SILVIA STAHL MERLIN

Características de personalidade e alterações cognitivas de idosos no acompanhamento longitudinal

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

Programa de Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra. Sônia Maria Dozzi Brucki.

São Paulo
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Merlin, Silvia Stahl
Características de personalidade e alterações cognitivas de idosos no acompanhamento longitudinal / Silvia Stahl Merlin. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Sônia Maria Dozzi Brucki.

Descritores: 1.Comprometimento cognitivo leve 2.Demência 3.Personalidade 4.Cognição 5.Estilo de vida 6.Doença de Alzheimer

USP/FM/DBD-248/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Sonia Brucki, pela oportunidade de estar ao seu lado e poder absorver seus ensinamentos com tamanha humildade, minha eterna admiração.

Aos meus pais pela compreensão e incentivo e, principalmente às minhas irmãs, pelo apoio incondicional em todas as situações difíceis.

Aos pacientes e voluntários que se dispuseram a doar seu tempo.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Abstract
1. INTRODUÇÃO..... 01
   1.1. Aspectos Gerais..... 01
   1.2. Comprometimento Cognitivo Leve..... 02
   1.3. Declínio Cognitivo Subjetivo..... 04
   1.4. Fatores de Risco para Demência..... 06
   1.5. Alterações Neuropsiquiátricas em Idosos..... 08
   1.6. Personalidade..... 10
   1.7. Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada ao fluordesoxiglicose..... 14
2. OBJETIVOS..... 17
3. JUSTIFICATIVA..... 18
4. MÉTODOS..... 19
   4.1. Amostra..... 19
   4.2. Critérios de Exclusão..... 20
   4.3. Protocolo de Avaliação..... 21
   4.4. Aquisição dos Exames de Imagem..... 24
   4.5. Classificação dos Grupos..... 25
   4.6. Análise dos dados..... 26
   4.7. Ética..... 29
5. RESULTADOS..... 30
   5.1. Caracterização da Amostra..... 30
   5.2. Grupos Cognitivos..... 31
   5.3. Análise dos Componentes Principais 33
   5.4. Amostra dos Pacientes Acompanhados por 24 meses..... 38
6. DISCUSSÃO..... 45
   6.1. Análise dos Dados Transversais: variáveis que diferenciam as categorias cognitivas 47
   6.2. Análise dos Dados Longitudinais: a influência das variáveis após 24 meses de seguimento..... 53
   6.3. Peculiaridades da Amostra..... 60
   6.4. Limitações..... 61
7. CONCLUSÕES..... 64
8. ANEXOS..... 65
   Anexo A - Avaliação Inicial..... 65
   Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 67
   Anexo C - Aprovação do Protocolo de Pesquisa..... 71
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - *Alzheimer's Association*

ANOVA - análise de variância

BBRC - Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

Biplots - Gráfico de dispersão de duas variáveis

BNT - Teste de Nomeação de Boston

BRAMS - *Brazilian Aging and Memory Study*

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CCLAM – Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico

CCLNA - Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico

CN – Cognitivamente Normal

Corr – Correlação

Cos^{2-} Cosseno ao quadrado- a distribuição de probabilidade de uma variável

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças - 10ª edição

DCS - Declínio Cognitivo Subjetivo

DA - Doença de Alzheimer

DIM - Dimensões dos componentes principais

DMN - *Default Mode Network* - rede de modo padrão

DOD E DOI - Dígitos Ordem Direta e Dígitos Ordem Indireta

DP - Desvio Padrão

DSM-IV - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - 4ª edição

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

FCR - Figura Complexa de Rey

FDG 18 – 18f Fluorodesoxiglicose

FV - Fluência Verbal

HAD - Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar

HADANS- Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade

HADD - Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão

HC-FMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Machine Learning - Tecnologia de Aprendizado de Máquina

MEEM - Mini-Exame do Estado Mental

MINI-plus - Mini International Neuropsychiatric Interview

N – Número

NEO-FFI-R - Inventário de Personalidade NEO–Revisado

NIA - *National Institute on Aging*

PET/CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons

PET/CT18-FDG - Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada com 18 Fluordesoxiglicose

Pixel – Elemento pictórico quadrado que compõe uma matriz

P - P valor - Probabilidade de significância

OR - *Odds Ratio* - Razão de chance

QAPF - Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer

QI - Quoeficiente de Inteligência Estimado

RAVLT- Teste de Aprendizado Verbal de Rey

RS - Rio Grande do Sul

SPN - Sintomas Neuropsiquiátricos

TMT-A e TMT-B – Trail Making Test A e Trail Making Test B

TS - Teste de Stroop

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

% - por cento

>= - maior ou igual que

< - menor que

> - maior que

= - igual a

MBq - Megabecquerel

mCi - Milicurie

Mm3 - Milímetros cúbicos

± - Mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do protocolo de avaliação e classificação dos participantes..... 22
Figura 2 - Círculo de correlações baseado nas dimensões dos componentes principais..... 35
Figura 3 - Área de projeção dos grupos cognitivos nas dimensões dos componentes principais.....36
Figura 4 - Demonstração gráfica da correlação das variáveis e significância estatística..... 37
Figura 5 - Demonstração da heterogeneidade das trajetórias cognitivas dos idosos acompanhados por 24 meses.....38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores brutos usados para qualificar as características de personalidade na população geral.....23
Tabela 2 - Caracterização das variáveis numéricas dos diferentes grupos cognitivos.....31
Tabela 3 - Distribuição das frequências das variáveis categóricas dos diferentes grupos cognitivos.....32
Tabela 4 - Inferência das variáveis numéricas quanto a evolução positiva após 24 meses.....39
Tabela 5 - Inferência das variáveis categóricas quanto a evolução positiva após 24 meses.....39
Tabela 6 - Inferência das variáveis numéricas quanto a evolução negativa após 24 meses.....41
Tabela 7 – Inferência das variáveis categóricas quanto a evolução negativa após 24 meses.....41
Tabela 8 - Regressão logística bayesiana das variáveis Abertura e Idade estimando *Odds Ratio* (OR) para piora cognitiva.....44
Tabela 9 - Regressão logística bayesiana dos Grupos Cognitivos estimando *Odds Ratio* (OR) para melhora cognitiva.....44

RESUMO

Merlin SS. *Características de personalidade e alterações cognitivas de idosos no acompanhamento longitudinal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Quadros demenciais são altamente prevalentes nos idosos e segundo estudos sobre o manejo e prevenção dessas circunstancias, pelo menos 40% dos fatores de risco e proteção que interferem na instalação das demências, têm se mostrado modificáveis, possibilitando medidas de prevenção. Nessa conjuntura, a maneira como as pessoas interagem com o mundo ao seu redor, e, portanto, algumas características psicológicas e de personalidade dos indivíduos parecem determinar padrões comportamentais que se associam à melhor saúde ao longo da vida e, consequentemente, evitam a progressão de alterações cognitivas iniciais para demência. **Objetivo:** Identificar quais indivíduos mudam de classificação cognitiva após seguimento longitudinal, sugerindo fatores, principalmente da personalidade, que interferem na evolução dos distúrbios cognitivos. **Métodos**: Cento e dois voluntários foram avaliados quanto às características de personalidade, sintomas psiquiátricos e testagem neuropsicológica. O seguimento ocorreu por dois anos a partir da avaliação inicial, que possibilitou a classificação dos idosos em cognitivamente normais (CN), Declínio cognitivo subjetivo (DCS), Comprometimento cognitivo leve não amnéstico (CCLNA) e Comprometimento cognitivo leve amnéstico (CCLAM). **Resultados:** Dos 102 sujeitos incluídos, 65 se mantiveram no seguimento por 24 meses. A amostra acompanhada longitudinalmente foi composta predominantemente de mulheres (65%), brancas (74%), com média de idade de 78 (±7,5) anos e 12 (±4,8) anos de escolaridade. Com o resultado da primeira avaliação neuropsicológica pode-se classificar os 65 idosos em 17 indivíduos CN, 13 com DCS, 22 com CCLNA e 13 com CCLAM. No decorrer do processo 23% dos indivíduos CN, 15% dos DCS e 27% dos CCLNA pioraram cognitivamente. Nesse mesmo período, 15% dos CCLAM e 31% dos CCLNA melhoram na classificação cognitiva. No estudo de associações das variáveis, com uso da tabela de contingência, pode-se observar que idades mais

avançadas apresentam maior piora cognitiva e, que índices “muito baixo” ou “alto” da característica Abertura da personalidade, caracterizada por busca ativa por novas experiências, apresentam associação com a conversão negativa da cognição (p=0,005). Na direção contrária, o grupo CCLNA está associado (p=0,01) com a reversão ou melhora cognitiva. A idade aumentou a probabilidade de conversão em 9% (OR=1.09; IC=0.99-1,2), enquanto ser classificado no grupo CCLNA aumentou em 39% (OR=1,39; IC=1,14-1,7) a chance de melhora cognitiva. No entanto, características de personalidade relacionadas a Abertura muito baixa (OR=1,09; IC=0,6-2,0) ou alta (OR=1,33; IC=0,74-2,4), apesar de terem demonstrado significância estatística no estudo de associações entre variáveis, mostrou-se pouco confiável devido aos valores do intervalo de credibilidade que foram excessivamente amplos. **Conclusão:** Os fatores mais associados a mudança cognitiva nesse grupo de idosos foram a idade, ter comprometimento cognitivo leve não amnéstico e a intensidade do aspecto Abertura da personalidade. No entanto a intensa subjetividade das avaliações da personalidade parece impossibilitar utilizar a variável Abertura como preditor.

Descritores: Comprometimento cognitivo leve; Demência; Personalidade; Cognição; Estilo de vida; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Merlin SS. *Follow up of the personality characteristics and cognitive evolution of elderly people in longitudinal follow-up* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Dementia conditions are highly prevalent in the elderly, and according to studies on the management and prevention of these conditions, at least 40% of the risk and protection factors that interfere with the onset of dementia were found to be modifiable, enabling prevention measures. For this reason, the way people interact with the world around them and, therefore, some psychological and personality characteristics of individuals, seem to determine behavioral patterns that are associated with better health throughout life and, consequently, prevent the progression of early cognitive changes to dementia. **Objective:** To identify individuals who change their cognitive classification after longitudinal follow-up, suggesting factors—mainly personality—that interfere with the evolution of cognitive disorders. **Methods**: A total of 102 volunteers were evaluated for personality characteristics, psychiatric symptoms, and neuropsychological testing. The follow-up took place within two years of the initial assessment, allowing the classification of the elderly into cognitively normal (CN), subjective cognitive decline (SCD), non-amnestic mild cognitive impairment (naMCI), and amnestic mild cognitive impairment (aMCI). **Results:** Of the 102 subjects included, 65 were followed for 24 months. The longitudinally followed sample was predominantly composed of women (65%), who were white (74%), with a mean age of 78 (±7.5) years and 12 (±4.8) years of education. Based on the result of the first neuropsychological assessment, the 65 elderly individuals were classified into 17 CN individuals, 13 with SCD, 22 with naMCI, and 13 with aMCI. During the investigation, 23% of the CN, 15% of the SCD, and 27% of the naMCI individuals worsened cognitively. Conversely, 15% of aMCI and 31% of naMCI individuals had a better cognitive classification. When analyzing the association between the variables using the contingency table, we observed that older individuals experience greater cognitive deterioration and that very low or high rates of the personality openness characteristic, characterized by active search for new experiences, are associated with negative conversion to cognitive

deterioration (p = 0.005). In the opposite direction, the naMCI group is associated (p=0.01) with reversal or cognitive improvement. Logistic regression data indicated that increased age increases the likelihood of conversion by 9% (OR=1.09; CI=0.99-1.2), while being classified in the naMCI group increases the likelihood of cognitive reversal (cognitive improvement) by 39% (OR= 1.39; CI=1.14-1.7). However, although personality characteristics associated with very low openness (OR=1.09; CI=0.6-2.0) or high openness (OR=1.33; CI=0.74-2.4) were statistically significant when analyzing the association between the variables, they proved to be unreliable due to the excessively wide confidence interval. **Conclusion:** The factors most associated with cognitive change in this group of elderly people were age, the result of the neuropsychological assessment, and the intensity of the openness trait of personality. However, the high subjectivity of personality assessments seems to make it impossible to use the openness variable as a predictor.

Descriptors: Mild cognitive impairment; Dementia; Personality; Cognition; Lifestyle; Alzheimer’s disease.

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

O envelhecimento populacional é um fenômeno que ocorre em escala mundial e com maior relevância em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde o processo ocorre com maior velocidade.[1] Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2018 demostram que a população com 60 anos ou mais passou de 14,2 milhões em 2000 para 30,2 milhões em 2018, e esse processo deverá alcançar a marca de 41,5 milhões em 2030 e 73,5 milhões em 2060. A taxa de crescimento dessa faixa etária no período de 2012 a 2020 é estimada em mais de 4% ao ano. Outro fenômeno demográfico observado entre os idosos é a concentração de mulheres nesse grupo etário: existem aproximadamente 80 homens para cada 100 mulheres idosas.[2]

Com o perfil de envelhecimento populacional, condições crônico-degenerativas frequentes nessa faixa etária obtêm relevância, em especial os transtornos neuropsiquiátricos no âmbito neurológico.[3] Estudos demonstram que os transtornos neuropsiquiátricos mais frequentes em idosos são os transtornos de humor, seguido de quadros demenciais.[4]

Considerando a conjuntura relatada acima, as condições antecipatórias aos quadros demenciais, em especial o comprometimento cognitivo leve (CCL), marca importância crescente na prática médica com função diagnóstica tal como preventiva dos quadros neurodegenerativos.[5]

Alguns marcadores biológicos têm sido implicados como preditores da conversão para demência.[6,7] No entanto, até o momento, a caracterização de

fatores de risco para demência e fatores de proteção para a manutenção do envelhecimento saudável, são mais relevantes na determinante da evolução cognitiva.[8,9] Há associação entre a pior evolução cognitiva nos indivíduos portadores de hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e inatividade física.[10] Na mesma direção, a presença de sintomas neuropsiquiátricos (SNP) nos idosos aumenta a gravidade da disfunção cognitiva.[11] Por outro lado, algumas características psicológicas e de personalidade dos indivíduos determinam padrões comportamentais que se associam à melhor saúde ao longo da vida e, consequentemente, evitam a progressão de estados prodrômicos em demência.[12,13]

1.2 COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

CCL é definido como queixa cognitiva, confirmada pela avaliação dos diferentes domínios cognitivos, com funcionalidade preservada.[14,15] A prevalência de CCL é variável com a região e a população estudada, com os testes cognitivos usados no rastreio, com os valores de corte, e, das características socioeconômicas da população avaliada.[16] No Brasil, estudo realizado na cidade de Porto Alegre (RS) constatou a prevalência de CCL de 6,1%,[17] e no interior de São Paulo mostrou-se a prevalência de comprometimento cognitivo não demência de 19,5%.[3]

Atualmente o CCL é considerado um período de transição, na maior parte das vezes, entre normalidade e demência, com heterogeneidade nas características clínicas, etiológicas e prognósticas.[18,19] O risco anual de progressão de CCL para demência é estimado em 5 - 15% em comparação com

uma taxa de 1% em idosos cognitivamente normais (CN).[20,21,22] As taxas são mais baixas nos indivíduos mais jovens e aumentam com o passar da idade. Porém, alguns indivíduos com CCL nunca evoluem para síndromes demenciais.[23,24]

Estipulou-se quatro subtipos de CCL, sendo esses o CCL Amnéstico (CCLAM) Único Domínio, CCLAM Múltiplos Domínios, CCL Não Amnéstico (CCLNA) Único Domínio e CCLNA Múltiplos Domínios.[21,19,25] Esta classificação em subtipos nos encoraja a definir, etiologicamente, os diferentes estados prodrômicos de outros tipos de demências que não apenas a Demência de Alzheimer (DA), baseados na existência ou não de alterações de memória.[18,21]

Embora a neurodegeneração possa ser a etiologia mais frequente no CCL, a deterioração cognitiva pode evoluir como consequência de outras condições clínicas como, por exemplo, doenças cardiovasculares, doenças infeciosas e fatores como nível educacional, traços culturais, personalidade e até condições emocionais como a solidão. [26,27]

Uma proposta recente de adaptação para critérios diagnósticos de CCL, sugere os seguintes itens: (1) queixa cognitiva relatada pelo paciente e/ou informante, (2) relato de declínio cognitivo em relação ao ano anterior, (3) alterações da cognição (memória e/ou outros domínios) quando comparado com idosos normais da mesma idade e nível educacional, e, evidenciadas na avaliação clínica, (4) ausência de dificuldade com atividades diárias, funcionamento cognitivo geral preservado; (5) ausência de demência.[28]

Com relação as alterações de avaliação neuropsicológica[29] no CCL, duas referências podem ser consideradas, sendo estas:

- ✓ Critérios de Petersen/Winblad: que sugere prejuízo em um único teste cognitivo, com diferença de pelo menos 1,5 desvio-padrão (DP) da média preconizada por idade e escolaridade.[20,30]
- ✓ Critérios de Jak/Bondi: quando há prejuízo em pelo menos dois testes de mesmo domínio cognitivo, com diferença de pelo menos 1 DP da média preconizada por idade e escolaridade.[31]

Diferentes estudos longitudinais demostram que o CCL pode percorrer distintas trajetórias evolutivas: (a) estável, com prejuízo cognitivo mantido em diferentes domínios ao longo do tempo, sem conversão para demência, ou sem melhora cognitiva; (b) instável, com variações flutuantes ao longo do tempo entre normalidade cognitiva e CCL; (c) remissão, com a recuperação da função cognitiva normal; e (d) progressivas, aquelas que progridem para demência.[4,25]

Em razão da alta prevalência e do risco de conversão para demência, o CCL tem sido considerado um alvo para intervenções destinadas a diminuir a prevalência de demência na população mundial.[32] O diagnóstico da fase clínica de CCL pode ser considerado uma oportunidade de estudar sujeitos em fases mais precoces da neuropatologia, e assim, empregar intervenções com o objetivo de reduzir a progressão do declínio.

1.3 DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO

Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) é definido como uma preocupação constante, referida pela pessoa, com relação à sua cognição, sem haver evidência objetiva de perda. Estudos populacionais sugerem que entre 50% e

80% dos indivíduos com mais de 70 anos relatam alguma forma de declínio, apesar de apresentarem testes cognitivos dentro da normalidade, e esta queixa está associada a pior qualidade de vida.[33,34,35]

Existem controvérsias a respeito do valor preditivo para comprometimento cognitivo entre os indivíduos com DCS.[27] Um estudo longitudinal, de seguimento por quatro anos, observou que indivíduos com DCS evoluíram para demência em 14% dos casos, e para CCL em 27%. Há dados que sugerem que os sujeitos com DCS, em média, têm o diagnóstico de demência cerca de 10 anos antes que os sem queixas.[35] Outras pesquisas demostram alterações na neuroimagem funcional, em pacientes com DCS, em córtex pré-frontal medial, córtex cingulado e precuneus, que coincidem com as regiões de alterações na DA.[36]

No entanto, na literatura há dados que indicam que os sujeitos com DCS, frequentemente, têm sintomas leves de depressão ou ansiedade, podendo ser a causa ou coocorrer com as queixas cognitivas.[37] Também há estudos que correlacionam as queixas subjetivas de memória mais fortemente as alterações de traços de personalidade, como neuroticismo, abertura e conscienciosidade do que a condições cognitivas.[29,38]

São critérios para DCS a existência de: (1) declínio subjetivo e persistente das capacidades cognitivas, associado ao desempenho normal nos testes cognitivos padronizados; (2) ausência de diagnóstico de demência ou CCL; e (3) quadro clínico não melhor explicado por transtornos psiquiátricos, uso de medicações ou doenças orgânicas. Porém os sintomas de depressão ou ansiedade, que não preencherem critérios de um transtorno psiquiátrico, não são considerados critérios de exclusão para DCS.[23,39]

1.4 FATORES DE RISCO PARA DEMÊNCIA

Sabe-se que os indivíduos com CCL têm o risco aumentado de desenvolver demência, e que, vários fatores têm sido associados a essa evolução desfavorável.[40] Alguns estudos obtiveram que as taxas de reversão do CCL ao normal oscilam de 4,5% a 53%. Essa variabilidade pode ser encontrada em diversos contextos, incluindo indivíduos com cognição normal que foram diagnosticados erroneamente como CCL devido ao uso de critérios neuropsicológicos inadequados, até diagnóstico durante um declínio temporário no funcionamento cognitivo associado à depressão, estresse, problemas gerais de saúde ou baixa motivação.[5]

O CCL e a demência estão associados a diversos fatores de risco modificáveis, dentre eles a hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, deficiência de vitamina B12 e vitamina D e disfunção tireoidiana.[41] Uma revisão sistemática de 2017 avaliou quais os fatores de risco ambientais eram estatisticamente significantes para todos os tipos de demência e, concluiu que, os fatores mais determinantes para evolução desfavorável são o uso de benzodiazepínicos, depressão em qualquer idade, baixa frequência de contatos sociais e depressão tardia.[42]

Estudos de coorte observaram que a maior parte dos fatores de risco para demência iniciam-se na meia-idade. Assim, a exposição acumulativa aos fatores de reserva funcional, como exercício físico, estimulação intelectual ou atividades de lazer ao longo da vida, está associada à redução do risco de demência no final da vida, mesmo entre indivíduos com predisposição genética à demência.[43]

As associações mais investigadas na literatura com reversão da cognição para o normal são atividades mentais mais complexas, maior interesse por

experiências novas, melhor capacidade visual e olfativa, e maior volume do hipocampo e da amígdala na neuroimagem.[5] Assim, é possível que alguns indivíduos com CCL melhorem cognitivamente após a mudança de estilo de vida, incluindo o aumento da atividade cognitiva e física e redução do estresse.[5] No entanto, a complexidade da neuropatologia da demência dificulta sua prevenção em todos os casos.[43]

Pesquisas recentes têm demonstrado a associação entre traços de personalidade na meia-idade e desenvolvimento de demência durante o envelhecimento. Os indivíduos com grande neuroticismo de base apresentaram 2,24 vezes mais risco de desenvolver CCL.[44] A hipótese é que o neuroticismo (traço de personalidade que se refere a maior suscetibilidade ao estresse) influencia o estilo de vida, já que pessoas com esse traço se mostram em maior risco de respostas desajustadas frente fatores estressantes. Assim, é biologicamente compreensível que esses fatores aumentem o risco de demência, pois os hormônios do estresse interferem nos fatores de crescimento neuronal[43] e em vários fatores de risco vascular e fatores relacionados ao estilo de vida não saudáveis.[45] Outro achado é que um nível maior de reserva cognitiva parece estar associado a mais experiências diversificadas e explica a associação entre personalidade com maior abertura e reversão do declínio cognitivo.[46]

Assim, intervenções para prevenir a progressão para demência podem envolver condições para diminuir o dano neuropatológico (tratamento de fatores de risco vasculares, diabetes, dieta, exercícios), combinadas com aquelas que maximizam a função cognitiva (estimulação cognitiva e social, tratamento de SNP).[43]

1.5 ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM IDOSOS

Estudos europeus e americanos descrevem uma prevalência de 12,6 a 16,5% de transtorno depressivo maior em pessoas com mais de 50 anos.[47] Em uma pesquisa brasileira com idosos do interior do estado de São Paulo a presença de sintomas depressivos foi de 37,1% da amostra.[3] No entanto, é comum a sociedade relacionar a ansiedade e a depressão como características do processo natural do envelhecimento, o que é um equívoco, já que em muitos casos são nocivos e requerem tratamento.[48]

Existe uma importante associação entre a existência de transtornos cognitivos e sintomas psiquiátricos, porém esses sintomas não caracterizam um diagnóstico psiquiátrico, mas são comuns em diferentes doenças neurodegenerativas.[48] Esse fenômeno é chamado de SNP e representa um grupo heterogêneo de manifestações psiquiátricas e comportamentais como agitação, dificuldade de sono, alterações de apetite, irritabilidade, humor deprimido e apatia. [49,50]

Em nosso meio, Tatsch et al. (2006) encontrou numa amostra populacional de 25 idosos com CCL e 78 idosos saudáveis a seguinte prevalência de sintomas neuropsiquiátricos: no grupo CCL os sintomas mais prevalentes foram alterações do sono (24%), ansiedade (24%) e depressão (16%). No grupo controle, depressão foi o sintoma mais frequente, sendo observado em 7,6% dos sujeitos.[51,52]

Geralmente, a presença de SNP aumenta a gravidade da disfunção cognitiva, pois, a patogênese dos SNP, possivelmente resulta da interação entre fatores psicológicos, sociais e biológicos. Sem dúvida existem conexões

neuronais recíprocas entre regiões anatômicas das emoções e da cognição, principalmente vias fronto-subcorticais e do sistema monoaminérgico.[53]

É importante esclarecer que nos processos degenerativos, tanto os SNP, quanto os cognitivos, são reflexo de um terceiro fator que acarreta a gênese de ambos. Esse fator causador é possivelmente de etiologia genética, ambiental ou ambos. Mas também é possível que um indivíduo com declínio cognitivo desenvolva SNP como reação psicológica à sua doença neurodegenerativa, caracterizando uma situação de causalidade reversa.[53]

Diversos dados corroboram a importância dos SNP na progressão para demência, em especial a depressão, que é o sintoma mais observado nos pacientes com distúrbios cognitivos, e, sua presença possibilita maior taxa de evolução dos estados prodrômicos.[54] Essa suposição foi demostrada em um estudo prospectivo publicado em 2004, em que a possibilidade de conversão para demência durante o seguimento de um grupo de CCL foi 2,6 vezes maior se a depressão estivesse presente.[54] Em 2013, Geda et al. constataram que a presença de SNP no CCL esteve associada a um aumento na incidência de demência e uma taxa de conversão anual estimada de 25%, em contraste a taxa de progressão de 10% em pacientes com CCL sem SNP.[55]

Mortby et al. (2017) estratificaram os diferentes padrões de SNP no CCL quanto ao risco de transformação para demência. A classe de sintomas graves, que consiste em agitação, apatia, comportamentos noturnos e desinibição, têm um risco duas vezes maior de progredir para demência, enquanto a classe afetiva, que consiste em depressão, ansiedade e irritabilidade, apresentou *Odds Ratio* (OR) de 1,7 quando comparados à classe assintomática.[56]

Em idosos da comunidade, a existência de sintomas depressivos e ansiosos precocemente, mesmo sem preencher critérios diagnósticos, chamados de quadros subclínicos, têm sido mencionados como biomarcadores de demência.[57] Existe ainda a possibilidade de sintomas de depressão em idosos sem CCL, idosos com CCL e idosos com demência estarem em um *continuum*.[51]

A importância dos SNP nas doenças neurodegenerativas tornou-se de tamanha relevância que, em 2011, o Instituto Nacional do Envelhecimento (*National Institute on Aging* - NIA) e a Associação de Alzheimer (*Alzheimer's Association* – AA), publicaram as diretrizes (NIA-AA) para o diagnóstico da doença de Alzheimer com a inclusão de sintomas comportamentais.[58]Assim, o uso de escalas para mensuração dos fatores neuropsiquiátricos é de importância no estudo de doenças neurocognitivas, pois nesses pacientes os sintomas comportamentais/psiquiátricos podem preceder, mimetizar ou acompanhar os quadros cognitivos.[59]

1.6 PERSONALIDADE

Personalidade é descrita como a característica permanente de um indivíduo, que se expressa em seu modo de pensar, sentir e agir nas diversas situações de vida. São padrões de comportamento típicos de um determinado indivíduo e relativamente constantes em cada pessoa.[60] A psicologia moderna entende os traços de personalidade como ações, pensamentos e sentimentos, que muitas vezes são inacessíveis, sendo assim, obtemos as informações sobre a personalidade observando a forma como um indivíduo fala, se comunica e age.

As diferenças individuais na personalidade afetam fundamentalmente a maneira como as pessoas interagem com o mundo ao seu redor, impactando resultados tão diversos quanto relacionamentos interpessoais, desempenho educacional, sucesso ocupacional, renda, felicidade, saúde e longevidade.[61]

Neste contexto, e considerando-se a incrível complexidade da personalidade, seu julgamento mostra-se uma questão extremamente árdua e as classificações de personalidade vulneráveis aos erros e vieses potenciais.[62,63] É amplamente aceito que as diferenças individuais na personalidade podem ser capturadas por cinco dimensões. O modelo mais difundido para descrever a estrutura da personalidade é o dos cinco grandes fatores, também conhecido como *Big Five*, proposta por Norman e Goldberg.[64] No Brasil, os cinco fatores básicos desse modelo são neuroticismo (instabilidade emocional, tendência a preocupar-se e estar tenso, suscetibilidade ao estresse), socialização ou amabilidade (interação interpessoal e empatia), realização ou conscienciosidade (organização, persistência, controle e motivação para alcançar objetivos) e abertura ou intelectualidade (comportamentos exploratórios à experiências e comportamento reflexivo).[65]

Descobrir como a personalidade origina-se no cérebro é um grande desafio e acredita-se que traços de personalidade tenham bases biológicas, refletindo processos neurofisiológicos mediados por redes cerebrais.[66] Sabe-se que os traços de personalidade são altamente herdáveis, mas a personalidade também sofre influência das interações do cérebro com o ambiente.[67] É provável que a abertura esteja ligada à função dopaminérgica, uma vez que o neurotransmissor dopamina é um dos principais impulsionadores da motivação para exploração, potencializando também os processos cognitivos. Já níveis de

serotonina são associados a agradabilidade e consciência. O neuroticismo implica em maior tendência ao longo da vida de sentir estresse e assim a liberação excessiva de glutamato, que pode resultar em degradação neuronal ou morte celular.[68]

A neurobiologia também respalda a pressuposição de que as diferenças individuais nos traços de personalidade estão relacionadas com variações estruturais e funcionais do cérebro humano.[69,70,71] O neuroticismo é associado às disfunções da face medial dos córtices temporais. Já a conscienciosidade está fortemente associada ao controle e planejamento dependente das redes pré-frontais, ínsula e precuneus. A extroversão correlaciona-se ao córtex do cíngulo anterior e a estruturas orbitofrontais, e, a abertura e a amabilidade estão envolvidas com a rede pré-frontal subcortical-medial e do córtex pré-frontal dorsolateral.[72,73,74]

Diversos estudos pregressos relatam mudança de personalidade precocemente nas demências e sugerem que, essa alteração está relacionada à prejuízo de áreas do cérebro que suportam o funcionamento normal da personalidade.[72] Dar-Nimrod et al. demonstraram que a acentuação das características da personalidade pré-mórbida, como o aumento do neuroticismo, apatia e excentricidade; diminuição da extroversão e alterações na aceitação, não estão associadas ao envelhecimento, mas ao mau funcionamento mental.[75] Segundo os autores, tais eventos ocorreriam dois anos antes do diagnóstico de demência.[66] Assim é possível inferir que a neurodegeneração em cascata tem um impacto no cérebro, e, potencialmente na personalidade, antes do início dos sintomas cognitivos.[76]

O estudo realizado por Ausen, em 2012, indica que pacientes com DCS e CCL apresentaram padrões de personalidade com maior instabilidade emocional e hostilidade, e, menor traços de extroversão que os controles.[45,77] Pesquisas indicam que os escores de neuroticismo aumentam e a abertura diminuem nos casos de CCL que evoluem para demência.[78] Tal fato é justificado, pois a personalidade modifica a resposta ao estresse, os comportamentos de cuidados com a saúde e a adesão as atividades de estimulação cognitiva dos sujeitos com CCL.[79]

Sabe-se que ter maior consciência leva à maior adesão aos tratamentos médicos, dieta mais saudável, hábitos de exercício e a todos os fatores que influenciam a saúde. Além disso, acredita-se que a alta consciência seja um fator protetor contra o declínio cognitivo, porque os indivíduos conscientes tendem a permanecerem mais engajados em solução de problemas, o que estimula sua reserva cognitiva.[80,71]

Sujeitos com maior abertura são predispostos a refletir sobre ideias e buscar ativamente novas experiências estimulantes. Assim, indivíduos com alta abertura se envolvem mais frequentemente em atividades entusiasmantes, que afetam positivamente a reserva cognitiva em todas as fases da vida.[81] Os indivíduos com maior abertura parecem ter boa habilidade de linguagem, flexibilidade cognitiva, memória episódica e o funcionamento executivo superior.[74,80,82] Já a extroversão alta, provavelmente, leva à benefícios cognitivos através do aumento da estimulação social, e, está associada à maior velocidade de resposta e flexibilidade cognitiva.[81,83]

Como a personalidade é duradoura, é provável que os efeitos da personalidade sobre a capacidade cognitiva sejam bastante persistentes.[84] Se

os traços de personalidade estão associados ao declínio cognitivo, bem como ao diagnóstico e curso da depressão tardia em idosos, a avaliação formal da personalidade poderia ser incorporada nos planos de tratamento.[71] Da mesma forma, a compreensão sobre a relação entre personalidade e capacidade cognitiva em idosos, passa ser importante na identificação de pessoas em risco para o desenvolvimento de demência, já que a personalidade consegue afetar o declínio cognitivo.[80]

1.7 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS ACOPLADA À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM 18F - FLUORDESOXIGLICOSE (PET/CT18-FDG)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) marcada com 18 F Fluorodesoxiglicose (FDG-18), um análogo da glicose, é muito utilizada para o estudo do metabolismo cerebral *in vivo*. Essa técnica é um indicador do metabolismo da glicose intracelular cerebral e tem sido usada como biomarcador de integridade sináptica neuronal e redes neuronais.[85] Além disso, o uso do PET/CT18-FDG como medida do metabolismo cerebral é independente da linguagem, de variáveis socioculturais e educacionais e, ao contrário de medidas neuropsicológicas, não está associado com efeitos de aprendizagem.[86]

Alguns estudos demostram que o PET/CT18-FDG pode prever a conversão do CCL para a demência.[87] Estima-se que a sensibilidade para determinar a conversão de CCL para demência com o PET/CT18-FDG seja de até 76% e a especificidade 82%. No entanto, até o momento, é difícil determinar se os achados da pesquisa podem ser transferidos à clínica e, o que se sabe, é

que as evidências não suportam o uso rotineiro de PET/CT18-FDG na prática médica em pessoas com CCL.[87]

O padrão típico encontrado nos pacientes com DA é o hipometabolismo na região temporoparietal, avaliado pela interpretação visual qualitativa do PET.[32] Já o padrão do PET/CT18-FDG para os CCL não é tão consistente.[88] Sabe-se que reduções metabólicas nas regiões do córtex do cíngulo posterior e temporoparietais estão relacionadas com um declínio cognitivo mais rápido em sujeitos com CCL para DA.[89,90]

O estudo recente de Krell-Roesch evidenciou que participantes com hipometabolismo de glicose regional e depressão tiveram um risco três vezes maior de conversão para demência em comparação com o grupo de referência. O risco também foi significativamente elevado para participantes com hipometabolismo de glicose e ansiedade.[91]

Em ambiente de pesquisa, foi possível fazer correlações entre o neuroticismo e alteração do metabolismo cerebral em repouso com PET/CT18-FDG no córtex insular, assim como entre a extroversão e córtex orbitofrontal, e, correlação entre a extroversão e o córtex pré-frontal ventromedial. No entanto, vale ressaltar que a avaliação da atividade cerebral em repouso possivelmente não seja a medida mais adequada para a avaliação da personalidade.[92]

Considerando que manifestações neuropsiquiátricas e alterações de personalidade sejam sinais precoces de doenças neurodegenerativas, é provável que, no futuro a neuroimagem funcional associada a características de personalidade possam funcionar como indicadores precoces da progressão de DCS e CCL para demência.[19]

Em vista da escassez de dados no Brasil e na América Latina quanto aos traços de personalidade e sua associação ao DCS e CCL, optamos por estudar estes aspectos em nossa população.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a evolução cognitiva dos idosos após seguimento de dois anos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Diferenciar os grupos cognitivos pelas características clínicas;

b) Obter correlações entre características clínicas e o desfecho cognitivo;

c) Investigar a influência das características de personalidade na evolução dos distúrbios cognitivos.

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Dados epidemiológicos indicam aumento significativo do número de idosos na população brasileira e aumento do número de idosos com alterações cognitivas.[1,2] Neste contexto, a investigação de fatores preditores da perda funcional nos idosos se faz necessária.

Diversos fatores modificáveis foram descritos como responsáveis por cerca de 40% das demências em todo o mundo. Entre eles encontram-se o nível educacional, trauma de crânio, consumo de álcool, controle da pressão arterial na meia-idade, tabagismo, melhorias na qualidade do ar, manutenção da atividade cognitiva, física e social, controle da perda auditiva, obesidade, diabetes, risco cardiovascular e depressão.[43]

Assim, o potencial de prevenção se mostra alto, e pode ser maior em países de baixa e média renda, onde a prevalência de demências também é maior. O conhecimento de características psíquicas e de comportamento, sendo estes também fatores modificadores, pode auxiliar a planejar medidas específicas de prevenção para esta doença.

4. MÉTODOS

4.1 AMOSTRA

Os integrantes do estudo eram brasileiros, com mais de 60 anos, que frequentavam grupos de atendimentos aos idosos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os indivíduos foram inseridos na pesquisa no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2019, e, foram acompanhados por vinte e quatro meses.

A primeira avaliação presencial foi realizada após a inscrição voluntária do idoso por telefone no *Brazilian Aging and Memory Study* (BRAMS). Durante a avaliação inicial (Anexo A), o indivíduo foi entrevistado por um neurologista, que realizou a anamnese, o exame físico geral e neurológico, assim como avaliações cognitivas de triagem para demência, utilizando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM),[93] validado para a língua portuguesa em população brasileira,[16] e a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC).[94] Nesse encontro, aplicou-se também o Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HAD), sendo no HADANS (Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade), os parâmetros sugerem que não exista sinais de ansiedade se os valores forem iguais ou menores que 7, e no HADD (Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão) menor ou igual a 9.[95]

Foi solicitado o preenchimento do Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (QAFP) por um terceiro, próximo ao voluntário.[96] Já neste contato, os

sujeitos foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa, e, se concordassem em participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Foram avaliados 250 indivíduos e incluídos 102 idosos, que foram convidados a manter as avaliações por período total de 24 meses.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os indivíduos com escores sugestivos de diagnóstico de demência, considerando as seguintes pontuações no MEEM: para analfabetos inferior a 18 pontos; para escolaridade de 1 a 4 anos, inferior a 21 pontos; de 5 a 8 anos de escolaridade, inferior a 24 pontos e, para indivíduos com escolaridade superior a 8 anos, MEEM inferior a 26 pontos.

Indivíduos com o diagnóstico de doença psiquiátrica, de início anterior aos 40 anos de idade, ou transtornos mentais crônicos, em que a história natural da doença não prevê remissão (como transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia), foram excluídos da pesquisa. Pessoas com déficit auditivo ou visual e analfabetos não foram incluídos no estudo. Analfabetismo foi caracterizado para sujeitos com menos de um ano de educação formal e incapacidade de ler a frase “Feche os Olhos” do MEEM.

Por fim, o QAFP foi utilizado como uma medida do estado funcional, e os participantes com pontuação “5” ou superior foram suprimidos do estudo. Os voluntários com qualquer doença clínica descompensada foram excluídos, assim como os indivíduos com história ou sinais de doenças neurológicas (como a doença de Parkinson, epilepsia, doenças inflamatórias ou acidente vascular cerebral) e lesões cerebrais detectadas pela tomografia de crânio. Paciente em

uso de antidepressivos, administrados em doses estáveis durante pelo menos três meses, foram permitidos.

4.3 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Após a primeira avaliação realizada pelo pesquisador executante, os voluntários incluídos na pesquisa, foram, então, direcionados para realização de exames laboratoriais (hemograma, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, vitamina B_{12}, hormônio tireoestimulante, tiroxina livre e sorologias de sífilis), exame de neuroimagem estrutural e funcional com PET/CT^{18}-FDG, além da avaliação neuropsicológica padronizada para o estudo. A representação gráfica das etapas de avaliação encontra-se na Figura1.

Os testes neuropsicológicos foram aplicados pela equipe de Neuropsicologia do Serviço, e a pontuação e interpretação dos resultados obtidos, foram estabelecidas de acordo com o guia de referência de cada instrumento, sendo os resultados ajustados conforme idade e escolaridade. Os instrumentos utilizados foram:

a) Avaliação de Inteligência Prévia, Coeficiente de inteligência estimado (QI): Raciocínio Matricial[97] e Vocabulário;[97]
b) Avaliação de Atenção e Funções Executivas: Cópia da Figura Complexa de Rey (FCR),[98] Trilhas A e Trilhas B (TMT-A e TMT-B),[99] Teste de Stroop (TS),[100] Dígitos Ordem Direta e Ordem Indireta (DOD e DOI),[46] Fluência Verbal (FV letra P, FAS e animais);[101,102]
c) Avaliação de Memória: Memória Lógica I e II (evocação após 30

minutos),[103] Reprodução Visual I e II (após 30 minutos),[104] Evocação da FCR (após 30 minutos),[98] Teste de Aprendizado Verbal de Rey (RAVLT- Total; evocação após interferência - imediata, evocação após 30 minutos - tardia e reconhecimento);[105]

d) Teste de Nomeação de Boston (BNT).[106]

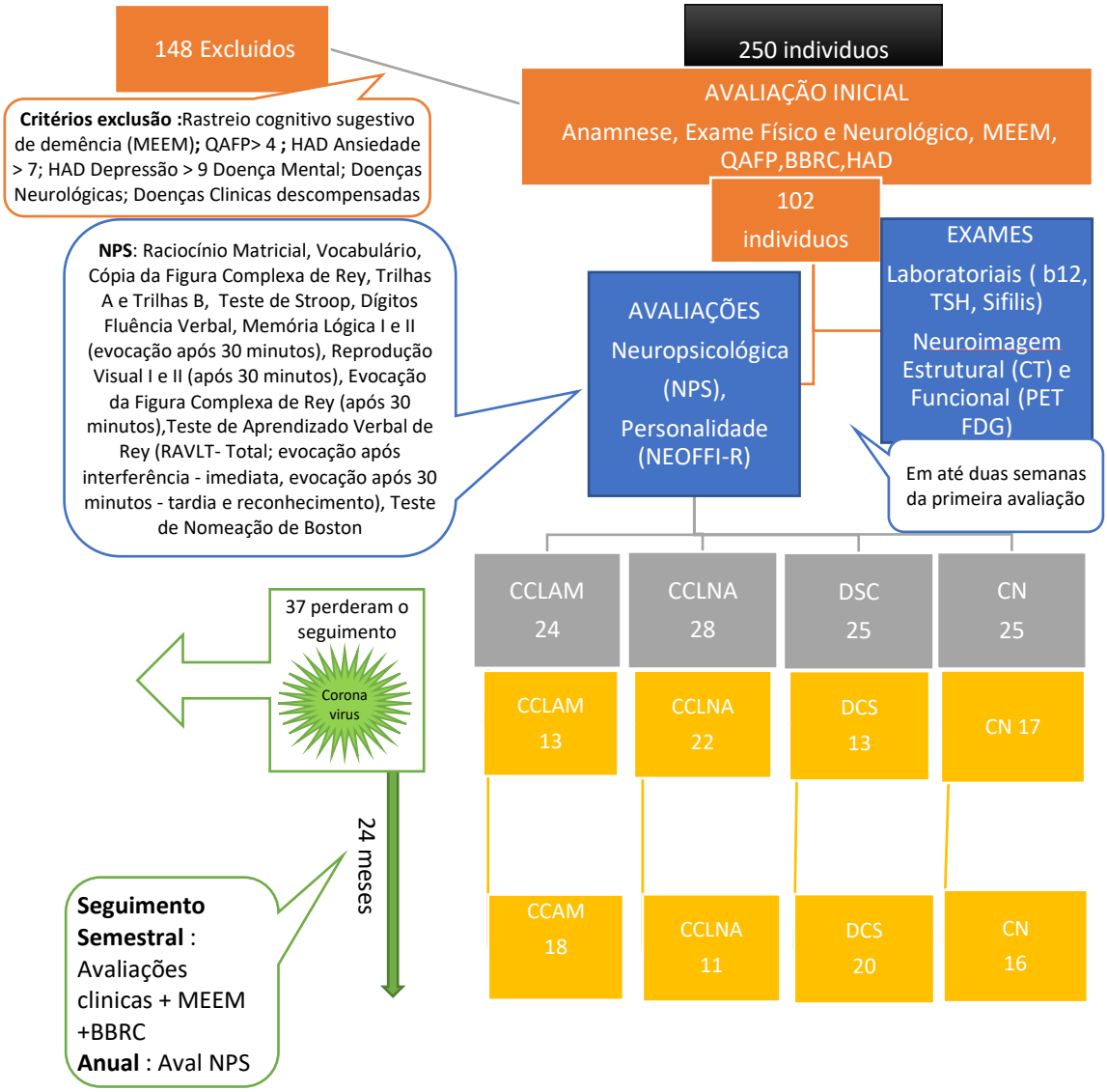

Figura 1- Fluxograma da População do Estudo

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; QAPF - Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer; BBRC Bateria Breve de Rastreio Cognitivo; HAD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar; MINI-plus - Mini International Neuropsychiatric Interview; NEO-FFI-R - Inventário de Personalidade NEO–Revisado; CN: Cognitivamente Normal; DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

No encontro subsequente, foi realizada a avaliação psiquiátrica, com aplicação do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-plus) para diagnóstico de sintomas mentais, e, do Inventário de Personalidade NEO–Revisado (NEO-FFI-R), que utilizou a teoria de personalidade baseada no *Big Five* como parâmetro.[107]

O uso de instrumentos específicos como o MINI-plus é considerado globalmente satisfatório, já que permitem a avaliação rápida (cerca de 15-30 minutos) dos principais transtornos psiquiátricos que constam nos manuais de classificação DSM-IV e CID-10. O MINI-plus tem como característica a simplicidade e capacidade de identificação de casos típicos e atípicos de transtornos mentais, e pode ser usado na prática clínica, para diferenciar doenças psiquiátricas de SNP.[107]

A pontuação do NEO-FFI-R foi aferido pelo sistema computacional da editora, considerando-se os seguintes valores brutos em escore geral:[108]

Tabela 1 – Valores brutos usados para qualificar as características de personalidade na população geral

Fator	Muito Baixo	Baixo	Médio	Alto	Muito Alto
Neuroticismo	0 a 14	15 a 21	22 a 29	30 a 36	>= 37
Extroversão	0 a 20	21 a 26	27 a 33	34 a 39	>= 40
Abertura	0 a 23	24 a 29	30 a 35	36 a 41	>= 42
Amabilidade	0 a 23	24 a 29	30 a 35	36 a 41	>= 42
Conscienciosidade	0 a 21	22 a 28	29 a 35	36 a 42	>= 42

Fonte: Andrade, J. M. Evidências de validade do Inventário dos Cinco Grandes Fatores De Personalidade para o Brasil. (2008).

A contar dessa data, os indivíduos foram avaliados, a cada seis meses, clinicamente com a entrevista de anamnese e o MEEM, e anualmente, com a avaliação neuropsicológica padronizada já descrita anteriormente.

4.4 AQUISIÇÃO DOS EXAMES DE IMAGEM

Os voluntários foram submetidos a exames de imagem de PET-CT^{18}-FDG no Centro de Medicina Nuclear do HC-FMUSP. O procedimento foi feito, idealmente, dentro de um período de duas semanas a partir da primeira avaliação neuropsicológica, para evitar que as diferenças temporais comprometessem a interpretação dos resultados.

Os estudos de PET/CT foram realizados em equipamento *Biograph* (CTI/Siemens), composto por conjuntos de detectores *Bismuth Germanium Oxide*, acoplados a uma tomografia computadorizada helicoidal. A aquisição foi feita 60 minutos após a injeção intravenosa de aproximadamente 370 MBq (10mCi) de FDG-18 ter sido administrada, período esse no qual os sujeitos foram mantidos em repouso (ausência de estímulos audiovisuais).

Todos os participantes foram submetidos a jejum de pelo menos seis horas antes da administração do FDG-18. A glicemia capilar de jejum foi dosada conforme protocolo padronizado na instituição. As diferenças de captação entre as imagens foram ajustadas após uso do software *CortexID Suite 2.1* e com base na normalização média das contagens cerebrais globais.[109]

Foram adquiridas as imagens de tomografia computadorizada, empregadas para registro anatômico, com finalidades diagnósticas. Os cortes tomográficos foram adquiridos durante 15 minutos, com matriz 256 x 256, *zoom* 2,5, resultando em *pixels* de tamanho 1,04mm^3 e as imagens foram reconstruídas.

As imagens do PET/CT-^{18}FDG foram analisados por dois médicos nucleares com experiência em análise de imagens de PET-^{18}FDG cerebral.

Ambos não tinham conhecimento de testes clínicos dos sujeitos. Na ausência de patologias cerebrais estruturais, foi realizada a análise dos exames funcionais classificados como: [110]

a) Padrão DA: hipometabolismo têmporo-parietal, cíngulo posterior e precuneus.

b) Padrão não DA: hipometabolismo em regiões cerebrais diferentes das regiões têmporo-parietal, cíngulo posterior e precuneus.

c) Normal: metabolismo cerebral dentro dos parâmetros de normalidade.

4.5 CLASSIFICAÇÃO DOS GRUPOS

Os indivíduos inseridos no estudo foram classificados em quatro grupos, de acordo com o resultado da primeira avaliação neuropsicológica e da presença ou não de queixas cognitivas. Essa categorização foi realizada por um neurologista experiente e especializado em neurologia cognitiva, que não mantinha contato com os participantes, sendo assim, o mesmo, imparcial para realizar as classificações dos participantes.

A classificação da população estudada foi baseada nos critérios diagnósticos de Petersen/Winblad[14,30] e/ou de Jak/Bondi.[31] Os critérios de CCL convencionais de Petersen/Winblad definem prejuízo cognitivo quando o desempenho na testagem neuropsicológica for 1,5 DP abaixo das expectativas normativas, em um único teste cognitivo. Já os critérios de CCL de Jak/Bondi operacionalizam o prejuízo se o desempenho estiver 1 DP abaixo das

expectativas normativas em pelo menos dois testes, dentro de um domínio cognitivo.

Para ambos os critérios, os participantes também foram classificados como CCLAM, quando a memória estivesse prejudicada, e CCLNA, quando a memória estivesse intacta e um ou mais domínios, exceto a memória, estivessem prejudicados. Indivíduos classificados como DCS foram aqueles com queixas cognitivas, mas testes neuropsicológicos dentro dos parâmetros de normalidade para idade e escolaridade. Já os idosos CN foram os sem queixas cognitivas, nem alterações nos testes cognitivos.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, foi feita a análise exploratória de dados para descrever as frequências e distribuições das variáveis de interesse e explorar possibilidades de análise. Após esta etapa, análises de correlações foram realizadas entre variáveis da avaliação geral, variáveis do primeiro ano e variáveis do segundo ano de seguimento. A correlação pode ser avaliada através do uso do coeficiente de correlação de Spearman, por haver dados sem distribuição normal. Ressalta-se que o estudo de correlação não indica causalidade. Após calcularmos a correlação, procedemos um teste estatístico para verificar a hipótese de que essa correlação pudesse ser eventualmente nula. Adotou-se o ponto de corte de p valor <0,05 (5%) como o valor de rejeição da hipótese de nulidade.

Para detectar diferenças significativas das variáveis escolaridade, QI, MEEM e idade, dentro dos diferentes grupos cognitivos, foi feita a análise de variância (ANOVA) para as variáveis com distribuição normal, de acordo com o

teste de Anderson-Darling e Kruskal-Wallis para os não normalmente distribuídos. As diferenças das variáveis escolaridade, idade, MEEM e QI, considerando os grupos de melhora cognitiva e piora cognitiva, foi calculada com testes t (paramétrico), associado a variáveis normais, e Wilcoxon para variáveis não normais.

Utilizamos a ferramenta de componentes principais (cada componente principal gerado é formado por coeficientes que multiplicam os valores originais das variáveis) e do círculo de correlações das variáveis. As variáveis com correlação positiva entre si são agrupadas, e variáveis negativamente correlacionadas entre si são plotadas em quadrantes opostos. Com os resultados obtidos, criou-se gráficos denominados de *biplot*, nos quais foram representadas as classes de variáveis criadas na análise de cluster de variáveis, e o posicionamento das observações de cada grupo cognitivo, considerado em relação as variáveis originais representadas por flechas.

Também se procedeu a uma análise de comparações múltiplas para determinar quais diferenças entre os grupos cognitivos seriam significativas. Para o estudo das associações com a melhora cognitiva e piora cognitiva das variáveis categóricas grupo cognitivo, etnia e sexo produzimos tabelas de contingências, considerando as combinações entre os grupos das variáveis, nas quais aplicou-se o teste exato de Fisher para a verificação da associação dos níveis das variáveis que a constituíam.

O impacto das variáveis gerais na probabilidade, tanto de melhora cognitiva, quanto de piora, foi mensurado através do uso de um algoritmo de *machine learning*, denominado regressão logística. A perspectiva utilizada na avaliação foi a da inferência bayesiana. Basicamente, a regressão logística serve

para modelar a probabilidade de um fenômeno ocorrer ou não. No presente trabalho modelamos a probabilidade de mudança do estado cognitivo ocorrer ou não. Foram ajustados dois modelos, um para melhora cognitiva e outro para piora.

A perspectiva bayesiana foi utilizada por permitir a computação do que se chama distribuição *a posteriori* dos parâmetros associados às variáveis explanatórias. Isso permite calcular a probabilidade da *OR* associada ao parâmetro de interesse, assumir valores particulares, dentro de um intervalo de credibilidade. Para um valor de referência do impacto da *OR*, considerou-se a mediana da distribuição, pelo fato da mediana ser uma medida mais robusta (menos sujeita a variabilidade dos dados) quando comparada à média. Para a estimação das distribuições *a posteriori* dos parâmetros de interesse, utilizou-se o método Markov Chain Monte Carlo, considerando-se 5 cadeias de Markov, 5000 iterações e burnin=500. A medida de convergência utilizada foi o Rhat, que deve estar próximo a 1. O modelo foi implementado no software R através da sintaxe *Just Another Gibbs Sampler*.

Quando fazemos isso não precisamos nos ater a conceitos como o de p-valor e significância e pode-se calcular a probabilidade de cada *OR* assumir determinados valores. Neste estudo, estimou-se a distribuição da *OR* associada a cada variável, considerada quanto a melhora ou piora cognitiva. Se a mediana for maior que 1, considerou-se que esse nível do parâmetro implica em aumentar a chance de conversão de interesse ocorrer, quando comparada a chance de ela não ocorrer. No entanto, os resultados das regressões logísticas estão sob forte influência do número de pacientes avaliados e do grau de subjetividade implicado na análise das variáveis.

4.7 ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da USP n◦ 13640/2015. Os dados foram coletados por entrevistadores treinados nos instrumentos padronizados. O Termo de Consentimento foi devidamente lido, compreendido e assinado por todos os pacientes que manifestaram sua livre escolha em participar do estudo. Não houve conflito de interesse, nem mesmo qualquer tipo de patrocínio para o desenvolvimento do estudo.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Dos 102 sujeitos que concordaram em participar do estudo, 38% eram homens, 62% mulheres, 75% brancos, 10% negros e 15% orientais. A média de idade de todos os participantes foi de 77,61 (DP= 7,6) anos e mediana de 78 anos, sendo a idade máxima de 96 anos e a mínima de 62 anos. A média de escolaridade foi de 12,8 (DP=4,82) anos, e a mediana de 13 anos. Da amostra total, 101 sujeitos fizeram o PET/CT^{18}-FDG, sendo 79% com resultado normal, 12% com padrão DA e 9% com padrão não DA.

Quanto às comorbidades clínicas, 25% da amostra apresentou doenças cardíacas, 19% hipotireoidismo, 47% dislipidemia, 24% diabetes, 56% hipertensão arterial e 10% neoplasias. Na avaliação psiquiátrica, 42% dos indivíduos não possuíam doença mental, 22% apresentavam sintomas de ansiedade, 21% sintomas depressivo, 11% sintomas obsessivos, 4% uso de substâncias e 55% apresentavam alguma queixa relacionada ao sono.

Na análise do NEO FFI-R, as características de personalidade na amostra geral, evidenciaram baixos traços de neuroticismo e abertura, associados à escores medianos de extroversão, amabilidade e conscienciosidade.

5.2 GRUPOS COGNITIVOS

Da amostra total, composta por 102 sujeitos, 25 deles foram classificados como grupo controle, 25 estavam no grupo DCS, 28 eram do grupo CCLNA e 24 foram caracterizados como CCLAM. A Tabela 2 demonstra os dados sobre a caracterização dos grupos da amostra.

Tabela 2 – Caracterização das variáveis numéricas dos diferentes grupos cognitivos

VARIÁVEL	CN (n=25)	DCS (n=25)	CCLNA (n=28)	CCLAM (n=24)	P VALOR
IDADE (anos)					
Média (DP)	80,8 (7,15)	79,08 (5,96)	75,5 (6,41)	76,3 (7,21)	0,07
ESCOLARIDADE (anos)					
Média (DP)	16,08 (3,13)	13,92 (5,16)	11,4 (4,82)	9,7 (3,05)	0,01*
MEEM (pontos)					
Média (DP)	29,24 (0,91)	28,7 (1,38)	28,1 (1,66)	27,2 (2,30)	<0,01*
QI (pontos)					
Média (DP)	116,2 (9,18)	103,9 (10.9)	101 (8,92)	94,7 (8,94)	<0,01*
HADD(pontos)					
Média (DP)	2,6 (2,41)	4,3 (3,06)	4(3,41)	2 (2,69)	0,06
HADANS (pontos)					
Média (DP)	2,7 (2,6)	4,2 (2,47)	3,6 (3,17)	5,1 (2,84)	0,01*

*CN: Cognitivamente normal DCS: Declínio cognitivo subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico QI: Quoeficiente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; * Valores Estatisticamente Significativos.*

Houve diferença significativa entre escolaridade, escores totais do MEEM e QI estimado entre os grupos. Sendo que as médias nestas variáveis foram maiores no grupo CN, com progressiva diminuição dos valores, respectivamente, no grupo de DCS, seguido do CCLNA e CCLAM.

O grupo CCLNA apresentou maior número de mulheres quando comparado aos demais grupos. Também foi significativa a presença de hipertensão em grupos com comprometimento cognitivo (CCLNA e CCLAM) e

DCS, com mais de 50% da amostra acometida pela hipertensão, quando comparado com o grupo de idosos CN.

Quando analisamos a escala HAD observamos que o grupo CN teve menor escore de ansiedade comparativamente aos demais grupos, e o grupo CCLAM apresentou os maiores escores. A Tabela 3 demonstra a frequência das variáveis categóricas, incluindo aspectos de saúde física, mental e características de personalidade.

Tabela 3 – Distribuição das frequências das variáveis categóricas dos diferentes grupos cognitivos

VARIÁVEL	CN (n=25)	DCS (n=25)	CCLNA (n=28)	CCLAM (n=24)	P VALOR
SEXO					
Masculino	44%(11)	52%(13)	18%(5)	42%(10)	
Feminino	56%(14)	48%(12)	82%(23)	58%(14)	0,03*
ETNIA					
Caucasiano	84%(21)	80%(20)	71%(20)	67%(16)	
Negro	8%(2)	8%(2)	7%(2)	12%(3)	0,45
Oriental	8%(2)	12%(3)	22%(6)	21%(5)	
HIPERTENSÃO					
Presente	32%(8)	56%(14)	75%(21)	54%(13)	
Ausente	68%(17)	44%(11)	25%(7)	46%(11)	0,01*
DIABETES					
Presente	12%(3)	24%(6)	25%(7)	29%(7)	
Ausente	88%(22)	76%(19)	75%(21)	71%(17)	0,34
DISLIPIDEMIA					
Presente	36%(9)	40%(10)	57%(16)	58%(14)	
Ausente	64%(16)	60%(15)	43%(12)	42%(10)	0,36
HIPOTIROIDISMO					
Presente	4%(1)	24%(6)	14%(4)	29%(7)	
Ausente	96%(24)	76%(19)	86%(24)	71%(17)	0,09
CARDIOPATIA					
Presente	32%(8)	24%(6)	22%(6)	25%(6)	
Ausente	68%(17)	76%(19)	78%(22)	75%(18)	0,81
NEOPLASIA					
Presente	24% (6)	4%(1)	4%(1)	8%(2)	
Ausente	76%(19)	96%(24)	96%(27)	92%(22)	0,06
PET/CT^{18}-FDG	**(n=24)**	**(n=25)**	**(n=27)**	**(n=22)**	
Normal	83%(20)	72%(18)	85%(23)	77%(17)	
Padrão DA	4%(1)	16%(4)	11%(3)	18%(4)	0,6
Padrao Não DA	13%(3)	12%(3)	4%(1)	5%(1)	
QUEIXA DE SONO					
Ausente	44%(11)	40%(10)	39%(11)	50%(12)	
Presente	56%(14)	60%(15)	61%(17)	50%(12)	0,35

Continua

VARIÁVEL	CN (n=25)	DCS (n=25)	CCLNA (n=28)	CCLAM (n=24)	P VALOR
ABERTURA					
Muito Baixa	8%(2)	12%(3)	20%(6)	25%(6)	
Baixa	40%(10)	24%(6)	40%(12)	50%(12)	
Média	40%(10)	56%(14)	27%(8)	25%(6)	0,17
Alta	12%(3)	8%(2)	13%(4)	0%(0)	
Muito Alta	0%(0)	0%(0)	0% (0)	0%(0)	
AMABILIDADE					
Muito Baixa	0% (0)	4%(1)	0%(0)	0%(0)	
Baixa	20%(5)	16%(4)	22%(7)	34%(8)	
Média	40%(10)	60%(15)	64%(18)	54%(13)	0,43
Alta	32%(8)	20%(5)	12%(4)	12% (3)	
Muito Alta	8%(2)	0%(0)	2%(1)	0%(0)	
CONSCIENCIOSIDADE					
Muito Baixa	0%(0)	0%(0)	2%(1)	4%(1)	
Baixa	8%(2)	16%(4)	9%(3)	9%(2)	
Média	44%(11)	56%(14)	64%(18)	70%(17)	0,52
Alta	40%(10)	28%(7)	20%(6)	17%(4)	
Muito Alta	8%(2)	0%(0)	5%(2)	0%(0)	
EXTROVERSÃO					
Muito Baixa	12%(3)	8%(2)	0%(0)	13%(3)	
Baixa	24%(6)	16%(4)	40%(12)	37%(9)	
Média	40%(10)	68%(17)	45%(13)	42%(10)	0,16
Alta	24%(6)	8%(2)	15%(5)	8%(2)	
Muito Alta	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	
NEUROTICISMO					
Muito Baixa	36%(9)	20%(5)	12%(4)	17%(4)	
Baixa	48%(12)	48%(12)	59%(17)	33%(8)	
Média	16%(4)	32%(8)	24%(7)	33%(8)	0,14
Alta	0%(0)	0%(0)	5%(2)	17%(4)	
Muito Alta	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	
TRANSTORNO MENTAL					
Ausente	60%(15)	44%(11)	50%(14)	17%(4)	
Ansiedade	20%(5)	24%(6)	14%(5)	29%(7)	
Sintomas Depressivo	8%(2)	20%(5)	20%(6)	37%(9)	0,21
Sintomas Obsessivos	8%(2)	12%(3)	10%(3)	13 %(3)	
Uso de Substâncias	4%(1)	0%(0)	6%(2)	4%(1)	

*CN: Cognitivamente Normal DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico; PET/CT^{18}-FDG: Tomografia Computadorizada com 18 – fluordesoxiglicose; * Valores estatisticamente significativos.*

5.3 ANÁLISE DOS COMPONENTES PRINCIPAIS

No intuito de melhor entender a influência das variáveis na evolução dos diferentes quadros cognitivos, usou-se a técnica de análise de componentes principais, otimizando a variância dos dados. A análise de componentes principais foi conduzida para descobrir de que maneira as variáveis se

agrupavam. O primeiro componente (Dim1) contabilizou 16,3% da variância, o segundo (Dim2) 27,8% e o terceiro (Dim3) 10,4%, totalizando um montante de 54,6% da variância total das variáveis. Apesar de os três componentes não captarem 80%, que é considerada uma participação importante na explicação da variância dos dados originais, essa análise pode ser utilizada como ferramenta para compreensão de associações e gerar o círculo de correlação.

Considera-se, no círculo de correlações, que as variáveis com correlação positiva entre si são agrupadas, e, as variáveis negativamente correlacionadas entre si são plotadas em quadrantes opostos. A distância entre a variável e a origem do gráfico mede a qualidade da variável.

Neste contexto, através do círculo de correlações, verificamos que os escores de depressão e ansiedade da HAD e os de Neuroticismo possuem correlação positiva e que são opostas aos escores de Conscienciosidade, Amabilidade e Extroversão. Já Abertura, Escolaridade, QI Estimado e outras variáveis cognitivas formam um outro grupo, como demostrado na Figura 2.

A partir dos resultados da correlação demonstrados na Figura 2, criou-se gráficos denominados de *biplot*, que representam as classes de variáveis nas dimensões e o posicionamento das observações de cada grupo cognitivo.

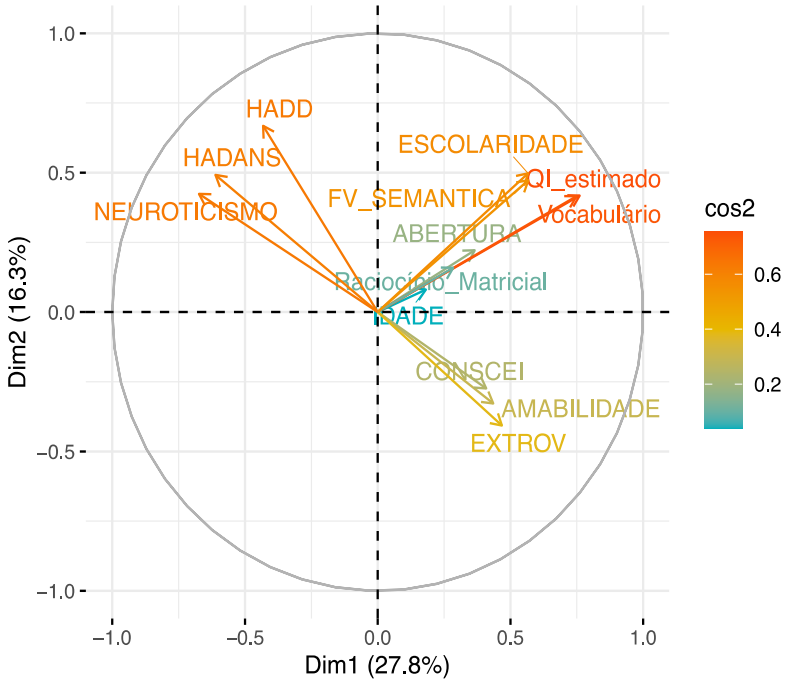

Figura 2. Círculo de Correlações baseado nas Dimensões dos Componentes Principais

Dim Dimensão: componente principal QI: Quooeficiente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão E Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; FV: Fluência Verbal. Extrov: característica de personalidade Extroversão. Conscei: característica da personalidade Conscienciosidade. Cos2:Cosseno.

A distribuição dos grupos cognitivos nos círculos de correlações resultou na seguinte imagem ilustrada na Figura 3, nos quais o grupo 1 são compostos pelos indivíduos CN, o grupo 2 pelos indivíduos classificados como DCS, o grupo 3 pelos CCLNA, e o grupo 4 compostos pelos CCLAM.

Pode-se observar que os pacientes com CCLAM têm sua área deslocada para o vetor do Neuroticismo, Ansiedade e Depressão, sinalizando que estes apresentam predominantemente tais características. Já o grupo CN apresenta predominância sobre a dimensão de Escolaridade, QI estimado e Abertura. Os outros dois grupos (CCLNA e DCS) apresentam importante intersecção de áreas entre si, dispersando-se entre os quadrantes.

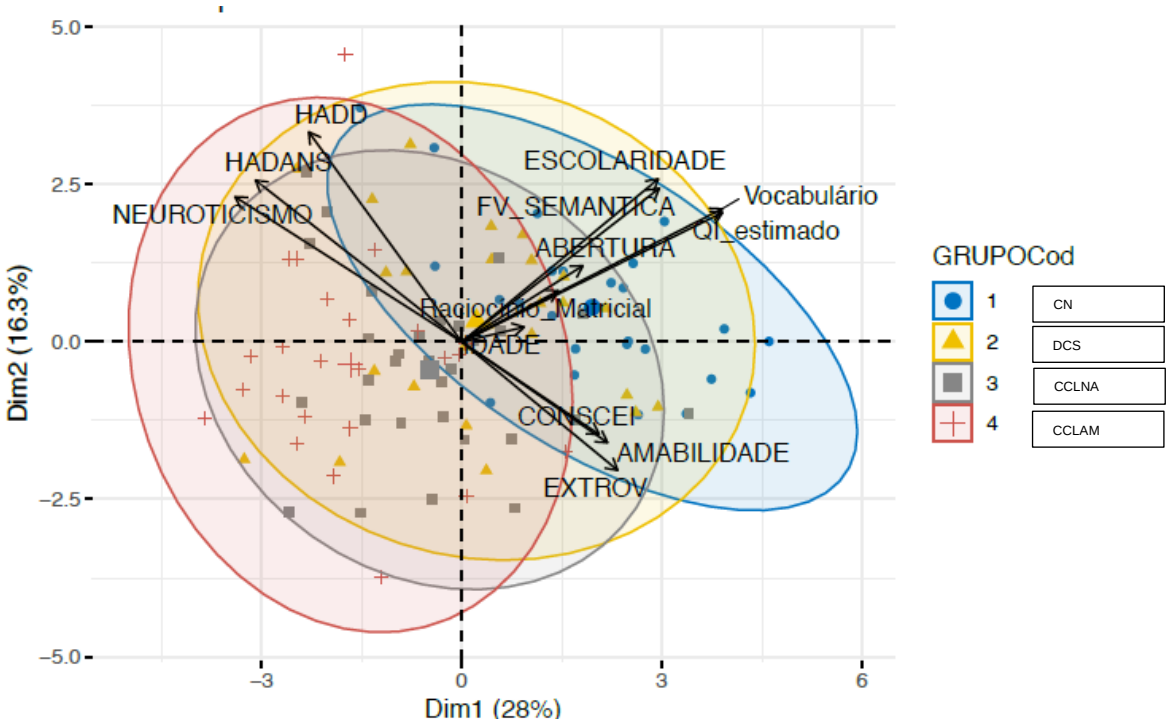

Figura 3. Área de Projeção dos Grupos Cognitivos nas Dimensões dos Componentes Principais

Dim Dimensão: componente principal QI: Quooeficiente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; FV: Fluência Verbal. Extrov: característica de personalidade Extroversão. Conscei: característica da personalidade Conscienciosidade. CN: Cognitivamente Normais Declínio Cognitivo Subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico. GrupoCod: Grupos Cognitivos.

Ainda fazendo a análise exploratória dos dados, realizamos as análises de correlações através do uso do coeficiente de correlação de Spearman e as significativas estatísticas, que estão demostradas na Figura 4 a seguir.

As variáveis que demonstraram forte correlação (Corr) e significância estatística (p <0,05) foram: QI estimado e Vocabulário (Corr 0,79; p< 0,01); QI estimado e Fluência Semântica (Corr 0,55; p< 0,01); Vocabulário e Fluência Semântica (Corr 0,62; p< 0,01); Escolaridade e QI estimado (Corr 0,55; p< 0,01); e Escolaridade e Vocabulário (Corr0,56; p< 0,01). Facilmente, compreende-se a convergência entre Escolaridade, a principal forma de reserva cognitiva, e

melhores desempenhos em testes que avaliam a capacidade semântica e de linguagem, na avaliação da inteligência.

Também se mostrou aclarada a relação entre escores da HADANS e HADD (Corr 0,62 p< 0,01) e HADANS e Neuroticismo (Corr 0,59 p< 0,01), ambas esferas do sofrimento psíquico caracterizado pela baixa capacidade de lidar com estresse psicológico.

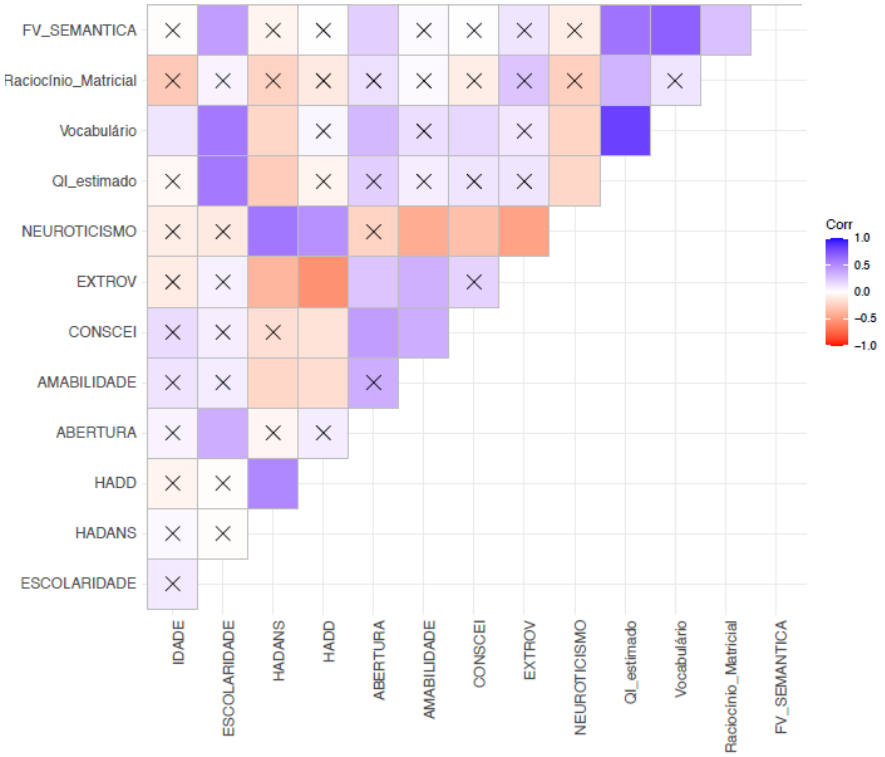

Figura 4. Demonstração Gráfica da Correlação das Variáveis e Significância Estatística

Dim Dimensão: componente principal QI: Quociente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; FV: Fluência Verbal. Extrov: característica de personalidade Extroversão. Conscei: característica da personalidade Conscienciosidade.

5.4 Amostra dos Pacientes Acompanhados por 24 meses

Dos 102 sujeitos que concordaram em participar do estudo, 65 completaram todas as fases. No entanto, 37 indivíduos não conseguiram finalizar a segunda avaliação neuropsicológica por conta da pandemia do Coronavírus ou por indisponibilidade de reavaliação. Na figura 5 é possível observar as porcentagens de mudança de classificação entre os grupos e a heterogeneidade da trajetória cognitiva desse idosos nos 24 meses subsequentes.

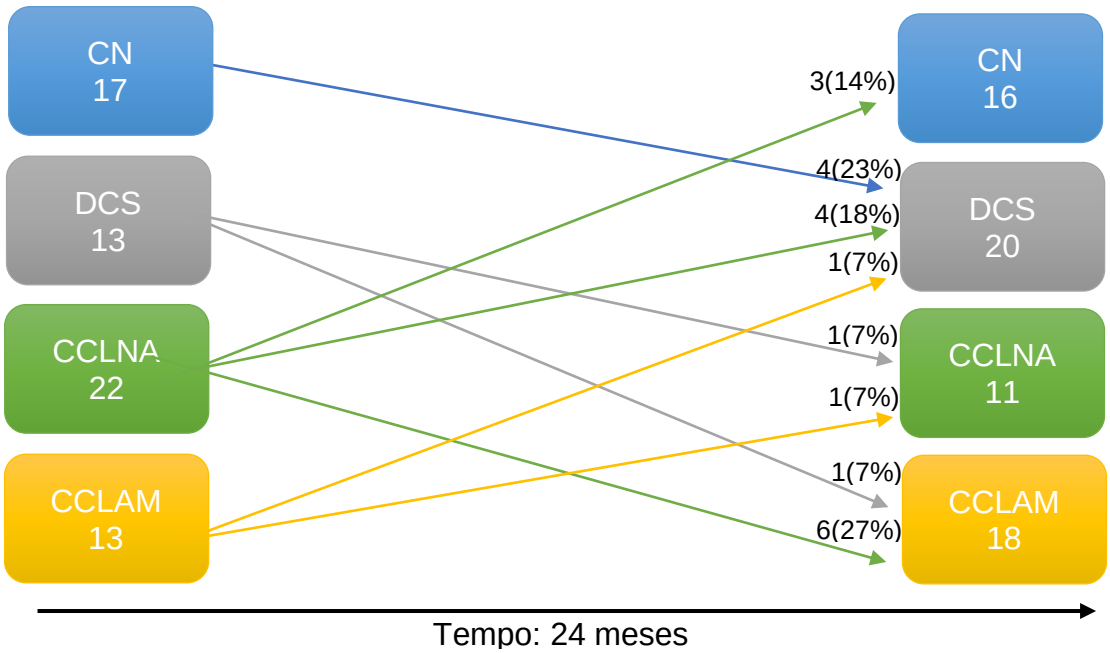

Figura 5. Demonstração da Heterogeneidade das Trajetórias Cognitivas dos Idosos Acompanhados por em 24 meses

DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico; CN: Cognitivamente Normal DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo.

Considerando o principal desfecho proposto pelo estudo, de apurar quais características dos indivíduos modificam a classificação cognitiva após dois anos de seguimento, verificou-se diversas variáveis relacionadas a melhora e piora cognitiva como descrito nas tabelas a seguir.

Tabela 4 – Inferência das variáveis numéricas quanto a evolução positiva após 24 meses

VARIÁVEL	MELHORA COGNITVA Conversão Positiva NÃO	SIM	P VALOR
IDADE (anos)			
Média (IC)	78.49 (76.44:80.55)	77.44 (72.29:82.6)	0,67
ESCOLARIDADE (anos)			
Média (IC)	13.09(11.8:14.38)	10.89 (7.29:14.48)	0,15
MEEM (pontos)			
Média (IC)	28.35 (27.89:28.81)	28.44 (27.28:29.6)	0,95
QI ESTIMADO (pontos)			
Média (IC)	103.53 (100.03:107.03)	104.56 (97.83:111.28)	0,84
HADD			
Média (IC)	3.82 (2.94:4.71)	3.22 (1.85:4.6)	0,97
HADANS			
Média (IC)	4.1 (3.29:4.91)	2.67 (0.95:4.39)	0,16

*IC; intervalo de confiança; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; QI: Quoeficiente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; *Valores estatisticamente significativos.*

Tabela 5 – Inferência das variáveis categóricas quanto a evolução positiva após 24 meses

VARIÁVEL	MELHORA COGNITVA Conversão Positiva NÃO	SIM	P VALOR
SEXO (n= 65)			
Masculino (n=23)	96%(22)	4%(1)	
Feminino (n=42)	81%(34)	19%(8)	0,14
ETNIA (n= 65)			
Caucasiano (n=49)	85%(42)	67%(7)	
Negro (n=7)	100%(7)	0%(0)	0,87
Oriental (n=9)	78%(7)	22%(2)	
HIPERTENSÃO (n=65)			
Presente(n=34)	85%(29)	15%(5)	
Ausente (n=31)	87%(27)	13%(4)	0,99
DIABETES (n=65)			
Presente (n=13)	85%(11)	15%(2)	
Ausente (n=52)	86%(45)	14%(7)	0,99
DISLIPIDEMIA (n=65)			
Presente (n=26)	81%(21)	19%(5)	
Ausente (n=39)	90%(35)	10%(4)	0,5
HIPOTIROIDISMO (n=64)			
Presente (n=11)	73%(8)	27%(3)	
Ausente (n=53)	89%(47)	11%(6)	0,2
CARDIOPATIA (n=65)			
Presente (n=17)	82%(14)	18%(3)	
Ausente (n=48)	87%(42)	13%(6)	0,7
NEOPLASIA (n=65)			
Presente (n=5)	100%(5)	0	
Ausente (n=60)	85%(51)	15%(9)	0,99

Continua

VARIÁVEL	MELHORA COGNITVA Conversão Positiva		P VALOR
	NÃO	SIM	
PET/CT^{18}-FDG (n=64)			
Normal (n=47)	83%(39)	17%(8)	
Padrão da (n=11)	91%(10)	9%(1)	0,7
Padrao Não DA (n=6)	100%(6)	0	
TRANSTORNO MENTAL (n=65)			
Ausente (n=30)	87%(26)	13%(4)	
Ansiedade (n=14)	93%(13)	7%(1)	
Sintomas. Depressivo (n=10)	80%(8)	20%(2)	0,7
Sintomas Obsessivos (n=7)	86%(6)	14%(1)	
Uso de substancias (n=4)	75%(3)	25%(1)	
ABERTURA (n=65)			
Muito Baixa (n=11)	82%(9)	18%(2)	
Baixa (n=22)	82%(18)	18%(4)	0,81
Média (n=24)	91%(22)	9%(2)	
Alta (n=8)	87%(7)	13%(1)	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0)	
AMABILIDADE (n=65)			
Baixa (n=13)	85%(11)	15%(2)	
Média (n=35)	83%(29)	17%(6)	0,9
Alta (n=14)	93%(13)	7%(1)	
Muito Alta (n=3)	100%(3)	0	
CONSCIENCIOSIDADE (n=65)			
Muito Baixa (n=2)	100%(2)	0	
Baixa (n=5)	80%(4)	20%(1)	
Média (n=36)	86%(31)	14%(5)	0,93
Alta (n=20)	85%(17)	15%(3)	
Muito Alta (n=2)	100%(2)	0	
EXTROVERSÃO (n=65)			
Muito Baixa (n=5)	100%(5)	0	
Baixa (n=21)	86%(18)	14%(3)	
Média (n=25)	84%(21)	16%(4)	0,99
Alta (n=14)	86%(12)	14%(2	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0))	
NEUROTICISMO (n=65)			
Muito Baixa (n=17)	88%(15)	12%(2)	
Baixa (n=27)	81%(22)	19%(5)	
Média (n=18)	89% (16)	11%(2)	0,9
Alta (n=3)	100%(3)	0%(0)	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0)	
GRUPO COGNTIVO (n=65)			
CN (n=17)	100%(17)	0	
DCS (n=13)	100%(13)	0	0,01*
CCLNA (n=22)	68%(15)	32%(7)	
CCLAM (n=13)	85%(11)	15%(2)	

*CN: Cognitivamente normais; DCS: Declínio cognitivo subjetivo; CCLNA: Comprometimento cognitivo leve não amnéstico; CCLAM: Comprometimento cognitivo leve amnéstico PET/CT^{18}-FDG: Tomografia Computadorizada com 18 – fluordesoxiglicose; * Valores estatisticamente significativos*

A Tabela 5 aprecia a correlação da melhora cognitiva dos pacientes com CCL, que foi mais prevalente no grupo CCLNA (32%) e menos frequente nos CCLAM (15%). Os grupos DCS e CN não apresentaram oscilação para melhora. No tocante da piora cognitiva observamos as Tabelas 6 e 7 na sequência.

Tabela 6 – Inferência das variáveis numéricas quanto a evolução negativa após 24 meses

VARIÁVEL	PIORA COGNITVA Conversão Negativa		P VALOR
	NÃO	SIM	
IDADE (anos)			
Média (IC)	77.6 (75.77:79.44)	81.91 (75.14:88.68)	0,05*
ESCOLARIDADE (anos)			
Média (IC)	12.42 (11.14:13.69)	14.55 (10.94:18.16)	0,27
MEEM (pontos)			
Média (IC)	28.4 (27.92:28.87)	28.18 (27.19:29.17)	0,42
QI ESTIMADO (pontos)			
Média (IC)	104.13 (100.64:107.62)	101.45 (93.91:109)	0,61
HADD			
Média (IC)	3.52 (2.7:4.34)	4.8 (2.42:7.18)	0,25
HADANS			
Média (IC)	3.84 (3.02:4.66)	4.1 (2.24:5.96)	0.62

*IC; intervalo de confiança; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; QI: Quoeficiente de Inteligência; HADANS: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Ansiedade; HADD: Questionário Rastreio de Depressão e Ansiedade Hospitalar Âmbito Depressão; *Valores estatisticamente significativos.*

Tabela 7 – Inferência das variáveis categóricas quanto a evolução negativa após 24 meses

VARIÁVEL	PIORA COGNITVA Conversão Negativa		P VALOR
	NÃO	SIM	
SEXO (n= 65)			
Masculino (n=23)	70%(16)	30%(7)	
Feminino (n=42)	88%(37)	12%(5)	0,09
ETNIA (n= 65)			
Caucasiano (n=49)	79%(39)	21%(10)	
Negro (n=7)	86%(6)	4%(1)	0,85
Oriental (n=9)	88%(8)	12%(1)	
HIPERTENSÃO (n=65)			
Presente (n=34)	23%(8)	77%(26)	
Ausente (n=31)	87%(27)	13%(4)	0,35
DIABETES (n=65)			
Presente (n=13)	85%(11)	15%(2)	
Ausente (n=52)	81%(42)	19%(10)	1
DISLIPIDEMIA (n=65)			
Presente (n=26)	77%(20)	23%(6)	
Ausente (n=39)	84%(33)	16%(6)	0,52

Continua

VARIÁVEL	MELHORA COGNITVA Conversão Positiva NÃO	SIM	P VALOR
HIPOTIROIDISMO (n=64)			
Presente (n=11)	100%(11)	0	
Ausente (n=53)	77%(41)	23%(12)	0,1
CARDIOPATIA (n=65)			
Presente (n=17)	70%(12)	30%(5)	
Ausente (n=48)	85%(41)	15%(7)	0,16
NEOPLASIA (n=65)			
Presente (n=5)	80%(4)	20%(1)	
Ausente (n=60)	81%(49)	19%(11)	1
PET/CT^{18}-FDG (n=64)			
Nornal (n=47)	81%(38)	19%(9)	
Padrão DA (n=11)	91%(10)	9%(1)	0,51
Padrão NÃO DA (n=6)	67%(4)	33%(2)	
TRANSTORNO MENTAL (n=65)			
Ausente (n=30)	73%(22)	27%(8)	
Ansiedade (n=14)	93%(13)	7%(1)	
Sintomas Depressivos (n=10)	80%(8)	20%(2)	0,44
Sintomas Obsessivos (n=7)	100%(7)	0	
Uso de Substâncias (n=4)	75%(3)	25%(1)	
ABERTURA (n=65)			
Muito Baixa (n=11)	64%(7)	36%(4)	
Baixa (n=22)	95%(21)	5%(1)	
Média (n=24)	92%(22)	8%(2)	0,0005*
Alta (n=8)	37%(3)	63%(5)	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0)	
AMABILIDADE (n=65)			
Muito Baixa (n=0)	0%(0)	0%(0)	
Baixa (n=13)	85%(11)	15%(2)	
Média (n=35)	77%(27)	23%(8)	0,4
Alta (n=14)	93%(13)	7%(1)	
Muito Alta (n=3)	67%(2)	33%(1)	
CONSCIENCIOSIDADE (n=65)			
Muito Baixa (n=2)	100% (2)	0	
Baixa (n=5)	60%(3)	40%(2)	
Média (n=36)	83%(30)	17%(6)	0,35
Alta (n=20)	85%(17)	15%(3)	
Muito Alta (n=2)	50%(1)	50%(1)	
EXTROVERSÃO (n=65)			
Muito Baixa (n=5)	80%(4)	20%(1)	
Baixa (n=21)	76%(16)	24%(5)	
Média (n=25)	84%(21)	15%(4)	0,9
Alta (n=14)	86%(12)	14%(2)	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0)	
NEUROTICISMO (n=65)			
Muito Baixa (n=17)	77%(13)	23%(4)	
Baixa (n=27)	85%(23)	15%(4)	
Média (n=18)	78%(14)	22%(4)	0,79
Alta (n=3)	100% (3)	0%(0)	
Muito Alta (n=0)	0%(0)	0%(0)	
GRUPO COGNTIVO (n=65)			
CN (n=17)	76%(13)	24%(4)	
DCS (n=13)	86%(11)	15%(2)	0,24
CCLNA (n=22)	73%(16)	27%(6)	
CCLAM (n=13)	100%(13)	0%(0)	

CN: Cognitivamente Normais DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico;

*PET/CT^{18}-FDG: Tomografia Computadorizada com 18 – fluordesoxiglicose; * Valores estatisticamente significativos.*

Os dados obtidos pelo acompanhamento longitudinal, demostrados nas Tabelas 6 e 7, sugerem que a piora cognitiva foi associada com as variáveis Idade e Abertura. A idade mais avançada aumenta o risco de deterioração cognitiva e o interesse pelo novo e pela arte, em proporções muito baixas ou altas, também podem prever a conversão negativa da cognição.

Utilizamos as variáveis de Abertura, Grupos Cognitivos e Idade para estimar a *OR,* já que foram esses elementos que indicaram associação com a conversão cognitiva. Basicamente, a regressão logística bayesiana serve para modelar a probabilidade de um fenômeno ocorrer ou não. No presente trabalho modelamos a probabilidade de a conversão ocorrer (piora cognitiva) ou reversão (melhora cognitiva).

Na Tabela 8 e 9 os valores 2,5%, 50% e 97,5% são os quantis, e usamos o quantil 50% (mediana) como medida robusta da *OR*. Se a mediana for maior que 1, dizemos que esse nível do parâmetro implica em aumentar a chance de a conversão de interesse ocorrer quando comparada a chance de não ocorrer. O intervalo de credibilidade utilizado permite dizer que 95% dos valores reais da *OR* estariam entre os valores representados pelos quantis 2,5 e 97,5.

Assim, podemos verificar que os valores de *OR* da idade para conversão negativa estão entre 0,99 e 1,2, com mediana de 1,09. Esse dado indica que o efeito da Idade é no sentido de aumentar a probabilidade de conversão em 9%. Em sentido contrário, ser classificado no grupo CCLNA aumenta em 39% a chance de reversão cognitiva (vide Tabela 8). No entanto, características de personalidade relacionadas a Abertura, que se demostrou estatisticamente

significante no estudo de associações para diferenciar os indivíduos que converteram e os que não converteram (Tabela 7), não evidenciou adequando intervalo de credibilidade para validar seu uso. A análise de regressão logística bayesiana para as variáveis com p-valor <0,05 no estudo de associação encontra-se nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8- Regressão logística bayesiana das variáveis Abertura e Idade. estimando Odds Ratio (OR) para piora cognitiva

PIORA COGNITIVA (CONVERSÃO NEGATIVA) QUANTIS			
VARIÁVEIS	**2,5%**	**MEDIANA**	**97,5%**
ABERTURA			
Muito Baixa	0,60	**1,09**	2,0
Baixa	0,45	0,81	1,4
Média	0,48	0,87	1,5
Alta	0,74	**1,33**	2,4
IDADE	0,99	**1,09**	1,2

Tabela 9- Regressão logística bayesiana dos Grupos Cognitivos estimando Odds Ratio (OR) para melhora cognitiva

MELHORA COGNITIVA (CONVERSÃO POSITIVA) QUANTIS			
VARIÁVEIS	**2,5%**	**MEDIANA**	**97,5%**
GRUPOS COGNTIVOS			
CN	0.66	0,81	1,0
DCS	0,70	0,86	1,1
CCLNA	1,14	**1,39**	1,7
CCLAM	0.83	1,03	1,3

CN: Cognitivamente Normais; DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo; CCLNA: Comprometimento Cognitivo Leve Não Amnéstico; CCLAM: Comprometimento Cognitivo Leve Amnéstico.

Isso posto, é possível compreender que há uma grande variabilidade em relação aos impactos que os níveis das características de Personalidade têm na probabilidade de mudança cognitiva. O fenômeno da incerteza acerca do real impacto da variável na probabilidade de mudança cognitiva tende a ser menor para variáveis cuja objetividade de medida possa ser maior, como a idade.

6. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostraram que os idosos com maior nível de escolaridade são os que, também, tem melhor classificação cognitiva e menores comorbidades cardiovasculares. Independente do grupo cognitivo, o seguimento de 24 meses indicou que os indivíduos mais idosos têm maior risco de evoluírem negativamente na esfera intelectual e sob outra perspectiva, os indivíduos que exercem de forma moderada as experiências de vida de forma criativa e flexível, evoluem mais lentamente para o declínio cognitivo.

Os dados do atual estudo corroboram achados de outras pesquisas populacionais, de países em que a baixa posição socioeconômica também está associada a cognição. Num estudo grego, iniciado em 2018, e com pretensão de seguimento por 10 anos, cujos participantes eram, predominantemente mulheres (54%), com média de 64 anos de idade e com cerca de 12 anos de escolaridade, ficou evidenciada a maior incidência de comorbidades física e pior escores no MEEM em idosos com CCL, quando comparado aos indivíduos normais.[111] Outro seguimento de um ano, realizado na Malásia, mostrou que os CCL eram significativamente mais velhos do que os normais, e com escolaridade mais baixa. Além disso, idosos normais que se submetiam a maior estimulação cognitiva apresentaram 7% menos chance de evoluir para CCL.[112] Por fim, noutro trabalho transversal, com base populacional da China, ficou evidente que a hipertensão é um fator de risco significativamente relacionando-se ao CCL com valores de OR de 1,62.[113]

Em relação aos traços de personalidade, diversos estudos demostram que a acentuação de características como neuroticismo, excentricidade,

diminuição da extroversão e alterações na aceitação, não estão associadas ao envelhecimento em si, mas sim a um funcionamento inadequado e disfuncional frente às atividades de vida diária.[66] As mudanças em traços de personalidade, ou seja, na forma de reagir a certos eventos de vida, parecem ocorrer cerca de dois anos antes de um diagnóstico de demência, o que torna provável que tais mudanças possam ser sintomas anteriores do processo da doença.[80]

Muitos estudos com indivíduos com CCL demostram que os escores de Neuroticismo, computado pelo instrumento de personalidade NEO-PI-R, aumentaram e os de Abertura diminuíram naqueles que progrediram para a demência.[114,115,116] Mais especificamente, num seguimento de dois anos, observou-se que, entre 510 indivíduos saudáveis com cerca de 51 anos de idade, os escores de Neuroticismo aumentaram e os de Abertura diminuíram nos casos de CCL que evoluíram para demência.[70,78]

Outra relação foi elucidada num recorte transversal, com 44 indivíduos CN, 57 pacientes com CCL e 9 com DA, quando a característica de Abertura se correlacionou positivamente com a pontuação do MEEM. Ou seja, nesse estudo quanto maior a pontuação na característica comportamental de interesse pelo conhecimento, curiosidade e busca por novidades, maior a pontuação na avaliação cognitiva. Tal fato pode ser compreendido considerando-se que os traços de personalidade contribuem para o incremento da reserva cognitiva, influenciando indiretamente o desenvolvimento da patologia cerebral.[77,119]

Esta relação entre Abertura e proteção cognitiva foi verificada por diversos estudos longitudinais, em idoso normais, reforçando o raciocínio de que indivíduos com maior Abertura tendem a se envolver em uma variedade de atividades cognitivas, sociais e físicas em decorrência de sua personalidade,

afetando assim, suas escolhas e estilo de vida, inclusive de comportamentos de proteção à saúde.[117,118,119]

No entanto, até onde sabemos, poucos estudos investigaram a relação longitudinal entre traços de personalidade e funcionamento cognitivo de maneira semelhante ao presente trabalho, que compara os diferentes tipos de CCL, os DCS e os idosos CN em uma população heterogenia como a brasileira.[77,79,120,121,122]

De natureza contrária às outras pesquisas, nesta amostra, não ficou estatisticamente clara a participação dos SNP na evolução para demência, nem tampouco a presença desses sintomas otimizou a sensibilidade diagnóstica de alterações cognitivas. Tal resultado pode ser compreendido quando se considera os critérios de inclusão e exclusão do estudo, a partir dos quais, foram mantidos idosos em uso de antidepressivos (e, portanto, idosos com sintomas de ansiedade e depressão em tratamento), e, retirados os participantes com transtornos psiquiátricos mais proeminentes, no intuito de evitar viés de confundimento.[123,124] Outra possível causa dessa relação não se apresentar de forma expressiva, seria o fato de que os pacientes estudados pareceram estar em fases iniciais do comprometimento cognitivo, e, portanto, num período em que os SNP aparecem de maneira mais discreta.

6.1 ANÁLISE DOS DADOS TRANSVERSAIS: VARIÁVEIS QUE DIFERENCIAM AS CATEGORIAS COGNITIVAS

A literatura é repleta de dados que confirmam que a existência de depressão e ansiedade são indicativos de evolução para demência em

indivíduos idosos, principalmente em pessoas com CCL.[57] Possivelmente, sintomas depressivos e ansiosos levem a piora cogntiva, da mesma forma que alterações neuropatológicas pródromas ao quadro demencial (que ocorrem anos antes da demência clínica) também podem resultar em sintomas de depressão e ansiedade.[125]

A relação entre ansiedade e cognição é complexa. Em adultos mais velhos, a ansiedade se manifesta de forma atípica, caracterizada por inquietação, irritabilidade, dificuldade de tomada de decisões e falta de concentração, aspectos estes, essenciais para uma boa avalição cognitiva, e que, portanto, podem alterar resultados neuropsicológicos ou cognitivos. Além disso, alguns estudos relacionam a ansiedade e angústia como capazes de levar a efeitos tóxicos por estresse crônico ao sistema límbico, que reduzem os fatores neurotróficos e levam à infamação sistêmica, ocasionando o aparecimento de sintomas cognitivos.[57,23]

Na amostra estudada, os pacientes com CCLAM apresentaram maiores índices no escore de triagem de ansiedade (HADANS), sendo que a presença de tais sintomas foi capaz de diferenciar o grupo dos demais, corroborando dados de literatura, que demonstram que idosos com CCL e sintomatologia ansiosa apresentam um risco aumentado de progredir para demência ao longo dos anos.[125,126] Liew, em 2020, demostrou que a ansiedade prediga também a ocorrência de CCL (OR= 1,7; IC= 1,38-2,6; p<001), além da demência (OR=1,57; IC=1,02-2,42; p=0,04).[127,128,129] Tal fato sugere que os sintomas de ansiedade em CCL possa ser uma resposta às fases iniciais de deterioração cognitiva e que por sua vez os sintomas depressivos são um sinal pré-clínico relacionado a mecanismos neuropatológicos cerebral.[130,131,132,133]

Sendo assim, é provável que os sujeitos dessa amostra, classificados como CCLAM, padeçam dos maiores índices de ansiedade como sinalização do declínio cognitivo em fase bastante precoce. Além desse aspecto, outros fatores de risco foram detectados neste mesmo grupo, tal como possuírem menor escolaridade e menor ensejo de reversão do quadro por apresentarem queixas amnésticas. Vale considerar ainda o fato de que indivíduos mais ansiosos são também os que têm estilo de vida menos saudável, com maior frequência de tabagismo, obesidade e sedentarismo, todos fatores de risco para demência.[129,134]

Sob esse mesmo prisma, é possível entender por qual motivo a hipertensão arterial foi a comorbidades capaz de diferenciar os idosos CN dos demais grupos. É possível que os indivíduos cognitivamente intactos apresentem um estilo de vida mais saudável, e assim, diminuam a chance de apresentar hipertensão. A hipertensão arterial persistente, principalmente quando a mesma ocorre na meia idade, está associada ao aumento do risco de demência, pois a pressão arterial elevada causa danos microvasculares cerebrais que reduzem a substância branca e o volume cerebral total, e por consequência, a reserva cognitiva.[43] Sendo assim, alguns pesquisadores descreveram que uma importante redução da pressão diastólica em indivíduos com CCL pode promover a reversão para a normalidade.[5,125]

Observou-se que a distribuição por sexo para os grupos CN, DCS e CCLAM foi relativamente homogênea, exceto no grupo CCLNA, no qual houve a presença significativa de mulheres (82%) em relação aos homens. Essa característica já foi descrita por outros pesquisadores, que afirmaram existir uma maior prevalência de mulheres entre os CCLNA.[134,135] Apesar de estudos

anteriores, ainda não se sabe o motivo da preferência feminina ao grupo de CCLNA, mas se supõe que a explicação esteja na sua etiologia, que pode incluir problemas que acometem predominantemente pessoas do sexo feminino, tais como distúrbios do sono e sofrimento psíquicos.[136,137]

Os resultados da análise dos dados estabelece a coerência entre maior escolaridade, maior QI, maior nível de MEEM e melhor desempenho na avalição neurpsicológica. Assim, pode-se afirmar que, piores resultados cognitivos ocorrem nos indivíduos com menor escolaridade, sendo tal fato observado nesse estudo, em que os indivíduos do grupo CCL mostraram menor índice de escolaridade (média 11,4 a 9,7 anos) quando comparados com os DCS e CN (média 16 a 13,9 anos). [138] Essa relação ocorre pois os anos de educação formal têm efeito direto sobre o desenvolvimento e a função cerebral, influenciando a reserva cerebral e também a reserva cognitiva.[139] Níveis mais elevados de educação, alcançados antes que o cérebro atinja o platô da plasticidade (durante a adolescência), é uma das principais formas de reduzir o risco para demência, pois aumenta a reserva cerebral por meios neuronais. Porém, a pobreza e desigualdade social são obstáculos importantes desse atributo, principalmente nos paises em desenvolvimento, como o nosso.[138]

Atualmente, considera-se que a reserva cogntiva esteja predominantemente envolvida na preservação da cognição, mesmo nos casos de patologias cerebrais, em que a reserva cognitiva atua como promotora da capacidade de adaptar-se, em termos neuronais, à perda neuronal.[140] A reserva cognitiva pode ser quantificada pelos anos de educação, complexidade ocupacional e frequência de atividades de lazer. Sendo assim, é um processo ativo, que pode ser refinado com a estimulação cognitiva, experiências ao longo

da vida e desafios físicos, que muito se relacionam com a motivação, interesse e intensidade de esforço, características que decorrem dos traços de personalidade.[140,141]

Como observado na descrição dos resultados desta pesquisa, a análise dos componentes principais demostrou que as variáveis se correlacionam, possibilitando a formação do círculo de correlações. Observa-se que os elementos HADD, HADANS e Neuroticismo possuem correlação positiva e, tipicamente, representam conteúdos afetivos e emocional. Esses itens são opostos a Conscienciosidade, Amabilidade e Extroversão que enfatizam tópicos relacionados a hábitos, atitudes e valores. Diferente dos dois anteriores, os componentes Abertura, Escolaridade, QI Estimado, Vocabulário, Fluência Verbal Semântica e Raciocino Matricial representam itens cognitivos e reflexivos.[83,142]

Habilidades cognitivas, autoconhecimento e comportamentos interagem continuamente. Assim, os traços de personalidade estão relacionados a habilidades cognitivas, como gerenciamento do tempo e busca de informações, bem como habilidades cognitivo-sociais, como a interação social.[141] Algumas tentativas recentes de vincular habilidades cognitivas e personalidade foram inspiradas na teoria de investimento de Cattell. De acordo com essa teoria, a inteligência cristalizada (decorrente das experiências) emerge das habilidades fluídas (como a capacidade de raciocínio), dependendo da motivação e do interesse investido, que envolve a presença de características da personalidade como Abertura. Neste contexto, entende-se que as correlações entre personalidade e habilidades cognitivas são usadas para identificar processos não cognitivos que podem direcionar o investimento para a formação intelectual.[140]

O construto Abertura é composto por facetas do intelecto, tais como autoconsciência, capacidade de mudança (flexibilidade) e autonomia. No intelecto observa-se a preferência por novidades, curiosidade intelectual e inclinação por valores não tradicionais. Assim os indivíduos “abertos” são intelectualmente curiosos, sensíveis, com necessidade de variedade, liberal no seu sistema de valores e principalmente criativos.[143]

Quando os indivíduos dos grupos cognitivos são representados no círculo de correlações, observa-se que no “quadrante cognitivo” estão aglomerados os indivíduos CN. Por outro lado, os sujeitos com CCLAM estão, predominantemente, direcionados para a dimensão de “conteúdos afetivos”. A interpretação possível, a partir dessa construção gráfica, é de que indivíduos que estão classificados como CCLAM são também os que tem um estilo de vida mais baseado em preocupação excessivas, ansiedade e depressão. Em contrapartida, os sujeitos CN predispõem a uma essência mais reflexiva e diligente.

Desta forma, a representação traçada pelos resultados desse estudo reforça os achados vigentes: a incidência dos transtornos cognitivos pode ser modificada por fatores de estilo de vida, determinados por traços de personalidade.[115] Possivelmente, porque a personalidade influência as escolhas, a forma como ocorre o gerenciamento de estresse e a manutenção de comportamentos.[144]

6.2 ANÁLISE DOS DADOS LONGITUDINAIS: A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS APÓS 24 MESES DE SEGUIMENTO.

A literatura demostra que a taxa de progressão de indivíduos CN para CCL é de cerca e 4 a 10 % ao ano, aos 65 anos de idade, e, ao adiantar da idade, essa taxa aumenta gradativamente.[145] Estudos em geral observam que a taxa de reversão dos CCL varia de 20 a 50% após 5 anos do início do declínio.[146] No entanto, embora os pacientes com CCL possam progredir para demência, ou voltar a cogniçao normal, uma grande proporção de pacientes permanece clinicamente estável, na faixa de 35% a 67% ao longo de cinco anos, e a taxa de mudança entre os subtipos de CCL (amnéstico e não amnéstico) subsiste em 18% a 30%.[147,148,149]

Com relação aos DCS, encontra-se na literatura que apenas 29% convertem para CCL, sendo que 70% permanecem estáveis por anos. Por outro lado, apenas 1% dos CCL revertem para DCS, sendo que indivíduos com DCS apresentam duas vezes mais risco de converterem para CCL do que os CN.[150, 151] Achados como este possibilitam compreender a dinâmica temporal dos distúrbios neurocognitivos, com estágios progressivos, que inicia nos DCS, evolui para o CCL, e, então, para demência.

No entanto, diferente do esperado, no trabalho atual, não houve progressão do CCL para demência. No sentido contrário, houve regressão dos CCL para o grupo CN (8%), assim como a transformação de CCL para DCS (14%). Ademais, para os CCLNA os dados desse estudo demostram que existe o aumento em 39% na probabilidade de melhora cognitiva nesse grupo (OR=1,39; IC=1,14 – 1,7) após dois anos de observação.

As mudanças classificatórias entre o espectro que inclui, num extremo a cognição normal, e noutro a demência, podem ocorrer por ser o CCL ocasionado por etiologias heterogêneas, com diferentes formas de apreciacão. Assim, até que os mecanismos degenerativos sobressaiam, flutuações entre o espectro são esperadas.[149] Apesar dessa característica, é importante ressaltar que existe uma taxa seis vezes maior de progressão para demência nos indivíduos diagnosticados com CCLAM, o que pode sugerir que os idosos estudados nessa amostra possam ainda estar em etapas iniciais das dificuldades cognitivas.[24]

Quanto às características de personalidade, diversos estudos demostram que idosos com demência e os com CCLAM carregam pontuações significativamente mais baixas de Extroversão, Abertura e Conscienciosidade, quando comparados a pacientes com DCS e CCLNA.[152,153] Caselli et al., em 2018, demostrou que 40% dos CCL que convertiam para demência, apresentavam aumento de 5 pontos nos escores de Neuroticismo e diminuição de 5 pontos da Abertura, em comparação aos que não converteram.[70]

Há evidências robustas de que a personalidade se associa ao risco de declínio cognitivo, tendo sido relatado que diferenças nos escores de personalidade de um desvio-padrão maior em Neuroticismo, ou um desvio-padrão menor em Conscienciosidade, aumentam 20% a incidência de demência.[152] Esses dados corroboram com os encontrados numa metanálise que constatou maior Neuroticismo associado a 13 % mais chance de evoluir para demência, e maior Conscienciosidade como fator protetivo (OR=0,88), mas não foi relatada relação da Abertura com proteção cognitiva.[154]

O Neuroticismo, por verificar a presença de aspectos tais como maior tendência a afetos negativos e ansiedade, podem ter efeitos deletérios sobre a

estrutura e função do cérebro, e, portanto, prejudicar o desempenho cognitivo.[68,155,156] Por outro lado, a Conscienciosidade é um traço de personalidade marcada por autodisciplina, motivação para atingir metas e planejamento.[63,157] Assim, pessoas com essas características tendem a ser mais informadas, organizadas e evitam comportamentos de risco à saúde, o que fundamenta as taxas reduzidas de declínio cognitivo em indivíduos com maiores características de Conscienciosidade.[80,71]

De acordo com os achados deste estudo, a Abertura foi o único traço de personalidade que apresentou uma associação estatisticamente significativa. Observou-se a associação positiva com a regressão (melhora cognitiva) do quadro de CCL nos indivíduos classificados como Não Amnéstico, da mesma forma que, foi evidenciada a correlação entre extremos de Abertura (muito baixa ou alta) a conversão (piora cognitiva).

A Abertura é o traço de personalidade que reflete a criatividade, flexibilidade mental e capacidade de raciocínio abstrato, propriedades impulsionadas pelo aumento da função das redes mesocorticais, que são consideradas como força motriz da evolução humana.[158] Também, de acordo com os dados psicométricos do instrumento utilizado para avaliar a dimensão Abertura (NEO-FFI-R), a faceta denominada “Ideias”, que corresponde à busca de desafios mentais, apresenta a maior carga fatorial (0.790) da dimensão, indicando que esta característica participa de forma mais intensa na definição de Abertura. No estudo de validação brasileira do instrumento, observou-se que a dimensão Abertura se mostrou maior em indivíduos com maior escolaridade, possivelmente devido aos aspectos comportamentais frequentemente presentes em indivíduos que apresentam curiosidade intelectual, imaginação ativa, assim

como independência de julgamento, decorrente da exposição à informações diversificadas. Assim, apesar desta dimensão não apresentar associação direta com a inteligência, mostra estreita correlação com aspectos tais como pensamento divergente, que é essencial para a criatividade. [113,159]

Evidências recentes observaram que tarefas que envolvem imaginação, criatividade, divagação mental e inteligência fluída, pressupõe atividades da conectividade da rede de modo padrão *(Default Mode Network* - DMN*)*.[160] Essas características são inerentes ao traço de personalidade Abertura e muitos estudos evidenciam que a Abertura está relacionada com à proporção da robustez desse estado, de atividade sincronizada, de repouso cerebral em região do cíngulo posterior e pré-frontal.[161,162] Sabe-se, mediante diversos trabalhos de neuroimagem funcional, que a inativação das regiões frontais relacionadas à rede DMN foi observada em participantes com CCL, em comparação com controles, e de forma ainda mais expressiva em pacientes com DA, diferenciando-os significativamente dos grupos com CCL.[160,163]

Quanto aos neurotransmissores envolvidos com o DNM, considera-se que o glutamato tem um papel fundamental na regulação da rede, mas que sistemas monoaminérgicos como dopamina e serotonina também são importantes para sua regulação. Foi relatado que o efeito da dopamina pode ser limitado à porção anterior da DNM e que desempenha um papel adicional na regulação da atividade dessa rede.[164] Coincidentemente, Boot et al., em 2017, demostrou que a Abertura tem uma relação com os circuitos dopaminérgicos, responsáveis por impulsionar os indivíduos na busca de novidades, sendo que os indivíduos ponderadamente “abertos” alcançam um nível ótimo de dopamina no corpo estriado.[120,162]

Desta forma, é possível inferir, que a característica de personalidade Abertura é um produto do adequado funcionamento dopaminérgico na DMN, principalmente da conexão da região frontal, e que, poderia ser, de forma indireta, uma maneira de avaliar a integridade dessas conexões.[163] Essa relação ocorre em forma de U invertido demostrando que, baixas concentrações de dopamina, associava-se a menos pensamento criativo, e, que altas concentrações, também poderia reduzir a criatividade por hipotenacidade e hiper vigilância.[162,164]

A partir desta contextualização, é possível compreender os achados do estudo atual, cuja análise estatística verificou associação entre extremos de Abertura com piora cognitiva.

Em termos comportamentais, estudos prospectivos mostraram que a reversão cognitiva (melhora cognitiva) de idosos com CCL foi significativamente associada ao estilo de vida em que predominava a realização de novas atividades intelectuais, de forma ponderada, como iniciar novos *hobbies*, participar de aulas culturais e se envolver em atividades comunitárias.[5,80]

Em outra perspectiva, também foi proposto que, valores maiores de Abertura não levaram necessariamente a benefícios significativos.[161,163] Apesar de não haver evidências científicas robustas, pode-se aventar que a Abertura em excesso remete a sujeitos menos persistentes, e cujo estilo de vida se modifica constantemente, ocasionando a escassez de rotinas e padrões comportamentais, característica esta, que, em excesso, possivelmente prejudica o estabelecimento de atitudes protetivas a saúde cognitiva como práticas de atividade física e rotinas de sono e alimentação.[114,115] Desta forma, a baixa e alta Abertura dificultariam a manutenção de contatos sociais, do estabelecimento de

novos desafios cognitivos e físicos e da superação das resistências que emergem ao longo da vida.[138,167]

Em relação a outros traços de personalidade, diferentemente do relatado pela literatura, a presente amostra não apresentou o traço de Neuroticismo como fator de associação significativa com a evolucão cognitiva dos indivíduos. Possivelmente, tal achado se deve ao fato de que os idosos da amostra foram, inicialmente, selecionados se após a triagem do HAD, que aborda sintomas depressivos e de ansiedade (conteúdos abordados pela dimensão Neuroticismo).

A Conscienciosidade também não apresentou associação com o desfecho cognitivo positivo dos idosos neste estudo, como seria o esperado de acordo com a literatura. Possíveis explicações para a ausência de associação poderiam ser decorrente de aspectos estatísticos, prejudicados pelo tamanho da amostra (possivelmente insuficiente), e de aspectos inerentes ao processo de avaliação das variáveis, como a falta de objetividade do constructo avaliado pelo instrumento utilizado (viés de informação).

Adicionalmente, com a análise longitudinal dos dados, determinou-se que a probabilidade da piora cognitiva aumenta quanto mais idoso o indivíduo, e, que os idosos com CCLAM melhoram menos que os Não Amnéstico (15%:32%). Esses achados são concordantes aos da literatura vigente, que descreve a idade avançada como risco estabelecido de piora do desempenho cognitivo por maior vulnerabilidade cerebral, e a reversão dos CCL entre 20 a 50% dos casos.[124,125] Sabe-se ainda que, o acometimento de um único domínio nos CCL, aumenta a probabilidade de reverter para cognição normal, e que, indivíduos acometidos

pela dificuldade de memória têm menor probabilidade de reversão quando comparado com o grupo Não Amnéstico.[166,167]

A análise da regressão logística desse estudo apontou que as características de personalidade são frágeis marcadores de probabilidade de mudança cognitiva. Em contraposição, a incerteza acerca do real impacto de variáveis na chance de conversão cognitiva tende a ser menor para medidas mais objetivas e essenciais, tais como idade.

Considerando-se que o avanço da idade requer estruturas básicas de saúde, assim como aspectos necessários para ampliar a reserva cognitiva requerem o acesso à escolaridade, pode-se considerar que, em países com baixa ou média renda como o Brasil, cujo investimento nos fatores de risco essenciais ainda é mais relevante, a avaliação das características de personalidade podem ser ínfimo determinante na mudança cognitiva. Ou seja, em países em que aspectos de saúde e escolaridade ainda não são adequados, certamente, o desenvolvimento de repertórios comportamentais e estilo de vida adequados serão inviabilizados.

Estudos multicêntricos demostram que os fatores de risco modificáveis são responsáveis por até 40% dos casos de demência no mundo, porém essa projeção é de cerca de 60% nos países de baixa e média renda, como em nosso país.[126] Dessa forma, os fatores relacionados a aspectos políticos, econômicos e, em particular, a desigualdade social, reduzem o acesso à recursos básicos que aumentam a importância dos mesmos para potencialmente reduzirem a prevalência de demência.[168] As condições sanitárias ao longo da vida, a educação e os fatores de risco cardiovasculares têm maior valor na

determinação de risco de demência que fatores relacionados com a personalidade no contexto atual para população brasileira.[124]

Resumidamente, embora nossos resultados demonstrem que os traços de personalidade como Abertura são associados a uma boa saúde cognitiva, e estudos anteriores demostram resultados semelhantes, tais dados ainda não são consistentes em determinar que a personalidade possa ser usada como um fator de risco para declínio cognitivo.[169,170] Assim os resultados demostram que fatores com demasiada subjetividade (como os fatores da personalidade) não sustentam o pressuposto estatístico, apesar de demostrarem associação, ou seja, foi observada associação entre as variáveis Abertura e conversão (piora cognitiva), mas de forma menos expressiva do que o encontrado nas variáveis objetivas como a idade e grupo cognitivo.

6.3 PECULIARIDADES DA AMOSTRA

Observou-se que o estudo é prioritariamente composto por mulheres (62%). Tal fato é frequente nas amostras brasileiras, possivelmente pelas mulheres apresentarem maior preocupação com a saúde, aceitarem mais facilmente a ida aos serviços de saúde e, assim, terem maior expectativa de vida.[142] Outra observação relevante dessa amostra é que, em sua maioria, eram da etnia branca (75%), classe que no passado dispunha de mais oportunidades sociais e de estudos, justificando a alta escolaridade encontrada (cerca de 13 anos) quando comparada à população brasileira, que tem índices de 9,06 anos de escolaridade para população geral.[171]

Por fim, não houve benefícios da análise funcional cerebral com o PET/CT^{18}-FDG na presente etapa de nosso estudo. Esse fato pode ter sido resultante de uma inadequada obtenção da amostra (voluntários preocupados com sua cognição ou portadores de sintomas psíquicos e não de disfunções cognitivas), ou, pelo motivo de os pacientes desse estudo estarem em condições prodrômicas demenciais extremamente precoce, na qual ainda não existe alteração de biomarcadores detectados pelos exames de PET/CT^{18}-FDG[172] Apesar disso, sabe-se que o PET/CT^{18}-FDG é um preditor preciso de neurodegeneração em iminente progressão, sendo possível fazer uma previsão de declínio em até três anos após o exame. [173,174,175]

Ainda em relação a personalidade, espera-se que à medida que as pessoas envelheçam, ocorra uma tendencia a diminuir a intensidade de traços tais como Neuroticismo, Extroversão e Abertura a novas experiências, aumentando traços de Amabilidade e senso do dever ou Conscienciosidade em idoso normais.[171,176] No presente estudo as características de personalidade, predominantes na amostra geral, evidenciaram baixos traços de Neuroticismo e Abertura*,* associados a escores medianos de Extroversão*,* Amabilidade *e* Conscienciosidade. No entanto, não há normatização brasileira do instrumento utilizado para a faixa etária estudada, sendo estes dados então analisados com cautela.

6.4 LIMITAÇÕES

Como limitações do trabalho, pode-se pontuar, primeiramente, o baixo poder estatístico da amostra, relativamente pequena. A perda de indivíduos para

a pesquisa ocorreu por diversos fatores, porém, principalmente pelo panorama mundial fomentado pela pandemia do COVID19, que limitou os idosos de realizarem reavaliações e o seguimento longitudinal. Esse também foi o motivo da impossibilidade de realizar três medidas de seguimento, fundamentais para a compreensão longitudinal.

Em segundo lugar, a avaliação da personalidade utilizando o NEO-FFI-R é baseada no autorrelato e com a escala *Likert* de 5 pontos. Essas características tornam os resultados contestáveis, pois possibilita a escolha intencional de dados, geralmente tendendo a escolha no item médio da escala. Modelos de avaliação com itens binários seriam mais apropriados na medição de personalidade, assim como informações fornecidas por um informante ou testes implícitos do comportamento espontâneo.[177] Outra desvantagem em relação ao uso do NEO-FFI-R é que, apesar dos traços de personalidade serem considerados um constructo relativamente estável ao longo do tempo, estudos constataram que algumas características tendem a diminuir e outras tendem a aumentar após os 60 anos de idade, e não possuímos essa particularidade descrita para população brasileira até o momento. No entanto NEO-FFI-R ainda é o inventário de personalidade mais utilizado nas publicações mundiais.

O terceiro item contestável refere-se ao fato de nenhum dos indivíduos converterem para demência no período de seguimento. Provavelmente, a população estudada encontra-se em fase muito precoce neuropatológica, dados corroborados pelos resultados do PET/CT^{18}-FDG normais em 80% da amostra, pela avaliação neuropsicológica, e ainda, com poucas características neuropsiquiátricas capazes de diferenciar os grupos cognitivos.[179]

No futuro, quando os desafios socioeconômicos do nosso país forem ultrapassados, e o aumento global da expectativa de vida com melhor qualidade for possível, talvez a necessidade de esclarecer a relação entre cognição e personalidade seja considerada essencial, já que esta envolve a saúde mental e, portanto, impacta positiva ou negativamente nos comportamentos, estilo de vida, atividade mental, reação ao estresse e qualidade das redes sociais.[71]

7. CONCLUSÕES

O seguimento por 24 meses de indivíduos idosos com diferentes classificações cognitivas, foi capaz de demostrar que, os fatores mais importantes para mudança de agrupamento foram a forma amnéstica do comprometimento cognitivo leve, a idade do participante (quanto mais idoso, menor chance de melhora cognitiva) e características de personalidade relacionadas à Abertura (busca por novidades, criatividade e flexibilidade). Não foram observadas interferências dos sintomas psiquiátricos de forma consistente no desfecho desejado, possivelmente devido ao fato de transtornos psiquiátricos terem sido excluídos da amostra.

8. ANEXOS

ANEXO A - AVALIAÇÃO INICIAL

ID: _____ **Nome:** _____**Data:**_____

RGHC: _____ **Nascimento:**_____ **Idade:** _____

Dominância manual: ○ destro ○ sinistro ○ ambi **Cor:** ○ Branca ○ Parda ○ Preta ○ Amarela

escolaridade (anos): _____ **Profissão que ocupou e se aposentou:**_____

Acompanhante/s: _____ **Reside com:** _____

ANAMNESE: _____

_____

_____

_____

_____

Data do início dos primeiros sintomas : __ Curso progressivo: ○ S N ○ N/A

Alterações do sono:○ S ○ N Se sim, quais:_____

_____

Alterações do humor: ○ S ○ N Se sim, quais:_____

_____

Queixas de ansiedade:○ S ○ N Se sim, quais:_____

_____

Antecedentes pessoais (gerais)
○ **Ausentes**
○ HAS
○ DM
○ Dislipidemia
○ Hipotireoidismo
○ Doenças infecciosas crônicas

Histórico neurológico *(excluir caso algum dos itens positivo)*
S ○ N ○ Diagnóstico de síndrome demencial
S ○ N ○ Epilepsia
S ○ N ○ Trauma de SNC com perda de consciência e/ou lesão estrutural
S ○ N ○ Histórico neurocirúrgico
S ○ N ○ Histórico de AVC (exceto lesões lacunares subcorticais em áreas não estratégicas
S ○ N ○ Histórico de infecções de SNC
S ○ N ○ História de atraso no desenvolvimento
S ○ N ○ Outras doenças neurológicas:
S ○ N ○ Impossibilidade de realização de RM de crânio (próteses metálicas e marcapassos / claustrofobia)

Histórico de transtornos psiquiátricos maiores ***S*** ○ N ○ Se sim relatar
S ○ N ○ Depressão menor – se sim, compensada? S ○ N ○
S ○ N ○ Ansiedade – se sim, compensada S ○ N ○
S ○ N ○ Outras – qual/quais

Histórico de uso de substâncias *(excluir se abuso de álcool ou outras drogas)*
S ○ N ○ Álcool – Se sim, abuso? ***S*** ○ N ○
S ○ N ○ Tabaco – Se sim, ativo? S ○ N ○ Número de anos/maço
S ○ N ○ Outras substâncias – se sim, descritivo: _____

Medicações em uso:

Psicotrópicos
S ○ N ○ Antidepressivos – se sim, dose estável há: _____
S ○ N ○ Benzodiazepinicos (crônico)
S ○ N ○ Indutores não BDZ (crônico)
S ○ N ○ Moduladores de dor crônica
S ○ N ○ Opióides (crônico)
S ○ N ○ Outros:

EXAME NEUROLÓGICO SUMÁRIO:

_____
_____
_____

ALIAÇÃO COGNITIVA:

MEEM: _____

BBRC:

- Memória Incidental: _____
- Memória Imediata: _____
- Aprendizado: _____
- Memória Tardia: _____
- Reconhecimento: _____
- FV Animais: _____
- FV p: _____
- Relógio: _____

HAD
- Ansiedade: _____
- Depressão: _____

IMPRESSÃO CLÍNICA:_____
_____

Preenchimento de critérios de inclusão: S ○ N ○

Ausência de critérios de exclusão: S ○ N ○

CONDUTA_____

◯ **-Laboratoriais primeira consulta:** hemograma completo, ureia, creatinina, TGO, TGP, vitamina D, vitamina B12, TSH e T4 livre e sorologias de sífilis
◯ **Avaliação Neuropsicológica**
◯ **Exame de Imagem**

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME:_____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:_____

DATA DE NASCIMENTO:_____ SEXO ☐ M ☐ F

ENDEREÇO:_____

BAIRRO:_____ CIDADE:_____

CEP:_____TELEFONE(S): _____

RESPONÁVEL LEGAL:_____

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:_____

DATA DE NASCIMENTO:_____ SEXO ☐ M ☐ F

ENDEREÇO:_____

BAIRRO:_____ CIDADE:_____

CEP:_____TELEFONE(S): _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: DISTURBIOS PSIQUIATRICOS E ALTERAÇÕES DE PERSONALIDADE EM INDIVIDUOS COM QUEIXA SUBJETIVA DE MÉMORIA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE . AVALIAÇÃO CLINCA E NEUROIMAGEM

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sonia Maria Dozzi Brucki

CARGO/FUNÇÃO: Médica Neurologista / Professora pós-graduação INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE SP Nº: 62916

PESQUISADOR EXECUTANTE: Silvia Stahl Merlin

CARGO/FUNÇÃO: Médica Neurologista e Psiquiatra INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DO SP Nº125403

UNIDADE DO HCFMUSP: Clinica Neurológica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ⊗ ○ RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO ○ ○ RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do Sujeito de Pesquisa ou Responsável

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

1.DESENHO DO ESTUDO E OBJETIVO:

Essas informações estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária neste estudo que pretende avaliar sintomas psiquiátricos (irritabilidade, depressão, agitação, ansiedade, angustia , insônia) e os traços de personalidade (são jeitos da pessoa lidar com as situações e o jeito de reagir às situações) dos quadros iniciais de demência e avaliar como tais características poderiam influenciar na evolução de pessoas com queixas de memória e comprometimento cognitivo leve. Conhecendo os sintomas iniciais dos quadros demenciais poderemos colaborar com o tratamento dessas pessoas .

2.DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS REALIZADOS, COM SEUS PROPÓSITOS E IDENTIFICAÇÃO DOS QUE FOREM EXPERIMENTAIS E NÃO ROTINEIROS:

Você será submetido a uma avaliação clinica e neuropsicológica através de questionários e consultas medica periódicas . Você fará um exame que avalia o cérebro estrutural do tipo Ressonância magnética do crânio e tomografia por emissão de prótons (PET) cerebral para verificar o metabolismo do cérebro . O exame será realizado no Hospital das Clínicas sem custo algum para você. O questionário possibilitará descrever suas habilidades cognitivas e o seu funcionamento psíquico.

3.RELAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ROTINEIROS E COMO SÃO REALIZADOS:

Você responderá alguns questionários e passará por avalição médica, da cognição e da maneira de levar a vida no Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (Ceredic), que é parte do Hospital das Clínicas . Essas entrevistas ocorreram em aproximadamente cinco encontros com duração máxima de duas horas.

Caso você não possua exame de imagem do crânio e for fazer a ressonância magnética, o exame será realizado no setor de imagem do Instituto de Psiquiatria (IPQ) ou no Instituto de Radiologia (INRAD). Da mesma forma, a tomografia por emissão de prótons (PET) de crânio será realizada no Instituto de Radiologia, no setor de medicina nuclear. Para a ressonância magnética você deitará em uma espécie de cama que se move para dentro de um tubo largo . Durante o exame você ouvirá alguns barulhos fortes , o que indica que o equipamento está funcionando . É necessário permanecer imóvel durante o exame , mas você poderá se comunicar conosco e se for necessário interrompemos o exame para que possa sair do equipamento . O exame de ressonância tem duração de cerca de 30 minutos

No exame de PET (tomografia por emissão de pósiton) haverá a punção de uma veia para injeção de glicose com um composto radioativo que marca a atividade cerebral. A quantidade de radiação que você receberá é pequena e menor que a radiação de um exame de radiografia. É necessário que você esteja em jejum de 8 horas . Apos receber a injeção de glicose radioativa (FDG) permanecerá deitado em repouso em uma sala , por cerca de 60 minutos até a hora do exame . Para o PET você ficará deitado em um equipamento parecido com o da ressonância magnética. As imagens do cérebro serão adquiridas em repouso durante cerca de 30 minutos.

4.DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS NOS PROCEDIMENTOS DOS ITENS 2 E 3:

Você poderá sentir algum desconforto durante os exames de imagem (Ressonância magnética e PET CT) por permanecer em local fechado, já que algumas pessoas têm medo de ambientes fechados (claustrofobia). Caso você sinta desconforto o exame será interrompido imediatamente . Na realização de do PET você sentirá o desconforto da picada de injeção (punção venosa para infusão da substancia marcadora). Podem ocorrer dor no local ou manchas roxas transitórias com a picada. Nos questionários neuropsicológicos você poderá ficar constrangido de responder algumas perguntas , mas poderá se negar a responde-las caso sinta-se desconfortável ou por qualquer outra razão não queira conversar sobre o assunto.

5.BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE:

Rubrica do Sujeito de Pesquisa ou Responsável _____

Alem de você poder colaborar para trazer novos conhecimento para identificar formas precoces de demência , você terá como benefícios o acompanhamento da evolução de suas queixas cognitivas com profissionais de saúde e o recebimento de um exame de imagem que mostra seu metabolismo e estrutura cerebrais. Tais exames de imagem podem ser úteis na comparação futura com outros exames que você possa vir a fazer ao longo de sua vida.

6. RELAÇÃO DE PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS, PELOS QUAIS O PACIENTE PODE OPTAR:

Nenhum.

7.GARANTIA DE ACESSO:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a **Dra Sonia Maria Dozzi Brucki** e a pesquisadora executante é a **Dra Silvia Stahl Merlin** que poderão ser encontradas no endereço Rua Arruda Alvim 206 Cerqueira Cesar, São Paulo, SP. Telefone: 3086 1326. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar. Telefone: 2661-6442 ramais 16, 17,18 ou 20. Fax: 2661-6442 ramal 26. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Direito de Confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

11. Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Rubrica do Sujeito de Pesquisa ou Responsável _____ _

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "DISTURBIOS PSIQUIATRICOS E ALTERAÇOES DE PERSONALIDADE EM INDIVIDUOS COM QUEIXA SUBJETIVA DE MÉMORIA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE . AVALIAÇÃO CLINCA E NEUROIMAGEM".

Eu discuti com a Dra Silvia Stahl Merlin sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar se necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

ASSINATURA DO PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL:

_____ DATA: ____/____/_____

ASSINATURA DA TESTEMUNHA:

_____ DATA: ____/____/_____

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi analfabetos ou portadores de deficiência visual ou auditiva)

(Somente para o responsável pelo projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ DATA: ____/____/_____

Assinatura do responsável pelo estudo

Rubrica do Sujeito de Pesquisa ou Responsável _____ _

ANEXO C - APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISTURBIOS PSIQUIATRICOS E ALTERAÇOES DE PERSONALIDADE EM INDIVIDUOS COM QUEIXA SUBJETIVA DE MÉMORIA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE . AVALIAÇÃO CLINCA E NEUROIMAGEM

Pesquisador: SONIA MARIA DOZZI BRUCKI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47126015.5.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.291.276

Apresentação do Projeto:

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) compreende uma zona de transição entre o envelhecimento saudável e a demência leve sendo as alterações comportamentais de intensa importância nesse grupo . No Brasil estudos populacionais demonstram que a taxa de prevalência de CCL é de 6,1% entre aqueles de 60 anos ou mais. Pessoas acometidas pelo CCL apresentam distúrbios no funcionamento cerebral que são manifestos com déficits cognitivos e comportamentais que podem evoluir para síndromes demenciais ou retornam a normalidade.Maior número de sintomas neuropsiquiátricos estão associados com um aumento da taxa de conversão do CCL para demência . O objetivo do projeto e Avaliar a prevalencia dos sintomas psiquiátricos e alterações de personalidade em paciente com Comprometimento cognitivo Leve. A amostra constituída de 80 pacientes, sendo 20 CCL não amnéstico, 20 pacientes com CCL do tipo amnéstico , 20 pacientes com queixa subjetiva de memória (QSM) e 20 paciente normais. Os pacientes serão classificados nestas categorias após avaliação neuropsicológica formal. Os sujeitos realizarão exame de RM e PET cerebral.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalencia dos sintomas psiquiátricos e alterações de personalidade em paciente com

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Municipio:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

CCL

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos envolvem desconforto na realização de exame RM (claustrofobia) e PET

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com objetivos bem definidos e metodologia adequada. Os pesquisadores responderam a questao referente a orçamento e origem do recurso

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE revisado inclui desconfortos esperados e a linguagem esta clara e compreensivel.

Recomendações:

Sem pendencias

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendencias

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_466109.pdf	24/09/2015 10:04:50		Aceito
Outros	CartaRespostaCep.pdf	24/09/2015 10:02:31	SONIA MARIA DOZZI BRUCKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TcleSilviaCorrigido3.pdf	23/09/2015 22:58:14	SONIA MARIA DOZZI BRUCKI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoSilviaFinal2.pdf	29/08/2015 21:57:58	SONIA MARIA DOZZI BRUCKI	Aceito

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.291.276

Investigador	ProjetoSilviaFinal2.pdf	29/08/2015 21:57:58	SONIA MARIA DOZZI BRUCKI	Aceito
Outros	Sonia Brucki.Silvia.cadastro de pesquisa.13640.0001-3.pdf	13/07/2015 21:00:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.detalhado.Silvia.pdf	03/06/2015 09:42:48		Aceito
Folha de Rosto	Sonia Brucki.Silvia.FR.13640.0001.pdf	03/06/2015 09:33:35		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 22 de Outubro de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ervatti LR, Borges GM, Jardim AP. *Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI*: subsídios para as projeções da população [on-line]. Rio de Janeiro: IBGE; 2015 [citado em 06 Jul 2021]. (Estudos e análises: Informação Demográfica e Socioeconômica; 3). Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf.
2. Miranda, Gabriella Morais Duarte, Mendes, Antonio da Cruz Gouveia e Silva, Ana Lucia Andrade daPopulation aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia [online]. 2016, v. 19, n. 03 [Acessado 6 Julho 2021] , pp. 507-519. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>. ISSN 1981-2256. https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140.
3. César, K. G., Brucki, S. M., Takada, L. T., Nascimento, L. F., Gomes, C. M., Almeida, M. C., Oliveira, M. O., Porto, F. H., Senaha, M. L., Bahia, V. S., Silva, T. B., Ianof, J. N., Spíndola, L., Schmidt, M. T., Jorge, M. S., Vale, P. H., Cecchini, M. A., Cassimiro, L., Soares, R. T., Gonçalves, M. R., … Nitrini, R. (2016). Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer disease and associated disorders*, *30*(3), 264–271.
4. Díaz-Mardomingo, M.D.C.; García-Herranz, S.; Rodríguez-Fernández, R.; Venero, C.; Peraita, H. Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes? *Brain Sci.* 2017, *7*, 111.
5. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Wen W, Draper B, Slavin MJ, Kang K, Lux O, Mather KA, Brodaty H; Sydney Memory, Ageing Study Team. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. PLoS One. 2013;8(3): e59649.
6. von Gunten A, Pocnet C, Rossier J. The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders--a review. Brain Res Bull. 2009 Oct 28;80(4-5):179-91.
7. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR. Trends in the incidence and

prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. Alzheimers Dement. 2011 Jan;7(1):80-93.

8. Marden JR, Tchetgen Tchetgen EJ, Kawachi I, Glymour MM. Contribution of Socioeconomic Status at 3 Life-Course Periods to Late-Life Memory Function and Decline: Early and Late Predictors of Dementia Risk. Am J Epidemiol. 2017 Oct 1;186(7):805-814.
9. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM, Fields J, Roberts RO, Pankratz VS, Aakre J, Cha RH, Rocca WA, Mielke MM, Boeve BF, Devine S, Ivnik RJ, Au R, Auerbach S, Wolf PA, Seshadri S, Petersen RC. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2015 Nov 10;85(19):1712-21.
10. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Arch Intern Med. 2001 Jul 23;161(14):1703-8.
11. David ND, Lin F, Porsteinsson AP; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Trajectories of Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Jan;24(1):70-80.
12. Wilson RS, Krueger KR, Gu L, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Neuroticism, extraversion, and mortality in a defined population of older persons. Psychosom Med. 2005 Nov-Dec;67(6):841-5.
13. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Bienias JL, Bennett DA. Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry. 2007 Oct;64(10):1204-12.
14. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001 Dec;58(12):1985-92.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004 Sep;256(3):183-94.
16. Brucki, Sonia M.D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 2003, v. 61, n. 3B [Acessado 6 Julho 2021], pp. 777-781. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>. Epub 12 Nov 2003. ISSN 1678-4227. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014.

17. 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 Apr;24(4):674-81.
18. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. Arch Neurol. 2009 Sep;66(9):1151-7.
19. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Jack CR Jr, Weiner MW, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. Neurology. 2010 Jul 20;75(3):230-8.
20. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. Arch Neurol. 2005 Jul;62(7):1160-3; discussion 1167.
21. Mitchell AJ, Monge-Argilés JA, Sánchez-Paya J. Do CSF biomarkers help clinicians predict the progression of mild cognitive impairment to dementia? Pract Neurol. 2010 Aug;10(4):202-7.
22. Fratiglioni L, Winblad B, von Strauss E. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. Physiol Behav. 2007 Sep 10;92(1-2):98-104.
23. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA, Gifford KA, Jefferson AL, Jessen F, Katz MJ, Lipton RB, Luck T, Maruff P, Mielke MM, Molinuevo JL, Naeem F, Perrotin A, Petersen RC, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Rodriguez O, Sachdev PS, Saykin AJ, Slavin MJ, Snitz BE, Sperling RA, Tandetnik C, van der Flier WM, Wagner M, Wolfsgruber S, Sikkes SA. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. J Alzheimers Dis. 2015 Sep 24;48 Suppl 1(0 1): S63-86.
24. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. Neurology. 2014 Jan 28;82(4):317-25.
25. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Pilotto A, Argentieri G, Scapicchio PL, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Current

epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Aug;13(8):633-44.

26. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. Clin Geriatr Med. 2013 Nov;29(4):753-72.
27. Jacinto AF, Brucki SM, Porto CS, Arruda Martins Md, Nitrini R. Subjective memory complaints in the elderly: a sign of cognitive impairment? Clinics (Sao Paulo). 2014 Mar;69(3):194-7.
28. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, Vellas B, Touchon J; MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jun;77(6):714-8.
29. Slavin MJ, Sachdev PS, Kochan NA, Woolf C, Crawford JD, Giskes K, Reppermund S, Trollor JN, Draper B, Delbaere K, Brodaty H. Predicting Cognitive, Functional, and Diagnostic Change over 4 Years Using Baseline Subjective Cognitive Complaints in the Sydney Memory and Ageing Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 Sep;23(9):906-14.
30. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004 Sep;256(3):240-6.
31. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, Clark LR, Delano-Wood L, McDonald CR, Nation DA, Libon DJ, Au R, Galasko D, Salmon DP. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improve diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. J Alzheimers Dis. 2014;42(1):275-89.
32. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
33. Begum A, Dewey M, Hassiotis A, Prince M, Wessely S, Stewart R. Subjective cognitive complaints across the adult life span: a 14-year analysis of trends and

associations using the 1993, 2000 and 2007 English Psychiatric Morbidity Surveys. Psychol Med. 2014 Jul;44(9):1977-87.

34. Brigola AG, Manzini CSS, Oliveira GBS, Ottaviani AC, Sako MP, Vale FAC. Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. Dement Neuropsychol. 2015 Jan-Mar;9(1):51-57.
35. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline. Lancet Neurol. 2020 Mar;19(3):271-278.
36. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association. 2017 May;13(5):550-560.
37. Hohman TJ, Beason-Held LL, Resnick SM. Cognitive complaints, depressive symptoms, and cognitive impairment: are they related? J Am Geriatr Soc. 2011 Oct;59(10):1908-12.
38. Stewart R. Subjective cognitive impairment. Curr Opin Psychiatry. 2012 Nov;25(6):445-50. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283586fd8. PMID: 23037961.
39. Beason-Held LL. Subjective Cognitive Decline: Identifying Factors That May Predict Future Dementia. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2018 May;3(5):409-410.
40. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994 Dec;44(12):2308-14.
41. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. Dtsch Arztebl Int. 2011 Nov;108(44):743-50.
42. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Alzheimers Dement. 2017 Apr;13(4):406-418.
43. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN,

Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.

44. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. Alzheimers Dement. 2013 Nov;9(6):657-65.

45. Ausén B, Edman G, Almkvist O, Bogdanovic N. Personality features in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment--early indicators of dementia? Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(6):528-35.

46. Figueiredo, Vera L. M. de e Nascimento, Elizabeth do Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]. 2007, v. 23, n. 3 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 313-318. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722007000300010>. Epub 14 Dez 2007. ISSN 1806-3446.

47. Volkert J, Schulz H, Härter M, Wlodarczyk O, Andreas S. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. Ageing Res Rev. 2013 Jan;12(1):339-53.

48. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG; Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. J Am Geriatr Soc. 2014 Apr;62(4):762-9.

49. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, Agüera-Ortiz L, Sweet R, Miller D, Lyketsos CG; ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016 Feb;12(2):195-202.

50. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, Stella F, Politis A, Leoutsakos J, Taragano F, Kremer J, Brugnolo A, Porsteinsson AP, Geda YE, Brodaty H, Gazdag G, Cummings J, Lyketsos C. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. Int Psychogeriatr. 2010 Sep;22(6):984-94.

51. Folquitto JC, Marques RCG, Tatsch MF, Bottino CMC. Correlation between neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in a population-based sample from São Paulo, Brazil: a preliminary report. Dement Neuropsychol. 2013 Jul-Sep;7(3):258-262.
52. Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto JC, Scalco AZ, Louzã MR. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. Am J Geriatr Psychiatry. 2006 May;14(5):438-45.
53. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, Evans J, Lee M, Porsteinsson A, Lanctôt KL, Rosenberg PB, Sultzer DL, Francis PT, Brodaty H, Padala PP, Onyike CU, Ortiz LA, Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Martin JL, Vitiello MV, Yaffe K, Zee PC, Herrmann N, Sweet RA, Ballard C, Khin NA, Alfaro C, Murray PS, Schultz S, Lyketsos CG; Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area of ISTAART. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. Alzheimers Dement. 2013 Sep;9(5):602-8.
54. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch Neurol. 2004 Aug;61(8):1290-3.
55. Mortby ME, Ismail Z, Anstey KJ. Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. Int Psychogeriatr. 2018 Feb;30(2):221-232.
56. Mortby ME, Burns R, Eramudugolla R, Ismail Z, Anstey KJ. Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Impairment: Understanding the Importance of Co-Morbid Symptoms. J Alzheimers Dis. 2017;59(1):141-153.
57. Gallagher D, Coen R, Kilroy D, Belinski K, Bruce I, Coakley D, Walsh B, Cunningham C, Lawlor BA. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Feb;26(2):166-72.
58. Donati A, Studer J, Petrillo S, Pocnet C, Popp J, Rossier J, von Gunten A. The evolution of personality in patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2013;36(5-6):329-39.

59. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006 May;63(5):530-8.

60. Silva Izabella Brito, Nakano Tatiana de Cássia. Modelo dos cinco grandes fatores da personalidade: análise de pesquisas. Aval. psicol. [Internet]. 2011 Abr [citado 2021 Jul 06]; 10(1): 51-62. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712011000100006&lng=pt.

61. Briley DA, Tucker-Drob EM. Comparing the Developmental Genetics of Cognition and Personality over the Life Span. J Pers. 2017 Feb;85(1):51-64.

62. McAdams DP. The five-factor model in personality: a critical appraisal. J Pers. 1992 Jun;60(2):329-61.

63. Hampson SE, Edmonds GW. A New Twist on Old Questions: A Life Span Approach to the Trait Concept. J Pers. 2018 Feb;86(1):97-108.

64. Allik J. The Almost Unbearable Lightness of Personality. J Pers. 2018 Feb;86(1):109-123.

65. Nakano, Tatiana de Cássia Personalidade: estudo comparativo entre dois instrumentos de avaliação. Estudos de Psicologia (Campinas) [online]. 2014, v. 31, n. 3 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 347-357. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-166x2014000300003>. Epub 14 Out 2014. ISSN 1982-0275.

66. Cipriani G, Borin G, Del Debbio A, Di Fiorino M. Personality and dementia. J Nerv Ment Dis. 2015 Mar;203(3):210-4.

67. Dubois J, Galdi P, Han Y, Paul LK, Adolphs R. Resting-state functional brain connectivity best predicts the personality dimension of openness to experience. Personal Neurosci. 2018 Jul 5;1:e6.

68. Byun MS, Jung JH, Sohn BK, Yi D, Lee JH, Jeon SY, Lee Y, Jung GJ, Lee JY, Kim YK, Shin SA, Sohn CH, Kang KM, Lee DY; KBASE Research Group. Neuroticism, conscientiousness, and in vivo Alzheimer pathologies measured by amyloid PET and MRI. Psychiatry Clin Neurosci. 2020 May;74(5):303-310.

69. Deckersbach T, Miller KK, Klibanski A, Fischman A, Dougherty DD, Blais MA, Herzog DB, Rauch SL. Regional cerebral brain metabolism correlates of neuroticism and extraversion. Depress Anxiety. 2006;23(3):133-8.

70. Caselli RJ, Langlais BT, Dueck AC, Henslin BR, Johnson TA, Woodruff BK, Hoffman-Snyder C, Locke DEC. Personality Changes During the Transition from Cognitive Health to Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. 2018 Apr;66(4):671-678.
71. Sadeq NA, Molinari V. Personality and its Relationship to Depression and Cognition in Older Adults: Implications for Practice. Clin Gerontol. 2018 Oct-Dec;41(5):385-398.
72. Torrente F, Pose M, Gleichgerrcht E, Torralva T, López P, Cetkovich-Bakmas M, Manes F. Personality changes in dementia: are they disease specific and universal? Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014 Jul-Sep;28(3):261-8.
73. Mulders P, Llera A, Tendolkar I, van Eijndhoven P, Beckmann C. Personality Profiles Are Associated with Functional Brain Networks Related to Cognition and Emotion. Sci Rep. 2018 Sep 17;8(1):13874.
74. Kretzschmar A, Spengler M, Schubert AL, Steinmayr R, Ziegler M. The Relation of Personality and Intelligence-What Can the Brunswik Symmetry Principle Tell Us? J Intell. 2018 Jul 3;6(3):30.
75. Dar-Nimrod I, Chapman BP, Franks P, Robbins J, Porsteinsson A, Mapstone M, Duberstein PR. Personality factors moderate the associations between apolipoprotein genotype and cognitive function as well as late onset Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2012 Dec;20(12):1026-35.
76. Terracciano A, Sutin AR. Personality and Alzheimer's disease: An integrative review. Personal Disord. 2019 Jan;10(1):4-12.
77. Tautvydaitė D, Kukreja D, Antonietti JP, Henry H, von Gunten A, Popp J. Interaction between personality traits and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology modulates cognitive performance. Alzheimers Res Ther. 2017 Feb 2;9(1):6.
78. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Henslin BR, Johnson TA, Woodruff BK, Hoffman-Snyder C, Geda YE. Impact of Personality on Cognitive Aging: A Prospective Cohort Study. J Int Neuropsychol Soc. 2016 Aug;22(7):765-76.
79. Terracciano A, Stephan Y, Luchetti M, Sutin AR. Cognitive Impairment, Dementia, and Personality Stability Among Older Adults. Assessment. 2018 Apr;25(3):336-347.

80. Curtis RG, Windsor TD, Soubelet A. The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults - a review. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2015;22(1):42-71.

81. Sutin AR, Terracciano A, Kitner-Triolo MH, Uda M, Schlessinger D, Zonderman AB. Personality traits prospectively predict verbal fluency in a lifespan sample. Psychol Aging. 2011 Dec;26(4):994-9.

82. DeYoung CG, Quilty LC, Peterson JB, Gray JR. Openness to experience, intellect, and cognitive ability. J Pers Assess. 2014;96(1):46-52.

83. Maldonato NM, Sperandeo R, Dell'Orco S, Cozzolino P, Fusco ML, Iorio VS, Albesi D, Marone P, Nascivera N, Cipresso P. The Relationship Between Personality and Neurocognition Among the American Elderly: An Epidemiologic Study. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2017 Nov 28; 13:233-245.

84. Stephan Y, Sutin AR, Canada B, Terracciano A. Personality and Motoric Cognitive Risk Syndrome. J Am Geriatr Soc. 2020 Apr;68(4):803-808. doi: 10.1111/jgs.16282. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31880326; PMCID: PMC7156302.

85. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. Ageing Res Rev. 2016 Sep; 30:73-84.

86. Porto FHG, Coutinho AM, de Souza Duran FL, de Sá Pinto AL, Gualano B, Buchpiguel CA, Busatto G, Nitrini R, Brucki SMD. Aerobic training modulates salience network and default mode network metabolism in subjects with mild cognitive impairment. Neuroimage Clin. 2018 May 4; 19:616-624.

87. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. ^{18}F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 28;1(1):CD010632.

88. Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Vogt, B., Frisch, S., Barthel, H., Becker, G., Möller, H. E., Villringer, A., Sabri, O., & Schroeter, M. L. (2010). Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *NeuroImage*, *49*(2), 1490–1495. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.017

89. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1997 Jul;42(1):85-94.

90. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Aug;30(8):1104-13.

91. Krell-Roesch J, Syrjanen JA, Vassilaki M, Lowe VJ, Vemuri P, Mielke MM, Machulda MM, Stokin GB, Christianson TJ, Kremers WK, Jack CR Jr, Knopman DS, Petersen RC, Geda YE. Brain Regional Glucose Metabolism, Neuropsychiatric Symptoms, and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: The Mayo Clinic Study of Aging. Am J Geriatr Psychiatry. 2021 Feb;29(2):179-191.

92. Youn T, Lyoo IK, Kim JK, Park HJ, Ha KS, Lee DS, Abrams KY, Lee MC, Kwon JS. Relationship between personality trait and regional cerebral glucose metabolism assessed with positron emission tomography. Biol Psychol. 2002 Sep;60(2-3):109-20. doi: 10.1016/s0301-0511(02)00047-9. PMID: 12270587.

93. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98.

94. Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP, Carthery-Goulart MT, Otero C, Prandini JC. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. Dement Neuropsychol. 2007 Jan-Mar;1(1):32-36.

95. Botega, Neury J. et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Revista de Saúde Pública [online]. 1995, v. 29, n. 5 [Acessado 6 Julho 2021] , pp. 359-363. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>. Epub 29 Ago 2003. ISSN 1518-8787.

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

97. Nascimento, Elizabeth do e Figueiredo, Vera Lúcia Marques deWISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. Psicologia: Reflexão e Crítica [online]. 2002, v. 15, n. 3 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 603-612. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S0102-79722002000300014>. Epub 18 Jul 2003. ISSN 1678-7153.

98. Oliveira Margareth, Rigoni Maisa, Andretta Ilana, Moraes João Feliz. Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. Aval. psicol. [Internet]. 2004 Jun [citado 2021 Jul 06] ; 3(1): 33-38. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712004000100004&lng=pt.

99. Hamdan, Amer C. and Hamdan, Eli Mara L. R. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. Psychology & Neuroscience [online]. 2009, v. 2, n. 2 [Accessed 6 July 2021], pp. 199-203. Available from: <https://doi.org/10.3922/j.psns.2009.2.012>. Epub 17 Jan 2011. ISSN 1983-3288.

100. Brandelero, V., & Marco de Toni, P. ESTUDO DE VALIDADE DO TESTE STROOP DE CORES E PALAVRAS PARA CONTROLE INIBITÓRIO. *Psicologia Argumento, 2017;33*(80).

101. . Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. Braz J Med Biol Res. 2004 Dec;37(12):1771-7.

102. Radanovic M, Diniz BS, Mirandez RM, Novaretti TM, Flacks MK, Yassuda MS, Forlenza OV. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. Int Psychogeriatr. 2009 Dec;21(6):1081-7.

103. Jeffrey Powel.Wechsler memory scale-revised: David A. Wechsler. New York: The Psychological Corporation. Harcourt Brace Jovanovich, Inc, 1987. 150 pp.,Archives of Clinical Neuropsychology, Volume 3, Issue 4,1988,*Pages 397*-403,*ISSN 0887*-6177.

104. Martins, Marjorie R. et al. Versões Alternativas do Subteste Memória Lógica da WMS-R: Análise de Desempenho de uma Amostra Saudável da Cidade de São Paulo. Psicologia: Reflexão e Crítica [online]. 2015, v. 28, n. 3 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 444-453. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528303>. ISSN 1678-7153.

105. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Braz J Psychiatry. 2007 Dec;29(4):324-9.

106. Mansur LL, Radanovic M, Araújo Gde C, Taquemori LY, Greco LL. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo [Boston Naming Test: performance of Brazilian population from São Paulo]. Pro Fono. 2006 Jan-Apr;18(1):13-20. Portuguese.

107. Amorim, PatríciaMini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. Brazilian Journal of Psychiatry [online]. 2000, v. 22, n. 3 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 106-115. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>. Epub 18 Out 2000. ISSN 1809-452X.

108. Hauck Filho, Nelson et al. Evidências de validade de marcadores reduzidos para a avaliação da personalidade no modelo dos cinco grandes fatores. Psicologia: Teoria e Pesquisa [online]. 2012, v. 28, n. 4 [Acessado 6 Julho 2021], pp. 417-423. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722012000400007>. Epub 10 Jan 2013. ISSN 1806-3446.

109. Coutinho AM, Porto FH, Duran FL, Prando S, Ono CR, Feitosa EA, Spíndola L, de Oliveira MO, do Vale PH, Gomes HR, Nitrini R, Brucki SM, Buchpiguel CA. Brain metabolism and cerebrospinal fluid biomarkers profile of non-amnestic mild cognitive impairment in comparison to amnestic mild cognitive impairment and normal older subjects. Alzheimers Res Ther. 2015 Sep 15;7(1):58.

110. Herholz K. Use of FDG PET as an imaging biomarker in clinical trials of Alzheimer's disease. Biomark Med. 2012 Aug;6(4):431-9.

111. Kalligerou F, Ntanasi E, Voskou P, Velonakis G, Karavasilis E, Mamalaki E, Kyrozis A, Sigala E, Economou NT, Patas K, Yannakoulia M, Scarmeas N. Aiginition Longitudinal Biomarker Investigation Of Neurodegeneration (ALBION): study design, cohort description, and preliminary data. Postgrad Med. 2019 Sep;131(7):501-508.

112. Hussin NM, Shahar S, Yahya HM, Din NC, Singh DKA, Omar MA. Incidence and predictors of mild cognitive impairment (MCI) within a multi-ethnic Asian populace: a community-based longitudinal study. BMC Public Health. 2019 Aug 22;19(1):1159.

113. Heizhati M, Wang L, Li N, Li M, Pan F, Yang Z, Wang Z, Abudereyimu R. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in hypertensive population: a cross-sectional study in less developed northwest China. Medicine (Baltimore). 2020 May;99(19): e19891.

114. Ayers E, Gulley E, Verghese J. The Effect of Personality Traits on Risk of Incident Pre-dementia Syndromes. J Am Geriatr Soc. 2020 Jul;68(7):1554-1559.

115. Ellendt S, Voβ B, Kohn N, Wagels L, Goerlich KS, Drexler E, Schneider F, Habel U. Predicting Stability of Mild Cognitive Impairment (MCI): Findings of a Community Based Sample. Curr Alzheimer Res. 2017;14(6):608-619.

116. Hill NL, Kolanowski AM, Fick D, Chinchilli VM, Jablonski RA. Personality as a moderator of cognitive stimulation in older adults at high risk for cognitive decline. Res Gerontol Nurs. 2014 Jul-Aug;7(4):159-70.

117. Nishita Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Personality and global cognitive decline in Japanese community-dwelling elderly people: A 10-year longitudinal study. J Psychosom Res. 2016 Dec; 91:20-25.

118. Weinstein G, Elran Barak R, Schnaider Beeri M, Ravona-Springer R. Personality traits and cognitive function in old-adults with type-2 diabetes. Aging Ment Health. 2019 Oct;23(10):1317-1325.

119. Marr C, Vaportzis E, Dewar M, Gow AJ. Investigating associations between personality and the efficacy of interventions for cognitive ageing: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Mar-Apr; 87:103992.

120. Sharp ES, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Cognitive engagement and cognitive aging: is openness protective? Psychol Aging. 2010 Mar;25(1):60-73.

121. Berger-Sieczkowski E, Gruber B, Stögmann E, Lehrner J. Differences regarding the five-factor personality model in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. Neuropsychiatr. 2019 Mar;33(1):35-45.

122. Baek Y, Martin P, Siegler IC, Davey A, Poon LW. Personality Traits and Successful Aging: Findings From the Georgia Centenarian Study. Int J Aging Hum Dev. 2016 Sep;83(3):207-27.

123. Wyman-Chick KA, O'Keefe LR, Weintraub D, Armstrong MJ, Rosenbloom M, Martin PK, Barclay TR, Barrett MJ. Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Evolution of Symptoms and Predictors of Dementia Onset. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2021 Jun 11:8919887211023586.

124. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2015 Apr;172(4):323-34.

125. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin

LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446.

126. Ramakers IH, Honings ST, Ponds RW, Aalten P, Sebastian K, Verhey FR, Visser PJ. The Effect of Psychological Distress and Personality Traits on Cognitive Performances and the Risk of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2015;46(3):805-12.

127. Santabárbara J, Lipnicki DM, Villagrasa B, Lobo E, Lopez-Anton R. Anxiety and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Maturitas. 2019 Jan; 119:14-20.

128. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Oct;24(10):823-42.

129. Liew TM. Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. Alzheimers Res Ther. 2020 Sep 11;12(1):107.

130. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(2):115-26.

131. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology. 2007 May 8;68(19):1596-602.

132. Chen C, Hu Z, Jiang Z, Zhou F. Prevalence of anxiety in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2018 Aug 15; 236:211-221.

133. Wagner J, Ram N, Smith J, Gerstorf D. Personality trait development at the end of life: Antecedents and correlates of mean-level trajectories. J Pers Soc Psychol. 2016 Sep;111(3):411-29.

134. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneap Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18.

135. Au B, Dale-McGrath S, Tierney MC. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017 May; 35:176-199.

136. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. Clin Geriatr Med. 2017 Aug;33(3):325-337.
137. Rozzini L, Conti MZ, Riva M, Ceraso A, Caratozzolo S, Zanetti M, Padovani A. Non-amnestic mild cognitive impairment and sleep complaints: a bidirectional relationship? Aging Clin Exp Res. 2018 Jun;30(6):661-668.
138. Lesuis SL, Hoeijmakers L, Korosi A, de Rooij SR, Swaab DF, Kessels HW, Lucassen PJ, Krugers HJ. Vulnerability and resilience to Alzheimer's disease: early life conditions modulate neuropathology and determine cognitive reserve. Alzheimers Res Ther. 2018 Sep 19;10(1):95.
139. Stern Y, Barulli D. Cognitive reserve. Handb Clin Neurol. 2019; 167:181-190.
140. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Jan 9;19(1):1.
141. Matthews G. Cognitive-Adaptive Trait Theory: A Shift in Perspective on Personality. J Pers. 2018 Feb;86(1):69-82.
142. Stankov L. Low Correlations between Intelligence and Big Five Personality Traits: Need to Broaden the Domain of Personality. J Intell. 2018 May 1;6(2):26.
143. Paul T. Costa, Robert R. McCrae, Four ways five factors are basic, Personality and Individual Differences, Volume 13, Issue 6, 1992, Pages 653-665, ISSN 0191-8869, (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019188699290236I)
144. Terracciano A, Iacono D, O'Brien RJ, Troncoso JC, An Y, Sutin AR, Ferrucci L, Zonderman AB, Resnick SM. Personality and resilience to Alzheimer's disease neuropathology: a prospective autopsy study. Neurobiol Aging. 2013 Apr;34(4):1045-50.
145. Davis M, O Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, Simpson K. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. Curr Alzheimer Res. 2018;15(8):777-788.
146. Köhler CA, Magalhaes TF, Oliveira JM, Alves GS, Knochel C, Oertel-Knöchel V, Pantel J, Carvalho AF. Neuropsychiatric Disturbances in Mild Cognitive Impairment (MCI): A Systematic Review of Population-Based Studies. Curr Alzheimer Res. 2016;13(10):1066-82.
147. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. J Neurol Sci. 2016 Oct 15; 369:57-62.

148. Moretti F, De Ronchi D, Palmer K, Forlani C, Morini V, Ferrari B, Dalmonte E, Atti AR. Prevalence and characteristics of mild cognitive impairment in the general population. Data from an Italian population-based study: The Faenza Project. Aging Ment Health. 2013;17(3):267-75.
149. Díaz-Mardomingo MDC, García-Herranz S, Rodríguez-Fernández R, Venero C, Peraita H. Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): One or Multiple Syndromes? Brain Sci. 2017 Sep 1;7(9):111.
150. Mazzeo S, Padiglioni S, Bagnoli S, Bracco L, Nacmias B, Sorbi S, Bessi V. The dual role of cognitive reserve in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a 7-year follow-up study. J Neurol. 2019 Feb;266(2):487-497.
151. Liew TM. Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. Alzheimers Res Ther. 2019 Aug 9;11(1):70.
152. Terracciano A, Stephan Y, Luchetti M, Albanese E, Sutin AR. Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. J Psychiatr Res. 2017 Jun; 89:22-27.
153. Low LF, Harrison F, Lackersteen SM. Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2013 Aug;21(8):713-28.
154. Terracciano A, Löckenhoff CE, Zonderman AB, Ferrucci L, Costa PT Jr. Personality predictors of longevity: activity, emotional stability, and conscientiousness. Psychosom Med. 2008 Jul;70(6):621-7.
155. Chapman BP, Benedict RH, Lin F, Roy S, Federoff HJ, Mapstone M. Personality and Performance in Specific Neurocognitive Domains Among Older Persons. Am J Geriatr Psychiatry. 2017 Aug;25(8):900-908.
156. Passamonti L, Terracciano A, Riccelli R, Donzuso G, Cerasa A, Vaccaro M, Novellino F, Fera F, Quattrone A. Increased functional connectivity within mesocortical networks in open people. Neuroimage. 2015 Jan 1; 104:301-9.
157. Wagner J, Ram N, Smith J, Gerstorf D. Personality trait development at the end of life: Antecedents and correlates of mean-level trajectories. J Pers Soc Psychol. 2016 Sep;111(3):411-29.
158. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2009 Mar;33(3):279-96.

159. Toschi N, Passamonti L. Intra-cortical myelin mediates personality differences. J Pers. 2019 Aug;87(4):889-902.
160. Beaty RE, Chen Q, Christensen AP, Qiu J, Silvia PJ, Schacter DL. Brain networks of the imaginative mind: Dynamic functional connectivity of default and cognitive control networks relates to openness to experience. Hum Brain Mapp. 2018 Feb;39(2):811-821.
161. Ouchi Y, Kikuchi M. A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging. Rev Neurosci. 2012 Feb 28;23(3):263-8.
162. Boot N, Baas M, van Gaal S, Cools R, De Dreu CKW. Creative cognition and dopaminergic modulation of fronto-striatal networks: Integrative review and research agenda. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Jul; 78:13-23.
163. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ, Liogier-Weyback L, Hwang S, Lapidus KA. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. Yale J Biol Med. 2016 Mar 24;89(1):49-57.
164. Käckenmester W, Bott A, Wacker J. Openness to experience predicts dopamine effects on divergent thinking. Personal Neurosci. 2019 Jul 26;2: e3.
165. Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, Terracciano A. Five-factor model personality traits and cognitive function in five domains in older adulthood. BMC Geriatr. 2019 Dec 5;19(1):343.
166. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. Ann Neurol. 2008 Apr;63(4):494-506.
167. Shimada H, Doi T, Lee S, Makizako H. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. Alzheimers Res Ther. 2019 Mar 13;11(1):24.
168. Parra MA, Baez S, Sedeño L, Gonzalez Campo C, Santamaría-García H, Aprahamian I, Bertolucci PH, Bustin J, Camargos Bicalho MA, Cano-Gutierrez C, Caramelli P, Chaves MLF, Cogram P, Beber BC, Court FA, de Souza LC, Custodio N, Damian A, de la Cruz M, Diehl Rodriguez R, Brucki SMD, Fajersztajn L, Farías GA, De Felice FG, Ferrari R, de Oliveira FF, Ferreira ST, Ferretti C, Figueredo Balthazar ML, Ferreira Frota NA, Fuentes P, García AM, Garcia PJ, de Gobbi Porto FH, Duque Peñailillo L, Engler HW, Maier I, Mata IF, Gonzalez-Billault C, Lopez OL, Morelli L, Nitrini R, Quiroz YT, Guerrero Barragan A, Huepe

D, Pio FJ, Suemoto CK, Kochhann R, Kochen S, Kumfor F, Lanata S, Miller B, Mansur LL, Hosogi ML, Lillo P, Llibre Guerra J, Lira D, Lopera F, Comas A, Avila-Funes JA, Sosa AL, Ramos C, Resende EPF, Snyder HM, Tarnanas I, Yokoyama J, Llibre J, Cardona JF, Possin K, Kosik KS, Montesinos R, Moguilner S, Solis PCL, Ferretti-Rebustini REL, Ramirez JM, Matallana D, Mbakile-Mahlanza L, Marques Ton AM, Tavares RM, Miotto EC, Muniz-Terrera G, Muñoz-Nevárez LA, Orozco D, Okada de Oliveira M, Piguet O, Pintado Caipa M, Piña Escudero SD, Schilling LP, Rodrigues Palmeira AL, Yassuda MS, Santacruz-Escudero JM, Serafim RB, Smid J, Slachevsky A, Serrano C, Soto-Añari M, Takada LT, Grinberg LT, Teixeira AL, Barbosa MT, Trépel D, Ibanez A. Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. Alzheimers Dement. 2021 Feb;17(2):295-313.

169. Nitrini R, Barbosa MT, Dozzi Brucki SM, Yassuda MS, Caramelli P. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. J Glob Health. 2020 Jun;10(1):010362.

170. Beaty RE, Kaufman SB, Benedek M, Jung RE, Kenett YN, Jauk E, Neubauer AC, Silvia PJ. Personality and complex brain networks: The role of openness to experience in default network efficiency. Hum Brain Mapp. 2016 Feb;37(2):773-9.

171. Antônio Tadeu Ribeiro de Oliveira, «Envelhecimento populacional e políticas públicas: desafios para o Brasil no século XXI», *Espaço e Economia* [Online], 8 | 2016, posto online no dia 23 setembro 2016, consultado o 13 julho 2021. URL: http://journals.openedition.org/espacoeconomia/2140;

172. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2009 Sep;22(3):181-7.

173. Teng L, Li Y, Zhao Y, Hu T, Zhang Z, Yao Z, Hu B; Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Predicting MCI progression with FDG-PET and cognitive scores: a longitudinal study. BMC Neurol. 2020 Apr 21;20(1):148.

174. Teng L, Li Y, Zhao Y, Hu T, Zhang Z, Yao Z, Hu B; Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Predicting MCI progression with FDG-PET and cognitive scores: a longitudinal study. BMC Neurol. 2020 Apr 21;20(1):148.

175. Torosyan N, Mason K, Dahlbom M, Silverman DHS; Alzheimer'sDisease Neuroimaging Initiative. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in

predicting rates of future cognitive and functional decline. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1355-1363.

176. Aschwanden D, Strickhouser JE, Luchetti M, Stephan Y, Sutin AR, Terracciano A. Is personality associated with dementia risk? A meta-analytic investigation. Ageing Res Rev. 2021 May; 67:101269.

177. Laajaj R, Macours K, Pinzon Hernandez DA, Arias O, Gosling SD, Potter J, Rubio-Codina M, Vakis R. Challenges to capture the big five personality traits in non-WEIRD populations. Sci Adv. 2019 Jul 10;5(7): eaaw5226.

178. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):207-16.