça, não pergunte o motivo e em seguida, mostre o bloco com as figuras (FCO01B), permitindo ao(à) participante ver a primeira figura.

Pergunte: *"O(A) senhor(a) poderia então fazer um teste com figuras?"*

☐ Sim (**PULE PARA O TESTE DE FIGURAS**)

☐ Não (**PULE PARA O TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL**)

1. TESTE DE PALAVRAS

"Eu vou apresentar algumas palavras e gostaria que o(a) senhor(a) lesse em voz alta cada uma delas. Por favor, leia com atenção porque ao final eu vou pedir para o(a) senhor(a) repetir todas as palavras para mim. Pode ser em qualquer ordem."

"Podemos começar?"

Primeira tentativa: Abra o bloco de cartões FCO01A na primeira parte das palavras e mostre as palavras. Após a leitura dos cartões, peça:

"Agora, por favor, me fale todas as palavras que o(a) senhor(a) conseguir lembrar"

Segunda tentativa: Abra o bloco de cartões FCO01A na segunda parte das palavras.

Leia: "Obrigado(a). Agora eu vou mostrar novamente as palavras para o(a) senhor(a) e gostaria que lesse em voz alta cada uma das palavras mais uma vez".

Após a apresentação dos cartões, peça: "Agora, por favor, me fale todas as palavras que o(a) senhor(a) conseguir lembrar".

Terceira tentativa: Abra o bloco de cartões FCO01A na terceira parte das palavras.

Leia: "Obrigado(a). Agora eu vou mostrar novamente as mesmas palavras e gostaria que lesse em voz alta mais uma vez".

Após a apresentação dos cartões, peça: "Por favor, me fale todas as palavras que o(a) senhor(a) conseguir lembrar".

LISTA DE PALAVRAS

Anote a seqüência das palavras corretamente lembradas na tabela correspondente (1, 2, 3,...).

	1ª. TENTATIVA	2ª. TENTATIVA	3ª. TENTATIVA	
BILHETE				BILHETE
BRAÇO				BRAÇO
CABANA				CABANA
CARTA				CARTA
ERVA				ERVA
MANTEIGA				MANTEIGA
MOTOR				MOTOR
POSTE				POSTE
PRAIA				PRAIA
RAINHA				RAINHA
ESCORE TOTAL				

OU 1. TESTE DE FIGURAS

"Eu vou apresentar cartões com figuras e gostaria que o(a) senhor(a) falasse em voz alta que figuras são estas. Por favor, olhe com atenção, porque ao final eu vou pedir para o(a) senhor(a) falar todas as figuras para mim. Pode ser em qualquer ordem".

Primeira tentativa: Abra o bloco de figuras FCO01B na primeira parte e mostre as figuras.

Leia: *"Agora, por favor, me fale todas as figuras que o(a) senhor(a) conseguir lembrar"*

Segunda tentativa: Abra o bloco de cartões FCO01B na segunda parte das figuras. Leia: *"Obrigado(a). Agora eu vou mostrar novamente as figuras para o(a) senhor(a) e gostaria que o(a) senhor(a) falasse em voz alta cada uma das figuras mais uma vez".*

Após a apresentação dos cartões, peça: *"Por favor, me fale todas as figuras que o (a) senhor (a) conseguir lembrar".*

Terceira tentativa: Abra o bloco de cartões FCO01B na terceira parte das figuras. Leia: *"Obrigado(a). Eu vou mostrar novamente as mesmas figuras e gostaria que o(a) senhor(a) falasse em voz alta mais uma vez.*

Após a apresentação dos cartões, peça: *"Por favor, me fale todas as figuras que o(a) senhor(a) conseguir lembrar".*

LISTA DE FIGURAS

Anote a seqüência das figuras corretamente lembradas na tabela correspondente (1, 2, 3,...).

	1ª. TENTATIVA	2ª. TENTATIVA	3ª. TENTATIVA	
ÁRVORE				ÁRVORE
AVIÃO				AVIÃO
BALDE				BALDE
CASA				CASA
CHAVE				CHAVE
COLHER				COLHER
LIVRO				LIVRO
PENTE				PENTE
SAPATO				SAPATO
TARTARUGA				TARTARUGA
ESCORE TOTAL				

2. TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL: "ANIMAIS"

Leia: "Agora, por favor, gostaria que o(a) senhor(a) me falasse todos os animais que o(a) senhor(a) conhece e eu vou anotar todos os que o(a) senhor(a) falar."

"Qualquer animal vale: bicho de quatro patas, insetos, aves, peixes, etc. Quanto mais animais o(a) senhor(a) falar, melhor. Fale o mais rápido que puder".

"O(A) senhor(a) está pronto(a)? Pode começar, por favor".

Entrevistador(a): Ligue o cronômetro, marcando um período de um minuto. Anote todas as palavras que o(a) participante falar, independente de sua natureza, ou seja, mesmo que não sejam animais. Caso o(a) participante fale muito rápido, anote abreviadamente e após o teste, retorne e passe a limpo estas palavras.

Resultado (número de animais lembrados em 1 minuto) = _____ animais

3. TESTE DE MEMÓRIA TARDIA (PALAVRAS)

Parte 1: "Por favor, que palavras eu lhe mostrei há alguns minutos nos cartões? Por favor, me diga quais foram elas".

Anote a sequência em que as palavras foram corretamente lembradas (1, 2, 3,...) na tabela abaixo.

PALAVRAS	ACERTOS
BILHETE	
BRAÇO	
CABANA	
CARTA	
ERVA	
MANTEIGA	
MOTOR	
POSTE	
PRAIA	
RAINHA	
ESCORE	

Parte 2: Abra o segundo bloco, FCO02A, com 20 palavras.

Leia: *"Aqui estão cartões com palavras que eu lhe mostrei antes e outros cartões com palavras novas. Gostaria que o(a) Sr(a) me dissesse quais o(a) senhor(a) já tinha visto há alguns minutos. Podemos começar?"*

LISTA DE PALAVRAS: Marque todas as palavras que o(a) participante disser, mesmo que não sejam da primeira lista.

	PALAVRAS		PALAVRAS
ALDEIA		ERVA	
BILHETE		HOTEL	
BRAÇO		IGREJA	
CABANA		MANTEIGA	
CAFÉ		MONTANHA	
CARTA		MOTOR	
CHINELO		POSTE	
CINCO		PRAIA	
CORDA		RAINHA	
DOLAR		TROPA	
ESCORE 1 =			
ESCORE 2 =			

OU TESTE DE MEMÓRIA TARDIA (FIGURAS)

Parte 1:

Leia: *"Por favor, que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo "figuras nos cartões".*

TABELA DE FIGURAS: Anote a sequência em que as figuras foram corretamente lembradas (1, 2, 3,...) na tabela abaixo.

FIGURAS	ACERTOS
ÁRVORE	
AVIÃO	
BALDE	
CASA	
CHAVE	
COLHER	

LIVRO	
PENTE	
SAPATO	
TARTARUGA	
ESCORE	

Parte 2: Abra o segundo bloco, FCO02B, com 20 figuras.

Leia: "Aqui estão cartões com figuras que eu lhe mostrei antes e outros cartões com figuras novas; gostaria que o(a) Sr(a) me dissesse quais o(a) senhor(a) já tinha visto há alguns minutos. Podemos começar?"

LISTA DE FIGURAS: Marque todas as figuras que o(a) participante disser, mesmo que não sejam da primeira lista.

FIGURAS	ACERTOS	FIGURAS	ACERTOS
ÁRVORE		FERRO DE PASSAR	
AVIÃO		FOLHA	
BALDE		FRUTA	
BANANA		LIVRO	
BICICLETA		NAVIO	
BULE		PALETÓ	
CAMINHÃO		PENTE	
CASA		PORCO	
CHAVE		SAPATO	
COLHER		TARTARUGA	
ESCORE 1 =			
ESCORE 2 =			

4. TESTE DE TRILHAS – PARTE B

Ofereça a **folha FCO04** e leia:

"Agora vamos ampliar o teste anterior."

"Neste papel (entrevistador(a) aponta) temos também alguns números e letras."

*"Eu queria que o(a) senhor (a) desenhasse uma linha que comece no número 1 (aponte **1**) até a letra **A** (aponte **A**)."*

*"Depois, esta linha vai da letra **A** para o número **2** (aponte **2**), do **2** para o **B** (aponte **B**), do **B** para o **3** (aponte **3**), do **3** para o **C** (aponte **C**), e assim por diante, na ordem, até o final (aponte **FIM**)."*

"Atenção: nesta figura, temos a letra K do alfabeto. Veja: J, K, L"

"Por favor, desenhe a linha o mais rápido que o(a) senhor (a) puder, SEM TIRAR o lápis do papel" Segure o lápis de maneira que o senhor (a) consiga visualizar toda a folha, para que sua mão não tampe as letras e números. Pronto(a)? Pode começar"

Entrevistador(a): Ligue o cronômetro para marcar o tempo de realização do teste.

[] NÃO QUIS FAZER O TESTE

Assinale aqui se o(a) participante conseguiu fazer o teste de trilhas – parte 2

[] Sim

[] Não (**SIGA PARA A QUESTÃO 01 DO BLOCO CAP; LEIA ANTES O CABEÇALHO**)

Tempo do exame: |__|__| minutos: |__|__| segundos

Anexo B – Publicação Decorrente da Tese

Artigo publicado no *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*:

ARTICLES

Anemia and Cognitive Performance in the ELSA-Brasil Cohort Baseline

José Benedito R. Valladão Júnior, M.D., Claudia K. Suemoto, M.D., Ph.D., Alessandra C. Goulart, M.D., Ph.D., Maria Ines Schmidt, M.D., Ph.D., Valéria M. A. Passos, M.D., Ph.D., Sandhi M. Barreto, M.D., Ph.D., Paulo A. Lotufo, M.D., Ph.D., Isabela M. Bensenor, M.D., Ph.D., Itamar S. Santos, M.D., Ph.D.

Objective: The association between cognitive performance and hemoglobin concentration has long been a topic of debate, but few data for middle-aged persons have been explored. The authors examined the association between anemia and cognitive performance at baseline assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multicenter cohort study of individuals from six Brazilian cities.

Methods: A total of 13,624 participants (mean age=51.6 years [SD=9.0]) were included in this cross-sectional study. Cognitive performance was evaluated by using standardized scores for verbal learning, late recall, word recognition, a semantic verbal fluency test, and the Trail-Making Test, Part B (TMT-B). The association between anemia and cognitive performance was examined by using linear regression models adjusted for sociodemographic characteristics and cardiovascular risk factors.

Results: Anemia was diagnosed in 713 (5.2%) participants. No association was found between anemia and worse cognitive performance for the main models. Global cognitive scores were similar between participants with and without anemia in adjusted models for the entire sample ($\beta=-0.004$; 95% CI=-0.052, 0.044) or for men ($\beta=0.047$; 95% CI=-0.053, 0.146) and women ($\beta=-0.015$; 95% CI=-0.070, 0.040) separately. In addition, hemoglobin levels (in quintile groups) were not associated with global cognitive scores. Similarly, no significant associations with anemia or hemoglobin levels were observed when each cognitive performance test was evaluated separately.

Conclusions: Anemia and hemoglobin levels were not associated with worse cognitive performance in this large cohort.

JNCN in Advance (doi: 10.1176/appi.neuropsych.19040088)

Valladão Júnior JBR, Suemoto CK, Goulart AC, Schmidt MI, Passos VMA, Barreto SM, Lotufo PA, Bensenor IM, Santos IS. Anemia and Cognitive Performance in the ELSA-Brasil Cohort Baseline. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Dec 4;appineuropsych19040088. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19040088. [Epub ahead of print]

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):474-79. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/61.5.474>.
2. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006;107(10):3841-6. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4308>.
3. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med*. 2006;119(4):327-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.08.027>.
4. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 22;165(19):2214-20. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.19.2214>.
5. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. 386(9995):743-800. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4). [Epub ahead of print].
6. Garn SM, Ryan AS, Abraham S, Owen G. Suggested sex and age appropriate values for "low" and "deficient" hemoglobin levels. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(9):1648-51. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.9.1648>.
7. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The effect of cigarette smoking on hemoglobin levels and anemia screening. *JAMA*. 1990. 26;264(12):1556-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450120068031>.
8. Ruíz-Argüelles GJ. Altitude above sea level as a variable for definition of anemia. *Blood*. 2006; 108(6):2131-2. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-016352>.
9. Koller O. The clinical significance of hemodilution during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(11):649-52. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-198211000-00001>.

10. WHO/UNICEF/UNU. *Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers* [on-line]. Geneva, World Health Organization; 2001 [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
11. WHO. *Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control* [on-line]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259425/1/9789241513067-eng.pdf?ua=1>.
12. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [on-line]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1.
13. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy*. 2003; 28(1):51–75. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-9192\(02\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0306-9192(02)00070-2).
14. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(Suppl 5):1285S–7S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1285s>.
15. Kozuki N, Lee AC, Katz J. Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012;142(2):358–62. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.149237>.
16. de Benoist B et al., editores. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf.
17. Kassebaum NJ, GBD 2013 Anaemia Collaborators. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.002>.
18. Stefanini ML, Colli C, Lerner BR, et al. Anemia and malnutrition in children at public schools in Osasco, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 1995;11(3):439–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1995000300019>.

19. Assis AM, Barreto ML, Gomes GS, et al. Childhood anemia prevalence and associated factors in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20(6):1633-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000600022>.
20. Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, Ríos-Castillo I, Coris H, Olivares M. Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015;36(Suppl 2):S119-28. doi: <https://doi.org/10.1177/0379572115585775>.
21. Marques MR, Silva LM, Pessoa ML, Araújo MA, Moreira-Araújo RS. Risk and Prevalence of Anemia among Women Attending Public and Private Universities. *Ecol Food Nutr*. 2015;54(5):520-8. doi: <https://doi.org/10.1080/03670244.2015.1037442>.
22. Fabian C, Olinto MT, Dias-da-Costa JS, Bairros F, Nacul LC. Anemia prevalence and associated factors among adult women in São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(5):1199-205. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000500021>.
23. Callera F, Callera AF, Silva AM, Rosa ES. Prevalence of anemia in a sample of elderly southeastern Brazilians. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(1):43-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.06.005>.
24. Santos IS, Scazufca M, Lotufo PA, Menezes PR, Benseñor IM. Two-year anemia incidence and causes in older individuals with near-abnormal baseline hemoglobin levels: the São Paulo Ageing and Health study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(8):1419-21. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.12389>.
25. Brasil. Ministério da Saúde. *Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança* [on-line]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [citado 15 jan. 2020] – (Série G. Estatística e Informação em Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf.
26. Tuokko H, Frerichs R, Graham J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol*. 2003;60(4):577-82. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.4.577>.
27. WHO. *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2020 Jan 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1.
28. Roberts R, Knopman D. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(4):753-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>.

29. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-30. doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610209009430>.
30. WHO. *The Epidemiology and Impact of Dementia - Current State and Future Trends*. WHO Thematic Briefing. Geneva: World Health Organization; 2015.
31. Alzheimer Disease International. *The World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research - New frontiers*. London: Alzheimer's Disease International; 2018 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
32. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(2):394-405. doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610207005625>.
33. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr*. 2012; 24(4):674-81. doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610211002043>.
34. Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Anía BJ, Melton LJ. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol*. 1997;7(3):219-24. doi: [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(97\)00015-x](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(97)00015-x).
35. Shah RC, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology*. 2011;77(3):219-26. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225aaa9>.
36. Stephan BCM, Brayne C, Savva GM, Matthews FE. Occurrence of medical comorbidities in mild cognition impairment: implication for generalisation of MCI research. *Age Ageing*. 2011; 40(4):501-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fageing%2Fafz057>.
37. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging*. 2006;27(2):278-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.007>.

38. Santos IS, Scazufca M, Lotufo PA, Menezes PR, Bensenor IM. Anemia and dementia among the elderly: the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(1):74-81. doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610211001724>.
39. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58(6):1702-8. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91666-7](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)91666-7).
40. Deal JA, Carlson MC, Xue QL, Fried LP, Chaves PH. Anemia and 9-year domain-specific cognitive decline in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1604-11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02400.x>.
41. Terekeci HM, Kucukardali Y, Onem Y, et al. Relationship between anaemia and cognitive functions in elderly people. *Eur J Intern Med*. 2010;21(2):87-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.12.005>.
42. Shah RC, Wilson RS, Tang Y, Dong X, Murray A, Bennett DA. Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiol*. 2008;32(1):40-6. doi: <https://dx.doi.org/10.1159%2F000170905>.
43. Chen HH, Yeh HL, Tsai SJ. Association of lower hemoglobin levels with depression, though not with cognitive performance, in healthy elderly men. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(4):367-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02347.x>.
44. Kurella Tamura M, Wadley VG, Newsome BB, et al. Hemoglobin concentration and cognitive impairment in the renal REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(12):1380-6. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gfq126>.
45. Schneider AL, Jonassaint C, Sharrett AR, et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(6):772-9. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv158>.
46. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015; 44(1):68-75. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu027>.
47. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>.

48. Passos VM, Caramelli P, Benseñor I, et al. Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):170-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2014.1323646>.
49. Suemoto CK, Santos IS, Bittencourt MS, et al. Subclinical carotid artery atherosclerosis and performance on cognitive tests in middle-aged adults: Baseline results from the ELSA-Brasil. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):510-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.008>.
50. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39(9):1159-65. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1159>.
51. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, et al. Performance of Brazilian population in neuropsychological battery of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Rev Psiquiatr Clin*. 1998;25(2):80-3.
52. Jones S, Laukka EJ, Bäckman L. Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*. 2006; 42(3):347-55. doi: [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70361-7](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70361-7).
53. Greenlief CL, Margolis RB, Erker GJ: Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Percept Mot Skills*. 1985;61(3 Pt 2):1283-9. doi: <https://doi.org/10.2466/pms.1985.61.3f.1283>.
54. Passos VMA, Giatti L, Bensenor I, et al. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurol*. 2015; 15:191. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0454-6>.
55. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publ*. 2013;47(Suppl 2):63-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>.
56. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.

57. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(4):380-9. doi: <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205834>.
58. Mill JG, Pinto K, Griep RH, et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saude Publ*. 2013;47(Supl 2):54-62. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>.
59. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(2):e427-34. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2097>.
60. Algarín C, Nelson CA, Peirano P, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):453-8. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12118>.
61. Murayama H, Shinkai S, Nishi M, et al. Albumin, Hemoglobin, and the Trajectory of Cognitive Function in Community-Dwelling Older Japanese: A 13-Year Longitudinal Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(2):93-9. doi: <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.113>.
62. Trevisan C, Veronese N, Bolzetta F, et al. Low Hemoglobin Levels and the Onset of Cognitive Impairment in Older People: The PRO.V.A. Study. *Rejuvenation Res*. 2016;19(6):447-55. doi: <https://doi.org/10.1089/rej.2015.1768>.
63. Zamboni V, Cesari M, Zuccalà G, et al. Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(6):529-34. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.1520>.
64. Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17:13. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0226-6>.
65. Gashu D, Stoecker BJ, Bougma K, et al. Stunting, selenium deficiency and anemia are associated with poor cognitive performance in preschool children from rural Ethiopia. *Nutr J*. 2016;15:38. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0155-z>.
66. Kordas K, Lopez P, Rosado JL, et al. Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in Mexican school children. *J Nutr*. 2004;134(2):363-71. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/134.2.363>.

67. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr.* 2005;135(2):267-72. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.2.267>.
68. Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron.* 2014;84(3):608-22. doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neuron.2014.10.038>.